THÈSE

Pour obtenir le grade de

Docteur

Délivré par **l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier**

Préparée au sein de l'école doctorale Sciences Chimiques Balard ED459
Et de l'unité de recherche Institut Charles Gerhardt de Montpellier – UMR 5253

Spécialité : **Ingénierie Moléculaire**

Présentée par **Sammy DRISSI AMRAOUI**

SYNTHESE DE MOTIFS POLYDEOXYPROPIONATES PAR ADDITIONS CONJUGUEES ASYMETRIQUES ITERATIVES

Soutenue le jeudi 10 novembre devant le jury composé de

Dr. Véronique MICHELET, Directrice de Recherche CNRS, Chimie ParisTech	Rapporteur
Dr. Guillaume VINCENT, Chargé de Recherche CNRS, Université Paris Sud	Rapporteur
Pr. Michael SMIETANA, Professeur, Université de Montpellier	Examinateur
Dr. Marc MAUDUIT, Directeur de Recherche CNRS, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes	Examinateur
Pr. Hélène GERARD, Professeur, Université Pierre et Marie Curie	Examinateur
Pr. Alexandre ALEXAKIS, Professeur émérite, Université de Genève	Examinateur
Pr. Jean-Marc CAMPAGNE, Professeur, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier	Directeur de thèse
Dr. Renata MARCIA DE FIGUEIREDO, Chargé de Recherche CNRS, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier	Co-encadrante de thèse

« Je suis bien fâchée que vous ne vouliez plus rire de rien d'inconvenant,
car cela entretient la gaieté, et la gaieté entretient la santé et la vie. »

Lettre du 9 mars 1710 de la Princesse Palatine à la Duchesse de Hanovre

REMERCIEMENTS

Je remercie Dr. Véronique Michelet, Directrice de Recherche CNRS à Chimie ParisTech, ainsi que Dr. Guillaume Vincent, Chargé de Recherche CNRS à l'Université Paris Sud ainsi que Pr. Michael Smietana, Professeur à l'Université de Montpellier, pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail et d'avoir accepté de le juger.

Je souhaite également Dr. Marc Mauduit, Dr. Olivier Baslé, Dr. Christophe Crévisy, Dr. Marie Morin, Dr. Thibault Schmid ainsi que tous les autres membres de l'équipe Mauduit pour cette collaboration fructueuse et tous les bons moments partagés pendant ces trois ans et demi. J'adresse également mes remerciements à Pr. Hélène Gérard, Dr. Stéphanie Halbert et Pr. Alexandre Alexakis pour avoir apporté leur expertise et avoir amplement contribué à la bonne avancée de ce projet.

J'adresse mes remerciements à l'ensemble de membres du jury pour les discussions constructives pendant ma soutenance de thèse. Ce fut un très bon moment et j'en garderai un très bon souvenir (comme de toute la journée).

Passons maintenant à la team Campagne. Bravo à l'équipe d'avoir réussi à me supporter pendant ces trois ans, le challenge était de taille !

A mon directeur de thèse, le fameux JMC, merci d'avoir été si présent pendant ces trois années. J'ai toujours été surpris par ta créativité mais aussi par ta patience. A mon encadrante, Renata, pour ta patience et ta capacité à d'écoute, tu as toujours été une oreille attentive. Et à vous deux, merci de m'avoir appris à apprécier et à sélectionner tequilas et cachaças de qualité. Merci de m'avoir accompagné pendant ces trois ans, de m'avoir encouragé, de m'avoir supporté quand je râlais (vous avez bien compris, il faut me laisser râler, je m'arrête tout seul quand j'en ai marre). Je suis reconnaissant du savoir et des compétences transmises, et je suis surtout reconnaissant de m'avoir permis d'être autonome dans mon travail mais d'avoir toujours été présent quand j'en ai eu besoin ;

A Eric et Emmanuel, merci pour votre disponibilité, d'avoir toujours été présent pour faire partager vos connaissances et d'avoir toujours répondu à mes questions ;

Aux fadas, Mélanie, Jean-Simon, Camille. Les larmes me montent aux yeux à l'idée de parler de vous. J'ai tellement à dire. Je souhaite à tout le monde de démarrer une thèse avec des gens comme vous. Ce n'est jamais facile de : débarquer dans une nouvelle équipe, travailler des gens que l'on ne connaît pas, s'adapter à un nouvel environnement, affronter et commencer à gravir la montagne Thèse. Grâce à vous, j'ai pu passer des moments fantastiques au travail et ceci a clairement représenté le carburant dont j'ai eu besoin pour démarrer cette thèse. Jamais je n'ai autant ri tout en affrontant un travail aussi difficile. Merci pour votre patience, votre disponibilité, votre dévouement et votre sens du collectif, ô combien

essentiel pour constituer une véritable équipe. Je n'ai passé assez de mots pour vous dire à quel point je vous apprécie ;

A Pascale et Lionel. Nombre d'imbéciles n'ont pas compris qu'il fallait vous écouter, avec sincérité et honnêteté. Combien de fois ai-je pu compter sur vous ? Je suis reconnaissant pour votre disponibilité et votre patience, d'avoir été des soutiens infaillibles ;

A Yvette, la maman de tous. Nous ne ferions rien sans toi, et beaucoup l'oublient trop souvent. Je te remercie d'avoir toujours été à l'écoute et de m'avoir donné ton temps sans compter ;

Si vous comptez autant, c'est que nous avons partagé plein de bons moments au travail, mais aussi en dehors. Merci à Samantha, Louka, Camillette, Laurent, Charlène et Nathalie pour toutes les bonnes soirées passées ensemble, pour tous les repas si légers partagés ensemble. Les gâteaux de Samantha, les cannelés de Pascale et les salades de fruits de Lionel vont me manquer !

A l'ensemble de l'équipe Campagne, Pierre, Mafakher, Kim, Aurélien, Jimmy. Merci pour les moments partagés. Bonne continuation à ceux qui finissent leur thèse et bonne chance dans votre carrière future ;

Aux fadas, Julien, Rémi, Nicolas-Chaton, Mélissa, Yujia. Pour les bons moments passés, les cafés, les bières à la kfet et les vendredis soirs festifs. Merci d'avoir été toujours disponible et à l'écoute. Merci et bravo pour l'organisation des JMJC, pour le temps que vous avez consacré à l'évènement. Juju, accroche-toi, tu es dans le sprint final !

A tous les membres de l'équipe AM2N qui m'ont aidé pendant ma thèse ;

A Vincent, Claire, Aurélien et David, mes références, toujours de bon conseil. On a toujours besoin de grands sur qui se reposer. Merci pour les conseils prodigués et votre soutien ;

A Anne-Claire, Doud, Damien, Alicia, Benoît, Camille, Héloïse, Gaspard, Marie, Julien, Marie, Loïc, Ptit Flo, Marie et Matthieu, merci pour votre proximité, pour tous les moments partagés, soirées, apéros, Escape Game, randos, Trivial Pursuit, tennis, Risk, Top Chef, plages, les Canaries et j'en passe ! Je remercie Gabriel sans qui cela n'aurait pas été possible ;

Aux Basiles, tous aussi fous et intelligents les uns que les autres. Merci pour les week-ends et soirées partagés à Montpellier, Paris et ailleurs, et pour les prochaines rencontres à venir où l'on se remémorera nos fameuses années d'école (et on se moquera des autres bien entendu) ;

A Marie, Anne et Caroline, pour nos rencontres en tête à tête pour partager nos malheurs et se raconter nos vies palpitantes. Merci à chacune de vous deux pour votre temps et votre oreille attentive ;

A Elvire, ma partenaire de 3A, celle qui m'a montré qu'il fallait sortir de la chimie ;

A Racim, pour son soutien et pour m'avoir fait appris beaucoup sur moi-même, pour être celui qui a la vie la plus romanesque que je connaisse ;

A Elena, ma grande bique, ma coloc de toujours, pour ton amitié et ton affection, pour tes bons petits plats et tes célèbres tasses de thé. Soutien de toujours, mon grain de folie, ma référence littéraire et cinématographique ;

A Mathieu, merci de t'être assis à notre table au premier jour d'école. Merci d'être celui qui est le plus désagréable et celui qui se bat le plus avec moi. Et surtout « ta gueule » ;

A Axel, mon jumeau, 9 ans de rire, de fiches, de petits plats, de séries et de Motus, de Harry, de Questions pour un Champion, de Pyramide, des Chiffres et des Lettres et j'en passe. Merci pour avoir partagé avec moi l'ensemble de mes années d'étudiants, pour ton soutien mais surtout ta patience et ta robustesse. Merci pour ton amitié essentielle, nos week-ends inoubliables, les heures passées au téléphone mais surtout les quiches de Mamie Momo et de Maman (tournzou, virzou !) ;

A Tata Françoise et Tonton Philippe, d'avoir été présent à ce jour si important ;

A mes parents et mes sœurs, pour leur amour et leur soutien indéfectible.

ABREVIATIONS

Å	Ångström	HetAr	Hétéroaryle
Ac	Acétate	HSQC	Heteronuclear single quantum correlation spectroscopy
ACA	Addition conjuguée asymétrique	HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation spectroscopy
acac	Acétylacétonate	HPLC	High-resolution liquid chromatography
ADN	Acide désoxyribonucléique	Hz	Hertz
Alk	Alkyle	HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
APCI	Atmospheric-pressure chemical ionization	*i*Bu	Isobutyle
Ar	Aryle	*i*Pr	Isopropyle
ARN	Acide ribonucléique	IR	Infrarouge
aq.	aqueux	*J*	Constante de couplage
Bn	Benzyle	L	Ligand
Boc	*Tert*-butoxycarbonyle	M	Métal
Bu	Butyle	Me	Méthyle
Bz	Benzoyle	mp	Point de fusion
cat.	Catalytique	NHC	*N*-hétérocyclique
Cbz	Carboxybenzyle	NMI	*N*-méthylimidazole
CDI	*N*,*N*'-carbonyldiimidazole	NOESY	Nuclear Overhauser effect spectroscopy
COD	Cyclooctadiène	*n*Pr	*n*-propyle
conv	Conversion	Nu	Nucléophile
Cy	Cyclohexyle	Ph	Phényle
Cp	Cyclopentadiène	pH	Potentiel hydrogène
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ène	pin	Pinacol
DCM	Dichlorométhane	rac	Racémique
DFT	Density functional theory	Rdt	Rendement
DIPEA	Diispropyléthylamine	RMN	Résonance magnétique nucléaire
ent	Enantiomère	RMC	Réactions multi-composants
ee	Excès énantiomérique	t.a.	Température ambiante
ESI	Electrospray ionization	TAC	Triazacyclophane
Et	Ethyle	TBME	*Tert*-butylméthyléther
équiv.	Equivalent		
GEA	Groupement électroattracteur		

*t*Bu	*Tert*-butyle	TIPS	Triisopropylsilyle
TC	Thiophène carboxylate	TMS	Triméthylsilyle
TES	Triéthylsilyle	tol	Tolyle
Tf	Triflate	TM	Tamis Moléculaire
THF	Tétrahydrofurane	UV	Ultraviolet

CHAPITRE 1 - Les additions conjuguées asymétriques : un outil pour la synthèse de motifs polydéoxypropionates

1. Les produits naturels contenant des groupements méthylés ..... - 1 -
   a. Introduction ..... - 1 -
   b. Exemples ..... - 2 -
   c. Les motifs polydéoxypropionates ..... - 2 -
2. Création de centres méthylés stéréogènes par addition conjuguée asymétrique ..... - 4 -
   a. Le complexe métal-ligand chiral, système de choix ..... - 4 -
   b. La réaction d'addition conjuguée asymétrique catalysée par des métaux de transition ..... - 5 -
   c. Additions conjuguées asymétriques de réactifs méthylés catalysées au cuivre ..... - 7 -
      i. Réactivité des cétones cycliques ..... - 7 -
      ii. Réactivité des cétones acycliques α,β-insaturées ..... - 17 -
      iii. Réactivité des esters et lactones α,β-insaturés ..... - 21 -
      iv. Réactivité des thioesters α,β-insaturés ..... - 24 -
      v. Réactivité des α-cétoesters et α-cétoamides β,γ-insaturés ..... - 27 -
      vi. Réactivité des nitroalcènes ..... - 29 -
      vii. Réactivité de divers substrats α,β-insaturés ..... - 32 -
   d. Conclusion ..... - 37 -
3. Présentation des travaux de thèse ..... - 38 -
   a. Présentation du projet ..... - 38 -
   b. Stratégies envisagées ..... - 39 -

CHAPITRE 2 - Additions conjuguées asymétriques 1,4 sur les acylimidazoles α,β-insaturés

1. Réactivité des acylimidazoles α,β-insaturés ..... - 41 -
   a. Introduction ..... - 41 -
   b. Réaction de Friedel-Crafts ..... - 41 -
   c. Additions nucléophiles ..... - 44 -

i. Réactions de type Michael ..... - 44 -
ii. Addition conjuguée catalysée au cuivre ..... - 45 -
d. Cycloadditions ..... - 46 -
i. Réaction de Diels-Alder ..... - 46 -
ii. Cycloadditions [3+2] ..... - 46 -
iii. Cycloaddition [2+2] ..... - 47 -
e. Réactions diverses ..... - 47 -
f. Réactions biométallocatalysées ..... - 49 -
i. Catalyse à l'ADN ..... - 49 -
ii. Catalyse par d'autres enzymes ..... - 54 -
g. Conclusion ..... - 56 -
2. Travaux personnels : synthèse des substrats ..... - 56 -
a. Par réaction d'aldolisation ..... - 57 -
b. Par un processus d'addition/oxydation ..... - 57 -
c. Par un processus d'addition/élimination ..... - 58 -
d. Par réaction de Wittig ..... - 59 -
e. Par réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) ..... - 59 -
i. En une étape ..... - 59 -
ii. En deux étapes ..... - 60 -
3. La réaction d'addition conjuguée asymétrique : optimisation des conditions ..... - 62 -
a. Introduction ..... - 62 -
b. Travaux préliminaires : réactivité du substrat ..... - 62 -
c. Choix du nucléophile ..... - 63 -
d. Choix du ligand ..... - 64 -
i. Ligands binaphtylphosphines ..... - 64 -
ii. Autres ligands phosphines bidentates ..... - 65 -
iii. Ligands azotés *N*,*N* et *N*,*P* bidentates ..... - 66 -
iv. Ligands monodentates ..... - 67 -
v. Ligands diphosphinoferrocènes ..... - 67 -

vi. Ligands NHC ..... - 68 -
e. Conclusion ..... - 72 -
4. Evaluation des acylimidazoles α,β-insaturés en ACA ..... - 72 -
a. Synthèse du ligand **L72** ..... - 72 -
b. Réaction d'addition conjuguée asymétrique ..... - 73 -
c. Réactivité de différents organozincs ..... - 77 -
d. Charge catalytique et échelle de la réaction ..... - 78 -
e. Conclusion ..... - 79 -
5. Influence du noyau *N*-méthylimidazole sur la réaction ..... - 79 -
a. Aspects mécanistiques de la réaction ..... - 80 -
i. Mécanisme général proposé ..... - 80 -
ii. Application aux acylimidazoles α,β-insaturés ..... - 81 -
b. Modification du noyau *N*-méthyl imidazole ..... - 83 -
i. Préparation des substrats ..... - 83 -
ii. Réaction d'addition conjuguée ..... - 84 -
c. Conclusion et perspectives ..... - 85 -
6. Experimental section – Chapter 2 ..... - 87 -
a. General considerations ..... - 87 -
b. Preparation of substrates – first step ..... - 88 -
c. Preparation of substrates– second step ..... - 97 -
d. Preparation of substrates – single step ..... - 111 -
e. Ligand synthesis ..... - 112 -
f. Substrate screening ..... - 116 -
i. Lateral chain modification ..... - 116 -
ii. Imidazole core modification ..... - 127 -
g. Nucleophile screening ..... - 131 -

CHAPITRE 3 - Additions conjuguées asymétriques 1,4 régiosélectives sur les acylimidazoles polyinsaturés

1. Additions conjuguées asymétriques régiosélectives sur les systèmes étendus ..... - 133 -
   a. Définition d'un système étendu ..... - 133 -
   b. ACA 1,4 régiosélectives de groupements méthylés : précédents dans la littérature ..... - 134 -
      i. Substrats cycliques ..... - 134 -
      ii. Substrats acycliques ..... - 135 -
2. Additions conjuguées asymétriques sur des acylimidazoles polyinsaturés ..... - 137 -
   a. Synthèse des substrats ..... - 137 -
   b. Réaction d'addition conjuguée asymétrique ..... - 139 -
   c. Conclusion ..... - 141 -
3. Etude mécanistique sur les substrats α,β,γ,δ-insaturés ..... - 142 -
   a. Addition 1,4 et addition 1,6 : mécanismes ..... - 142 -
   b. Régiosélectivité des arylcétones α,β,γ,δ-insaturées ..... - 143 -
   c. Régiosélectivité des acylimidazoles α,β,γ,δ-insaturés ..... - 146 -
4. Conclusion ..... - 148 -
5. Experimental section – Chapter 3 ..... - 149 -
   a. Preparation of substrates – first step ..... - 149 -
   b. Preparation of substrates – second step ..... - 155 -
   c. Conjugate addition products ..... - 161 -

CHAPITRE 4 - De la transformation de la fonction acylimidazole à la synthèse de motifs polydéoxypropionates

1. Transformation de la fonction acylimidazole ..... - 167 -
   a. Introduction ..... - 167 -
   b. Transformation en aldéhyde ..... - 167 -
   c. Transformation en amine ..... - 170 -
   d. Transformation en ester et en amide de Weinreb ..... - 171 -

e. Transformation en cétone ..... - 171 -
f. Conclusion ..... - 172 -
2. Applications synthétiques ..... - 173 -
a. Synthèse d'un composé odorant de la famille des ionones ..... - 173 -
b. Synthèse de la (+)-*ar*-turmérone ..... - 174 -
c. Conclusion ..... - 176 -
3. Synthèse de motifs polydéoxypropionates ..... - 177 -
a. Introduction ..... - 177 -
b. Stratégie envisagée ..... - 179 -
c. Preuve de concept ..... - 179 -
d. Préparation de motifs diméthyles 1,3 *syn* et *anti* ..... - 180 -
e. Préparation de motifs triméthyles 1,3,5 *syn,syn* et *anti,anti* ..... - 184 -
4. Détermination de la stéréochimie relative des motifs obtenus ..... - 186 -
5. Conclusion ..... - 189 -
6. Experimental section – Chapter 4 ..... - 191 -
a. Transformation of the imidazole moiety ..... - 191 -
i. Into aldehyde ..... - 191 -
ii. Into amine ..... - 193 -
iii. Into methyl ester ..... - 195 -
iv. Into Weinreb amide ..... - 196 -
v. Into methyl ketone ..... - 197 -
a. Synthetic applications ..... - 198 -
i. Ionone-like compound ..... - 198 -
ii. *ar*-turmerone ..... - 202 -
b. Iteration ..... - 206 -
i. Iteration: proof of concept ..... - 206 -
ii. Preparation of substrates ..... - 208 -
iii. Iteration: citronellal derivatives ..... - 209 -

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

1. Bilan des travaux réalisés ..... - 221 -
   a. Rappel des objectifs ..... - 221 -
   b. Méthodologie de synthèse ..... - 221 -
      i. Additions 1,4 sur des acylimidazoles α,β-insaturés ..... - 221 -
      ii. Additions 1,4 régiosélectives sur des acylimidazoles polyinsaturés ..... - 222 -
      iv. Transformation de la fonction acylimidazole ..... - 223 -
      iii. Développement d'un processus itératif ..... - 223 -
   c. Applications synthétiques ..... - 224 -
      i. Synthèse de molécules contenant un seul méthyle stéréocontrôlé ..... - 224 -
      ii. Synthèse de motifs polydéoxypropionates ..... - 225 -
2. Perspectives envisagées ..... - 226 -
   a. Méthodologie de synthèse : additions de nucléophiles borés ..... - 226 -
   b. Application synthétique : synthèse formelle de l'acide plakinique A ..... - 228 -

ANNEXES

1. Références ..... - 231 -
2. Index des schémas ..... - 239 -
3. Index des figures ..... - 244 -
4. Index des tableaux ..... - 246 -

CHAPITRE 1 - Les additions conjuguées asymétriques : un outil pour la synthèse de motifs polydéoxypropionates

1. Les produits naturels contenant des groupements méthylés

a. Introduction

La Nature est une source remarquable de ressources. Elle est capable de produire une multitude de composés chimiques organiques et inorganiques, ayant des fonctions d'une diversité incroyable. La Nature possède également le pouvoir de créer des molécules d'une complexité remarquable. L'homme a appris et continue à apprendre à maîtriser les ressources naturelles que peut produire la planète. Il a su tirer depuis des siècles de la faune et de la flore les éléments essentiels à sa survie et son développement, en s'alimentant, se protégeant ou se soignant. Le développement de la chimie, de la pharmacie, de la médecine et de la biologie a permis de trouver ce qui peut nous soigner et comment cela peut nous soigner : la découverte et l'isolement de principes actifs nous ont mené à la création de médicaments.[1]

La découverte de ces molécules s'appuie sur l'étude d'un végétal ou d'un animal, sur l'extraction de différents composants puis sur l'isolement et à la détermination structurale d'une molécule qui sera remarquable pour ses propriétés biologiques.[2] Ces molécules seront utilisées telles quelles ou améliorées pour en faire des médicaments.[3,4]

Ces molécules actives, appelées substances naturelles dans le jargon de la chimie organique, sont devenues pour certaines des médicaments.[5,6] Parmi la multitude d'exemples, on peut citer le taxol et l'artémisinine. Isolée par Klayman,[7] cette dernière est utilisée pour le traitement contre le paludisme. Le taxol, isolé dans l'écorce de *Taxus brevifolia*,[8,9] un conifère de la façade Pacifique de l'Amérique du nord, s'est révélé être un puissant composé cytotoxique et est aujourd'hui commercialisé sous le nom de Paclitaxel® par divers laboratoires pour le traitement de très nombreux cancers (Figure 1).[10]

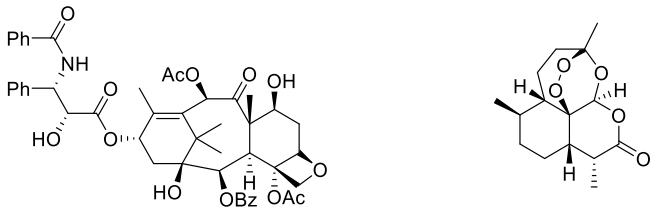
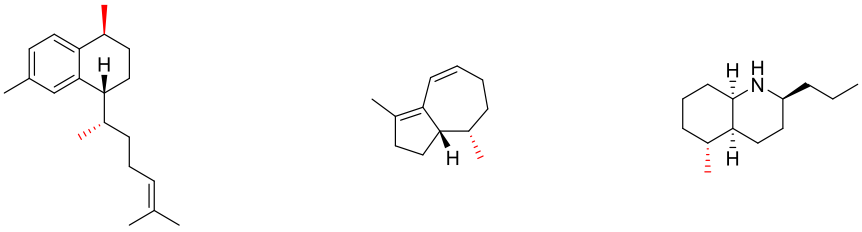


Figure 1 : Structure du taxol et de l'artémisinine

b. Exemples

De nombreuses molécules complexes sont préparées par les chimistes en réalisant la synthèse totale de produits naturels. Nous allons, dans le cadre de cette thèse, nous intéresser aux produits naturels contenant des groupements méthyles. En effet, leur occurrence dans une multitude de produits naturels fait de ces groupements des cibles d'intérêt. Toute nouvelle méthodologie de création de centres méthylés pourrait donc avoir un large champ applicatif en synthèse totale.

La présence d'un groupement méthyle (CH_3) sur un carbone sp^3 stéréogène, un des plus petits groupements d'un point de vue stérique, est remarquable dans une multitude de produits naturels. En voici trois exemples : l'érogorgiaène, la (*S*,*S*)-clavukérine A et la (–)-pumiliotoxine C (Figure 2).



érogorgiaène (*S*,*S*)-clavukérine A (–)-pumiliotoxine C

Figure 2 : Structures de trois produits naturels contenant des groupements méthyles

Ces trois molécules sont des produits naturels dont la synthèse est décrite dans la littérature. L'érogorgiaène est un composé marin issu de la gorgone *Pseudopterogorgia elisabethae*[11] et présente une activité antimicrobienne. Il a été synthétisé par le groupe de Hoveyda[12] en 2004. La (*S*,*S*)-clavukérine A est issue du corail japonais *Clavularia koellikeri*[13] et a été synthétisée par le groupe d'Alexakis.[14] Quant à la (–)-pumiliotoxine C, une neurotoxine produite par la grenouille d'Amérique centrale *Dendrobates pumilio*, sa synthèse a été effectuée par le groupe de Feringa.[15]

Toutefois, ces molécules ne possèdent qu'un ou deux groupements méthyles (sur des carbones sp^3 stéréogènes), quand de nombreux produits en possèdent un plus grand nombre.

c. Les motifs polydéoxypropionates

Certains composés présentent sous forme de motifs répétés un grand nombre de groupements méthyles. Ces structures polyméthyles 1,3,5… sont appelées motifs polydéoxypropionates. Ils sont reliés aux motifs polypropionates (ou polycétides), l'utilisation du préfixe *déoxo-* faisant référence à la substitution d'un atome d'oxygène par un hydrogène (Figure 3).

Figure 3 : Structures générales des motifs polypropionate et polydéoxypropionate

On retrouve ces composés dans un grand nombre de produits naturels, avec des propriétés biologiques diverses (Figure 4).[16]

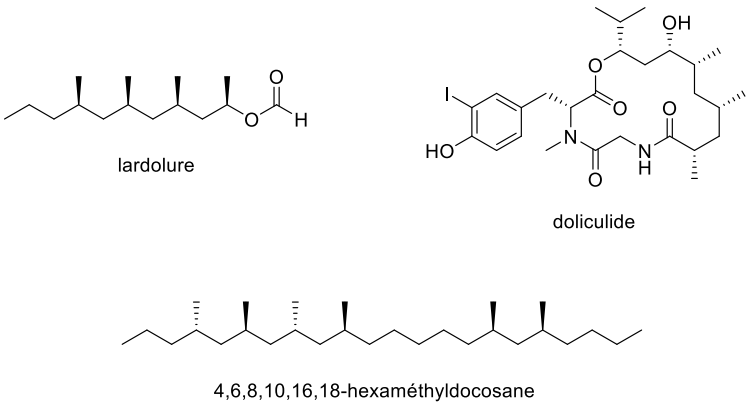


Figure 4 : Produits naturels contenant des motifs polydéoxypropionates

Par exemple, le lardolure est une phéromone que l'on trouve chez un acarien, la mite *Lardoglyphus konoi*. Cette molécule sert de signal d'alerte à cette espèce, afin de s'agréger pour mieux se défendre, on parle de phéromone d'agrégation.[17] D'autres phéromones ont été isolées chez d'autres insectes, telle la 4,6,8,10,16,18-hexaméthyldocosane. C'est une phéromone sexuelle d'*Antitrogus parvulus*, coléoptère originaire d'Australie, dont la larve est dévastatrice pour les champs de canne à sucre. Sa structure composé uniquement de carbones et d'hydrogènes a largement compliqué la détermination structurale de la molécule, notamment pour la triade *anti-anti-anti*.[18,19]

Le doliculide est un cyclodepsipeptide, peptide cyclique dont une fonction amide est remplacée par une fonction ester, issu du lièvre de mer *Dolabella auricularia*.[20] Cette molécule a été identifiée comme un potentiel anticarcinogène, grâce son pouvoir cytotoxique avéré.[21–23]

De nombreuses méthodologies ont été développées pour la synthèse de motifs polydéoxypropionates.[24,25] Parmi ces multiples méthodes, les additions conjuguées énantiosélectives semblent être une méthode de choix (cf. Chapitre 4). Nous allons donc, dans la suite de ce manuscrit, nous intéresser seulement aux cas d'additions conjuguées asymétriques (ACA) de groupements méthyles.

2. Création de centres méthylés stéréogènes par addition conjuguée asymétrique

a. Le complexe métal-ligand chiral, système de choix

Toutes ces molécules présentent les mêmes caractéristiques structurales : un groupement méthyle sur un carbone tertiaire stéréogène, en position α d'un méthylène. Un exemple de déconnexion envisageable pour ce type de structure est l'addition d'un méthyle nucléophile sur une insaturation, avec un contrôle de la régiosélectivité et de la stéréosélectivité (Schéma 1).

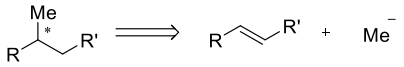


Schéma 1 : Déconnexion possible d'un centre méthylé stéréogène

Il apparaît que les accepteurs de Michael sont de bons partenaires pour ce type de réaction : le groupement électroattracteur appauvrit en électrons la position β du substrat permettant un bonne régiosélectivité de l'addition du nucléophile (Schéma 2).

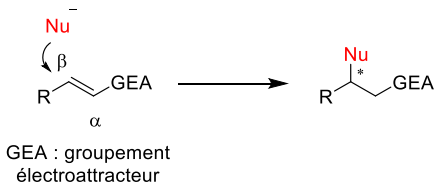


Schéma 2 : Réaction possible pour obtenir un centre méthylé stéréogène

Certains groupements électroattracteurs sont par ailleurs suffisamment électrophiles pour subir l'addition du nucléophile mis en réaction. C'est le cas des dérivés de cétones : on peut avoir alors une compétition entre addition 1,4 et addition 1,2 (Schéma 3). Il faut donc pouvoir contrôler au maximum la régiosélectivité de la réaction.

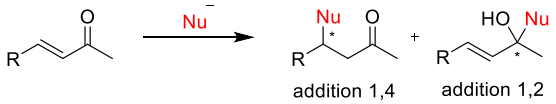


Schéma 3 : Compétition entre addition 1,4 et addition 1,2

Outre la régiosélectivité, l'un des défis est de pouvoir contrôler l'énantiosélectivité de la réaction.

Trois systèmes sont envisageables (Schéma 4) :

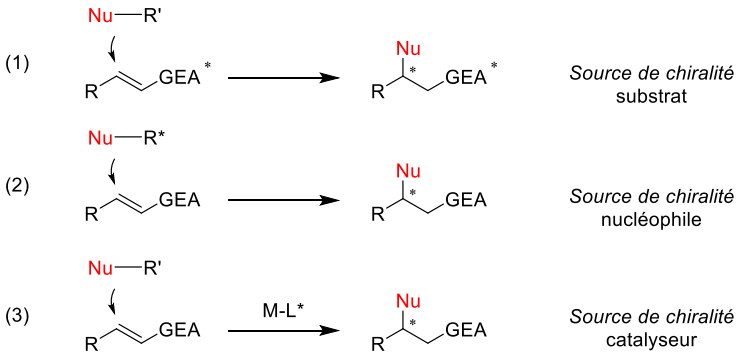


Schéma 4 : Stratégies possibles en addition conjuguée

(1) l'utilisation d'un substrat chiral (ex : ester dérivé du menthol, substrat portant une copule chirale),[26] sur lequel est effectué une addition diastéréosélective ;

(2) l'utilisation d'un nucléophile qui portera l'information stéréogénique et qui effectuera une addition énantiosélective sur un substrat prochiral (ex : cuprate chiral) ;[27]

(3) l'utilisation d'un substrat prochiral et d'un nucléophile achiral en combinaison avec un système qui sera source de chiralité (ex : complexe métal de transition-ligand chiral).

Contrairement aux systèmes (1) et (2) qui nécessitent une quantité stœchiométrique de la source de chiralité, le principal intérêt du système (3) est la possibilité d'en utiliser une quantité catalytique. Le dernier exemple est le plus intéressant dans notre cas : on parle alors d'une réaction d'addition conjuguée asymétrique (ACA).

b. La réaction d'addition conjuguée asymétrique catalysée par des métaux de transition

La réaction d'addition conjuguée est une réaction pilier de la chimie organique. C'est une méthode de choix pour la création de liaisons carbone-carbone sp^3-sp^3. Le premier exemple a été décrit dans la littérature en 1883 par Komnenos,[28] en réalisant l'addition du sel de sodium du malonate de diéthyle sur le éthylidènemalonate de diéthyle. Cette réaction a par la suite été étendue et exemplifiée par Michael[29] et Claisen.[30]

La réaction d'addition conjuguée asymétrique a connu deux progrès essentiels ayant permis son essor et sa large utilisation en synthèse organique :[31]

- L'utilisation d'un large panel de métaux de transition pouvant catalyser la réaction : cuivre, nickel, palladium, rhodium …
- L'utilisation d'une quantité catalytique de ces métaux, réduisant ainsi les coûts et l'impact environnemental de ces transformations.

Au fil des années, le cuivre s'est révélé être le métal de prédilection pour catalyser cette réaction.[32] En plus d'être abondant, il présente un coût nettement inférieur à d'autres métaux tels que le palladium ou le rhodium. De nombreuses sources de cuivre sont aujourd'hui commerciales [ex : sels d'acétate, de triflate, d'halogénure … de cuivre (I) ou (II)].

Plusieurs paramètres régissent la réaction d'ACA (Schéma 5) :

- Le substrat : un accepteur de Michael qui sera plus ou moins électrophile selon le choix du groupement électroattracteur (GEA) ;
- Le nucléophile : un organométallique dur, le plus souvent commercial ;
- Le système cuivre-ligand : d'une variété infinie, le mélange d'une source de cuivre et d'un ligand chiral donnera naissance à une espèce chirale qui sera précurseur de l'espèce catalytiquement active permettant l'addition.

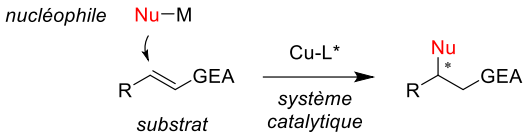


Schéma 5 : Paramètres de la réaction d'ACA catalysée au cuivre

Les nucléophiles utilisés sont très divers selon le métal ou métalloïde envisagé (Figure 5) : il est effectivement décrit des additions conjuguées asymétriques catalytiques d'organozincs par Mangeney et Alexakis en 1993,[33] d'organoaluminiums par Woodward en 1999,[34] de réactifs de Grignard par Feringa en 2004,[35] d'organosiliciés par Oestreich[36] et d'organoborés par Yun en 2008,[37] ainsi que des organozirconiums par Fletcher en 2012.[38]

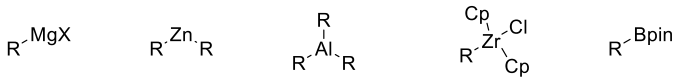


Figure 5 : Variété de composés organométalliques nucléophiles utilisés en ACA catalysées au cuivre

Concernant les réactifs méthylés, un choix plus restreint de réactifs est envisageable (Tableau 1) : l'utilisation d'halogénure de méthylmagnésium (MeMgX, X = Cl, Br, I), du diméthylzinc (Me_2Zn) ou de triméthylaluminium (Me_3Al) est possible. A cause de sa forte réactivité et à son incompatibilité avec de nombreux groupes fonctionnels, le méthylithium (MeLi) est moins souvent employé.[39] Pour des questions de prix et de réactivité, l'utilisation du diméthylzinc est moins répandue industriellement. Très récemment, le chlorure de méthylzirconocène ($Cp_2ZrMeCl$) a été mis en évidence comme un bon réactif d'addition conjuguée de groupements méthyles.[40] Il n'est cependant pas disponible commercialement.

Nucléophile	*Prix Acros*[(a)]	*Prix Sigma-Aldrich*[(b)]
MeLi	258	281
MeMgBr	120	136
Me_3Al	538	310
Me_2Zn	1715	2830

(a) Prix catalogue du fournisseur Acros®, pour 1 mol, en euros au 01/07/2016 ; (b) Prix catalogue du fournisseur Sigma-Aldrich®, pour 1 mol, en euros au 01/07/2016

Tableau 1 : Comparatif de prix de différents réactifs méthylés organométalliques

Le mécanisme de cette réaction sera abordé ultérieurement (cf. Chapitre II).

c. Additions conjuguées asymétriques de réactifs méthylés catalysées au cuivre

Tous nucléophiles confondus, plus de 4000 articles décrivent des ACA sur la cyclohexénone, réactif commercial et simple, faisant de ce substrat un modèle pour tester tout nouveau système catalytique.[41] Plusieurs revues faisant déjà l'objet d'un panorama général sur les ACA asymétriques,[41–43] nous allons nous concentrer uniquement sur les ACA de groupements méthylés (Schéma 6).

Plusieurs exemples dans la littérature décrivent l'addition de réactifs méthylés en addition conjuguée asymétrique par catalyse au cuivre. Certaines publications font l'objet de méthodologies propres aux nucléophiles méthylés tels que le diméthylzinc ou le triméthylaluminium. En revanche, d'autres méthodes ont d'abord été développées en utilisant le diéthylzinc puis l'utilisation du diméthylzinc a fait l'objet d'un ou plusieurs exemples.[41] Nombre de ces méthodologies ont été ensuite illustrées en synthèse totale.

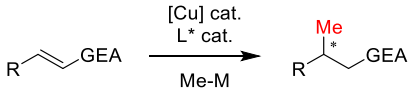


Schéma 6 : Réaction d'ACA catalysée au cuivre de nucléophiles méthylés

Une étude bibliographie va donc permettre de mettre en évidence les différentes familles de substrats employées pour réaliser cette réaction ainsi que les systèmes catalytiques ayant permis d'effectuer la réaction de manière énantiosélective.

i. Réactivité des cétones cycliques

Parmi les cétones cycliques, la cyclohexénone est en effet un substrat simple, le cycle apportant une certaine rigidité au système, limitant ainsi le nombre de conformères. La cyclohepténone et la cycloocténone possède des propriétés similaires tandis que la cyclopenténone possède une géométrie plus contrainte, rendant l'addition conjuguée plus difficile (Figure 6).[44]

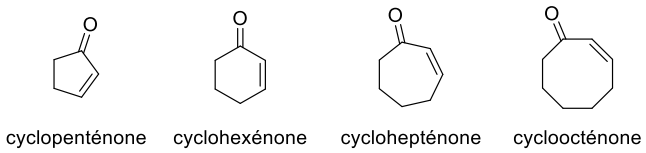


Figure 6 : Structure de différentes cétones cycliques α,β-insaturées

- Travaux pionniers

Même si le premier exemple d'induction asymétrique a été décrit par Kretchmer en 1972, montrant l'addition 1,4 de dialkylcuprates en présence de spartéine,[45] Leyendecker a publié en 1981 l'addition du bromure de méthylmagnésium médiée par des quantités stoechiométriques de cuivre et où l'induction asymétrique est assurée par le (*S*)-prolinol **L1** (Schéma 7).[46]

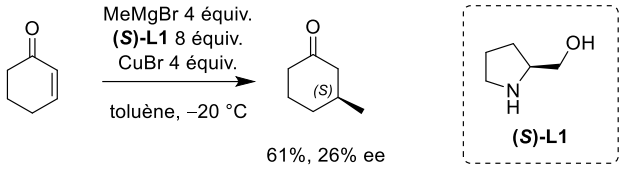


Schéma 7 : Addition conjuguée asymétrique non catalytique d'un réactif de Grignard

Les versions catalytiques en cuivre apparaîtront des années plus tard. En effet, il faut attendre 1994 pour voir le premier exemple d'addition conjuguée sur la cyclohexénone en présence d'une quantité catalytique de cuivre (10 mol%) avec un excès énantiomérique (ee) modéré de 32%.[33] A travers d'un exemple unique, Feringa sera le premier à montrer l'addition conjuguée asymétrique catalytique en cuivre d'un nucléophile méthylé, en l'occurrence le diméthylzinc, avec un excès énantiomérique supérieur à 98%. Le ligand utilisé est le phosphoramidite **L2**, ligand phosphoré monodentate, dérivé du (*S*)-2,2'-binaphtol (ou BINOL, Schéma 8).[47]

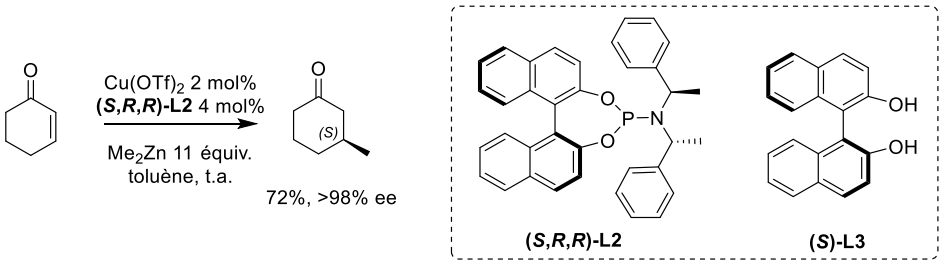


Schéma 8 : Premier exemple d'ACA catalytique en cuivre du diméthylzinc

- Addition du diméthylzinc

Les organozincs ont été largement utilisés en ACA notamment grâce à leur disponibilité commerciale, mais surtout grâce à leur forte compatibilité avec de nombreuses fonctionnalités, due à leur basicité plus faible que les réactifs de Grignard.[48] Contrairement à son homologue le diéthylzinc, le diméthylzinc connaît un faible usage dans le développement de ce type de méthodologies.[49] En effet, le diméthylzinc est décrit comme moins réactif que les autres dialkylzincs à cause de sa structure linéaire.[43]

Suite aux travaux de Feringa en 1997, Waldmann a utilisé des phosphoramidites bicycliques, dérivés du BINOL (Schéma 9). Le ligand ne permet d'avoir une aussi bonne énantiosélectivité que dans l'exemple décrit par Feringa, mais un excès énantiomérique honorable de 83% est obtenu.[50]

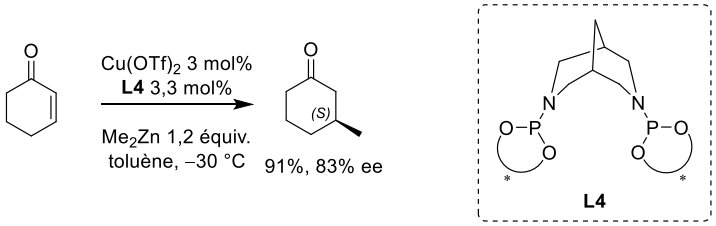


Schéma 9 : ACA décrite par Waldmann

De nouvelles classes de ligands ont alors été imaginées et décrites.

Hoveyda a proposé l'utilisation de ligands phosphines, dont la chiralité est assurée par une chaîne peptidique (*peptide-base phosphines*). Ces nouveaux ligands ont permis l'addition du diméthylzinc avec une très haute énantiosélectivité sur la cyclohexénone et la cyclohepténone (Schéma 10).[51] Des résultats similaires ont été obtenus en utilisant des pyranones.[52]

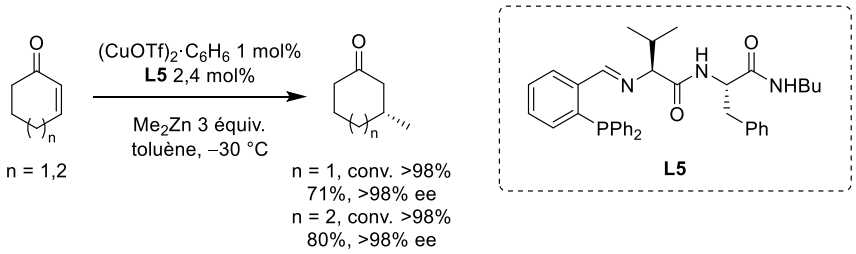


Schéma 10 : ACA du diméthylzinc en présence de ligands peptidiques

De nombreux groupes se sont intéressés à la préparation de ligands polydentates (Schéma 11). Pfaltz a proposé la combinaison d'une phosphine et d'une oxazoline, menant à un ligand bidentate *N*,*P*.[53] Hayashi a développé un nouveau ligand tridentate *N*,*N*,*P*, comportant une phosphine, une imine et une quinoline.[54] Enfin, Gou a proposé **L8**, un dérivé iodé du BINOL, et Xing un ligand dérivé du mannitol contenant deux noyaux H_8-BINOL.[55,56] L'addition du diméthylzinc sur la cyclohexénone se fait dans tous ces cas avec de très bons rendements et des excès énantiomériques bons à excellents.

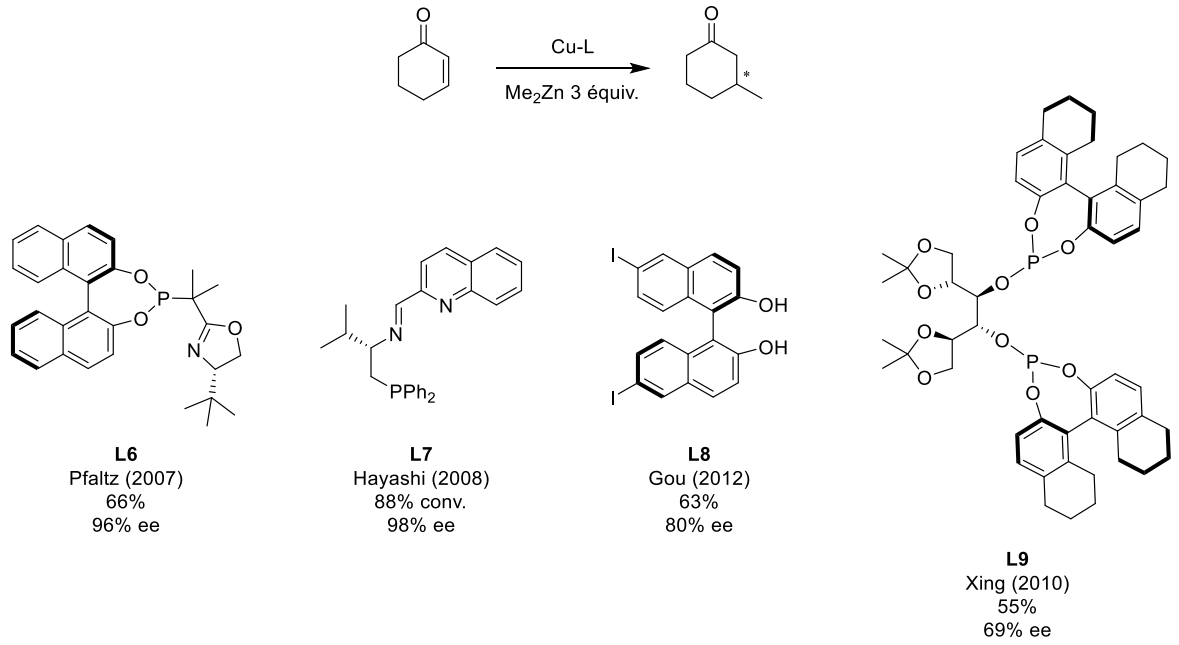


Schéma 11 : Panel de ligands utilisé en ACA du Me_2Zn sur la cyclohexénone

Finalement, une dernière famille de ligands a révolutionné cette chimie : les carbènes *N*-hétérocycliques (NHC). Les premiers composés de ce type ont été isolés en 1991 par Arduengo,[57] puis utilisés dans de très nombreuses réactions, notamment pour préparer des complexes de ruthénium catalysant des réactions de métathèse.[58] Les premiers complexes Cu-NHC ont été utilisés en ACA de nucléophiles méthylés par Woodward[59] puis notamment par Alexakis.[60]

Ces ligands se caractérisent par un fort pouvoir électrodonneur, ainsi que de posséder des propriétés stériques modulables selon les groupements portés par les azotes.

Un autre exemple d'ACA du diméthylzinc par un complexe Cu-NHC est décrit par Mauduit. Il met en avant l'utilisation de NHC bidentates, un noyau imidazolinium portant un bras alkoxy.[61–63] Le complexe utilisé **L10** est synthétisé à partir du (*S*)-valinol, apportant la fonction alcool et la chiralité au composé. La réaction modèle sur la cyclohexénone permet d'obtenir un très bon excès énantiomérique de 88% (Schéma 12).

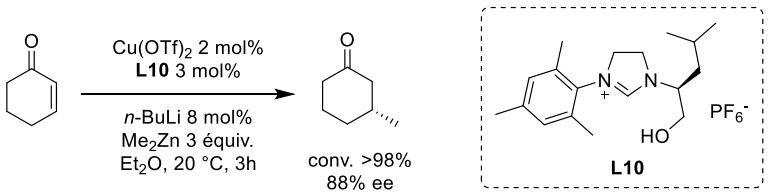


Schéma 12 : NHC utilisé en ACA du diméthylzinc sur la cyclohexénone

Le contrôle de la chiralité sur des centres quaternaires constitue un défi supplémentaire. Hoveyda a été l'un des premiers à s'y intéresser.

Il a d'abord fait réagir des cyclopenténones β,β-disubstituées. Ces énones sont activées par la présence en position α d'une fonction ester, qui rend la position β plus électrophile. En utilisant un ligand peptidique, il réalise l'addition du diméthylzinc avec un rendement de 70% et un bon excès énantiomérique de 82% (Schéma 13).[64]

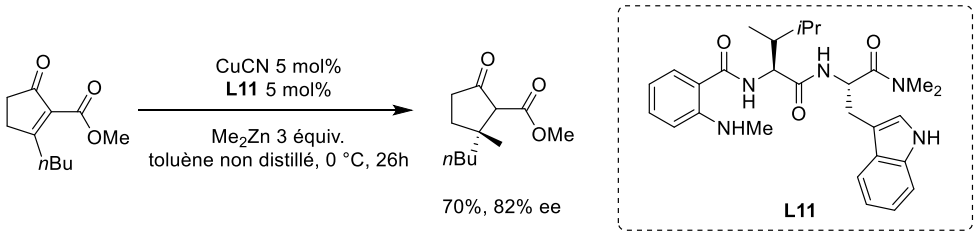


Schéma 13 : ACA sur des β-cétoesters insaturés

Il a ensuite fait réagir des γ-cétoesters dérivés de la cyclopenténone pour former des centres quaternaires. Malgré la présence de la fonction ester en β qui pourrait la rendre moins électrophile, seul un régioisomère est obtenu lors de l'addition. Il utilise pour cette réaction un complexe Cu-NHC généré *in situ* par transmétallation à partir d'un complexe Ag-NHC **L12** préalablement préparé (Schéma 14).[65]

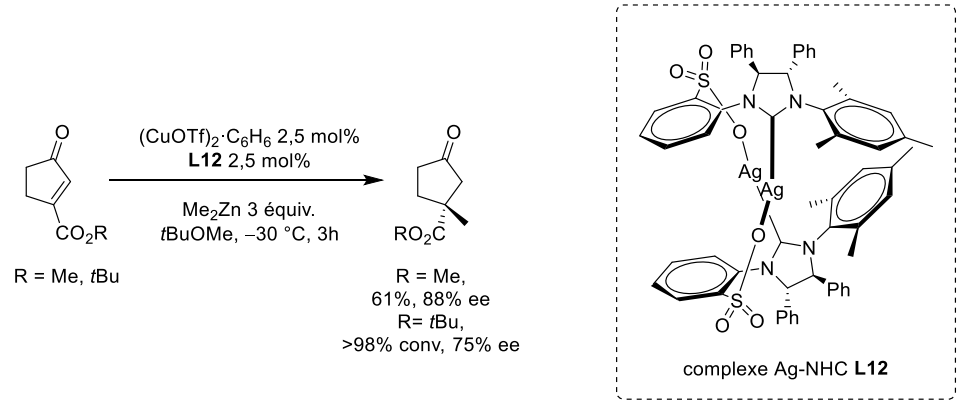


Schéma 14 : ACA sur des γ-cétoesters insaturés en présence d'un complexe Ag-NHC

A partir de ces méthodologies, de nombreux groupes ont proposé des synthèses totales de produits naturels. Ces travaux ont souvent fait état de l'utilisation de réactions séquentielles ou monotopes.

Par exemple, Alexakis a exploité cette méthodologie en utilisant le phosphoramidite **L13**. Il a ensuite utilisé cette voie en réalisant, via un processus tandem l'addition conjuguée, puis la cyclopropanation de l'énolate intermédiaire. Le produit a ensuite subi une coupure radicalaire menant à une

cyclohepténone, précurseur commun de la (*S*,*S*)-clavukérine A et de la (*R*,*S*)-isoclavukérine A (Schéma 15).[14]

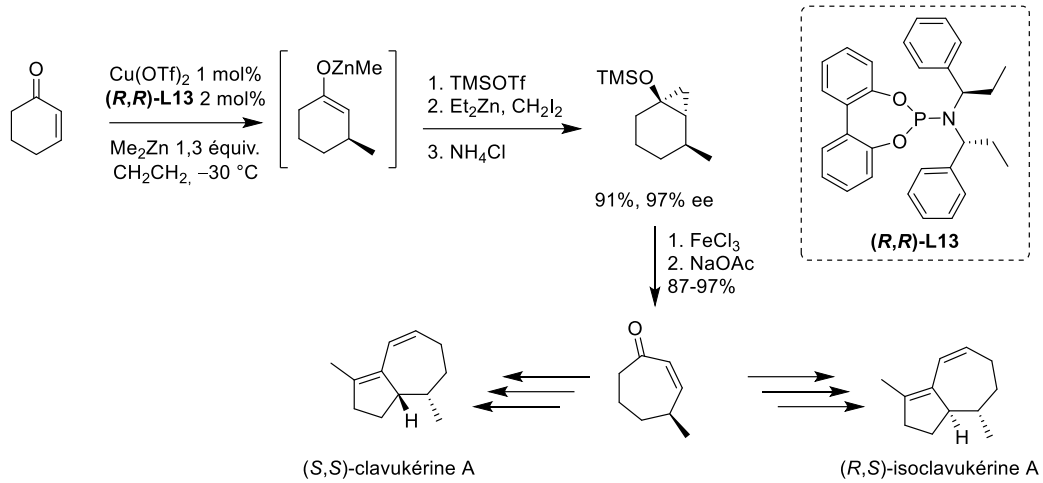


Schéma 15 : ACA et synthèse totale de la (*S*,*S*)-clavukérine A

Feringa a proposé la synthèse de la (–)-pumiliotoxine C en utilisant comme étape-clé par une réaction monotope ACA/Tsuji-Trost, en utilisant l'acétate d'allyle (Schéma 16).[15]

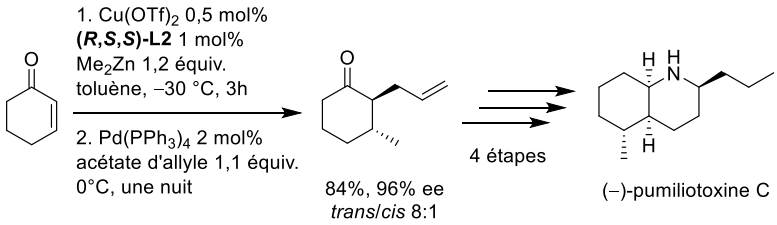


Schéma 16 : ACA et synthèse totale de la (–)-pumiliotoxine C

Le produit est obtenu avec un très bon excès énantiomérique et une bonne diastéréosélectivité en faveur du produit *trans*. Ils ont pu ensuite accéder à la cible en 4 étapes.

De nombreuses autres synthèses totales ont pu être réalisées grâce à une étape d'ACA du diméthylzinc (Figure 7). Minnaard et Feringa ont proposé la synthèse d'un triméthylcyclooctanol.[66] Ils ont également proposé la synthèse de PDIM A, un lipide présent dans l'agent pathogène responsable de la tuberculose.[67] L'étude de ce composé s'est révélée déterminante dans la compréhension du mécanisme de défense de la bactérie.[68] Ce lipide aide la bactérie à protéger son enveloppe. Plus simplement, Pfaltz a proposé la synthèse de la *(R)*-muscone, employée largement en parfumerie.[69]

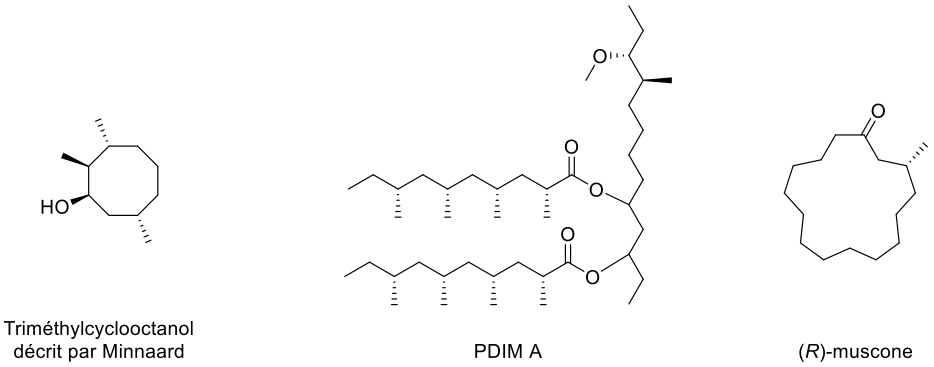


Figure 7 : Composés préparés par ACA du diméthylzinc sur des énones cycliques

- Addition du triméthylaluminium

Plusieurs méthodologies ont été développées autour du triméthylaluminium, avec l'addition sur des cétones cycliques α,β-insaturées. Ce réactif commercial, présente une plus forte réactivité que le diméthylzinc. Son principal intérêt demeure son coût : sa production a été industrialisée par Ziegler.[70] Le triméthylaluminium est le nucléophile organométallique méthylé le plus abordable en volumes industriels, et est utilisé dans une chimie très diverse.[71]

C'est Chan qui fut le premier en 2002 à proposer l'utilisation de phosphites pour réaliser l'addition conjuguée sur la cyclohexénone.[72] Le ligand offrant les meilleurs excès énantiomériques est le phosphite bidentate **L14** (Schéma 17).

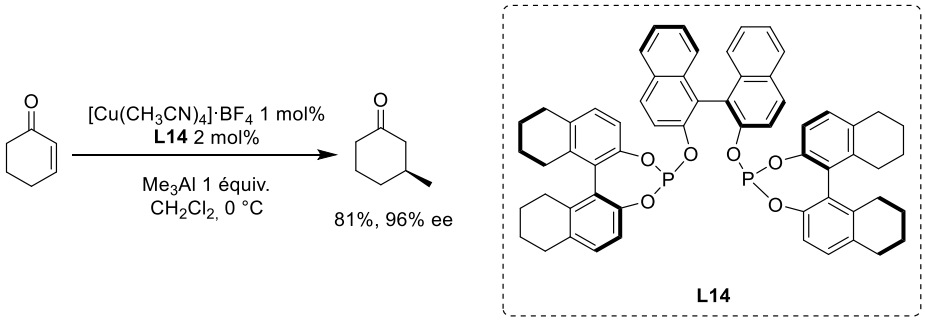


Schéma 17 : Premier exemple d'ACA du triméthylaluminium

Le produit d'addition 1,4 est obtenu avec un excellent excès énantiomérique avec ce ligand.

Les groupes de Woodward/Alexakis et Gladiali/Alexakis ont ensuite proposé l'utilisation de ligands phosphoramidites et de ligands phosphine/oxyde de phosphine.[73,74] On constate que de meilleurs excès énantiomériques sont obtenus avec les ligands phosphoramidites, atteignant 97% dans le cas de la cyclohexénone (Schéma 18).

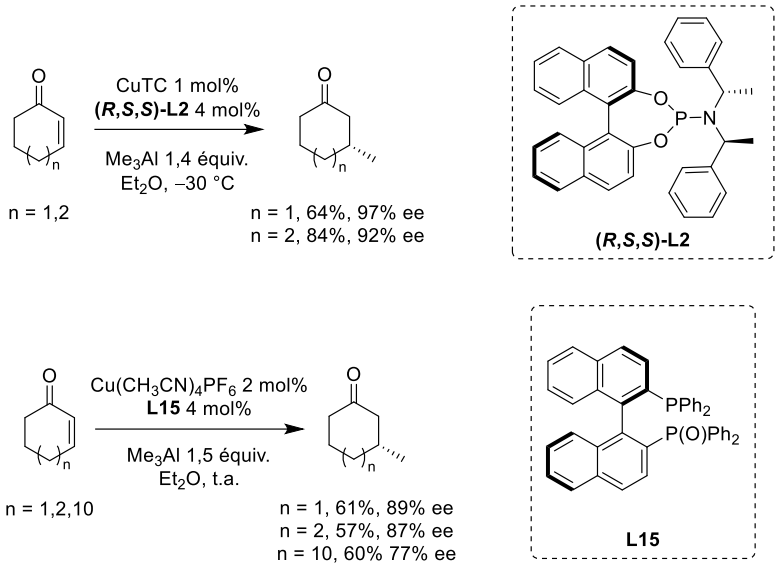


Schéma 18 : Exemples d'ACA du triméthylaluminium en présence de ligands phosphorés

Hoveyda a montré l'addition du triméthylaluminium sur des énones cycliques β,β-disubstituées. Deux exemples sont décrits par Hoveyda et permettent d'accéder aux centres quaternaires avec de bons rendements et excès énantiomériques, en utilisant le ligand **L16**, légèrement différent structurellement de **L12** (Schéma 19).

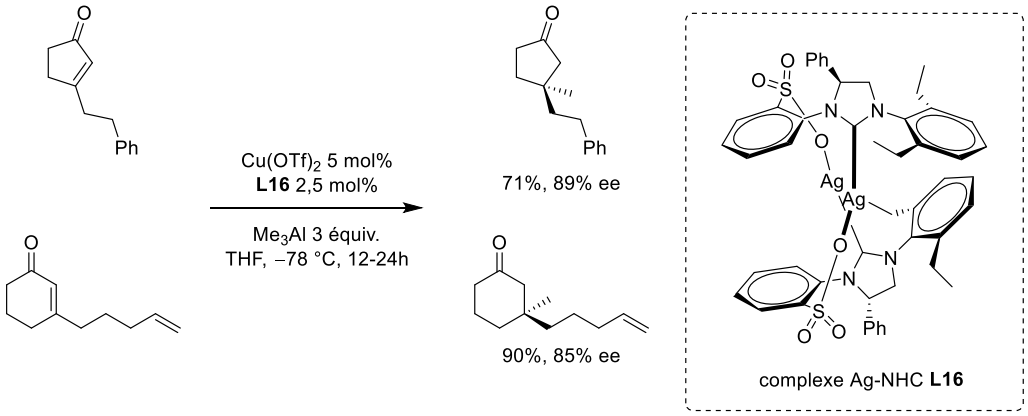


Schéma 19 : Création de centres quaternaires en ACA du Me_3Al

Le développement par Alexakis d'une nouvelle famille de ligands, les SimplePhos, a également permis l'addition du triméthylaluminium sur des énones cycliques β,β-substituées.[75] Ces ligands sont très similaires d'un point de vue structural aux phosphoramidites. Ils ont été imaginés à partir de l'observation expérimentale: en présence de triméthylaluminium dans un solvant non-coordinant tel que le dichlorométhane, il était possible d'observer une substitution de la partie diol par deux groupements méthyles, conduisant à un ligand différent et une chute de l'énantiosélectivité. En remplaçant les liaisons P-O par des liaisons P-C, l'échange ne peut plus se faire aussi aisément (Schéma 20).[76]

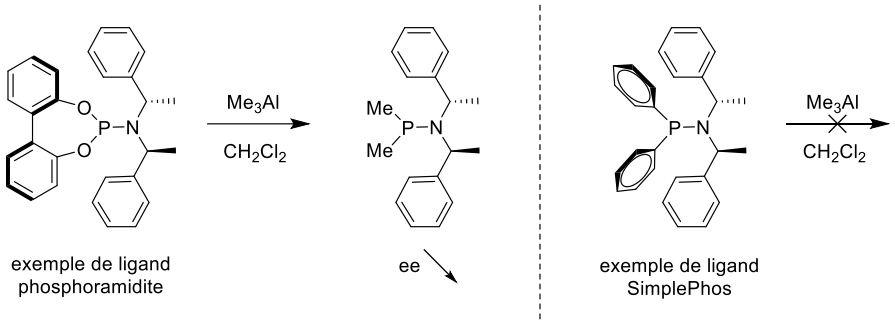


Schéma 20 : Comparaison phosphoramidites-ligands SimplePhos

Les SimplePhos ont montré leur capacité à donner de bonnes énantiosélectivités dans l'ACA du triméthylaluminium sur des énones cycliques β,β-disubstituées, en atteignant 96% ee (Schéma 21).[77]

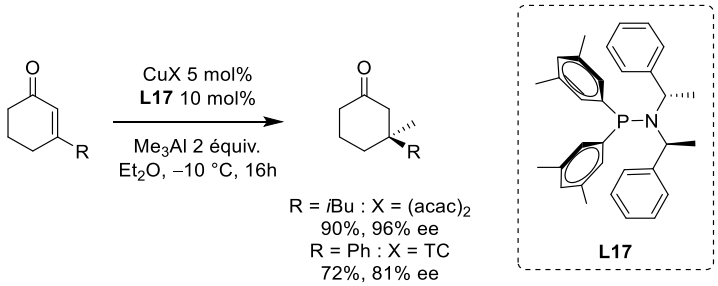


Schéma 21 : Ligands SimplePhos en ACA du triméthylaluminium

- Addition d'halogénure de méthylmagnésium

L'addition de réactifs de Grignard, et plus particulièrement d'halogénures de méthylmagnésium, est un véritable défi en ACA. Ces réactifs présentent une très forte réactivité ainsi qu'une forte basicité. Ces nucléophiles s'additionnent très facilement sur de nombreux électrophiles, et sont donc peu compatible avec diverses fonctions chimiques en ACA.[32]

Le groupe de Feringa fut pionnier dans l'association réactif de Grignard-cuivre en ACA en proposant l'utilisation de diphosphines ferrocényles.

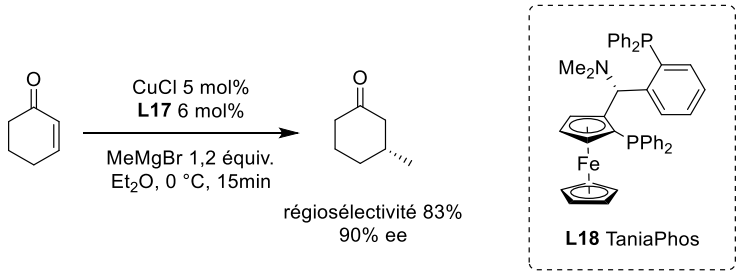


Schéma 22 : Premier exemple d'ACA de réactifs de Grignard – Ligands testés

Malgré l'obtention d'une faible quantité de produit d'addition 1,2, cette méthodologie a ouvert la porte à l'utilisation de ces réactifs en ACA. L'excès énantiomérique obtenu avec le bromure de méthylmagnésium sur la cyclohexénone est excellent, atteignant 90% (Schéma 22).

Si de nombreux exemples sont décrits sur différentes énones cycliques, seuls Mauduit et Alexakis ont décrit l'addition du bromure de méthylmagnésium, catalysée par un complexe cuivre-NHC, sur une énone cyclique β,β-disubstituée.[78]

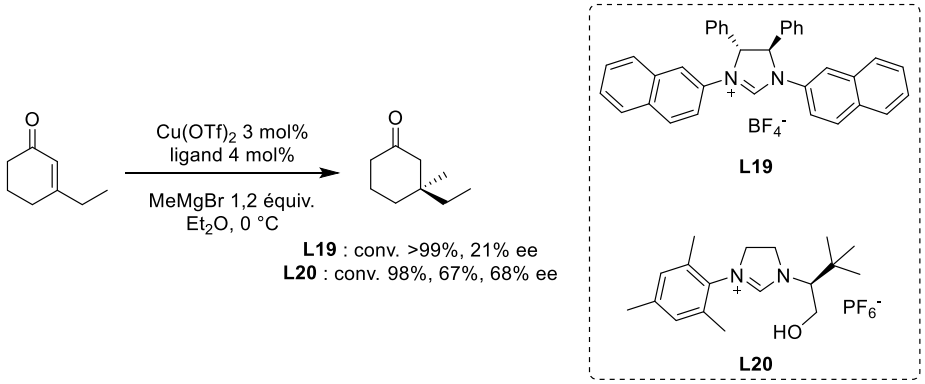


Schéma 23 : NHC en ACA de réactifs de Grignard

Contrairement à d'autres réactifs de Grignard, le bromure de méthylmagnésium ne donne avec **L19** qu'un excès énantiomérique faible, alors qu'un excès énantiomérique de 68% est obtenu avec **L20** (Schéma 23).

- Addition de $Cp_2ZrMeCl$

Fletcher a proposé l'utilisation d'un dérivé méthylé du zirconium pour effectuer des ACA catalysées au cuivre. Ce réactif, le chlorure de méthylzirconocène $Cp_2ZrMeCl$, est facilement préparé à partir du réactif de Schwartz (Schéma 24).[40] Il présente de plus, étant peu sensible, l'avantage de pouvoir être pesé à l'air libre.

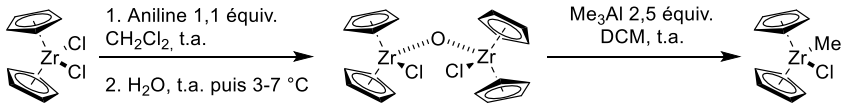


Schéma 24 : Préparation de $Cp_2ZrMeCl$

Avec ce réactif, des très bons excès énantiomériques sont obtenus avec des énones et des énones β,β-disubstituées. Même si les rendements restent variables, des conditions propres à chaque type de substrats ont dû être développées (Schéma 25).

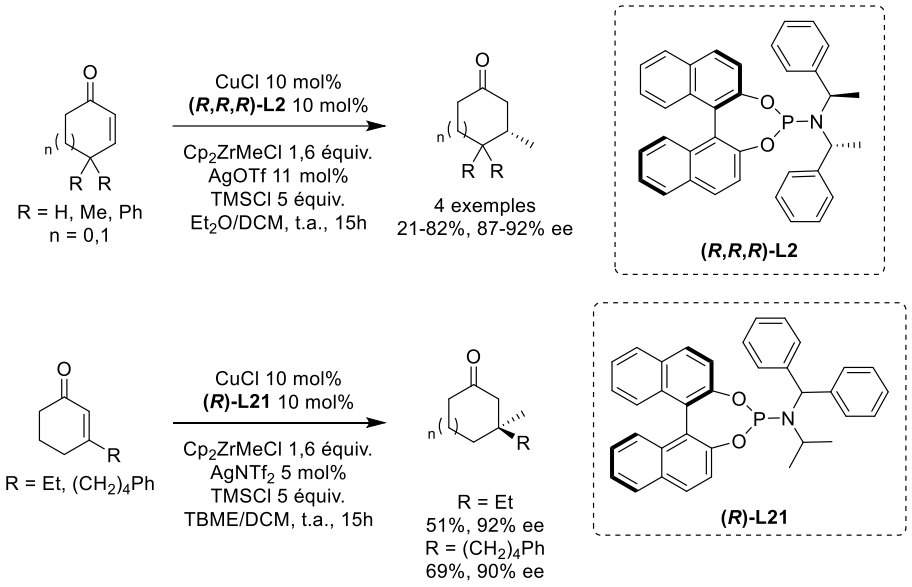


Schéma 25 : ACA du méthylzirconocène sur des énones cycliques

ii. Réactivité des cétones acycliques α,β-insaturées

Les énones acycliques n'ont été employées en ACA que plus tardivement. En effet, la structure de la molécule est moins rigide et la sélectivité peut être moins bonne à cause des changements de conformations possibles *s-cis*/*s-trans*.[42]

C'est à nouveau Feringa qui fut le premier à réaliser en 2004 des ACA de bromure de méthylmagnésium sur des méthylcétones aliphatiques et aromatiques. En présence de Cu/JosiPhos, d'excellents excès énantiomériques sont obtenus (Schéma 26).[79]

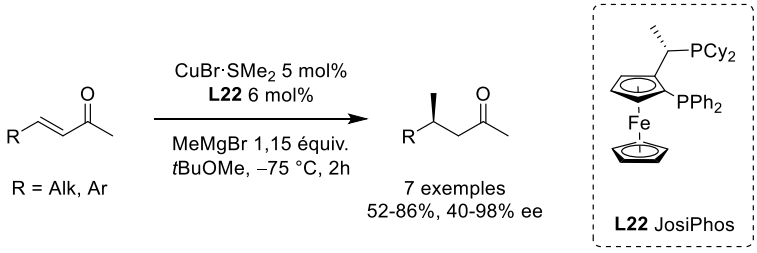


Schéma 26 : Premier exemple d'ACA catalytiques sur des énones linéaires

Il convient de noter l'excellente régiosélectivité (> 96:4) en faveur du produit d'addition 1,4 (*vs* produit d'addition 1,2) malgré l'utilisation de réactifs de Grignard très basiques.

La même année, Hoveyda a proposé la synthèse totale de l'érogorgiaène en réalisant des ACA du diméthylzinc avec les ligands peptidiques préalablement développés.[12] Il utilise cette réaction lors de la synthèse totale de ce produit (Schéma 27).

Un point fort de cette méthodologie réside en la compatibilité de ces conditions avec la présence d'halogènes aromatiques dans la molécule.

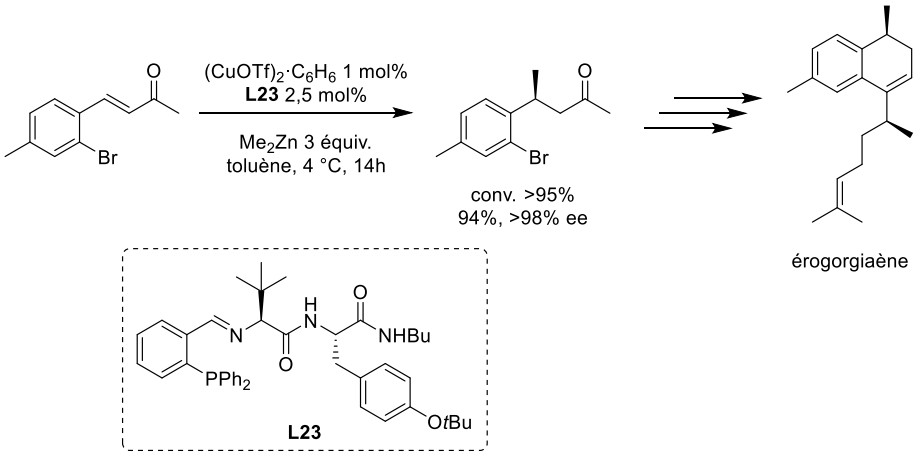


Schéma 27 : ACA et synthèse totale de l'érogorgiaène

D'excellents résultats ont été également obtenus en faisant réagir des méthylcétones α,β-insaturées β-silylées.[80] Un ligand plus simple que celui utilisé précédemment a permis d'obtenir de meilleurs excès énantiomériques (Schéma 28). L'utilisation de ces substrats originaux a permis, après ACA, diverses fonctionnalisations. De manière surprenante, l'oxydation de la fonction diméthylphénylsilane en alcool par oxydation de Tamao-Fleming n'a pas été décrite.[81]

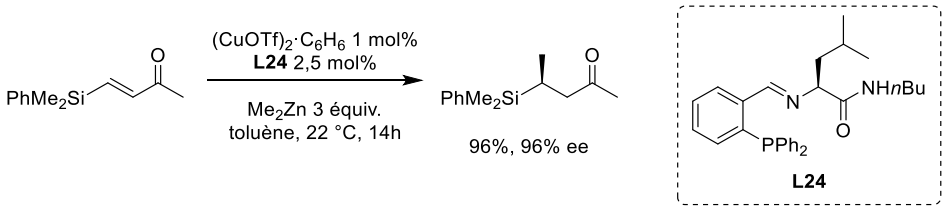


Schéma 28 : ACA sur une énone β-silylée

De nombreux autres systèmes catalytiques ont montré leur efficacité pour effectuer l'addition du diméthylzinc des méthylcétones α,β-insaturées (Schéma 29). Comme avec les énones cycliques, Alexakis et Woodward ont pu utiliser les phosphoramidites pour obtenir de bons excès énantiomériques.[73] Nakamura a proposé des ligands tridentates aminohydroxyphosphine, permettant l'addition 1,4 avec d'excellents rendements et excès énantiomériques.[82] Les dérivés de sucres ont également pu être utilisés avec succès : Woodward a proposé l'utilisation de diphosphines dérivées d'aminosucres[83] alors que Diéguez a utilisé un ligand phosphite-pyridine dérivé du glucose.[84]

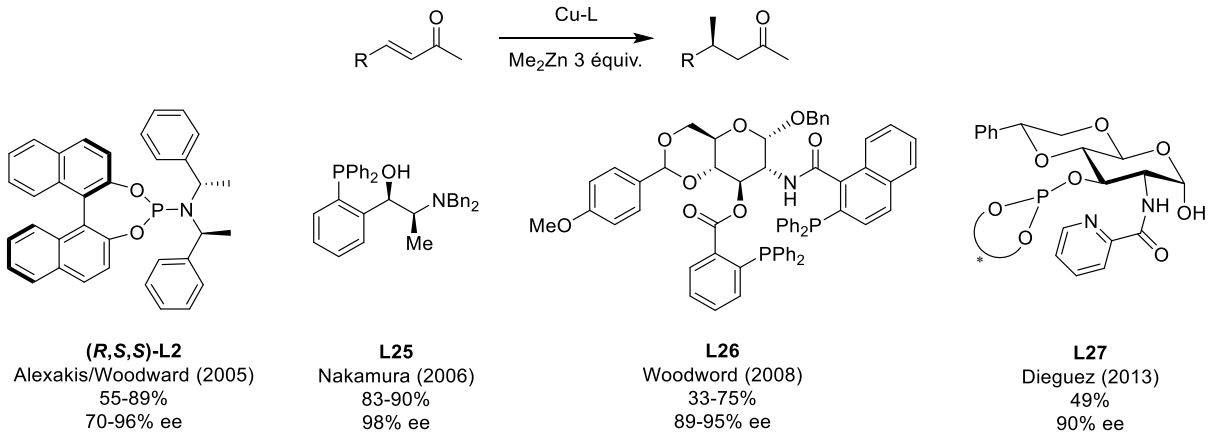


Schéma 29 : Panel de ligands testés en ACA sur les énones linéaires

De manière alternative, Shibata a décrit l'utilisation du ligand polydentate **L28** de type phosphine-BINOL, permettant la formation de complexes multinucléaires intermédiaires Cu/Zn/L. La formation de ces complexes contenant plusieurs métaux est à l'origine de meilleures performances catalytiques, en termes d'activité et de sélectivité. L'addition du diméthylzinc est réalisée sur la chalcone avec un bon rendement et une excellente énantiosélectivité (Schéma 30).[85]

En jouant sur la structure des ligands et le ratio cuivre/ligand, ils ont obtenu différents complexes présentant des solubilités variables. Lorsque la réaction est réalisée en présence de $CuBr{\cdot}SMe_2$ au lieu du $CuCl_2{\cdot}H_2O$, le complexe présentant les meilleures performances catalytiques a été analysé par spectrométrie de masse et l'analyse a montré la présence d'un complexe de masse élevée de type $[Cu(Br)_2Zn_2 + SMe_2 + H]^+$, possédant plusieurs noyaux cuivre et zinc.

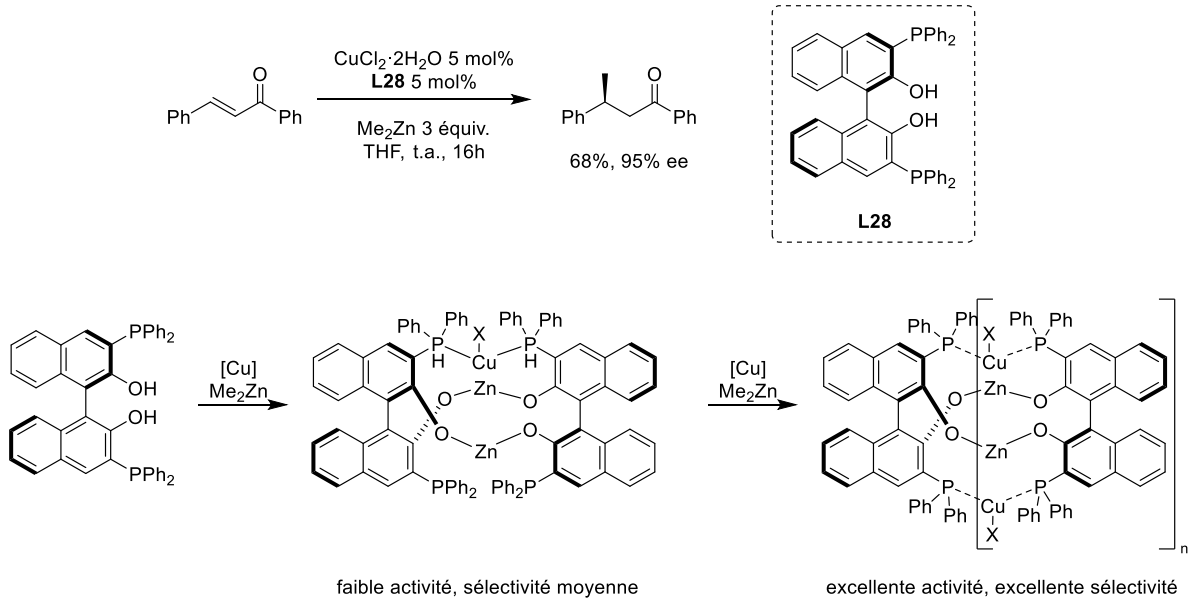


Schéma 30 : ACA du diméthylzinc sur une chalcone décrit par Shibata

Shibata a proposé ensuite l'utilisation de la même famille de ligands pour l'addition du triméthylaluminium sur des dérivés de la chalcone. Il utilise des ligands monophosphine-BINOL (BINOL-MonoPhos **L29** ou **L31**) ou diphosphine-BINOL spirocyclique (SpinolPhos **L30**) sur des substrats β-substitués ou β,β-disubstitués, permettant pour ces derniers la formation de centres quaternaires avec un bon contrôle de la stéréosélectivité (Schéma 31).[86]

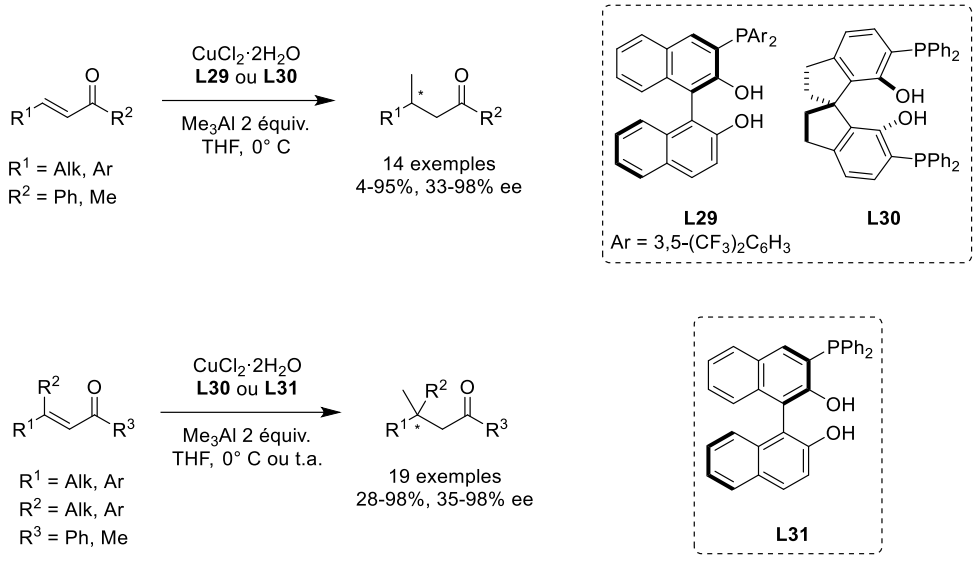


Schéma 31 : ACA sur des énones β-substituées et β,β-disubstituées

Comme évoqué avec les dérivés cycliques, les NHC ont montré leur efficacité en ACA sur les énones acycliques. Katsuki utilise le NHC bidentate **L32** et réalise l'addition du diméthylzinc sur la chalcone avec un excellent rendement et excès énantiomérique (Schéma 32).

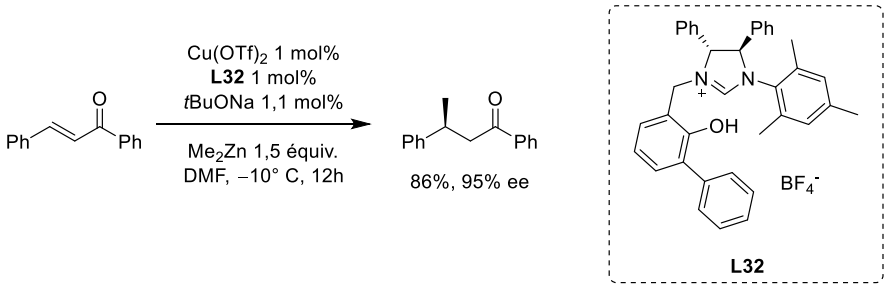


Schéma 32 : ACA sur la chalcone en présence d'un ligand NHC décrit par Katsuki

Enfin, des conditions ont été mises au point par Fletcher en utilisant le chlorure de méthylzirconocène. Deux exemples de méthylcétones α,β-insaturées ont été utilisées et les produits ont été isolés avec d'excellents excès énantiomériques. De nouvelles conditions ont été optimisées pour ces substrats (Schéma 33).

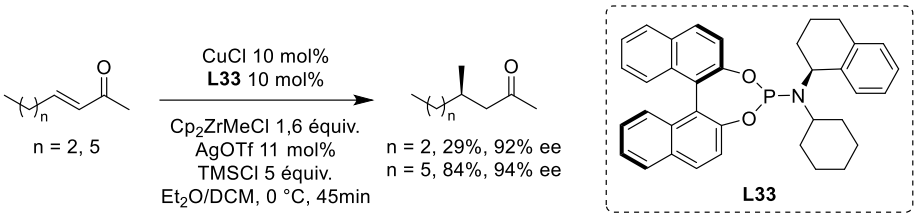


Schéma 33 : ACA du chlorure de méthylzirconocène sur des énones acycliques

iii. Réactivité des esters et lactones α,β-insaturés

En 2007, Feringa et Minnaard ont montré la possibilité de réaliser des additions 1,4 catalysées au cuivre de réactifs de Grignard sur des esters α,β-insaturés acycliques, en utilisant le complexe bimétallique **L34** obtenu après réaction de JosiPhos et d'une source de cuivre.[87] Les rendements obtenus en utilisant le bromure de méthylmagnésium se sont révélés plutôt médiocres mais l'excès énantiomérique est excellent (Schéma 34).

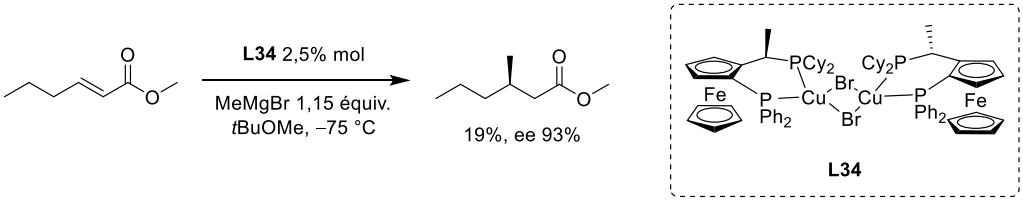


Schéma 34 : Premier exemple d'ACA de réactifs de Grignard avec un complexe cuivre-ligand préformé

L'utilisation d'une autre famille de ligands a montré de meilleurs résultats. Loh a obtenu des excès semblables et de meilleurs rendements en utilisant un système Cu/*tol*-BINAP (Schéma 35).[88]

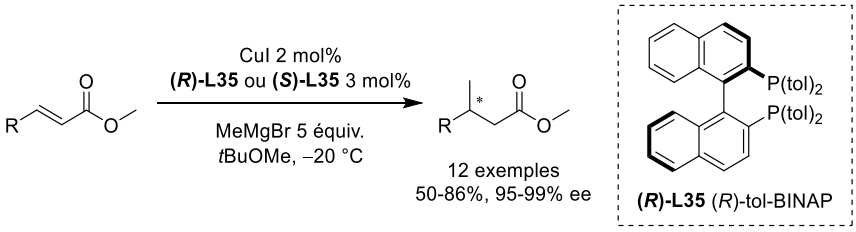


Schéma 35 : ACA du bromure de méthylmagnésium sur un ester α,β-insaturé

Cette réaction a eu un large impact en synthèse de motifs polydéoxypropionates. Après l'addition 1,4, suivie d'une réaction de réduction et d'une réaction de Wittig, un nouvel ester α,β-insaturé est généré permettant ainsi une nouvelle addition : l'itération est donc possible. Loh a montré la possibilité de construire des motifs déoxypropionates 1,3, avec un ratio diastéréomérique excellent pour le motif *syn*, légèrement inférieur pour le motif *anti* (Schéma 36).[89]

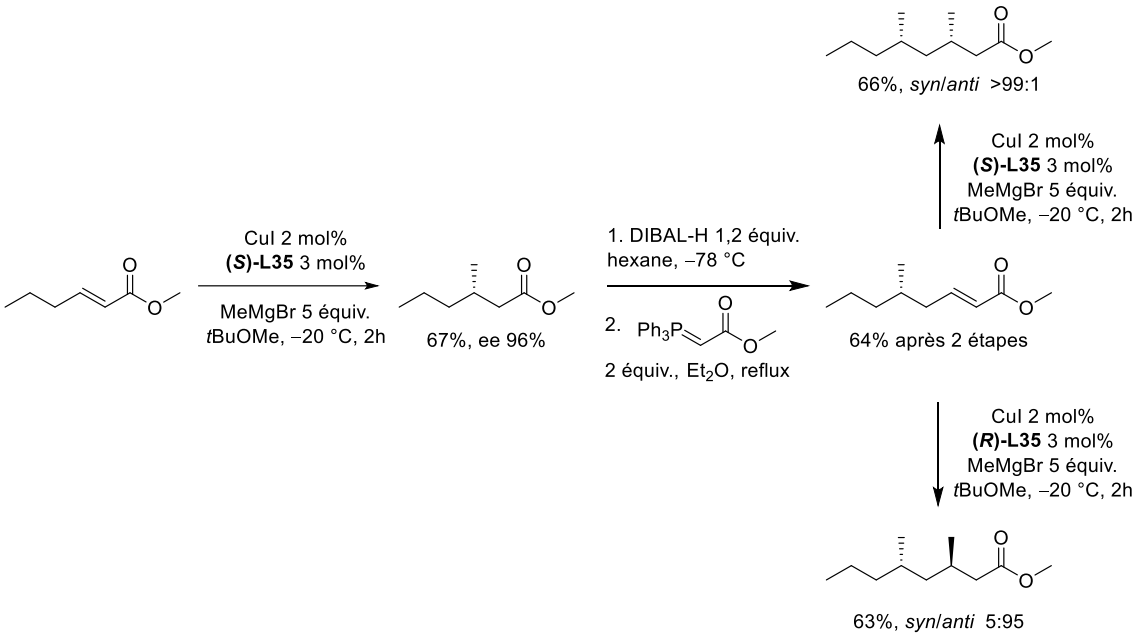


Schéma 36 : Processus itératif décrit par Loh

De nombreuses synthèses de produits naturels ont été proposées, en se basant sur cette méthodologie :

- des produits naturels présentant des méthyles « isolés » : les synthèses formelles de l'iriomotéolide[90,91] par Loh et de la muscopyridine par Donohoe (Figure 8) ;[92]

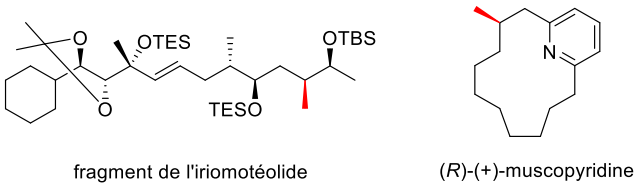


Figure 8 : Composés préparés par Loh et Donohoe

- des composés contenant des motifs polydéoxypropionates : le siphonariénal et la siphonariénone par Loh,[89] le stylopsal par Jahn (Figure 9).[93]

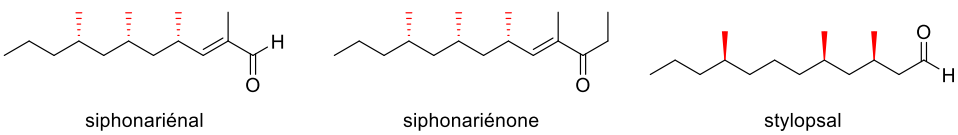


Figure 9 : Produits naturels synthétisés par la méthode de Loh et Jahn

D'autres dérivés de la famille des esters α,β-insaturés ont aussi été employés. Hoveyda a une nouvelle fois utilisé les ligands peptidiques pour réaliser une addition 1,4 du diméthylzinc sur une lactone

(Schéma 37). Le produit, obtenu avec un excellent excès énantiomérique, a été utilisé pour synthétiser un fragment du clavirolide C, un diterpène isolé du corail *Clavularia viridis*.[94]

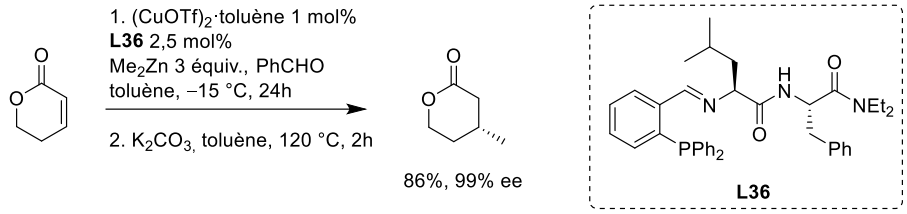


Schéma 37 : ACA du diméthylzinc sur une lactone par Hoveyda

Malgré un excès énantiomérique optimal, la réaction nécessite un processus monotope ACA/aldolisation, en utilisant du benzaldéhyde, puis une étape de rétro-aldolisation. L'énolate de zinc intermédiaire nécessite d'être piégé *in situ* pour obtenir de meilleurs rendements, en évitant par exemple la formation de cétènes (Schéma 38).[52]

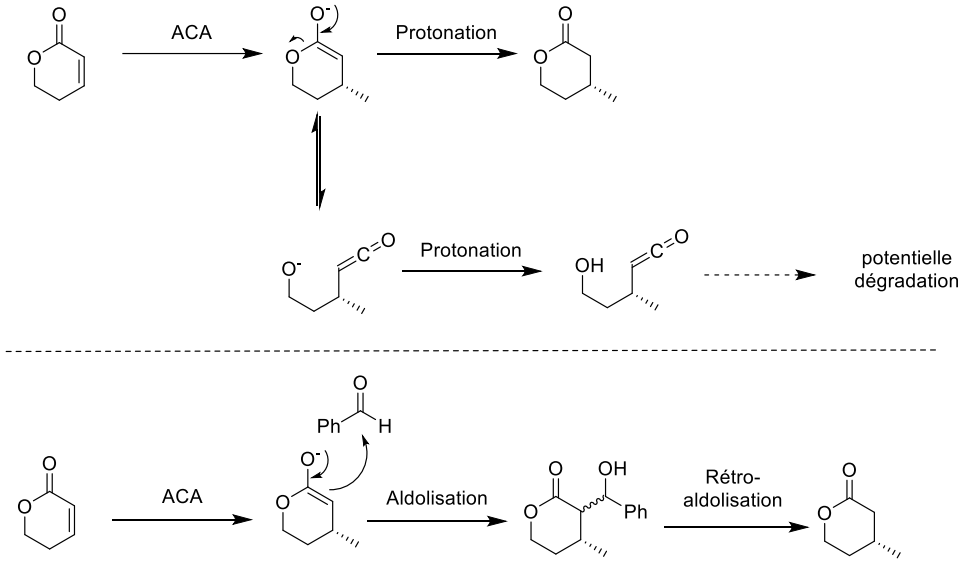


Schéma 38 : Comparaison ACA et ACA/aldolisation/rétro-aldolisation

Comme avec les énones cycliques, Chan a décrit l'addition conjuguée du diméthylzinc sur une lactone en utilisant un complexe cuivre-diphosphite. Le rendement et l'excès énantiomérique obtenus sont modérés (Schéma 39).[95]

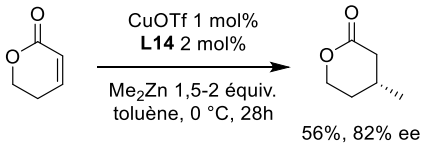


Schéma 39 : ACA du diméthylzinc sur une lactone par Chan

Par ailleurs, des alkylidènemalonates ont été utilisés avec succès. Ces substrats, portant deux groupements esters électroattracteurs, possèdent une position β plus appauvrie en électrons et donc plus électrophile.

Feringa a proposé l'addition du diméthylzinc en utilisant des phosphoramidites. Le produit d'addition conjuguée est ensuite décarboxylé par réaction de Krapcho,[96] menant à un ester β-méthylé (Schéma 40).

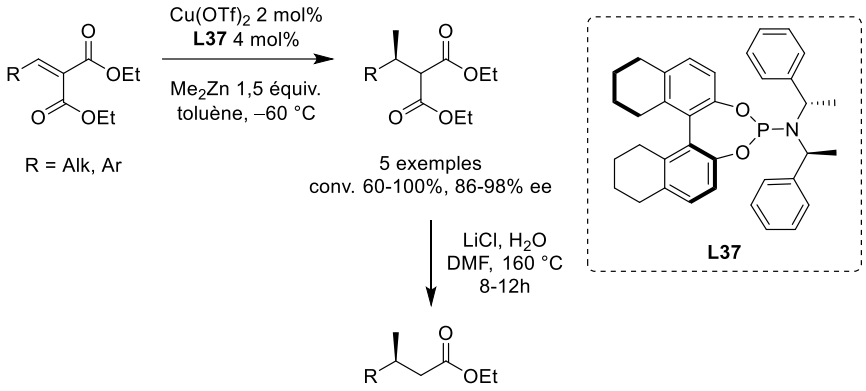


Schéma 40 : ACA du diméthylzinc sur un malonate

Un processus itératif a été envisagé avec ces substrats, permettant la synthèse de motifs polydéoxypropionates. Une nouvelle fonction alkylidènemalonate est préparée à partir de l'ester après génération de l'aldéhyde correspondant et condensation de Knoevenagel.[97]

Scafato a utilisé le même procédé pour la synthèse de composés odorants.[98]

iv. Réactivité des thioesters α,β-insaturés

Suite à ses travaux sur les cétones cycliques α,β-insaturés, Feringa a utilisé le même système catalytique Cu-JosiPhos en réaction sur les thioesters acycliques α,β-insaturés. Il a mis au point un système extrêmement puissant, offrant des rendements et énantiosélectivités excellents (Schéma 41).[99]

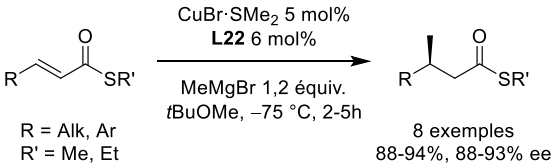


Schéma 41 : Premier exemple d'ACA sur des thioesters α,β-insaturés

L'utilisation de ces substrats apporte un avantage important : la transformation de la fonction thioester en aldéhyde se fait en une seule étape avec un très bon rendement.[100] Une réaction de Wittig consécutive permet d'obtenir un nouveau thioester α,β-insaturé, système pouvant subir une nouvelle addition

conjuguée : Feringa a donc mis en place un nouveau système itératif pour la synthèse de motifs polydéoxypropionates (Schéma 42).

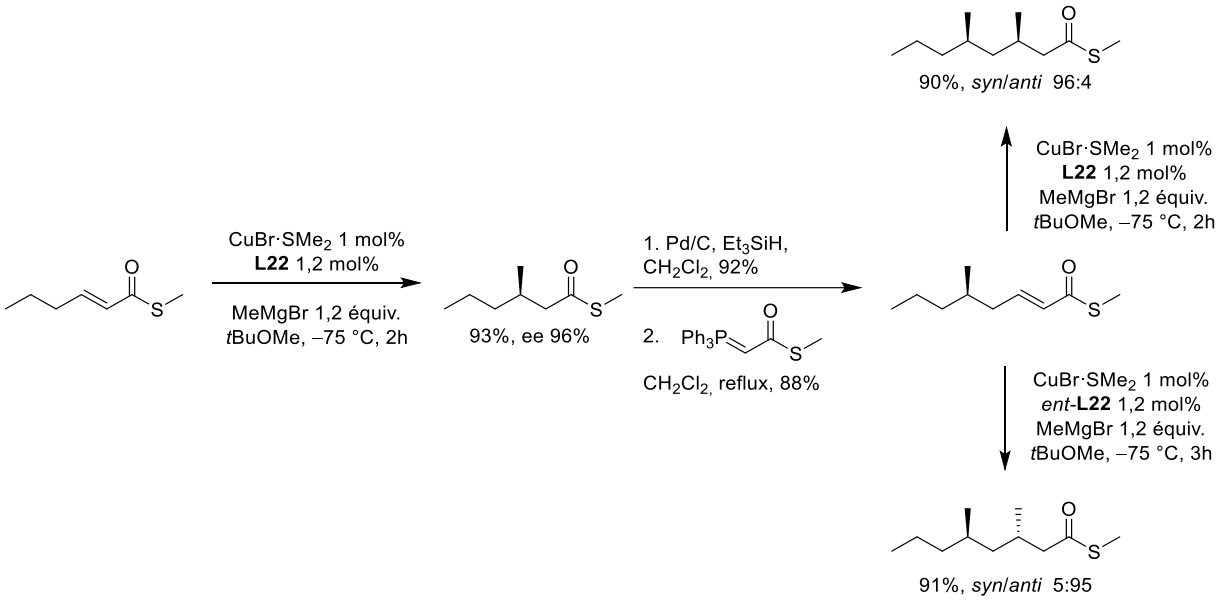


Schéma 42 : Processus itératif de synthèse de motifs polydéoxypropionates

La tactique développée par Feringa s'est révélée performante en termes de rendements, avec de très bons excès diastéréomériques. De plus, l'itération est réalisée facilement en deux étapes, avec d'excellents rendements. A ce jour, il s'agit de la méthode la plus efficace et la plus performante pour la synthèse itérative de motifs polydéoxypropionates.

Feringa et Minnaard ont développé des approches similaires en s'intéressant à :

- D'autres systèmes catalytiques : le complexe CuI/*tol*-BINAP développé par Loh permet aussi d'obtenir une énantiosélectivité comparable ;[101]
- Des réactions tandem : ils ont proposé un processus tandem ACA puis aldolisation en utilisant l'énolate intermédiaire formé (Schéma 43) ;[102]

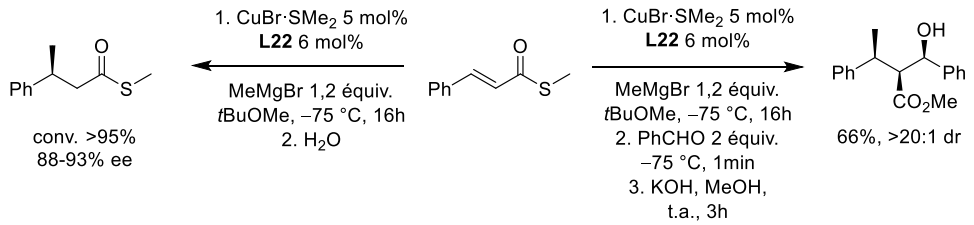


Schéma 43 : Réaction tandem ACA-aldolisation

- L'utilisation de substrats γ-substitués, pour étudier d'éventuelles interactions 1,2 lors de l'addition conjuguée. La JosiPhos **L22** permet d'obtenir le diastéréomère *anti* avec une excellente énantio- et diastéréosélectivité, tandis que l'énantiomère *ent*-**L22** menant au diastéréomère *syn* est sensible aux effets *match*/*mismatch* (Schéma 44).[103]

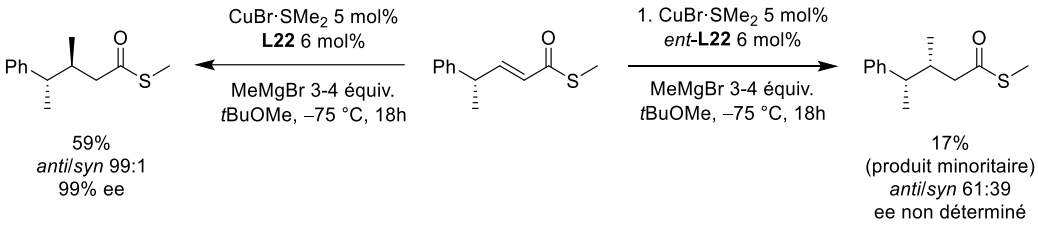


Schéma 44 : Effet de la substitution en γ en ACA

La force de cette méthodologie réside en le grand nombre d'applications en synthèse totale (Figure 10). De nombreuses publications illustrent brillamment cette réaction : le groupe de Feringa s'est intéressé à la synthèse de la (–)-rasfonine,[104] inducteur d'apoptose, de phéromones[105] et de composés dans la lutte contre la tuberculose ;[106,107] le néopeltolide et ses analogues ont intéressé Maier et Oestreich ;[108–110] Liskamp et Minnaard se sont intéressés aux propriétés antifongiques de la caspofongine ;[111] Wright a utilisé la méthode pour synthétiser des composés aux propriétés antibactériennes pour lutter contre le staphylocoque doré.[112]

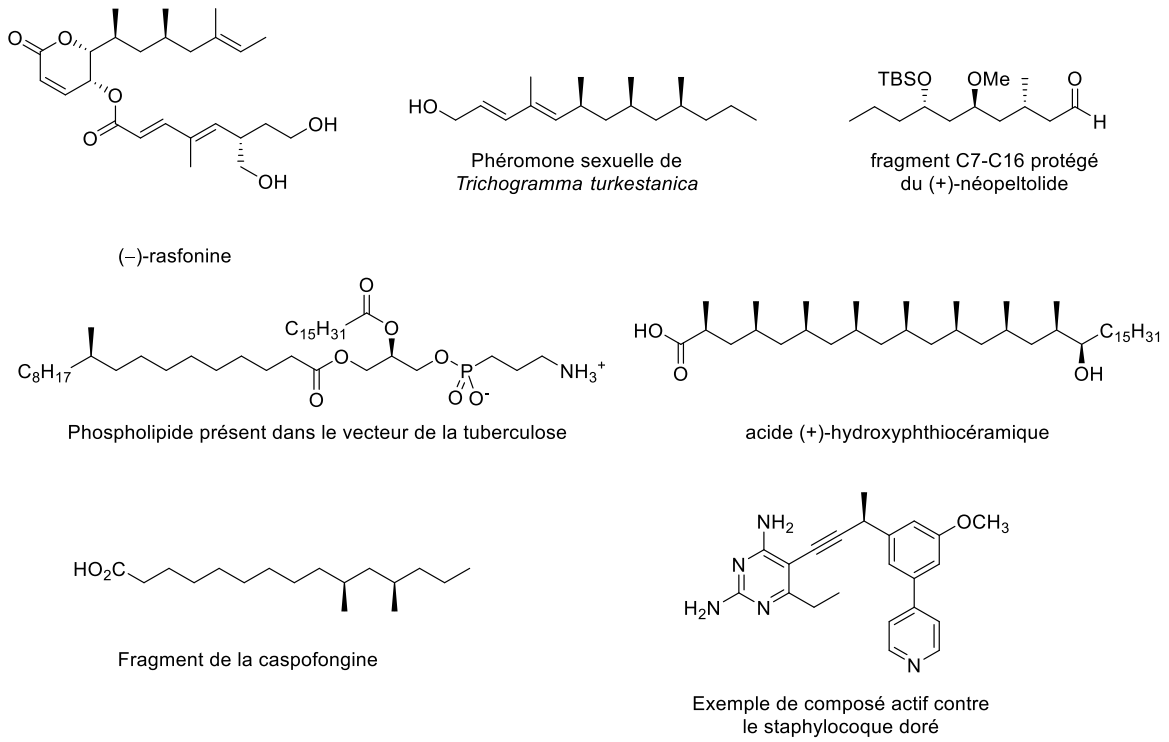


Figure 10 : Composés préparés par la méthode de Feringa

Hall a également exploité la réactivité des thioesters α,β-insaturés mais en étudiant des 3-boronylthioesters α,β-insaturés.[113] Cette intéressante combinaison montre la compatibilité entre le système Cu/*tol*-BINAP et les substrats. Il a pu déterminer une famille de boronates réactifs, dérivés du 1,8-diaminonaphtalène, stables dans les conditions réactionnelles et permettant d'obtenir les boronates chiraux avec d'excellents excès énantiomériques (Schéma 45).[114]

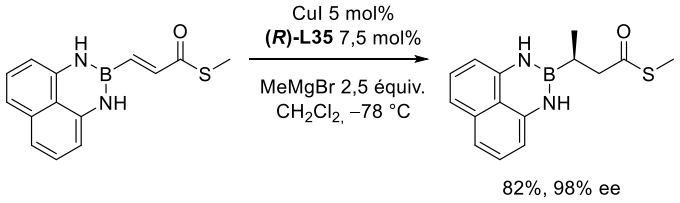


Schéma 45 : ACA sur des boronylthioesters α,β-insaturés décrit par Hall

Ces composés pouvant être utilisés comme intermédiaires synthétiques, les produits obtenus peuvent être transformés en alcools ou en sels de trifluoroborate, classe de composés intéressante en réactions de couplages croisés.[115]

v. Réactivité des α-cétoesters et α-cétoamides β,γ-insaturés

Certaines équipes de recherche se sont intéressées à l'utilisation de familles de composés originaux en ACA, dans le but d'accéder à des produits naturels et non-naturels, via l'obtention de synthons chiraux.

Alexakis a proposé d'étudier la réactivité des α-cétoesters β,γ-insaturés en ACA. Une des difficultés lors de l'étude de ces substrats a été la réactivité de la partie cétone de la molécule, de réactivité similaire à un aldéhyde, menant à des produits d'addition 1,2 ou à des réactions d'aldolisation. Le système thiophène carboxylate de cuivre (I)/BINAP a permis l'addition hautement régiosélective du triméthylaluminium sur des α-cétoesters β,γ-insaturés avec d'excellents excès énantiomériques (Schéma 46).[116]

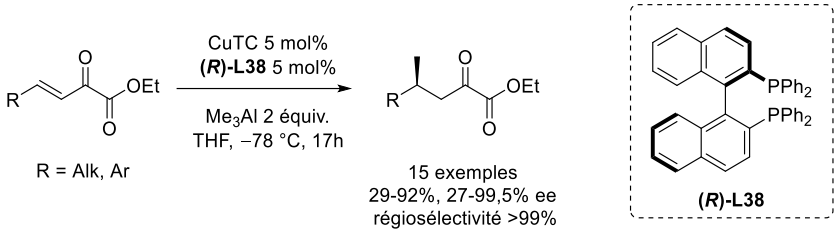


Schéma 46 : ACA sur des α-cétoesters β,γ-insaturés

Plusieurs fonctionnalisations consécutives ont été effectuées : la réduction de la fonction cétoester en diol puis en aldéhyde par coupure oxydante a permis la synthèse du Florhydral®, composé utilisé en

parfumerie ; une réaction d'amination réductrice diastéréosélective sur la cétone ouvre l'accès à des précurseurs d'acides aminés α non-naturels.[117]

Les α-cétoamides β,γ-insaturés ont également été utilisés avec succès en utilisant le système Cu/BINAP (Schéma 47).[118]

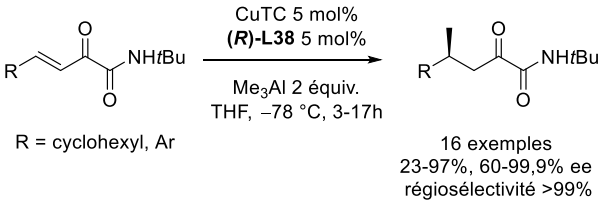


Schéma 47 : ACA sur des α-cétoamides β,γ-insaturés

L'utilisation de ces composés présente un intérêt remarquable : par réduction de Wolff-Kishner ou thioacétalisation de la cétone puis réduction, il est possible de réduire la fonction cétone pour conserver un amide simple. La méthodologie permet alors l'accès à des composés carbonylés γ-substitués. Ces composés peuvent être ensuite fonctionnalisés pour la préparation de synthons pour la synthèse de produits naturels tels que l'érogorgiaène ou le (*S*)-curcumène (Schéma 48).[118]

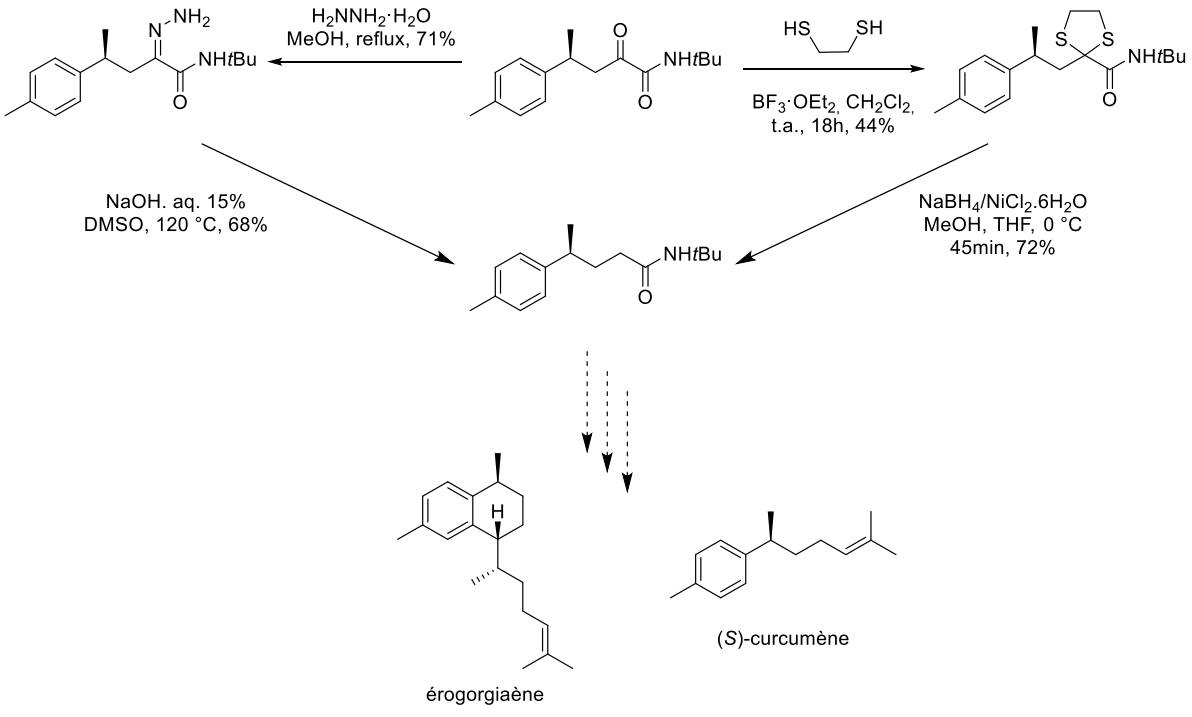


Schéma 48 : Transformation de la fonction cétoamide en amide et application en synthèse totale

vi. Réactivité des nitroalcènes

Les nitroalcènes, ou β-nitrostyrènes ou nitro-oléfines, constituent une famille d'accepteurs de Michael qui a également été largement étudiée.

Hoveyda a décrit l'utilisation de nitroalcènes cycliques en présence d'un système catalytique Cu/ligand peptidique préalablement développée. L'addition du diméthylzinc est obtenue avec une bonne diastéréosélectivité et énantiosélectivité (Schéma 49).[119]

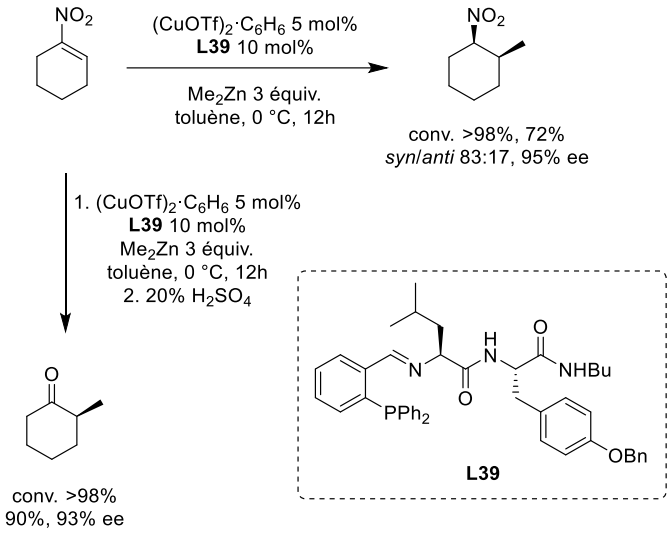


Schéma 49 : ACA sur des nitroalcènes cycliques

Un avantage de la fonction nitro est la possibilité d'hydrolyse en cétone par réaction de Nef,[120] ici réalisée par simple hydrolyse acide en présence d'acide sulfurique, menant à une cétone cyclique α-méthylée sans racémisation, alors qu'une ACA sur une cétone cyclique α,β-insaturée mène à une cétone cyclique β-méthylée (Schéma 49).

Feringa a proposé une méthode faisant réagir des nitroalcènes linéaires. La méthodologie proposée se limite toutefois aux acétals de nitropropène. De façon remarquable, la fonction nitro peut être réduite en présence de nickel de Raney. La présence du fragment acétal est mise à profit, par transformation en acide, aldéhyde et alcool, permettant au final la synthèse de β-aminoacides, aldéhydes et alcools, intéressantes briques moléculaires (Schéma 50).[121]

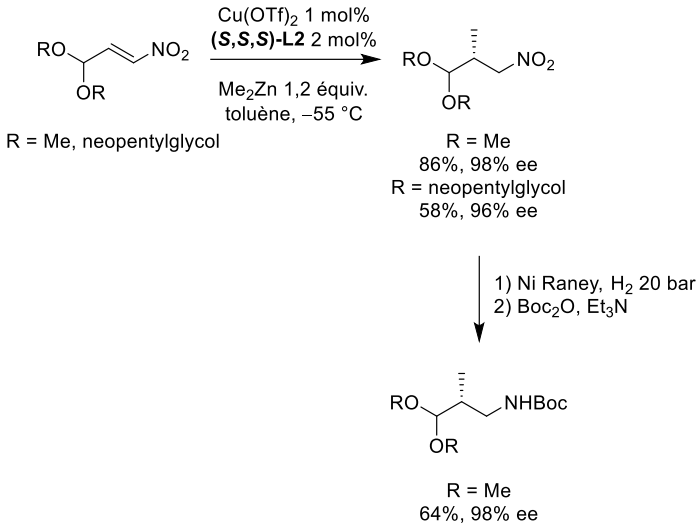


Schéma 50 : ACA sur des acétals de nitropropène

Hoveyda a alors proposé le transfert de la méthodologie développée sur les nitroalcènes cycliques aux nitroalcènes linéaires. L'addition du diméthylzinc est réalisée sur un large panel de nitroalcènes, avec de très bons excès énantiomériques (Schéma 51).[122]

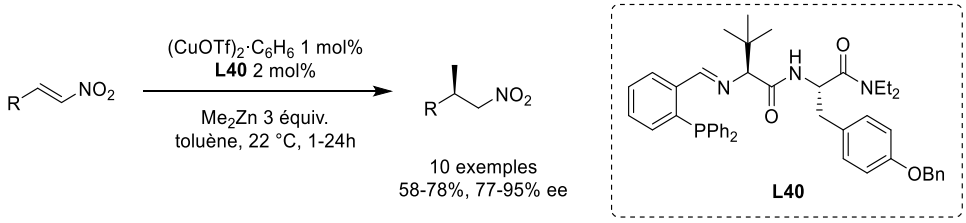


Schéma 51 : Premier exemple d'ACA du diméthylzinc sur des nitroalcènes linéaires

Cette réaction a été étendue aux nitroalcènes linéaires β,β-disubstitués en formant ainsi des centres quaternaires stéréocontrôlés.[123] Les excès énantiomériques obtenus avec le diméthylzinc sont modérés. De plus, conversion et rendement sont limités et les temps de réaction sont longs : l'encombrement stérique de la position β a un fort impact négatif sur la réaction (Schéma 52).

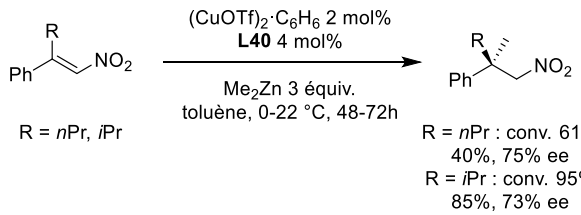


Schéma 52 : ACA du diméthylzinc sur des nitroalcènes linéaires trisubstitués

Alexakis s'est également intéressé à la réactivité des nitroalcènes. Alternativement, il propose d'utiliser le triméthylaluminium avec un complexe cuivre/phosphoramidite.[124] Avec des excès énantiomériques très bons à excellents, cette méthode a été appliquée à une synthèse courte du (+)-ibuprofène, après oxydation du groupement nitro en acide carboxylique correspondant (Schéma 53).

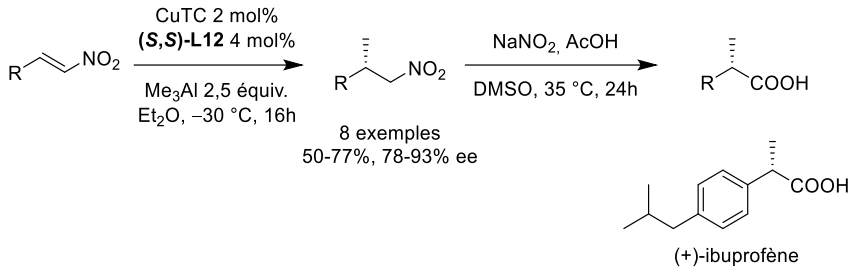


Schéma 53 : ACA du triméthylaluminium sur des nitroalcènes

Au cours d'une large étude sur les nitroalcènes, cette réaction a été revisitée en proposant cette fois-ci d'utiliser la JosiPhos inversée **L41** pour réaliser la réaction.[125] L'utilisation de ce ligand mène à des résultats disparates selon les substrats : les excès sont bons avec des nitroalcènes β-substitués par des chaînes aliphatiques, et moyens lorsqu'il s'agit de substituants cycliques (Schéma 54).

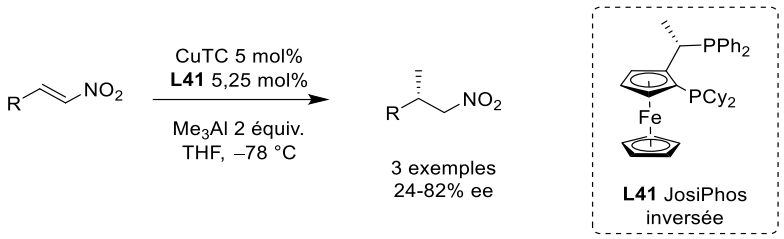


Schéma 54 : ACA du triméthylaluminium sur des nitroalcènes

Enfin, des résultats surprenants ont été décrits par Zeng. En effectuant diverses additions en comparant les substrats (*E*) et (*Z*), Zeng a mis en avant une nette différence de réactivité entre les deux substrats, obtenant de meilleurs rendements avec le substrat (*E*) mais de meilleurs excès énantiomériques avec le substrat (*Z*). Ce phénomène avait déjà été décrit par Alexakis.[126]

A partir de (*Z*)-nitroalcènes, l'ACA 1,4 du diméthylzinc en présence d'un ligand peptidique sur des substrats β,β-disubstitués a été décrite, avec des rendements et excès énantiomériques excellents (Schéma 55).[127]

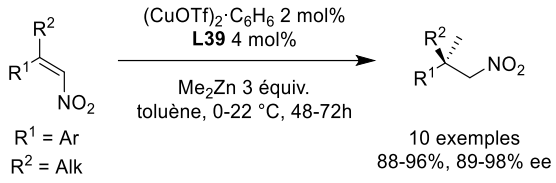


Schéma 55 : ACA du diméthylzinc sur des (*Z*)-nitroalcènes

vii. Réactivité de divers substrats α,β-insaturés

- Entre cétones cycliques et cétones linéaires

De manière similaire aux cétones cycliques, Alexakis et Woodward ont étudié la réactivité des alkylidènecycloalcanones, cétones cycliques α-substituées par un groupement alkylidène. Ces substrats présentent une structure intermédiaire entre cétones cycliques et linéaires.

Ils proposent l'utilisation de phosphoramidites pour réaliser l'addition du diméthylzinc avec de très bons excès énantiomériques, mais une diastéréosélectivité moyenne, notamment due à la reprotonation insuffisamment stéréocontrôlée de l'énolate (Schéma 56).[128]

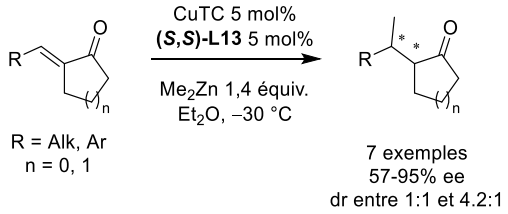


Schéma 56 : ACA du diméthylzinc sur des alkylidènecycloalcanones

Cet exemple montre une nouvelle fois la difficulté de contrôler plus d'un centre stéréogène lors d'une réaction d'ACA.

- Les acides de Meldrum

Fillion a décrit l'addition conjuguée du diméthylzinc sur des alkylidène-acide de Meldrum tétrasubstitués, conduisant à la formation de centres quaternaires. Ces substrats sont similaires aux malonates utilisés précédemment par Feringa (*vide supra*). A nouveau, les phosphoramidites permettent d'atteindre des excès énantiomériques très bons à excellents (Schéma 57).[129]

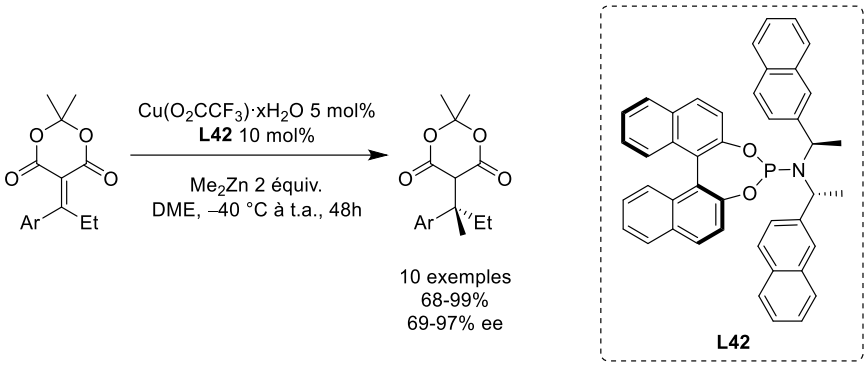


Schéma 57 : ACA du diméthylzinc sur des acides de Meldrum

- Les lactames α,β-insaturés

Dans la grande diversité des accepteurs de Michael, les amides sont généralement peu utilisés. En effet, la liaison C=O est trop enrichie en électrons pour être un bon groupement électroattracteur et ne rend pas la position β du substrat suffisamment électrophile. L'utilisation de certains groupements protecteurs de l'azote attracteurs d'électrons peut rendre le substrat suffisamment réactif.

Les lactames appauvris en électrons ont aussi pu être employés avec succès. Le premier exemple a été décrit par Feringa, qui réalise l'addition du triméthylaluminium sur un lactame protégé par un groupement phénylcarbamate, avec un ligand phosphoramidite, obtenant le produit d'addition conjuguée avec un excès énantiomérique modéré (Schéma 58). Il note que le diméthylzinc n'est pas réactif dans les conditions proposées.[130]

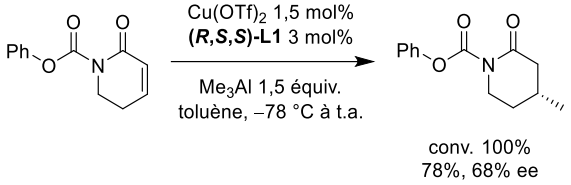


Schéma 58 : ACA du triméthylaluminium sur un lactame α,β-insaturé par Feringa

Alexakis a exploité par la suite cette réactivité en proposant également l'addition du triméthylaluminium en présence de phosphoramidites ou de ligands SimplePhos, obtenant des excès bien plus élevés (Schéma 59).[131]

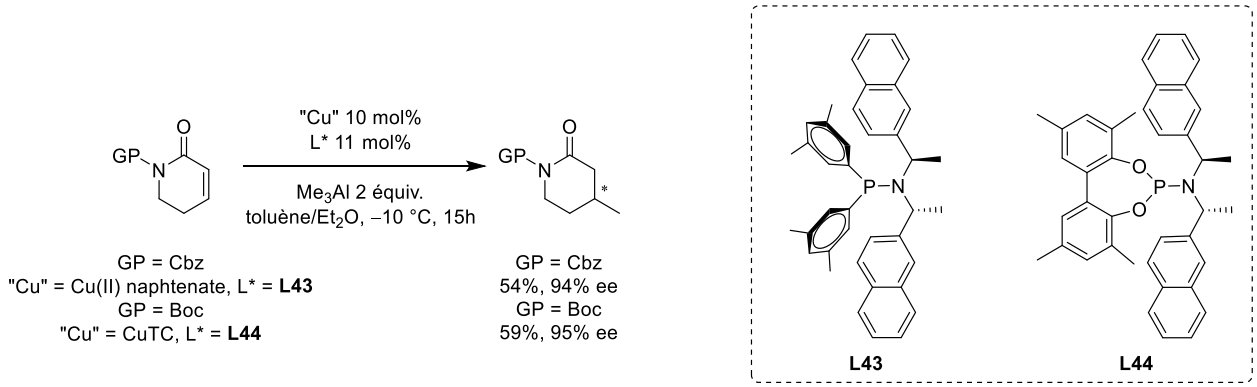


Schéma 59 : ACA du triméthylaluminium sur des lactames α,β-insaturés par Alexakis

- Les *N*-acyl oxazolidinones α,β-insaturés

Dans la diversité des composés carbonylés, Hoveyda s'est intéressé aux *N*-acyl oxazolidinones α,β-insaturées. Une nouvelle fois, les ligands peptidiques ont permis d'obtenir des excès énantiomériques très élevés. Un nouveau criblage de ligand de cette famille lui a permis d'identifier un ligand permettant d'effectuer la réaction avec des excès énantiomériques supérieurs à 90% (Schéma 60). En terme de réactivité, la fonction *N*-acyl oxazolidinone est comparable à un ester.[132]

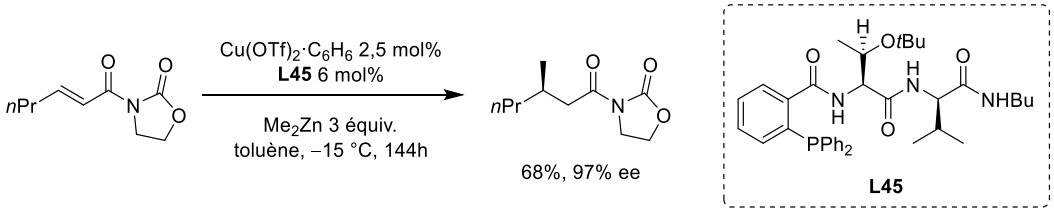


Schéma 60 : ACA du diméthylzinc sur une *N*-acyl oxazolidinone α,β-insaturée

Malgré un excès énantiomérique de 97%, la réaction avec le diméthylzinc, en comparaison avec d'autres dialkylzincs, nécessite des conditions particulières : une plus haute charge catalytique, une température plus basse et un temps de réaction beaucoup plus long.

L'intérêt majeur de la fonction *N*-acyl oxazolidinone est la possibilité de sa transformation aisée en d'autres dérivés carbonylés (cétone, amide de Weinreb) ou en acide carboxylique.

- Les *N*-acylpyrroles α,β-insaturés

La fonction *N*-acylpyrrole présente l'avantage d'être une fonction que l'on peut aisément dérivatiser en un grand nombre de fonctions chimiques intéressantes.[133] Shibata a décrit deux exemples d'ACA 1,4 du triméthylaluminium sur des *N*-acylpyrroles α,β-insaturés[86] dans la synthèse du Florhydral®, de la (+)-

ar-turmérone, connu pour un multitude de propriétés (entre autres anticarcinogéniques,[134] voir Chapitre 4), et d'un intermédiaire de la synthèse de la frondosine B, un inhibiteur anti-HIV.[135] Dans les synthèses des trois composés, trois ligands différents sont utilisés, illustrant une limite de l'utilisation de cette famille de composés.

Dans la synthèse de la (+)-*ar*-turmérone, il réalise l'étape d'addition conjuguée avec une haute énantiosélectivité puis transforme aisément la fonction *N*-acylpyrrole en aldéhyde en trois étapes puis termine la synthèse du composé en 2 étapes d'addition-oxydation (Schéma 61).

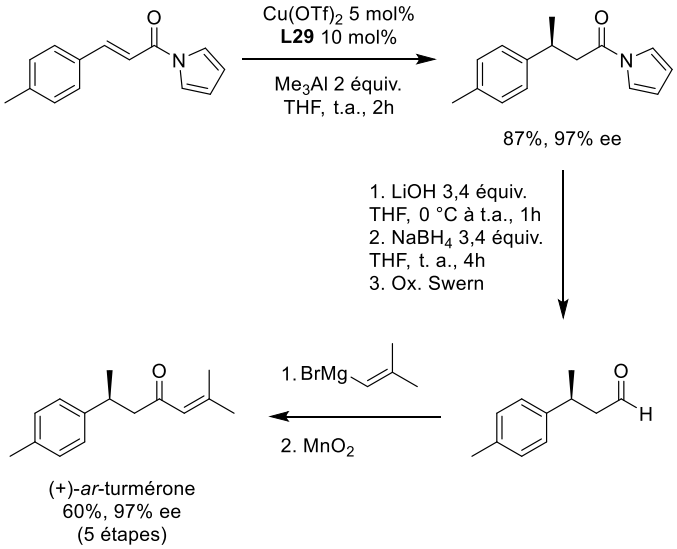


Schéma 61 : ACA du Me_2Zn sur un *N*-acylpyrrole α,β-insaturé et synthèse de l'*ar*-turmérone

- Dérivés sulfonylpyridines α,β-insaturés

Carretero fut le premier à proposer l'addition 1,4 du diméthylzinc sur des cétimines. Il utilise des sulfonylpyridinylcétimines, qui présentent l'intérêt d'être des substrats bidentates, dont la coordination de la partie sulfonylpyridine semble essentielle pour obtenir de bons rendements et énantiosélectivités.[136]

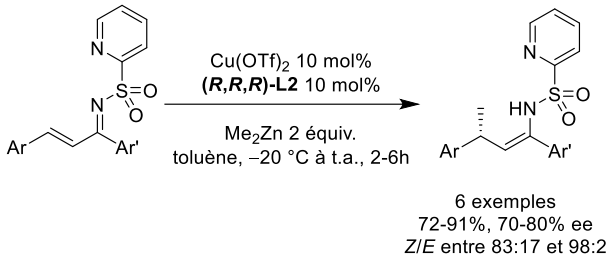


Schéma 62 : ACA sur des sulfonylpyridinylcétimines

La réaction d'ACA permet d'obtenir une énamine énantioenrichie, qui peut ensuite être hydrolysée en cétone ou ozonolysée en aldéhyde (Schéma 62).

Des substrats similaires ont été envisagés par Carretero qui réalise la réduction conjuguée catalytique sur des sulfones α,β-insaturées.[137] Charrette utilise ces substrats en effectuant l'addition du diméthylzinc en présence de (*R*)-BINAP, avec une très haute énantiosélectivité (Schéma 63).[138]

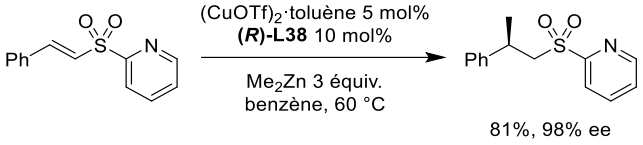


Schéma 63 : ACA sur une sulfone α,β-insaturée

- Les aldéhydes α,β-insaturés

Une des familles les plus difficiles à envisager en addition conjuguée asymétrique est la famille des aldéhydes α,β-insaturés ou énals. Deux barrières sont à surmonter : obtenir une réactivité suffisante ; orienter la réactivité de l'organométallique vers l'addition 1,4 et limiter l'addition 1,2.

Les travaux d'Alexakis ont permis de franchir ces limites en réalisant l'addition conjuguée du diméthylzinc sur des énals en présence de (*R*)-*tol*-BINAP, avec des bons excès et des rendements moyens, probablement à cause de la volatilité des composés (Schéma 64).[139] Même si les dialkylzincs sont doux et compatibles avec de nombreuses fonctionnalités,[48] ces résultats demeurent impressionnants.

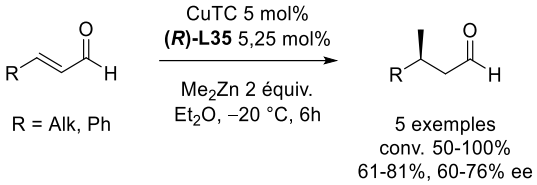


Schéma 64 : ACA du diméthylzinc sur des énals

Encore plus surprenant, l'addition conjuguée du bromure de méthylmagnésium est décrite, alors qu'il s'agit d'un réactif parfait pour réaliser une addition 1,2 sur un aldéhyde.[140] La réaction, de régiosélectivité 1,4/1,2 moyenne, permet d'obtenir des aldéhydes β-méthylés avec de très bons excès énantiomériques. La transformation nécessite toutefois l'utilisation de chlorure de triméthylsilyle, connu pour accélérer l'addition de cuprates[141] et favoriser l'addition 1,4 sur des énals (Schéma 65).[142]

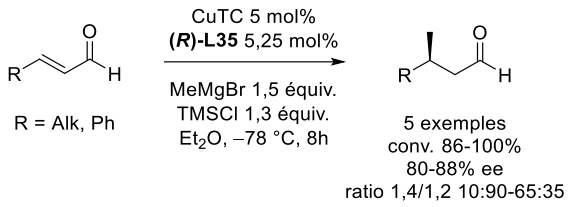


Schéma 65 : ACA du bromure de méthylmagnésium sur des énals

Très récemment, Alexakis a montré la possibilité d'additionner le triméthylaluminium sur des énals. Les meilleurs excès énantiomériques sont obtenus avec le ligand SegPhos. L'addition du triméthylaluminium sur le cinnamaldéhyde conduit à un mélange 1,4/1,2 77:23, avec un excès énantiomérique de 96% pour le produit d'ACA 1,4 (Schéma 66).[143]

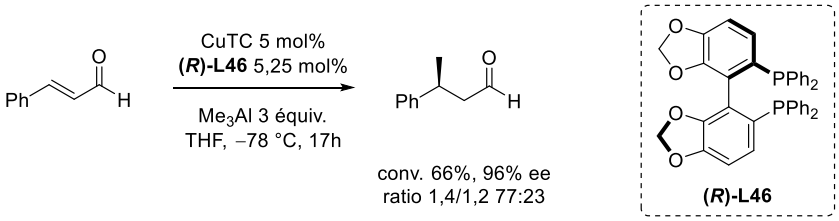


Schéma 66 : ACA du triméthylaluminium sur un énal

d. Conclusion

Cette étude bibliographique a permis de mettre en avant différents enjeux de la réaction d'addition conjuguée asymétrique 1,4 :

- La diversité des substrats utilisés est une richesse. Via le développement de nouvelles méthodologies, de nouveaux synthons énantioenrichis originaux ont pu être préparés ;
- Ces synthons obtenus avec d'excellents excès énantiomériques ont souvent pu être utilisés dans la synthèse de produits biologiquement actifs ou dans la synthèse de produits naturels ;
- Le développement de cette multitude de méthodologies a permis le développement de nouveaux ligands originaux, en termes de squelette et de fonctionnalités, qui peuvent être utilisés d'autres méthodologies.

Il apparaît que certains substrats ont été largement étudiés et que certains ligands ont pu être utilisés avec succès sur de nombreux réactifs.

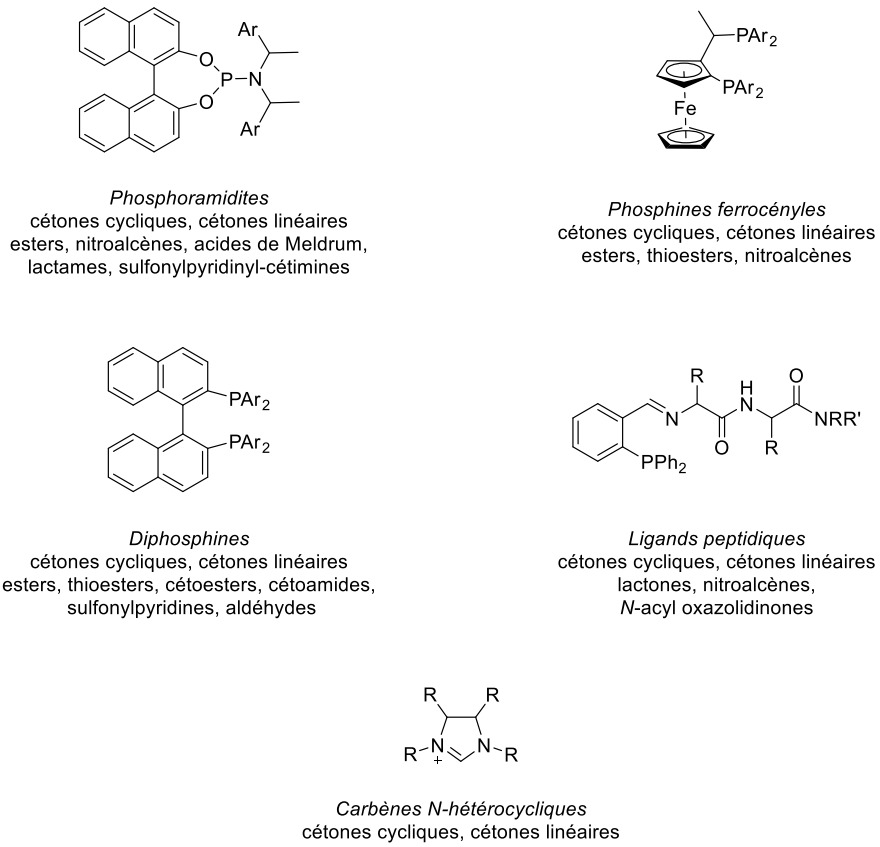


Figure 11 : Familles de ligands les plus utilisés en ACA de nucléophiles méthylés

La dernière partie de l'étude montre également que la richesse de cette réaction réside en l'utilisation de substrats nouveaux, défis à relever ouvrant de nouvelles possibilités synthétiques. Lors de ces travaux de thèse, nous allons donc nous orienter vers le développement de nouvelles méthodologies d'additions conjuguées asymétriques de groupements méthyles.

3. Présentation des travaux de thèse

a. Présentation du projet

En collaboration au sein du projet ANR SCATE n°12-BS07-0009, les équipes du Pr. Campagne (Institut Charles Gerhardt de Montpellier – ENSCM, Montpellier), Dr. Mauduit (Institut des Sciences Chimiques de Rennes – ENSCR, Rennes), Pr. Alexakis (Université de Genève), Pr. Gérard (Université Pierre et Marie Curie, Paris) et Pr. Williams (Université du Queensland – Australie) ont construit un projet consistant en l'étude et au développement de nouvelles méthodologies de synthèse, à l'application en synthèse totale et à l'étude théorique des mécanismes des réactions mises en jeu.

La partie méthodologie de synthèse du projet s'articule en deux phases :

- Déterminer un système cuivre/ligand/substrat permettant l'addition conjuguée de nucléophiles méthylés ;
- Utiliser les produits obtenus pour construire des motifs polydéoxypropionates.

Une phase ultérieure du projet s'attachera à la synthèse d'une ou plusieurs cibles contenant ces motifs polydéoxypropionates.

b. Stratégies envisagées

Ce sujet soulève diverses problématiques. En effet, plusieurs exemples dans la littérature illustrent déjà l'utilisation de réactions d'additions 1,4 pour la synthèse des motifs polydéoxypropionates.

Le choix du substrat semble un élément clé : il peut être connu ou peu décrit, mais doit faire preuve d'originalité ; il doit pouvoir être utilisé dans une perspective méthodologique mais aussi en synthèse totale, impliquant des questions de stabilité, de montée en échelle, ainsi qu'une transformation aisée. Enfin, des voies de synthèse devront être explorées pour réaliser des additions conjuguées 1,4 itératives pour créer des structures diméthyles 1,3.

<u>1ère étape : développement de la méthodologie de synthèse</u>

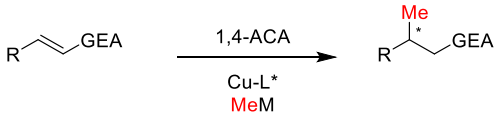


Schéma 67 : Addition conjuguée asymétrique 1,4 d'un nucléophile méthylé

L'objectif sera, en fonction du substrat, de déterminer un nucléophile adapté et un système cuivre-ligand performant, pour permettre une addition 1,4 avec de très bons rendements et des excès énantiomériques très élevés (>90%, Schéma 67).

<u>2ème étape : « transformabilité » du groupement électroattracteur</u>

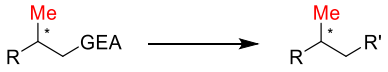


Schéma 68 : Transformation du groupement électroattracteur

L'objectif sera d'étudier la « transformabilité » du groupement électroattracteur en des fonctionnalités chimiques intéressantes (ex : cétone, aldéhyde, ester …) afin d'envisager l'utilisation de ces composés en synthèse totale (Schéma 68). Cette étape sera un élément clé du projet.

<u>3ème étape : itération</u>

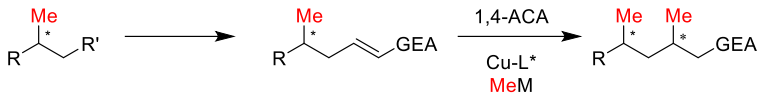


Schéma 69 : Mise en place du processus itératif

L'objectif sera de choisir une tactique pour générer un nouvel accepteur de Michael, qui pourra subir une nouvelle ACA. L'issue de cette seconde addition sera un produit possédant un système diméthyle 1,3. On aura alors mis au point un processus itératif d'ACA 1,4. On envisagera de répéter ce processus pour obtenir des motifs polydéoxypropionates. La diastéréosélectivité de la seconde addition demeure une question importante de cette étape (Schéma 69).

En considérant l'ensemble des accepteurs de Michael décrits dans la littérature, nous avons choisi d'étudier les acyl *N*-méthylimidazoles α,β-insaturés, utilisés dans de très nombreuses méthodologies mais jamais employés en ACA. (Figure 12).

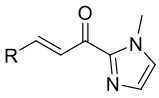


Figure 12 : Structure des acyl *N*-méthylimidazoles α,β-insaturés

CHAPITRE 2 - Additions conjuguées asymétriques 1,4 sur les acylimidazoles α,β-insaturés

1. Réactivité des acylimidazoles α,β-insaturés

a. Introduction

L'étude bibliographique qui suit va nous permettre de mettre en avant l'intérêt de la famille des acylimidazoles α,β-insaturés.

Les 1-acylimidazoles sont des composés décrits depuis 1968 comme des espèces acylées activées (*active acyl species*).[144] Les 1-méthyl-1*H*-2-acylimidazoles ont été décrits plus tard par Ohta en 1985 (Figure 13).[145,146] Pour une question de facilité, on les nommera par la suite *N*-méthyl acylimidazoles ou acylimidazoles.

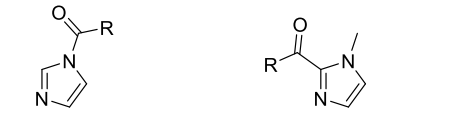


Figure 13 : Structure d'acylimidazoles

En particulier, les premiers acylimidazoles α,β-insaturés ont été synthétisés en 1988 et décrits comme des accepteurs de Michael potentiels (Figure 14).[147]

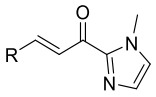


Figure 14 : Structure des acylimidazoles α,β-insaturés

b. Réaction de Friedel-Crafts

Les acylimidazoles α,β-insaturés ont été utilisés dans diverses réactions de Friedel-Crafts catalysées par des métaux de transition. Parmi les travaux pionniers, Evans d'abord propose l'utilisation du complexe de scandium **L47** pour alkyler des indoles,[148] puis des pyrroles et dihydroindoles.[149] La source métallique utilisée pour ces réactions est le triflate de scandium (III), utilisé en combinaison avec un ligand de la famille des pyridine-bisoxazoline (PyBOX). De très bons rendements et d'excellents excès énantiomériques ont été obtenus.

Lorsque les dihydroindoles ont été employés, une étape d'oxydation consécutive en utilisant de la *para*-benzoquinone a permis de générer l'indole correspondant. Différents acylimidazoles *N*-substitués par des groupements méthyle, isopropyle, phényle et benzyle ont pu être utilisés sans observer de différence de réactivité ni de sélectivité (Schéma 70).[150]

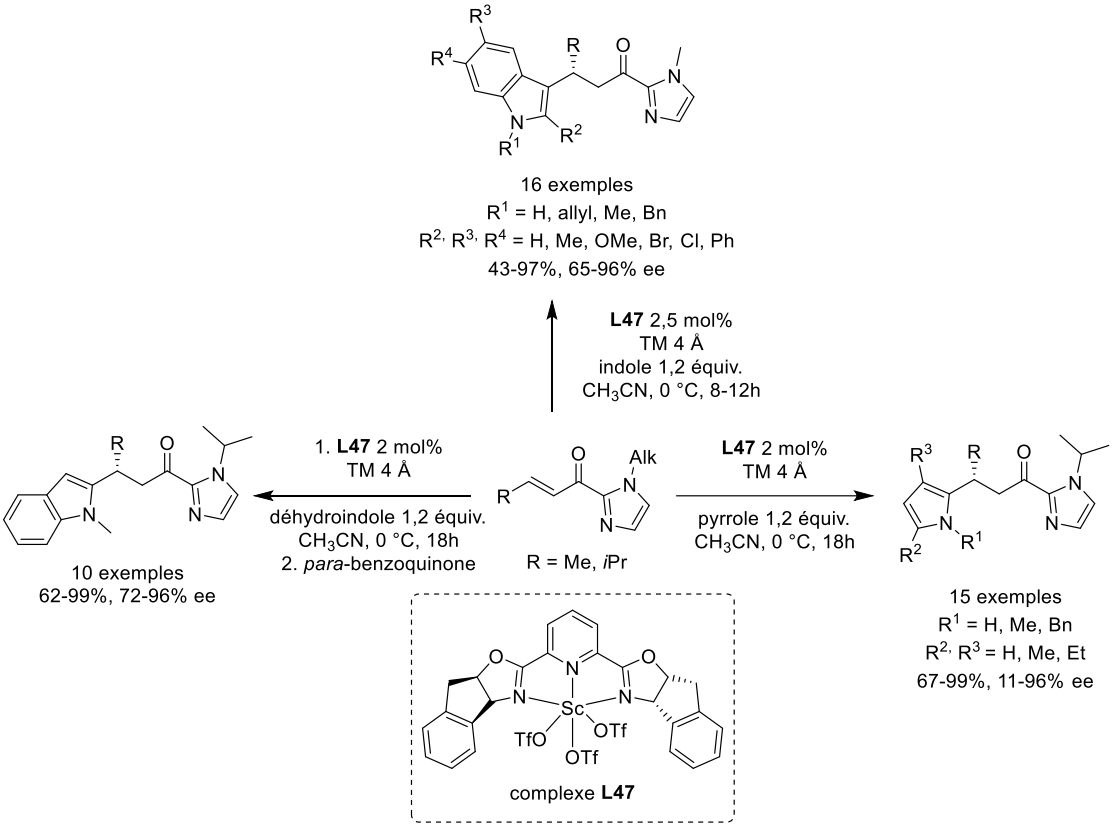


Schéma 70 : Réactions de Friedel-Crafts décrites par Evans

Meggers a proposé l'utilisation de catalyseurs d'iridium pour réaliser des alkylations de Friedel-Crafts d'indoles. Il a envisagé des complexes octaédriques d'iridium (III) chiraux. La complexation des différents ligands autour de l'iridium apporte une chiralité centrale au métal (Schéma 71).[151,152]

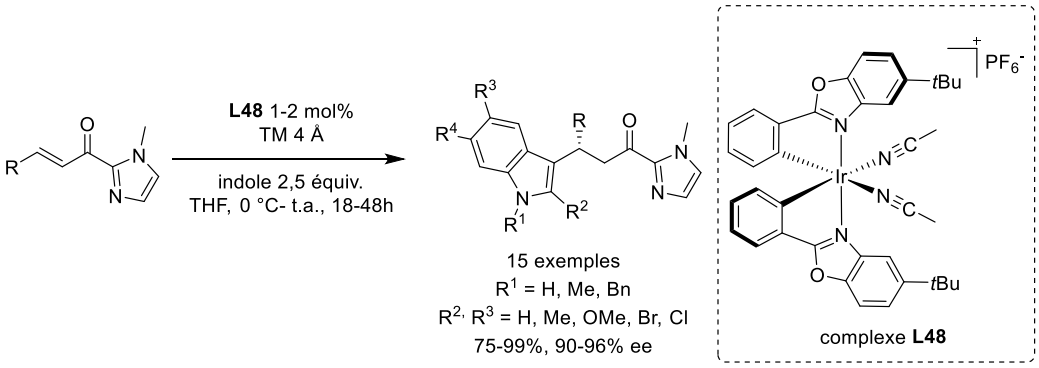


Schéma 71 : Réaction de Friedel-Crafts décrites par Meggers

Les complexes sont préparés par désymmétrisation de complexes d'iridium achiraux en présence d'un ligand chiral permettant la séparation des deux diastéréoisomères (Schéma 72).

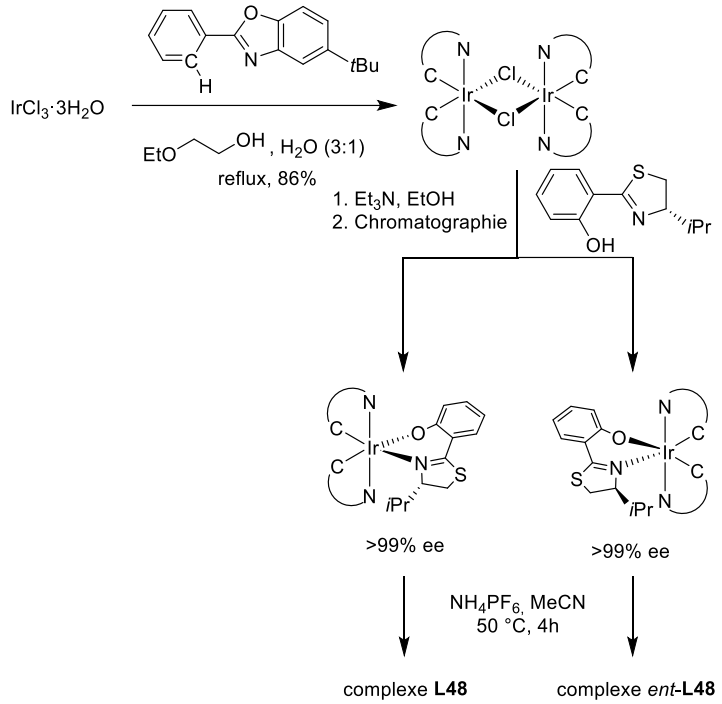


Schéma 72 : Préparation du complexe **L48**

En raison de la présence des deux ligands acétonitrile labiles, la complexation du substrat sur le complexe d'iridium s'effectue préférentiellement par une seule des faces du substrat (Schéma 73).

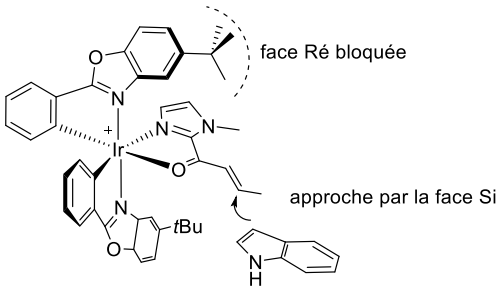


Schéma 73 : Contrôle de la stéréosélectivité dans la réaction de Friedel-Crafts décrite par Meggers

Outre l'indole, le malonitrile, l'acide de Meldrum et des β-cétoesters ont été additionnés avec succès avec ce complexe.[153]

c. Additions nucléophiles

i. Réactions de type Michael

- Réactions de Michael organocatalysées

Scheidt a décrit en 2005 l'addition organocatalysée d'anions carbonyles sur des acylimidazoles α,β-insaturés.[154] Ces anions carbonyles sont issus de pyruvates ayant subi une réaction de décarboxylation. Il s'inspire de mécanismes biologiques connus : le méthylpyruvate décarboxyle aisément en présence de pyruvate déshydrogénase (protéine contenant un noyau thiazole), puis peut réagir avec le coenzyme A pour former l'acétyl coenzyme A, complexe qui intervient dans de nombreux mécanismes biologiques.[155]

Par organocatalyse avec le sel de thiazolium **L49**, dérivé de la thiamine diphosphate (cofacteur du pyruvate déshydrogénase), l'anion carbonyle est additionné avec de très bons rendements. Cette réaction n'a été décrite que de manière racémique (Schéma 74).

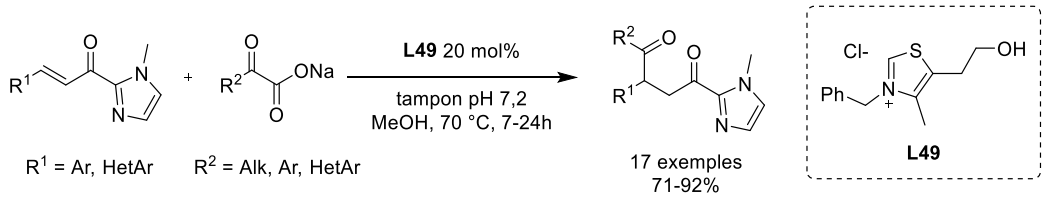


Schéma 74 : Addition organocatalysée d'anions carbonyles

- Réaction de Michael par catalyse au cuivre

Une addition de Michael du malonate de diméthyle sur un acylimidazole α,β-insaturé catalysée au cuivre a été proposée par Liskamp.[156] Il décrit l'utilisation de ligands bioinspirés tris-histidine comportant un noyau triazacyclophane (TAC), pour mimer des structures de certains métalloenzymes (Schéma 75).[157]

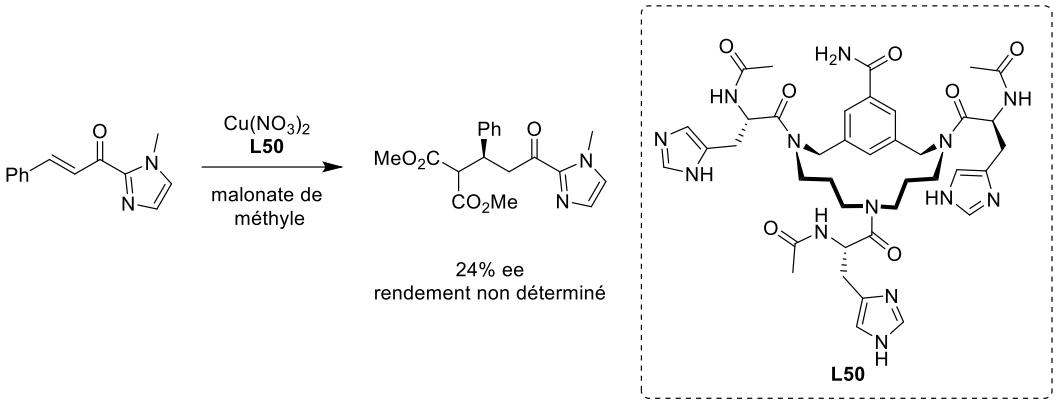


Schéma 75 : Addition de Michael catalysée au cuivre

Malgré un manque de précision sur les conditions expérimentales utilisées, l'addition est décrite avec un excès énantiomérique de 24%.

ii. Addition conjuguée catalysée au cuivre

Ohmiya et Sawamura ont proposé en 2011 l'addition conjuguée d'alkylboranes sur un acylimidazole α,β-insaturé (Schéma 76). Les alkylboranes sont générés par hydroboration de l'alcène correspondant en présence de 9-BBN (9-borabicyclo[3.3.1]nonane).[158]

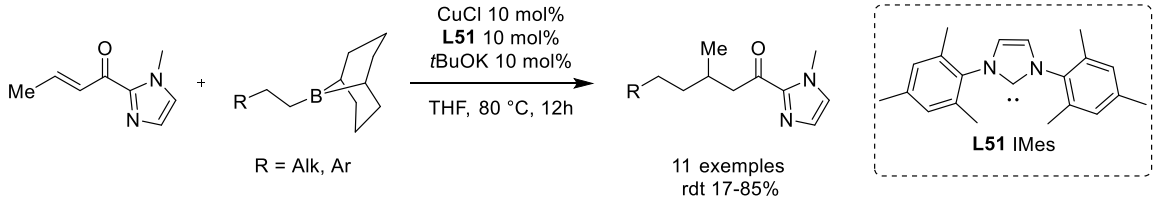


Schéma 76 : Premier exemple non-asymétrique d'addition d'alkylboranes décrite par Ohmiya

Avec ce complexe Cu-NHC, les rendements obtenus sont modérés à très bons. Ils ont proposé l'année suivante une version énantiosélective de la réaction, avec l'utilisation d'un NHC chiral (Schéma 77).[159]

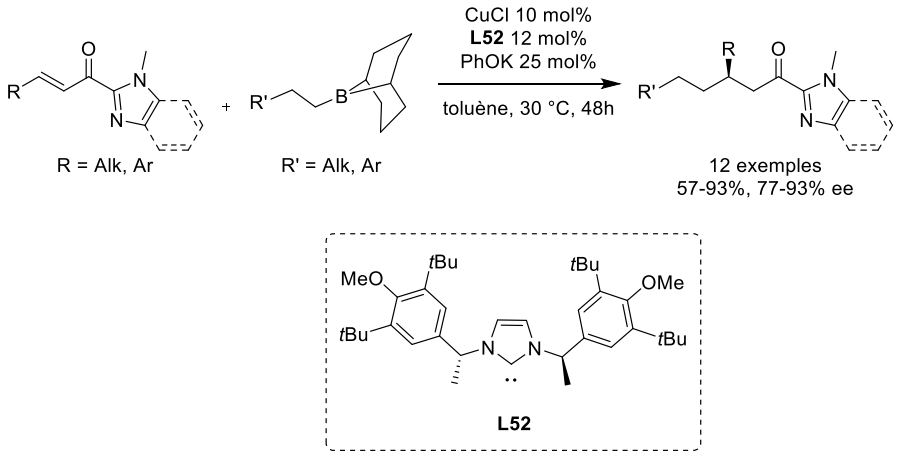


Schéma 77 : Version énantiosélective de l'addition d'alkylboranes

d. Cycloadditions

i. Réaction de Diels-Alder

De façon concomitante aux réactions de Michael préalablement décrites, Liskamp a également décrit une réaction de cycloaddition [4+2]. Il a mis en réaction un acylimidazole α,β-insaturé, qui jouera le rôle de diénophile, en présence de nitrate de cuivre et de cyclopentadiène. Le ligand TAC **L50** précédemment décrit permet d'obtenir un excès énantiomérique modéré de 55% et seul le diastéréomère *endo* est détecté (Schéma 78).[156]

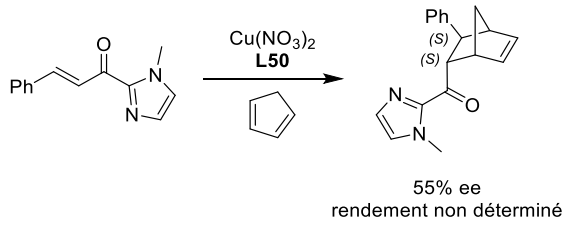


Schéma 78 : Réaction de Diels-Alder décrite par Liskamp

ii. Cycloadditions [3+2]

En utilisant le complexe cérium-PyBOX **L53**, Evans a décrit des réactions de cycloaddition [3+2] entre un acylimidazole α,β-insaturé et une nitrone. Cette réaction conduit à la synthèse d'isoxazolidines avec d'excellents excès énantiomériques. La diastéréosélectivité en faveur du produit *endo* est excellente pour les acylimidazoles β-substitués par un groupement aromatique, moyenne si c'est un groupement alkyle (Schéma 79).[149]

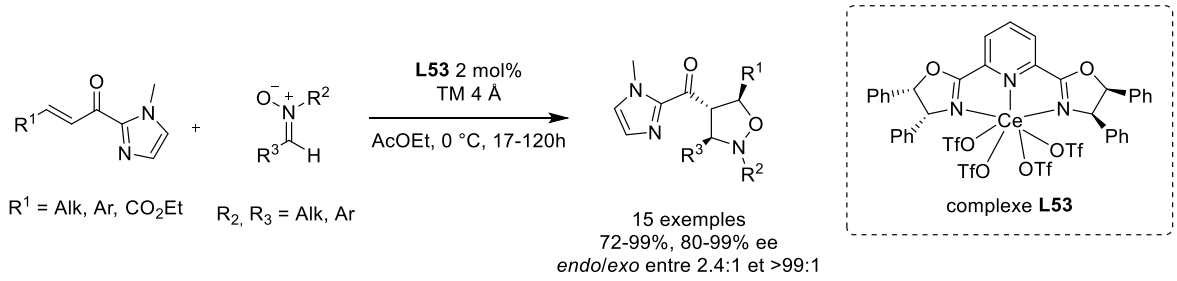


Schéma 79 : Cycloaddition [3+2] avec une nitrone

iii. Cycloadditions [2+2]

Les acylimidazoles α,β-insaturés sont de bons partenaires pour des réactions de photocycloadditions [2+2] catalysées par des complexes de ruthénium. La réaction avec des acrylates a conduit à la formation de cyclobutanes avec de bons rendements et diastéréosélectivités. De très bons résultats ont été obtenus aussi en version intramoléculaire (Schéma 80).[160]

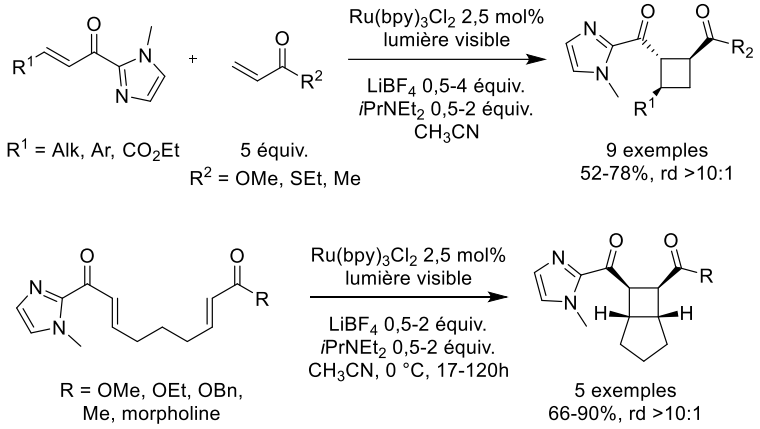


Schéma 80 : Photocycloadditions [2+2] décrite par Yoon

e. Réactions diverses

Intéressantes en termes d'économie d'atomes, les réactions multi-composants (RMC) ouvrent l'accès à des architectures complexes en une seule réaction.[161] Elles peuvent être métallocatalysées, comme dans l'exemple décrit par Hu. Il a mis en jeu un acylimidazole α,β-insaturé, un aryldiazoacétate de méthyle, un acide de Lewis et de l'eau, en présence d'une source de rhodium (Schéma 81).[162]

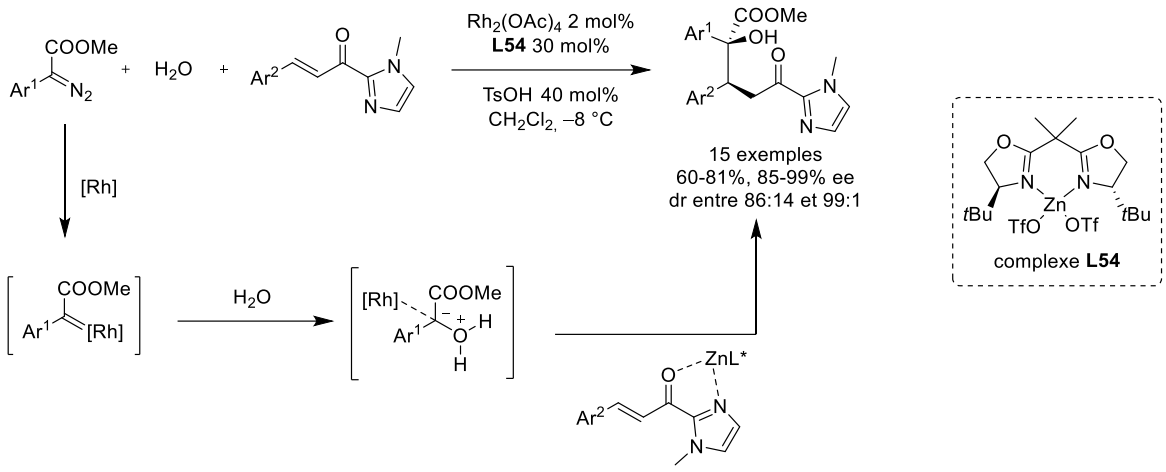


Schéma 81 : RMC décrite par Hu

Le carbène de rhodium est généré puis réagit avec l'eau pour former un intermédiaire hautement nucléophile, qui réagit avec l'acylimidazole α,β-insaturé via une réaction de type Michael. L'acide de Lewis **L54** sert à activer l'accepteur de Michael et contrôle la stéréosélectivité de la réaction.

Avec des composés similaires, Hu a également utilisé les acylimidazoles α,β-insaturés dans une réaction monotope Mukaiyama-Michael catalysée au cuivre, à partir de 3-(trialkylsilanoxy)-2-diazo-3-buténoates, composés bifonctionnels portant une fonction éther d'énol silylé et une fonction diazoacétate. La réaction conduit à la synthèse de diazoacétates fonctionnalisés (Schéma 82).[163]

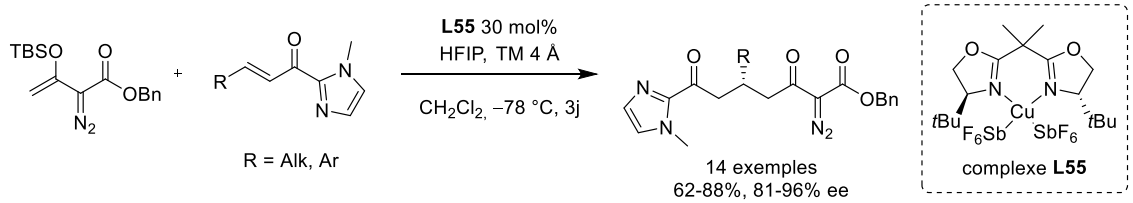


Schéma 82 : Réaction de Mukaiyama-Michael décrite par Hu

L'utilisation du complexe cuivre-bisoxazoline (BOX) **L55** permet d'atteindre de très bons excès énantiomériques.

Enfin, une voie de synthèse multi-composants de pyridines fonctionnalisées a été développée par Constantieux et Rodriguez. Ils proposent l'utilisation d'acétate d'ammonium, source azotée de la molécule, en combinaison avec un β-cétoester et un acylimidazole α,β-insaturé. La réaction domino mène à une 2-imidazolylpyridine avec des rendements modérés (Schéma 83).[164]

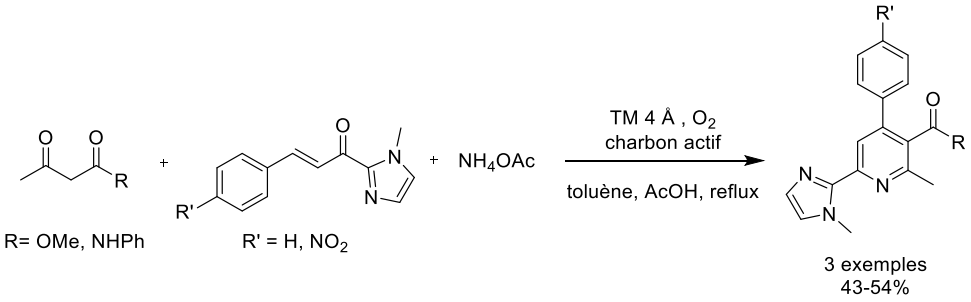


Schéma 83 : Formation de pyridine par RMC

f. Réactions biométallocatalysées

i. Catalyse à l'ADN

- Travaux de Feringa et Roelfes

Lorsque l'ADN se combine sous la forme d'un double brin, les bases complémentaires de l'ADN adénine-thymine et cytosine-guanine forment des liaisons hydrogène. Cet appariement donne à l'ADN une structure dite en double hélice (Figure 15).[165]

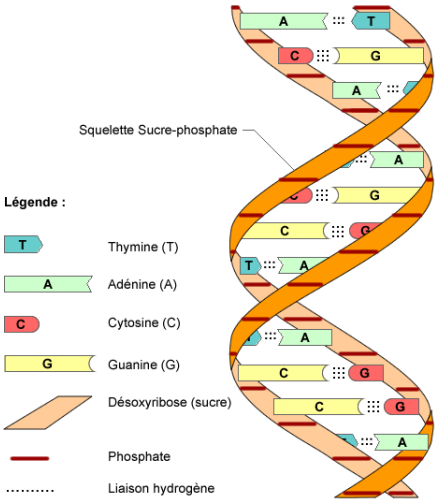


Figure 15 : Structure de l'ADN

Cette structure présente une chiralité remarquable. Il a donc été envisagé par divers groupes l'utilisation de cette chiralité pour la transférer de l'ADN à un substrat prochiral. Les travaux précurseurs de Roelfes et Feringa ont mis en avant l'utilisation de l'ADN en catalyse énantiosélective : ils ont décrit en 2005 une combinaison cuivre-ADN pour une réaction de Diels-Alder énantiosélective entre le cyclopentadiène et une aza-chalcone.[166]

A la suite de ces travaux, ils ont décrit des réactions de Michael sur des acylimidazoles α,β-insaturés, catalysées par un complexe cuivre-ADN. La connexion entre ADN et cuivre est effectuée par un ligand achiral qui s'intercale dans l'ADN et qui complexe le cuivre (Schéma 84).[167]

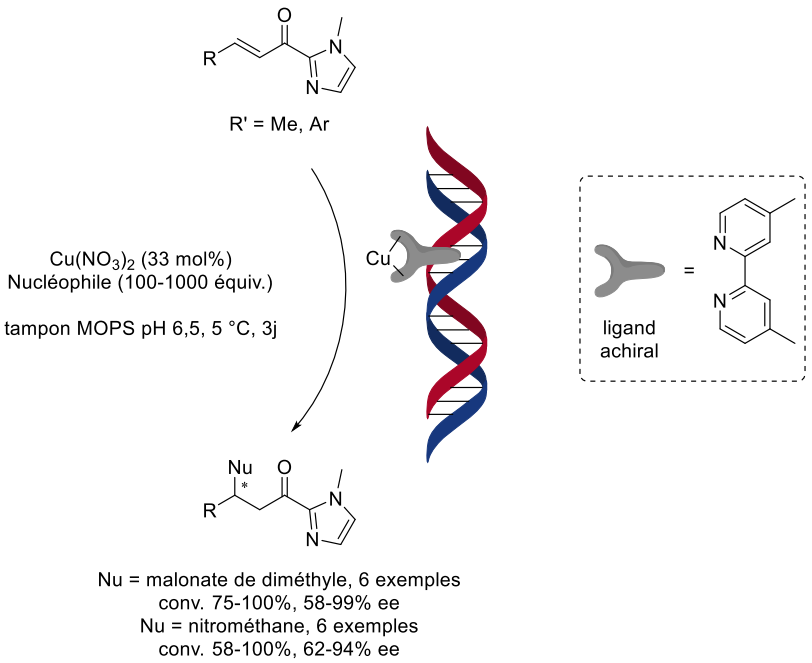


Schéma 84 : Premiers résultats de catalyse à l'ADN sur les acylimidazoles α,β-insaturés

Le substrat subit ici l'addition de Michael du malonate de diméthyle ou du nitrométhane avec des excès énantiomériques très élevés, atteignant 99% (Schéma 84).

Cette réaction fait partie des premiers exemples de catalyse énantiosélective par des métaux de transition effectuée dans l'eau. Ici, le pH de la réaction est contrôlé par un tampon MOPS [acide (3-morpholino)propanesulfonique, pH = 7,20].

Suite à ces travaux, Feringa et Roelfes ont envisagé d'autres réactions énantiosélectives sur les acylimidazoles α,β-insaturés : des réactions de Diels-Alder,[168] des réactions de Friedel-Crafts,[169] et plus impressionnant encore, une réaction de *syn*-hydratation (Schéma 85).[170]

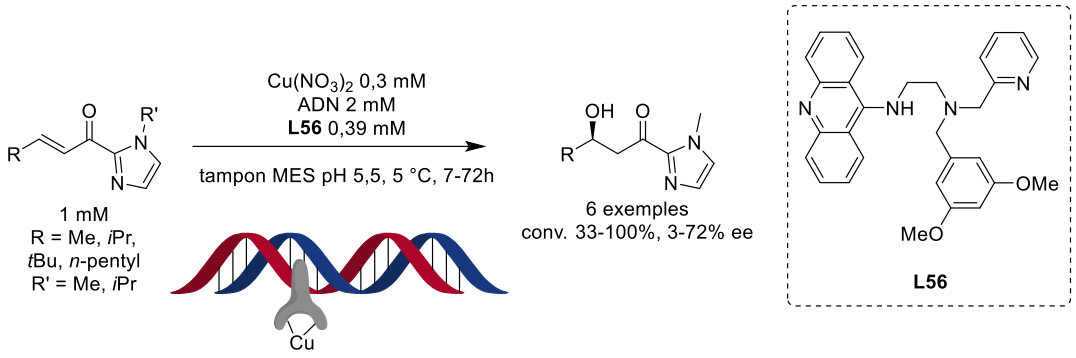


Schéma 85 : Réaction de *syn*-hydratation par catalyse Cu-ADN

Cette réaction a permis d'accéder en une étape à des composés β-hydroxylés. De bons excès énantiomériques ont été obtenus, en particulier avec le substrat acylimidazole α,β-insaturé β-substitué par un groupement *tert*-butyle très encombré, où un excès énantiomérique de 72% est atteint, pour une conversion de 55%. La diastéréosélectivité *syn* de cette réaction a été prouvée par des réactions de deutération et des études RMN.

- Etudes des différents paramètres de la réaction

Roelfes, en collaboration avec Feringa, a étudié le panel de conditions possibles avec ce système pour comprendre les différents paramètres influençant la réaction.

Alors que la réaction s'effectue dans l'eau en milieu tamponné, il propose l'utilisation de co-solvants organiques pour améliorer l'énantiosélectivité de la réaction.[171] Similairement, Zhao a mis en avant l'intérêt des solvants ioniques et des glymes dans les réactions de Michael.[172]

Roelfes s'est intéressé également au rôle et à la structure de ligands intercalants de l'ADN[173] et à la structure même de l'ADN, mettant en relation le choix des bases de l'ADN et l'énantiosélectivité.[174] Sugiyama a proposé une modélisation de la réaction pour mieux comprendre les interactions entre les différents substrats.[175] McNaughton a montré que l'on obtient de meilleures énantiosélectivités lorsque le substrat acylimidazole α,β-insaturé n'est pas attaché de façon covalente à l'ADN (réaction intermoléculaire dite *in trans*) que lorsqu'il est attaché de façon covalente à l'ADN (réaction intramoléculaire dite *in cis*).[176]

Enfin, Rutjes décrit une réaction d'oxa-Michael d'alcools sur des acylimidazoles α,β-insaturés, avec un système similaire à celui utilisé pour la réaction de *syn*-hydratation.[177]

- Travaux d'Arseniyadis et Smietana

Un progrès remarquable a été réalisé par Arseniyadis et Smietana dans ce type de réactions en décrivant l'utilisation de séquences spécifiques d'ADN, en lieu et place de structures ADN non spécifiques issues de testicules de saumon.[178]

De plus, ils décrivent l'utilisation de brins précis d'oligonucléotides synthétiques, ainsi que de leurs complémentaires. Ils peuvent réaliser ainsi la synthèse des deux énantiomères du produit désiré, ce qui n'était pas possible par les méthodes de Feringa et Roelfes.

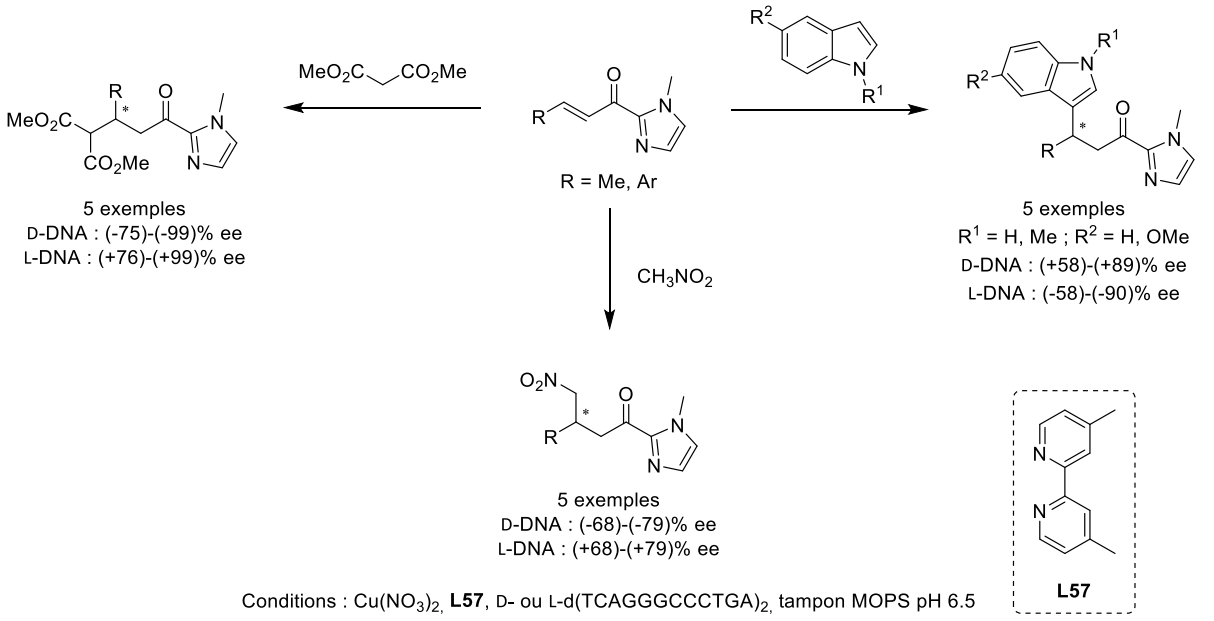


Schéma 86 : Réactions de Michael et de Friedel-Crafts décrites par Arseniyadis et Smietana

Ces nouvelles conditions ont permis d'effectuer des réactions de Friedel-Crafts et de Michael avec de très bonnes énantiosélectivités. Dans tous les cas, les valeurs d'excès obtenus sont identiques ou quasiment identiques lorsque les brins L ou D sont utilisés, au signe près (Schéma 86).

L'utilisation d'ADN supporté sur une matrice cellulose, permettant le recyclage du matériel biologique a par la suite été décrit. D'excellents excès énantiomériques sont obtenus.[179]

Enfin, une étude plus précise sur le phénomène d'intercalation de l'ADN et le transfert de la chiralité de l'ADN au substrat a été réalisée. Par l'utilisation de marqueurs de fluorescence intercalants (Figure 16), notamment dérivés de Hoechst 33258 connu pour son affinité pour le petit sillon des doubles brins, des études cinétiques pour évaluer la sélectivité et l'affinité des ligands vis-à-vis de ces brins. Certains ligands intercalants optimisés permettent d'obtenir une très bonne fluorescence en maintenant une assez bonne énantiosélectivité.[180]

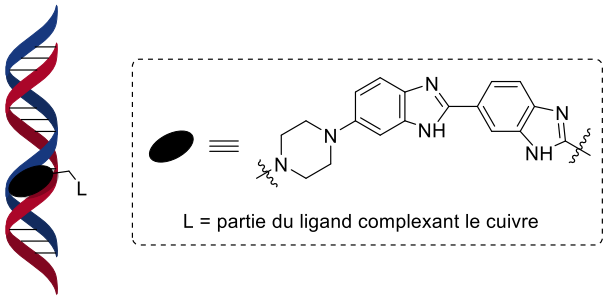


Figure 16 : Exemple d'intercalation de l'ADN avec les dérivés de Hoechst 33258

Via le design d'intercalants et de séquences spécifiques, Arseniyadis et Smietana proposent donc d'établir de nouvelles stratégies pour la synthèse asymétrique par catalyse à l'ADN. Très récemment, ils se sont intéressés à l'utilisation d'ARN au lieu d'ADN en catalyse énantiosélective.[181]

- Travaux de Li

Li s'est également intéressé à l'utilisation de l'ADN en synthèse asymétrique. A la différence des travaux précédents utilisant l'ADN sous forme de double brin, il s'est intéressé à une autre conformation : l'ADN G-quadruplexe. C'est une structure secondaire de l'ADN sous forme de quatre brins, stabilisée par la présence de 4 guanines. Ces guanines forment un plan au milieu duquel peut se placer un cation, sodium ou potassium, qui stabilise la structure. Elle se caractérise par une répétition de séquences TTAGGG (Figure 17).[182,183]

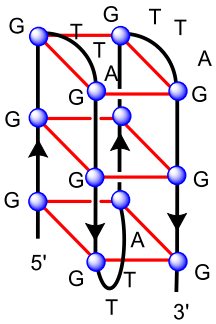


Figure 17 : Structure d'ADN G-quadruplexe

En combinant le complexe ADN G-quadruplexe (ADN-G) avec du cuivre (II), Li a proposé une réaction de Friedel-Crafts entre des acylimidazoles α,β-insaturés et des indoles, avec une énantiosélectivité maximale de 75% (Schéma 87).

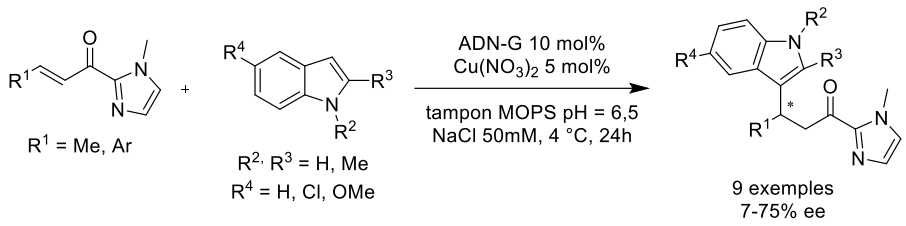


Schéma 87 : Réaction de Friedel-Crafts catalysée par un complexe Cu-ADN-G

Le rôle déterminant du cation en réaction a été mis en évidence. Avec les conditions développées précédemment, lors d'une réaction de Diels-Alder avec le cyclopentadiène, Li a montré une inversion de l'énantiosélectivité entre une réaction en présence de chlorure de sodium et une réaction en présence de chlorure de potassium (Schéma 88).[184]

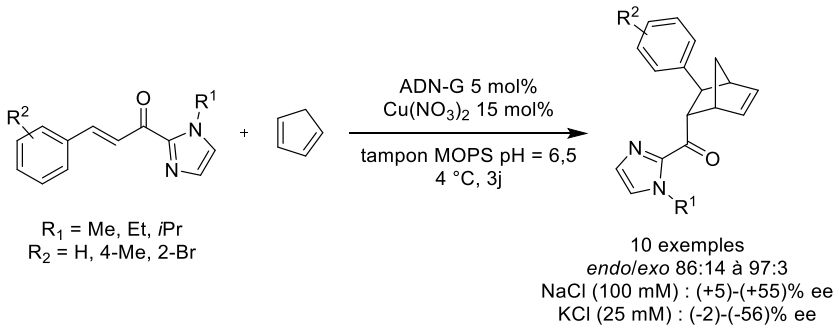


Schéma 88 : Réaction de Diels-Alder catalysée par un complexe Cu-ADN-G

Cette inversion proviendrait d'une modification de la structure du quadruplexe (Figure 18).

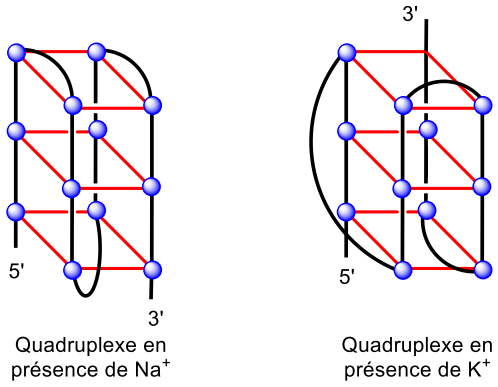


Figure 18 : Comparaison des structures quadruplexe en présence d'ions alcalins

ii. Catalyse par d'autres enzymes

Au-delà de la catalyse par des ribozymes (« ADN enzymatique »), d'autres enzymes ont été étudiées par Roelfes dans ces processus catalytiques. Les premiers tests ont porté sur des polypeptides bPP* dérivés de polypeptides pancréatiques bovins.[185]

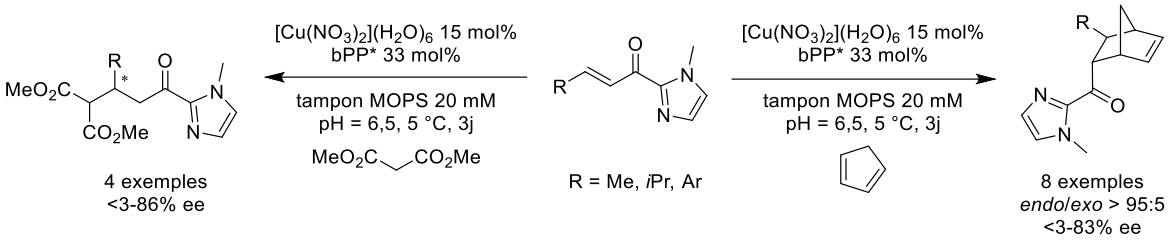


Schéma 89 : Catalyse enzymatique décrite par Roelfes

Ces polypeptides modifiés ont conduit à des excès énantiomériques faibles à très bons dans des réactions de Michael ou de Diels-Alder (Schéma 89).

L'emploi de complexes métalloenzymes par assemblage supramoléculaire a ensuite été envisagé en utilisant le facteur de transcription appelé *Lactococcal multidrug resistance Regulator* (LmrR). Ce facteur est impliqué dans la résistance aux antibiotiques de *Lactoccus lactis*, bactérie jouant un rôle important dans la production industrielle de produits laitiers fermentés.[186,187] Cette enzyme est présente sous la forme d'un dimère, qui possède une cavité hydrophobe dans laquelle peut se localiser un ion cuivre.

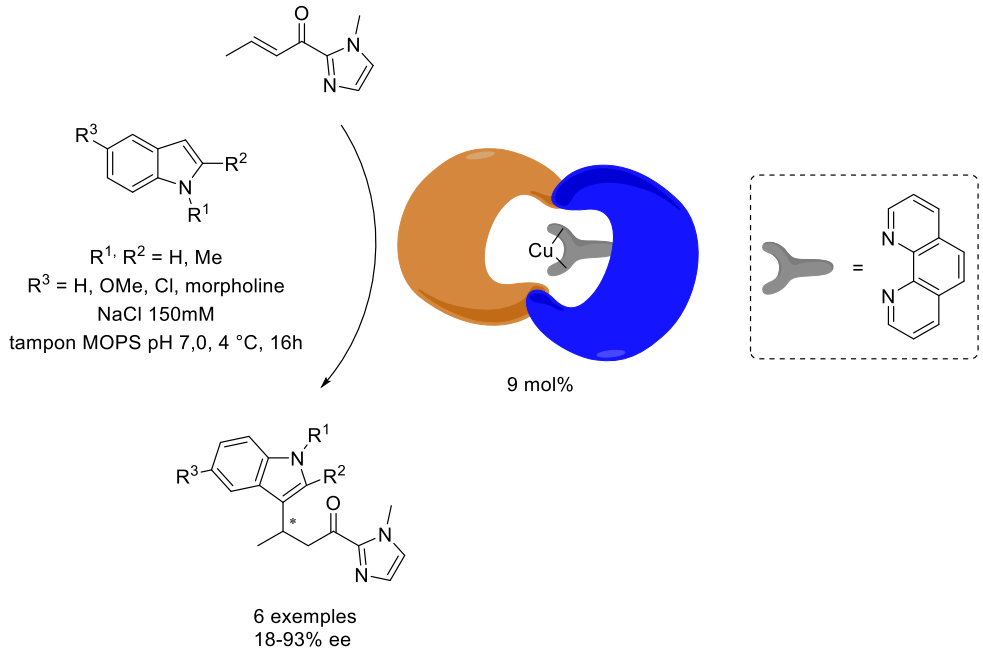


Schéma 90 : Assemblage supramoléculaire en réaction de Friedel-Crafts

En utilisant des analogues de LmrR contenant des acides aminés modifiés, de très bons excès énantiomériques ont été obtenus dans la réaction de Friedel-Crafts avec des indoles (Schéma 90).[188]

g. Conclusion

L'utilisation des acylimidazoles α,β-insaturés comme accepteurs de Michael (ou de Friedel-Crafts) a connu ces dernières années un essor remarquable. Des réactions diverses et variées ont été réalisées avec cette famille.

On peut donc envisager ces composés pour réaliser des additions conjuguées asymétriques de groupements méthylés (Schéma 91).

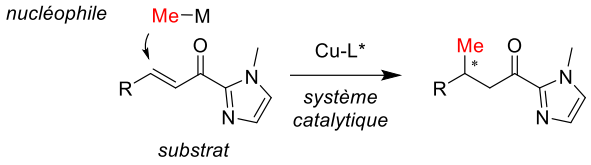


Schéma 91 : ACA de groupements méthylés sur des acylimidazoles α,β-insaturés

2. Travaux personnels : synthèse des substrats

La préparation d'un panel de substrats a été réalisée, selon différentes réactions. L'objectif est de pouvoir préparer les substrats simplement à partir des sources commerciales disponibles, en un minimum d'étapes, avec la meilleure pureté *Z*/*E* possible.

En effet, une mauvaise sélectivité *Z*/*E* est une source de baisse potentielle de l'énantiosélectivité en ACA : supposons que l'isomère *E* aboutisse préférentiellement à un énantiomère par ACA, l'isomère *Z* pourrait mener à l'autre énantiomère : les excès énantiomériques pourraient donc fortement diminuer (Schéma 92).

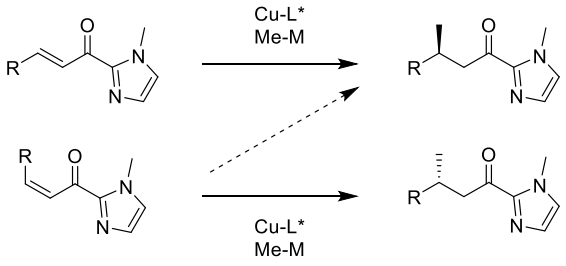


Schéma 92 : Perte d'énantiosélectivité en ACA

Il faut donc s'attacher à préparer les substrats avec une sélectivité *Z*/*E* maximale en faveur du produit *E*.

a. Par réaction d'aldolisation

L'une des méthodes les plus simples de préparation d'acylimidazoles α,β-insaturés consiste en une réaction tandem d'aldolisation/crotonisation entre le *N*-méthyl-2-acétylimidazole et l'aldéhyde désiré (Schéma 93).[154,178] Cette méthode mène aux composés souhaités avec de bons rendements, mais reste cependant limité aux aldéhydes aromatiques : en effet l'étape de crotonisation peut ne pas être assez stéréosélective dans le cas d'aldéhydes aliphatiques et conduire à un mélange difficilement séparable d'isomères *Z*/*E*.

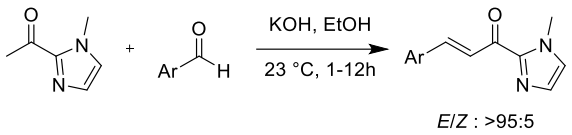


Schéma 93 : Synthèse d'acylimidazoles α,β-insaturés par aldolisation/crotonisation

b. Par un processus d'addition/oxydation

Une autre stratégie consiste en l'addition de *N*-méthylimidazole, préalablement déprotoné par du *n*-butyllithium, sur un énal. L'alcool intermédiaire obtenu peut être ensuite oxydé, notamment par l'oxyde de manganèse (IV) (Schéma 94).[189] Bien que nécessitant deux étapes, les substrats sont obtenus avec de bons rendements et sont généralement facilement purifiés par chromatographie sur gel de silice.

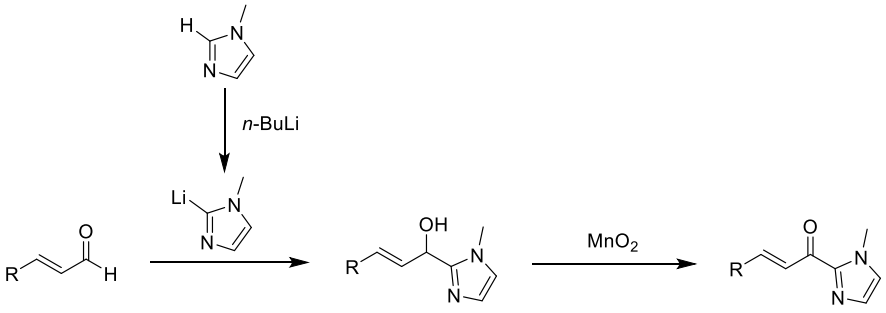


Schéma 94 : Synthèse d'acylimidazoles α,β-insaturés par addition/oxydation

Une série de composés a été préparée par cette méthode, avec des rendements moyens à très bons, en utilisant des énals commerciaux. Les intermédiaires **1-5** présentent une stabilité modérée : ils peuvent être purifiés par chromatographie sur colonne, mais doivent être conservés sous atmosphère inerte à basse température (0-5 °C) pendant 24h maximum.

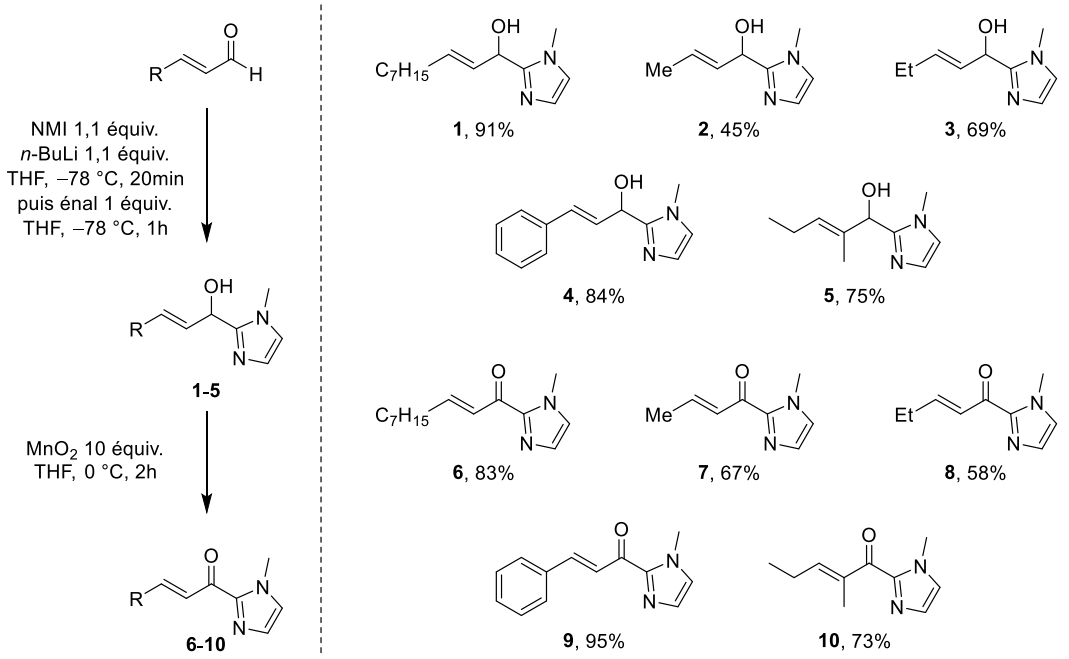


Schéma 95: Substrats préparés par addition/oxydation

Cinq substrats acylimidazoles α,β-insaturés **6-10** ont été préparés avec de bons rendements à partir des énals commerciaux correspondants (Schéma 95). Il s'agit de la procédure la plus simple à mettre en œuvre lorsque les énals sont commerciaux.

c. Par un processus d'addition/élimination

De manière alternative, les substrats peuvent être préparés par une addition de *N*-méthylimidazole lithié sur un ester α,β-insaturé. La même réaction peut être envisagée sur des acides carboxyliques ou des chlorures d'acyles. On accède ainsi aux composés désirés en une seule étape, mais souvent avec des rendements faibles à modérés.[150]

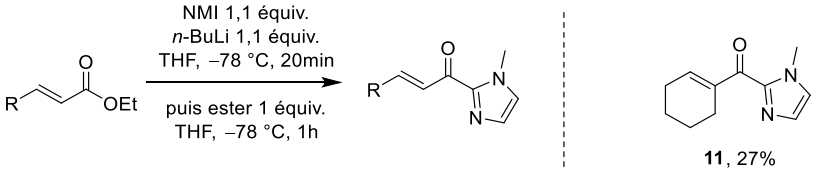


Schéma 96 : Synthèse d'acylimidazoles α,β-insaturés par addition/élimination

Le composé cyclique **11** a été préparé par cette méthode avec un rendement modéré de 27% (Schéma 96).

d. Par réaction de Wittig

A partir du chloroacétate de *tert*-butyle, Evans a proposé l'addition du *N*-méthylimidazole lithié puis de transformer l'intermédiaire **13** obtenu en sel de phosphonium puis en ylure **14** (Schéma 97). Cet intermédiaire peut ainsi être engagé directement dans une réaction de Wittig.[148]

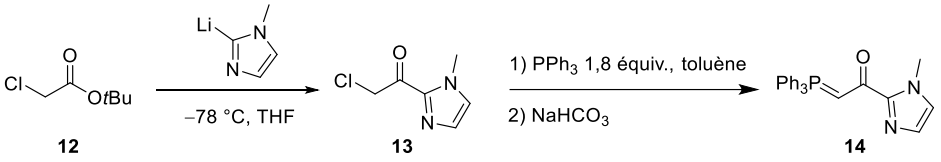


Schéma 97 : Syn*thèse de l'ylure décrite par Evans

L'avantage de cette réaction est l'obtentio88n d'un intermédiaire unique, l'ylure **14**, qui peut réagir avec différents aldéhydes pour mener aux substrats désirés.

Néanmoins, cette méthode ne nous garantit pas d'obtenir une excellente pureté diastéréomérique, à cause de la formation possible d'isomère *Z*, qui peut être difficilement séparable de l'isomère *E* par chromatographie sur colonne.

De plus, dans nos mains, cette méthode ne nous a pas permis d'obtenir une grande quantité de l'ylure avec un rendement satisfaisant (18% sur une échelle de 5 g). Aucun composé n'a donc été préparé par la suite par cette méthode.

e. Par réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)

i. En une étape

De façon analogue à la réaction de Wittig, on peut envisager de préparer les substrats par réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons avec le phosphonate correspondant.[140]

Cependant, malgré un grand nombre de tentatives, le phosphonate **15** n'a pu être isolé par aucun moyen, probablement dû à son instabilité (Schéma 98).

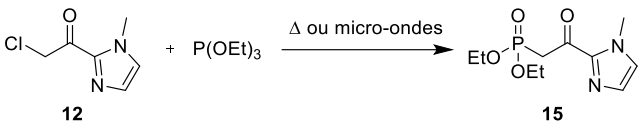


Schéma 98 : Tentatives de synthèse de **15**

ii. En deux étapes

La même stratégie a été imaginée en deux étapes, à partir d'un phosphonate plus stable, le (*N*-méthoxy-*N*-méthylcarboylméthyl)phosphonate de diéthyle **18**, phosphonate portant une fonction amide de Weinreb (Schéma 99).[190]

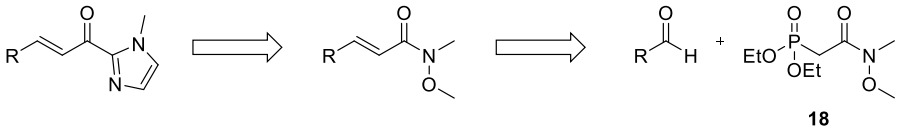


Schéma 99 : Rétrosynthèse d'un acylimidazole α,β-insaturé

Le phosphonate désiré **18** est préparé en deux étapes à partir du phosphonate de triéthyle **16**, qui est saponifié puis couplé avec l'amine de Weinreb. Le couplage est réalisé avec le 1,1-carbonyldiimidazole (CDI), un agent de couplage bon marché et facile d'utilisation, avec un rendement de 68% (Schéma 100).[191]

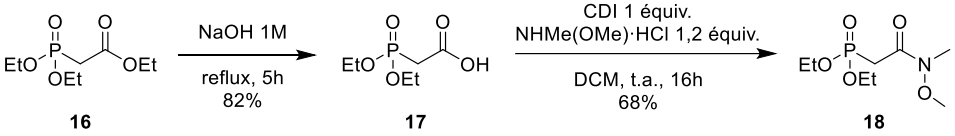
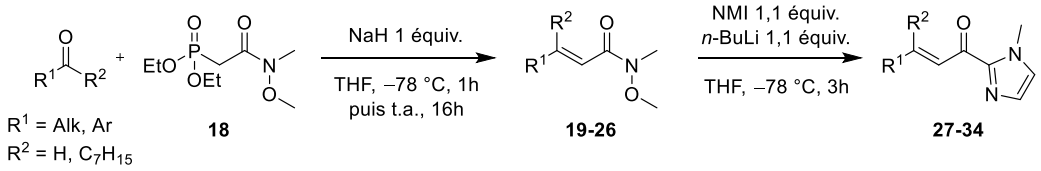


Schéma 100 : Synthèse du phosphonate **18**

A partir de ce phosphonate, les acylimidazoles **27-34** ont été ensuite préparés par réaction de Horner-Wadsworth-Emmons avec des différents aldéhydes.



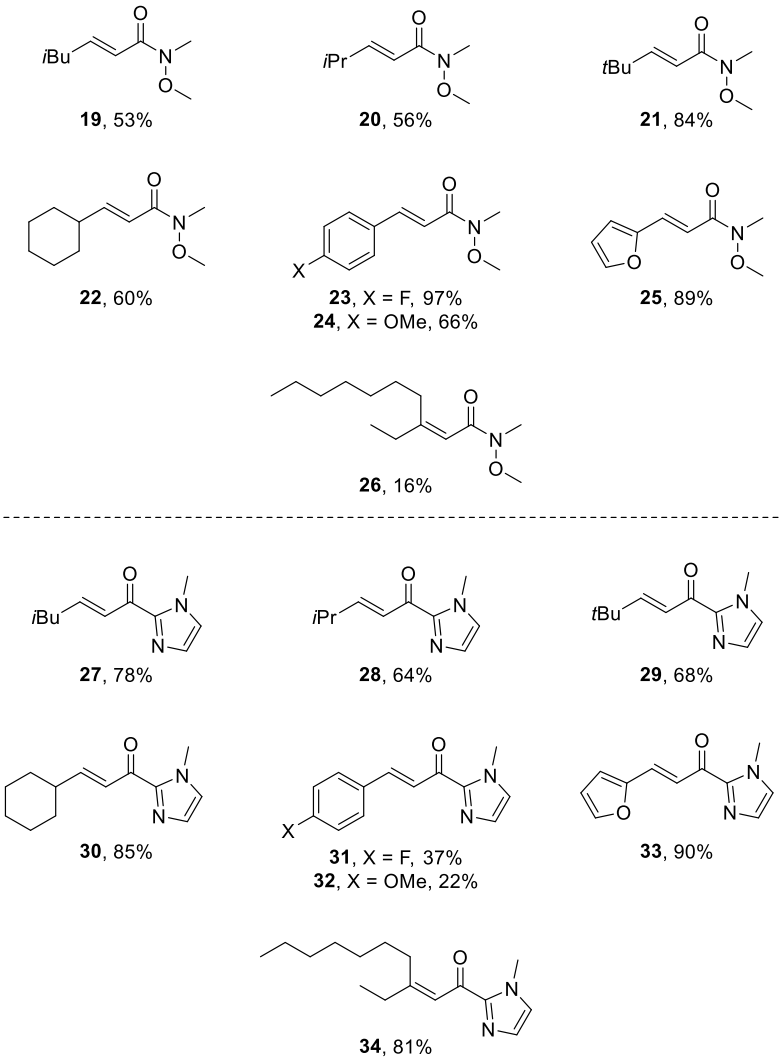


Schéma 101 : Substrats préparés par réaction de HWE/addition

Le plus grand nombre de substrats a été préparé ainsi, avec divers groupements R alkyles substitués (isobutyle, isopropyle, *tert*-butyle, cyclohexyle), aromatiques substitués en position *para* par des groupements électroattracteurs ou électrodonneurs (*para*-fluoro et *para*-méthoxyphényle), ou un hétérocycle (furane). Les rendements obtenus pour la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons sont bons à excellents ; pour l'étape d'addition du noyau imidazole, les rendements sont très bons sauf pour les dérivés **31** et **32** : leur solubilité étant moindre dans les éluants utilisés précédemment, à savoir le pentane et le diéthylether, ces composés ont été purifiés par recristallisation.

Pour les substrats β-trisubstitués, l'étape d'homologation mène à un mélange d'isomère *Z*/*E* 50:50. 16% du produit de géométrie *Z* a été difficilement obtenu après chromatographie sur colonne. L'addition du noyau imidazole mène à **34** avec 81% de rendement. Par une expérience RMN NOESY, la géométrie de l'alcène de **34** a été démontrée en observant une interaction entre le proton de l'alcène et le CH_2 de la branche éthyle (Schéma 101).

3. La réaction d'addition conjuguée asymétrique : optimisation des conditions

a. Introduction

Comme évoqué dans le chapitre I, de nombreux paramètres régissent la réaction d'addition conjuguée asymétrique. Pour considérer une réaction d'ACA avec ces accepteurs de Michael, le nucléophile méthylé, le ligand et la source de cuivre correspondante seront choisis, et les paramètres réactionnels, tels que le solvant, la température et les temps de réaction, seront optimisés (Schéma 102).

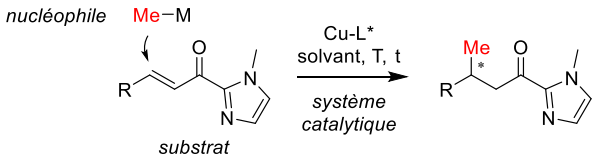
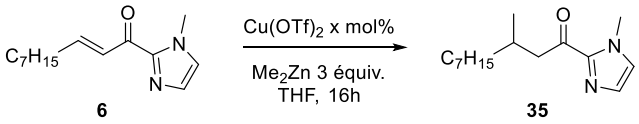


Schéma 102 : Paramètres de la réaction d'ACA

b. Travaux préliminaires : réactivité du substrat

Avant d'effectuer la réaction de manière asymétrique, la réactivité du substrat dans des conditions simples sans ligand a été étudiée.



Entrée	*Température*	*x*	*Conversion*[(a)]	*Rendement*
1	0 °C	5	99%	76%
2	–40 °C	5	99%	61%
3	–80 °C	5	99%	66%
4	–80 °C	2	99%	60%
5	–80 °C	1	78%	N.D.
6	–80 °C	0,1	4%	N.D.
7	t.a.	0	traces	N.D.

(a) Déterminé par RMN ^{1}H ; N.D. : non déterminé

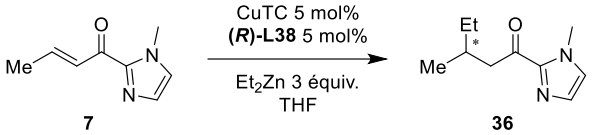
Tableau 2 : Réactivité du substrat en conditions simples

En évaluant la conversion à différentes températures, il a été surprenant d'observer une conversion totale à –80 °C avec 5 mol% de cuivre (Tableau 2, entrée 3). Le même résultat a été obtenu avec 2 mol%, mais 1 mol% de cuivre n'a mené qu'à 78% de conversion au bout de 16 heures (Tableau 2, entrées 4-5). La réaction ne s'effectue qu'avec 4% de conversion avec 0,1 mol% (Tableau 2, entrée 6). Certains rendements isolés n'ont pas été déterminés vue l'impossibilité de séparer le substrat du produit.

Enfin, le rôle du cuivre semble essentiel pour réaliser la réaction. Sans cuivre, seulement des traces de produit sont observées (Tableau 2, entrée 7).

Avant toute étude approfondie, dans la mesure où le seul exemple d'ACA sur ces composés a été réalisé avec des alkylboranes,[159] il a été envisagé de tester tout simplement le diéthylzinc, nucléophile le plus utilisé en ACA.[41] Pour toutes les réactions en présence d'un ligand chiral, la réaction équivalente en présence d'un ligand *rac*-BINAP a été effectuée afin de pouvoir comparer par HPLC les chromatogrammes des composés racémiques et enrichis.

Nous avons mis en réaction le substrat avec une catalyse thiophène carboxylate de cuivre (I) (CuTC) en combinaison avec le (*R*)-BINAP, système fréquemment utilisé par Alexakis (cf. Chapitre I).



Entrée	*Température*	*Temps*	*Conversion*[(a)]	*Rendement isolé*	*ee*[(b)]
1	t.a.	2h	99%	50%	16%
2	0 °C	2h	99%	67%	18%
3	–20 °C	16h	99%	47%	15%
4	–80 °C	16h	99%	71%	50%

(a) Déterminé par RMN ^{1}H ; (b) Déterminé par HPLC sur une phase stationnaire chirale

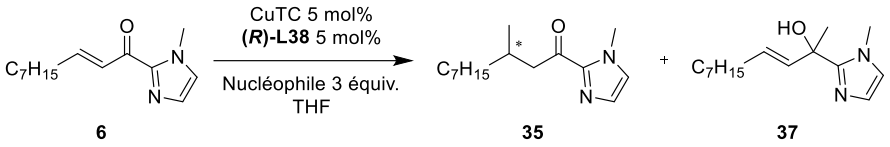
Tableau 3 : Premiers tests d'ACA

La réaction a été testée à différentes températures. Le produit d'addition conjuguée **36** a été obtenu dans tous les cas avec des bons rendements. Le meilleur résultat a été obtenu quand la température a été abaissée à –80 °C, le produit a alors été isolé avec 71% de rendement et un excès énantiomérique encourageant de 50% (Tableau 3, entrée 4).

c. Choix du nucléophile

Dans la mesure où il est possible de réaliser l'addition du diéthylzinc, il est intéressant d'étudier la réactivité des nucléophiles méthylés, dans l'objectif d'accéder à des motifs polydéoxypropionates.

Trois sources commerciales ont été testées : le diméthylzinc, le triméthylaluminium et le chlorure de méthylmagnésium. Les trois nucléophiles ont été mis en réaction avec le même complexe cuivre-ligand, mais à différentes températures, selon leur réactivité : le diméthylzinc, faiblement réactif, a été testé à température ambiante ou à 0 °C, les autres, très réactifs, ont été testés à –78 °C pour favoriser l'addition 1,4 par rapport à l'addition 1,2. Ces différents nucléophiles ont été testés en présence d'un complexe CuTC/(*R*)-BINAP **(*R*)-L38**.



Entrée	*Température*	*Nucléophile*	*Temps*	*Conversion*[(a)]	*Ratio* **35**/**37**[(a)]	*Rendement isolé (***35***)*	*ee (***35***)*[(b)]
1	t.a.	Me_2Zn	16h	99%	>99/1	58%	17%
2	0 °C	Me_2Zn	16h	99%	>99/1	60%	26%
3	–78 °C	Me_3Al	16h	99%	>99/1	59%	0%
4	–78 °C	MeMgCl	16h	99%	16/84	N.D.	N.D.

(a) Déterminé par RMN ^1H ; (b) Déterminé par HPLC sur une phase stationnaire chirale ; N.D : non déterminé

Tableau 4 : Choix du nucléophile

Le diméthylzinc donne exclusivement le produit d'addition 1,4 avec de bons rendements et des excès énantiomériques faibles mais non nuls, à température ambiante et à 0 °C (Tableau 4, entrées 1 et 2). Le triméthylaluminium permet également d'avoir une réaction 1,4-régiosélective mais sans induction asymétrique (Tableau 4, entrée 3). En revanche, l'addition du chlorure de méthylmagnésium conduit à un mélange 1,4/1,2 en faveur du produit d'addition 1,2 (Tableau 4, entrée 4).

Ces résultats orientent notre choix vers le diméthylzinc pour la suite de l'optimisation.

d. Choix du ligand

Un large panel de ligand a été ensuite testé, afin d'obtenir le meilleur excès énantiomérique possible. L'objectif est d'atteindre et dépasser un excès énantiomérique de 90%. Les différents ligands ont été choisis selon leur intérêt dans des réactions d'ACA développées précédemment.

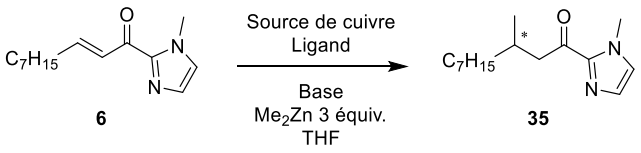
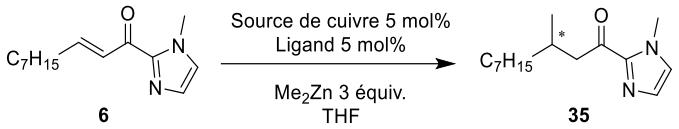


Schéma 103 : Réaction étudiée pour le choix du ligand

i. Ligands binaphtylphosphines

Les ligands de la famille des binaphtylphosphines ont d'abord été testés. Le BINAP **L38** ayant été testé précédemment, le *tol*-BINAP **L35** a été envisagé, d'abord avec la même source de cuivre, le carboxylate de thiophène de cuivre (I), puis avec une source de cuivre (II), le triflate de cuivre (II).



6 → 35

Entrée	*Température*	*Source de cuivre*	*Ligand*	*Temps*	*Conversion*[(a)]	*Rendement*	*ee*[(b)]
1	0 °C	CuTC	**(*R*)-L38**	16h	99%	60%	26%
2	0 °C	CuTC	**(*R*)-L35**	16h	99%	80%	42%
3	0 °C	$Cu(OTf)_2$	**(*R*)-L35**	16h	99%	83%	3%
4	–10 °C	CuTC	**(*R*)-L35**	16h	91%	84%[(c)]	70%
5	–20 °C	CuTC	**(*R*)-L35**	24h	89%	52%[(c)]	60%

(a) Déterminé par RMN ^1H ; (b) Déterminé par HPLC sur une phase stationnaire chirale ; (c) Rendement corrigé

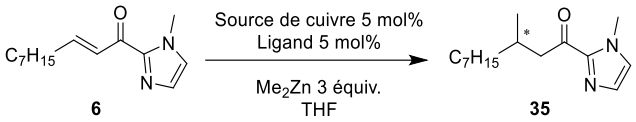
Tableau 5 : ACA avec des ligands binaphtylphosphines

Le (*R*)-*tol*-BINAP **(*R*)-L35** permet d'obtenir un meilleur excès énantiomérique que le BINAP à 0 °C (Tableau 5, entrées 1-2). En revanche, l'utilisation de triflate de cuivre (II) mène à un mélange quasiment racémique (Tableau 5, entrée 3). La diminution de la température permet d'augmenter nettement l'excès énantiomérique (Tableau 5, entrées 4-5), mais limite la conversion : comme observé auparavant, il n'était impossible de séparer par chromatographie sur colonne le substrat résiduel du produit d'ACA. Un rendement corrigé a été calculé en prenant en compte la quantité de substrat résiduel dans le mélange obtenu.

Afin d'avoir une conversion maximale, les essais suivants seront réalisés à des températures supérieures ou égales à 0 °C.

ii. Autres ligands phosphines bidentates

D'autres ligands phosphines bidentates ont ensuite été testés, notamment porteurs d'hétéroatomes, qui modifient le pouvoir électroattracteur/électrodonneur et la géométrie des ligands.



6 → 35

Entrée	*Température*	*Source de cuivre*	*Ligand*	*Temps*	*Conversion*[(a)]	*Rendement*	*ee*[(b)]
1	0 °C	CuTC	**(*R*)-L46**	16h	99%	67%	38%
2	t.a.	CuTC	**(*R*)-L46**	16h	99%	73%	22%
3	t.a.	$Cu(OTf)_2$	**(*R*)-L46**	16h	99%	77%	7%
4	t.a.	$Cu(OTf)_2$	**(*S*)-L58**	16h	99%	69%	10%
5	0 °C	CuTC	**(*S*)-L59**	16h	99%	38%	41%
6	0 °C	CuTC	**(*R*)-L60**	16h	99%	61%	12%
7	0 °C	CuTC	**(*R*)-L61**	16h	99%	78%	13%

(a) Déterminé par RMN ^1H ; (b) Déterminé par HPLC sur une phase stationnaire chirale

Tableau 6 : ACA avec des ligands phosphines bidentates

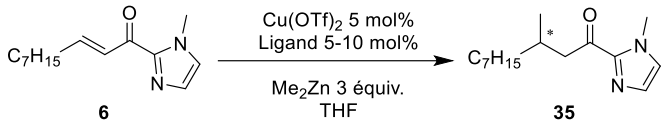
Des ligands plus appauvris en électrons tel que le DifluorPhos **(*S*)-L59** ou plus enrichis tel que le SegPhos **(*R*)-L46** et le SynPhos **(*S*)-L58** ont été testés (Tableau 6, entrées 1-5)[192] ainsi que le ligand **(*R*)-L60** de la famille des BiPhep (Tableau 6, entrée 6, pour bis-phosphinobiphényle) et le ligand **(*R*)-L61** de la famille des P-Phos (Tableau 6, entrée 7, pour bis(diphénylphosphino)bipyridine).

Ces ligands bidentates n'ont pas permis d'obtenir de meilleurs excès énantiomériques.

iii. Ligands azotés *N,N* et *N,P* bidentates

Afin d'explorer des propriétés électroniques différentes, certains ligands azotés ont été évalués. L'équivalent azoté du BINAP, le BINAM (pour binapthyldiamine) **(*R*)-L62**, a été envisagé. Par ailleurs, la réaction a été considérée avec un ligand bisoxazoline **L63** et avec le ligand (*L*)-DiPPAM **(*L*)-L64** (diphénylphosphinoazométhinylate). Ce dernier a fait ses preuves en addition conjuguée asymétrique 1,6 du diéthylzinc sur des diénones.[193]

Une quantité de 5 mol% de cuivre est utilisée pour la réaction avec 5 mol% de ligand pour **L62** et **L63** (Tableau 7, entrées 1-2) et 10 mol% pour **L64** (Tableau 7, entrée 3). Ce ratio cuivre-ligand pour le DiPPAM est un paramètre qui avait été précédemment étudié et optimisé par l'équipe Mauduit.[193]



Entrée	*Température*	*Source de cuivre*	*Ligand*	*Temps*	*Conversion*[(a)]	*Rendement*	*ee*[(b)]
1	t.a.	$Cu(OTf)_2$	**(*R*)-L62**	16h	99%	75%	0%
2	0 °C	$Cu(OTf)_2$	**L63**	16h	99%	81%	2%
3	t.a.	$Cu(OTf)_2$	**(*L*)-L64**	16h	99%	68%	0%
4	0°C	$Cu(OTf)_2$	**(*L*)-L64**	24h	99%	84%	2%

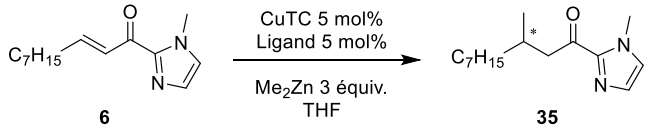
(a) Déterminé par RMN ^1H ; (b) Déterminé par HPLC sur une phase stationnaire chirale

Tableau 7 : ACA avec des ligands *N*,*N* et *N*,*P* bidentates

Dans les trois cas, les rendements sont très bons, mais les excès énantiomériques sont nuls (Tableau 7).

iv. Ligands monodentates

Deux ligands monodentates de la famille des phosphoramidites ont été ensuite évalués. Ces ligands ont largement fait leur preuve en addition conjuguée de groupements méthyles (cf. Chapitre I). Le ligand MonoPhos **(*S*)-L65** présente un axe de symétrie C_2,[194] ainsi que le phosphoramidite **(*S*,*R*,*R*)-L2** qui possède en plus deux centres chiraux sur la partie amine du ligand.



Entrée	*Température*	*Source de cuivre*	*Ligand*	*Temps*	*Conversion*[(a)]	*Rendement*	*ee*[(b)]
1	0 °C	CuTC	**(*S*)-L65**	16h	99%	78%	0%
2	0 °C	CuTC	**(*S*,*R*,*R*)-L2**	16h	99%	57%	0%

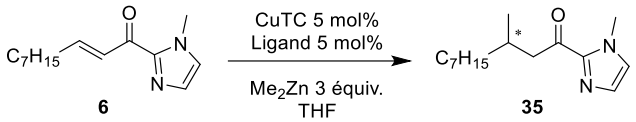
(a) Déterminé par RMN ^1H ; (b) Déterminé par HPLC sur une phase stationnaire chirale

Tableau 8 : ACA avec des ligands phosphoramidites

Cette famille ne semble également orienter la réaction vers la formation préférentielle d'aucun des deux énantiomères (Tableau 8).

v. Ligands diphosphinoferrocènes

Les exemples de la littérature (cf. Chapitre I) ont permis de nourrir de grands espoirs en la famille des ligands diphosphinoferrocènes. Quatre ligands de cette famille ont été mis en réaction dont la JosiPhos **L22** (Tableau 9, entrées 1-4) et la JosiPhos inversée **L41** (Tableau 9, entrée 5). Des tests ont été menés aussi avec deux autres ligands **L66-67** avec des phosphines différemment substituées (Tableau 9, entrées 6-7).



6 **35**

Entrée	*Température*	*Source de cuivre*	*Ligand*	*Temps*	*Conversion[(a)]*	*Rendement*	*ee[(b)]*
1	0 °C	CuTC	**L22**	16h	99%	44%	87%
2	t a.	CuTC	**L22**	16h	99%	80%	70%
3	t.a.	$Cu(OTf)_2$	**L22**	16h	99%	74%	85%
4	t.a.	$CuBr.SMe_2$	**L22**	16h	99%	79%	0%
5	t.a.	$Cu(OTf)_2$	**L41**	16h	87%	64%	2%
6	t.a.	$Cu(OTf)_2$	**L66**	16h	63%	19%	28%
7	t.a.	$Cu(OTf)_2$	**L67**	16h	99%	77%	21%

(a) Déterminé par RMN ^1H ; (b) Déterminé par HPLC sur une phase stationnaire chirale

Tableau 9 : ACA avec des ligands ferrocènes

Un très bon excès énantiomérique de 87% est obtenu avec la JosiPhos, en présence de CuTC à 0 °C. Augmenter la température semble améliorer le rendement, mais n'améliore pas l'excès énantiomérique (Tableau 9, entrées 1-2).

La source de cuivre semble impacter très fortement la réaction : en utilisant le complexe de diméthylsulfure du bromure de cuivre (I), la produit d'ACA devient complètement racémique (Tableau 9, entrée 4). Cette source de cuivre avait été utilisée avec succès par Feringa en combinaison avec la JosiPhos.[99]

D'autres ligands ferrocènes ont donné des résultats très variables : les excès chutent de manière drastique avec les trois autres ligands. Une nette variation des excès énantiomériques en ACA selon les groupements portés par les phosphores des ligands diphosphinoferrocènes avait déjà été observée dans la littérature.[35,125]

vi. Ligands NHC

Malgré le très bon résultat obtenu avec la JosiPhos (Tableau 9, entrée 1), il semble intéressant de tester les ligands NHC sur les acylimidazoles α,β-insaturés. Dans la diversité structurale de cette famille, les hydroxyalkyl-NHC (ou alkoxy-NHC) ont déjà montré leur efficacité en catalyse asymétrique au cuivre et en plus particulièrement en ACA.[63,195,196]

Précédemment dans la littérature, une vaste étude a été réalisée sur les ligands hydroxyalkyl-NHC.[62] Elle a permis de démontrer les points suivants :

- Le ratio cuivre/ligand/base 2:3:8 est la meilleure combinaison, utilisant le *n*-butyllithium comme base ;

- Le triflate de cuivre (II) est la source de cuivre ayant donné les meilleurs résultats, le cuivre (II) est réduit *in situ* par le diméthylzinc en cuivre (I) pour générer l'espèce catalytiquement active.[197,198]

Un premier essai a été réalisé avec le NHC **L20** (Schéma 104). Cette réaction nécessite l'utilisation d'une base, pour générer le carbène correspondant. De plus, la formation du complexe catalytique Cu-NHC nécessite également de déprotoner la fonction alcool du ligand : deux équivalents de base par rapport au NHC sont donc nécessaires et un léger excès de base est ajouté pour être certain d'avoir tout déprotoné (pour le mécanisme de la réaction, *vide infra*). Le produit a été isolé avec un rendement de 77% et un excès énantiomérique de 84%.

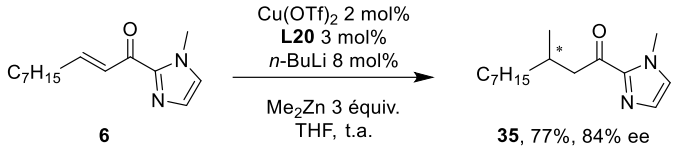


Schéma 104 : Premier résultat avec un ligand NHC

Différentes parties du ligand alkoxy-NHC sont modulables et toute modification mineure peut changer l'excès énantiomérique de la réaction dans laquelle il est mis en jeu (Schéma 105) :

- La substitution R de la chaîne alkoxy et le groupement aromatique Ar, qui modifient l'encombrement stérique du ligand ;
- L'insaturation de l'hétérocycle, influençant les propriétés électroniques du ligand ;
- Le nombre n de carbones de la chaîne latérale entre l'hétérocycle et le noyau Ar, qui apporte plus ou moins de flexibilité et modifie l'encombrement stérique ;
- Le contre-ion X^- qui va jouer sur la solubilité du complexe.

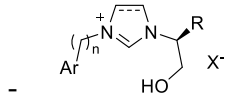
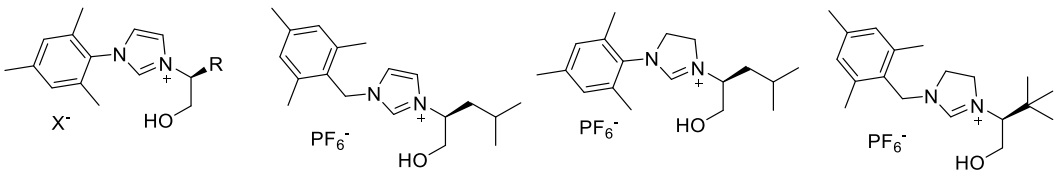


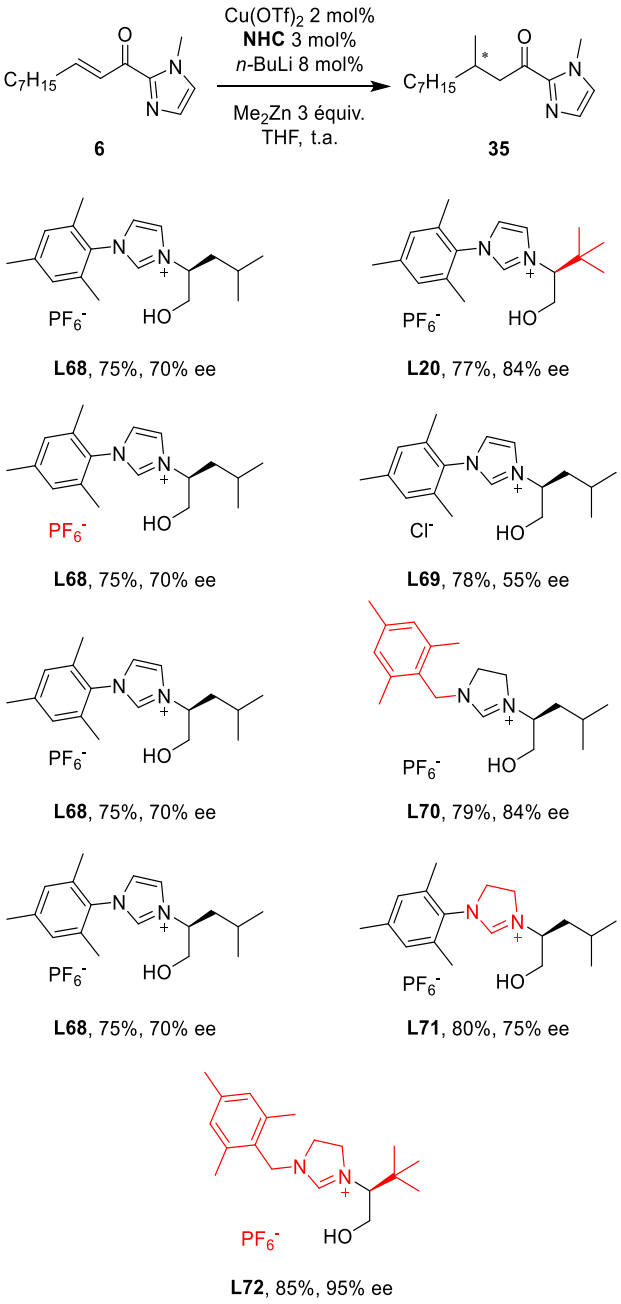
Schéma 105 : Structure générale des ligands alkoxy-NHC

Les NHC présentent donc des structures très flexibles d'un point de vue structural et électronique. Un panel de NHC, en prenant en compte ces différents paramètres, a donc été considéré.



L68, R = *i*Pr, X = PF_6
L69, R = *i*Bu, X = Cl

L70 **L71** **L72**



Excès énantiomériques déterminés par HPLC sur une phase stationnaire chirale

Figure 19 : Panel de ligands NHC testés

Une série de NHC insaturés a été envisagée dans un premier temps (Figure 19). Ces ligands insaturés présentent l'avantage de pouvoir être synthétisés de manière monotope et leur synthèse a été développée et optimisée par le groupe de Mauduit.[199] Quatre ligands ont été évalués avec le ligand **L68**, qui a permis d'obtenir le produit d'ACA avec un rendement de 75% et un excès énantiomérique de 70%.

Le ligand **L20**, qui présente un groupement *tert*-butyle au lieu d'une chaîne isopropyle, a permis d'obtenir le produit d'ACA avec 77% de rendement et un excès énantiomérique de 84%. La présence d'un groupement *tert*-butyle semble donc améliorer l'excès énantiomérique.

La comparaison de ligands possédant des contre-ions différents, **L68** avec un ion hexafluorophosphate et **L69** avec un ion chlorure, a montré que l'ion hexafluorophosphate donne de meilleurs excès énantiomériques en présence d'un cation imidazolium similaire.

En ajoutant un carbone entre le partie aromatique et l'azote de l'imidazolium, l'utilisation du ligand **L70** a permis d'atteindre un excès énantiomérique de 84%.

Enfin, la comparaison entre un ligand possédant un noyau imidazolium (**L68**) et imidazolidinium (**L71**) a montré que le noyau imidazolidium améliorait les excès énantiomériques, avec un squelette équivalent.

L'ensemble de ces conclusions a conduit à l'utilisation du ligand **L72** : les différents variations structurales combinées semblent avoir eu un effet synergique : on obtient le produit d'addition 1,4 avec un très bon rendement de 85% et un excès énantiomérique de 95% (Schéma 106).

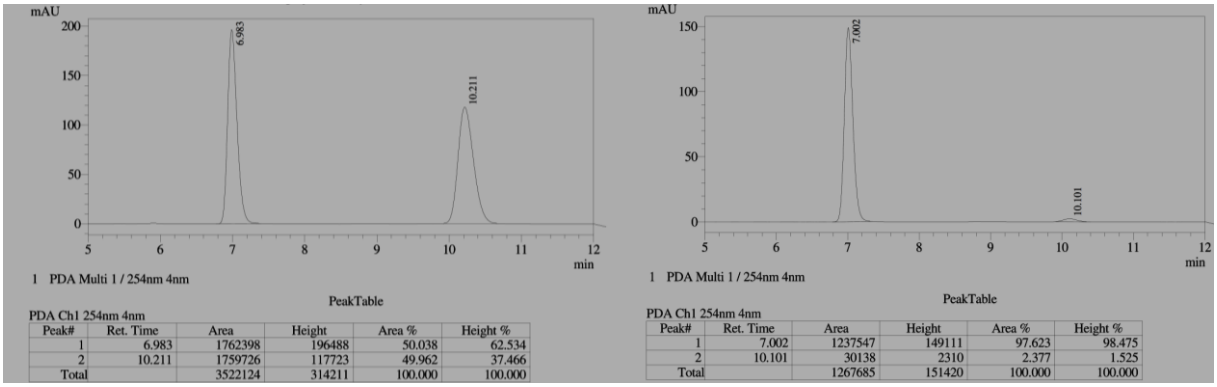


Schéma 106 : Chromatogrammes HPLC de la séparation dans les meilleures conditions

L'équipe Mauduit a également proposé la synthèse de **L73**, en remplaçant le noyau imidazolidine par un noyau imidazole. Bien que sa synthèse soit rapide et efficace, le ligand **L73** a permis d'atteindre un excès énantiomérique de 87% (Schéma 107).

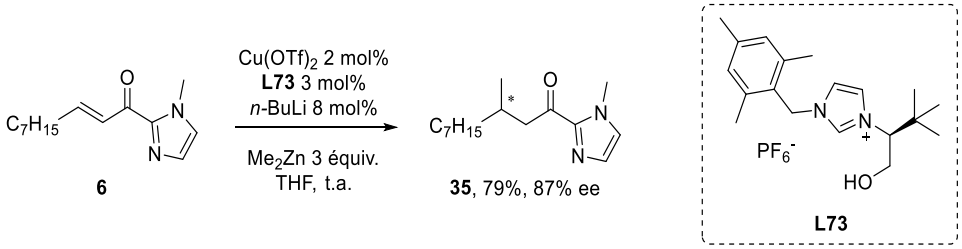


Schéma 107 : ACA avec le NHC **L73**

e. Conclusion

Les différents essais réalisés amènent aux conditions suivantes (Schéma 108).

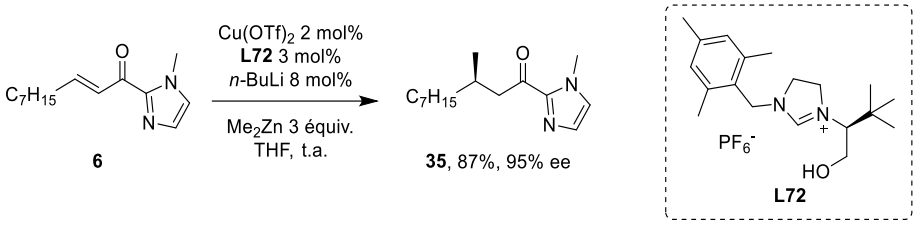


Schéma 108 : Conditions optimisées

A ce point, **L72** a été déterminé comme le meilleur ligand pour effectuer cette transformation. La détermination de la stéréochimie exacte du composé sera discutée ultérieurement (cf. Chapitre 4).

Un excès énantiomérique de 95% est obtenu à température ambiante. L'utilisation de conditions non-cryogéniques est peu fréquente dans ce type de méthodologie où de très basses températures sont généralement nécessaires pour obtenir des excès énantiomériques élevés. Par ailleurs, la faible charge catalytique nécessaire (2 mol% de $Cu(OTf)_2$) témoigne également de la robustesse du processus.

Tous ces arguments avancés mènent à considérer ces conditions comme optimisées.

4. Evaluation des acylimidazoles α,β-insaturés en ACA

Après avoir optimisé les conditions opératoires pour réaliser la réaction d'ACA sur **6**, il semble intéressant d'évaluer la portée et les limitations de cette réactivité sur un panel de substrats.

a. Synthèse du ligand L72

La famille de ligands dont fait partie **L72** a été développée par l'équipe Mauduit, et leur synthèse dépend de la chaîne latérale et du degré de saturation de l'hétérocycle.[63,199]

Cette étude a nécessité une grande quantité de ligands, c'est pourquoi il a été procédé à sa synthèse à de multiples reprises. Le ligand **L72** a pu être préparé de façon régulière et répétée en 6 étapes et seulement 2 purifications par chromatographie sur gel de silice (Schéma 109).

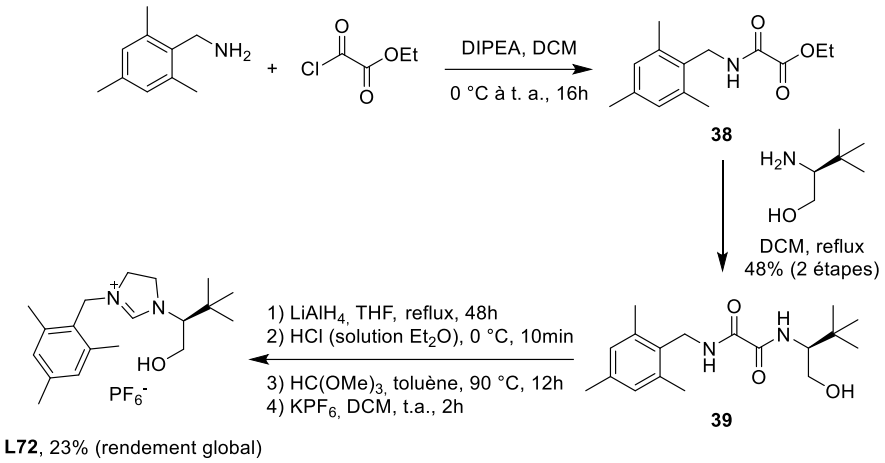


Schéma 109 : Synthèse du ligand **L72**

Le chlorure d'éthyloxalyle est mis en réaction avec l'amine désirée, ici la 2,4,6-triméthylbenzylamine, pour former l'intermédiaire **38** qui n'est pas purifié. Mis en réaction avec le (*S*)-*tert*-leucinol, l'oxalamide **39** est obtenu avec 48% de rendement isolé après 2 étapes. Le (*S*)-*tert*-leucinol est disponible chez Sigma-Aldrich® ou Fluorochem® mais peut aussi être préparé simplement à partir de la (*S*)-*tert*-leucine.[200]

L'oxalamide est réduit en diamine avec de l'hydrure d'aluminium et de lithium. La diamine obtenue sous forme d'huile est extrêmement instable, même à basse température, et nécessite d'être utilisée dès que possible. L'amine, salifiée, subit une cyclisation avec l'orthoformiate de méthyle.

C'est alors un chlorure du NHC qui est obtenu et la dernière étape consiste alors en une métathèse anionique pour mener au sel d'hexafluorophosphate du composé. Ce sel présente l'avantage d'être très soluble dans les solvants organiques (tel que le dichlorométhane) mais peu soluble dans l'eau, contrairement au sel de chlorure. De plus, il peut être facilement purifié par chromatographie sur colonne. Le ligand **L72** est alors isolé avec un rendement global de 23% (sur 6 étapes).

b. Réaction d'addition conjuguée asymétrique

Un panel de substrats acylimidazoles α,β-insaturés présentant différent substituants R (alkyles linéaires et substitués, aryles et hétéroaryles) a été évalué en ACA du diméthylzinc avec les conditions optimisées (Schéma 110).

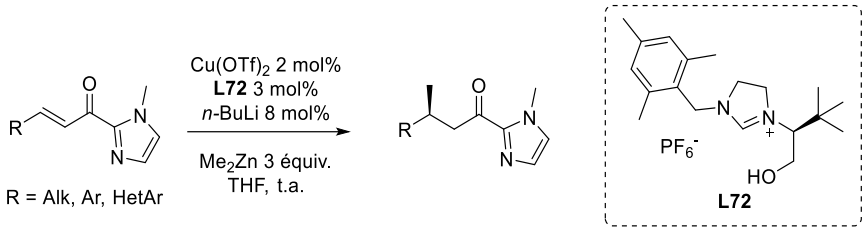
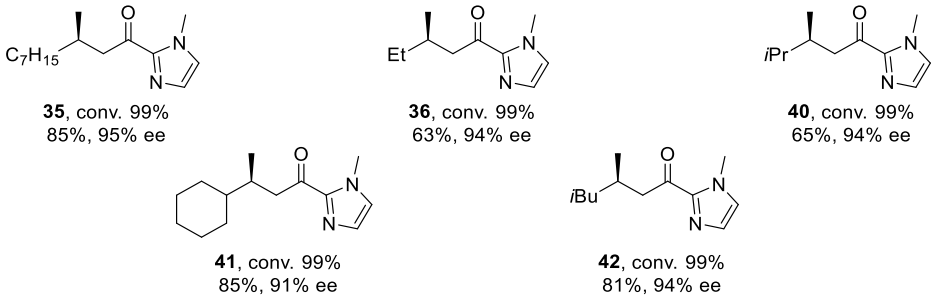


Schéma 110 : Réaction d'ACA sur les acylimidazoles α,β-insaturés

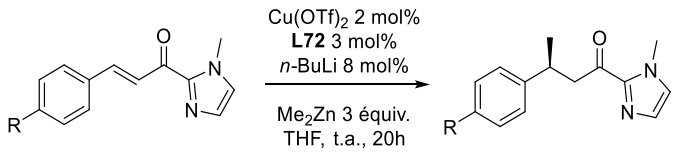
Des dérivés β-substitués par des chaînes alkyles ont été testés en premier (Figure 20). Une conversion totale a été observée dans tous les cas. Lorsque le groupement est une chaîne alkyle linéaire (heptyle ou éthyle, **35** et **36**), d'excellents excès énantiomériques sont obtenus. Une ramification du substrat en γ (R = isoproyple ou cyclohexyle, **40** et **41**) n'altère que très peu l'excès énantiomérique, qui atteint 91%. Une ramification en δ (R = isobutyle, **42**) ne semble avoir aucune influence sur le rendement et l'excès énantiomérique, qui sont tous les deux très bons.



Conversion déterminée par RMN ^{1}H ; ee déterminé par HPLC sur une phase stationnaire chirale

Figure 20 : Dérivés alkyles en ACA

Des résultats différents ont été obtenus avec les dérivés β-substitués par des groupements aromatiques.



Entrée	*R*	*Substrat*	*Produit*	*Conversion*[(a)]	*Rendement isolé*	*ee*[(b)]
1	H	**9**	**43**	97%	65%	84%
2	F	**31**	**44**	88%	49%	78%
3	OMe	**32**	**45**	50%	8%	84%

(a) Déterminé par RMN ^{1}H ; (b) Déterminé par HPLC sur une phase stationnaire chirale

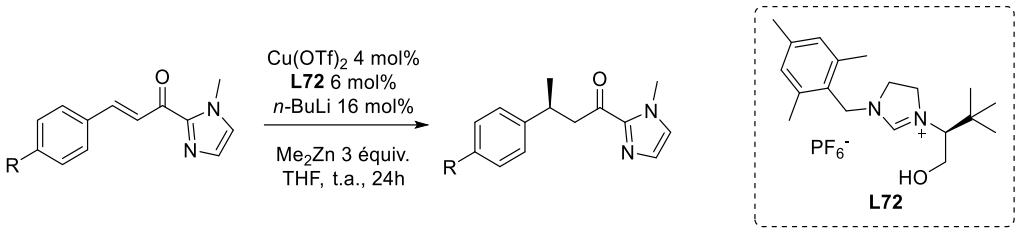
Tableau 10 : ACA sur des dérivés aromatiques

Trois dérivés aromatiques ont été testés (Tableau 10) : phényle **9**; phényle substitué en position *para* par un fluor **31**, qui est électroattracteur ; phényle substitué en position *para* par un méthoxy **32**, qui est électrodonneur.

Au bout de 20 heures de réaction, les mélanges réactionnels sont hydrolysés par ajout d'acide chlorhydrique car devenus de couleur noire, signe de la présence de cuivre métallique dans la réaction.

Dans le cas des dérivés phényle, la conversion n'est pas totale, quelques traces de substrat résiduel sont observables dans le spectre RMN ^{1}H du brut. On peut facilement distinguer substrat et produit grâce aux déplacements chimiques du méthyle de l'imidazole, qui présente une différence entre les deux composés. Par ailleurs, le rendement isolé est bon mais l'excès énantiomérique est plus faible que dans les cas des dérivés alkyles (Tableau 10, entrée 1, 84%). Les rendements et excès énantiomériques chutent dans le cas du dérivé *para*-fluoro (Tableau 10, entrée 2). Un rendement très faible est obtenu dans le cas du dérivé *para*-méthoxy, notamment à cause de la difficulté à séparer le produit d'ACA du substrat résiduel, en plus de la conversion moyenne (Tableau 10, entrée 3). Les excès énantiomériques restent très bons, mais inférieur à l'objectif des 90%.

Les mêmes réactions ont alors été menées en doublant la charge catalytique (Tableau 11).



Entrée	*R*	*Substrat*	*Produit*	*Conversion*$^{(a)}$	*Rendement isolé*	*ee*$^{(b)}$
1	H	**9**	**43**	99%	69%	91%
2	F	**31**	**44**	99%	75%	87%
3	OMe	**32**	**45**	99%	60%	91%

(a) Déterminé par RMN ^{1}H ; (b) Déterminé par HPLC sur une phase stationnaire chirale

Tableau 11 : ACA sur des dérivés aromatiques

Les résultats obtenus sont plus satisfaisants : la conversion est totale dans tous les cas, les rendements restent très bons, et les excès énantiomériques ont nettement augmenté pour atteindre entre 87 et 91% (Tableau 11).

Le même comportement a été observé dans le cas du dérivé furanique **33** : un excès de 87% est obtenu avec 2 mol% de catalyseur mais de 91% avec 4 mol% de catalyseur (Schéma 111).

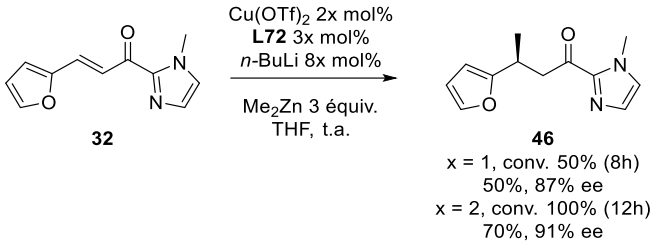
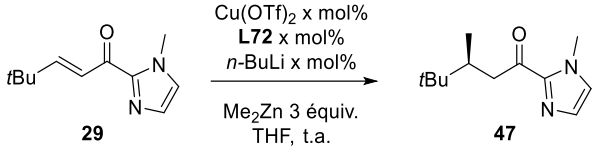


Schéma 111 : ACA sur un dérivé du furane

Enfin, un dernier substrat, présentant un défi important compte tenu de son encombrement stérique très important, a été évalué : le dérivé *tert*-butyle.



Entrée	x	*Temps*	*Conversion*[(a)]	*Rendement isolé*	*ee*[(b)]
1	1	2h	7%	N.D.	60%
2	2	2h	30%	N.D.	70%
3	4	6h	34%	N.D.	83%
4	8	30h	83%	34%	91%

(a) Déterminé par RMN ^{1}H ; (b) Déterminé par HPLC sur une phase stationnaire chirale ; N.D. : non déterminé

Tableau 12 : ACA sur le dérivé *tert*-butyle

Avec 1, 2 ou 4 mol% de cuivre, le milieu réactionnel a fini par noircir au bout de 2 ou 6h (Tableau 12, entrées 1-3). Les conversions sont limitées, mais les excès énantiomériques sont modérés à bons. Il a été extrêmement difficile de séparer substrat et produit dans ce cas. Avec 8 mol% de cuivre, la conversion a atteint 83% au bout de 30h et 34% de produit pur a pu être isolé. Un excellent excès énantiomérique de 91% a été obtenu (Tableau 12, entrée 4).

C'est la première fois qu'un groupement méthyle a pu être énantiosélectivement transféré à un accepteur de Michael β-substitué par un groupement *tert*-butyle. A titre de comparaison, le meilleur excès énantiomérique pour une ACA sur un substrat aussi encombré a été décrit avec le diéthylzinc sur une énone, avec 73% ee.[201]

Enfin, trois substrats se sont révélés incompatibles avec la méthodologie développée (Figure 21).

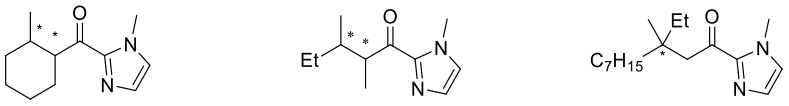


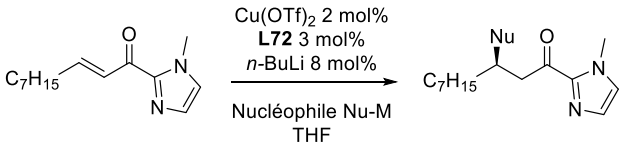
Figure 21 : Limitations de la méthodologie

Les substrats encombrés semblent inefficaces, avec des conversions très limitées et des rendements très faibles. L'utilisation de substrats trisubstitués en α ou β n'a pas permis pas d'obtenir le produit d'ACA avec de bons rendements.

Compte tenu des faibles rendements obtenus, la détermination des excès énantiomériques n'a pas été réalisée.

c. Réactivité de différents organozincs

A partir des conditions optimisées, l'addition conjuguée de différents organozincs a été testée. Pour comparer avec le diméthylzinc, l'utilisation de diéthylzinc et de diphénylzinc a été envisagée dans les mêmes conditions.



Entrée	*Nu*	*Produit*	*Nombre équiv.*	*Temps*	*Température*	*Conversion*[(a)]	*Rendement isolé*	*ee*[(b)]
1	Me_2Zn	**35**	3	2h	t.a.	99%	85%	95%
2	Et_2Zn	**51**	3	2h	t.a.	99%	84%	19%
3	Ph_2Zn	**52**	3	2h	t.a.	99%	94%	18%
4	MeMgCl	**35**	1,2	16h	–78 °C	99%[(c)]	25%	4%
5	Me_3Al	**35**	1,2	16h	–78 °C	99%	78%	0%

(a) Déterminé par RMN ^1H ; (b) Déterminé par HPLC sur une phase stationnaire chirale ; (c) Un mélange 1,4/1,2 32/68 a été obtenu

Tableau 13 : Réactivité de différents nucléophiles

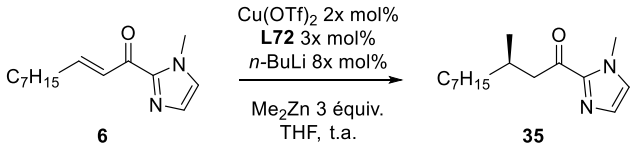
L'addition du diéthylzinc et du phénylzinc est régiosélective et mène au produit d'addition conjuguée avec de très bons rendements. En revanche, les excès énantiomériques sont très bas en comparaison avec le diméthylzinc (Tableau 13, entrées 1-3). Une nouvelle fois, on constate la réactivité singulière du diméthylzinc *vs* d'autres organozincs.

Les réactions avec le chlorure de méthylmagnésium et le triméthylaluminium ont été de nouveau réalisées : en effet, les excès énantiomériques auraient pu être très mauvais avec le premier système testé mais très bons avec le système optimisé. Comme dans les travaux préliminaires, l'addition du chlorure de méthylmagnésium et du triméthylaluminium ne donne que des excès faibles ou nuls (Tableau 13, entrées 4-5).

Le système optimisé ne semble performant qu'en association avec le diméthylzinc.

d. Charge catalytique et échelle de la réaction

Deux autres paramètres de la réaction ont été ensuite évalués pour apprécier la robustesse de la réaction : la diminution de la charge catalytique et la montée en échelle de la réaction. En effet, jusque-là, la réaction a été effectuée sur une échelle de 0,5 mmol de substrat avec au minimum 2 mol% de catalyseur.



Entrée	*Nucléophile*	*Charge catalytique*	x	*Temps*	*Conversion*[(a)]	*Rendement isolé*	*ee*[(b)]
1	0,5 mmol	2 mol%	1	2h	99%	85%	95%
2	0,5 mmol	1 mol%	0,5	3h	99%	89%	93%
3	0,5 mmol	0,1 mol%	0,05	16h	99%	91%	79%
4	1 mmol	2 mol%	1	2h	99%	85%	91%
5	5 mmol	2 mol%	1	2h	99%	92%	91%
6	5 mmol	1 mol%	0,5	2h	99%	89%	89%

(a) Déterminé par RMN ^{1}H ; (b) Déterminé par HPLC sur une phase stationnaire chirale

Tableau 14 : Effet de la charge catalytique et de l'échelle de la réaction

La charge catalytique a d'abord été graduellement diminuée de 2 mol% à 0,1 mol% (Tableau 14, entrées 1-3). Alors que la vitesse de la réaction reste élevée à 1 mol% de charge catalytique (99% de conversion en 3h) et que l'énantiosélectivité de la réaction s'est maintenue, une division par 10 de la charge catalytique (Tableau 14, entrée 3) a conduit à une forte baisse de l'excès énantiomérique à 79%, en nécessitant un temps de réaction plus long. En revanche, les rendements sont équivalents dans les trois cas.

Par ailleurs, sur une large échelle de 1 et 5 mmol (Tableau 14, entrées 4-5), les produits d'ACA sont obtenus avec d'excellents rendements et un excès énantiomérique de 91%, excès un peu plus faible qu'à 0,5 mmol. Enfin, à une échelle de 5 mmol, lorsque la charge catalytique est divisée par 2 (Tableau 14, entrées 5-6), des rendements et excès énantiomériques comparables sont obtenus.

Ces résultats montrent l'applicabilité et la robustesse de la méthodologie. La réaction d'ACA développée peut donc être réalisée sur une large échelle avec une charge catalytique faible sans impact sur le rendement et l'énantiosélectivité, encourageant ainsi l'application de la méthodologie en synthèse totale.

e. Conclusion

Après avoir adapté les conditions opératoires, un large panel de substrats a été évalué en ACA (Figure 22).

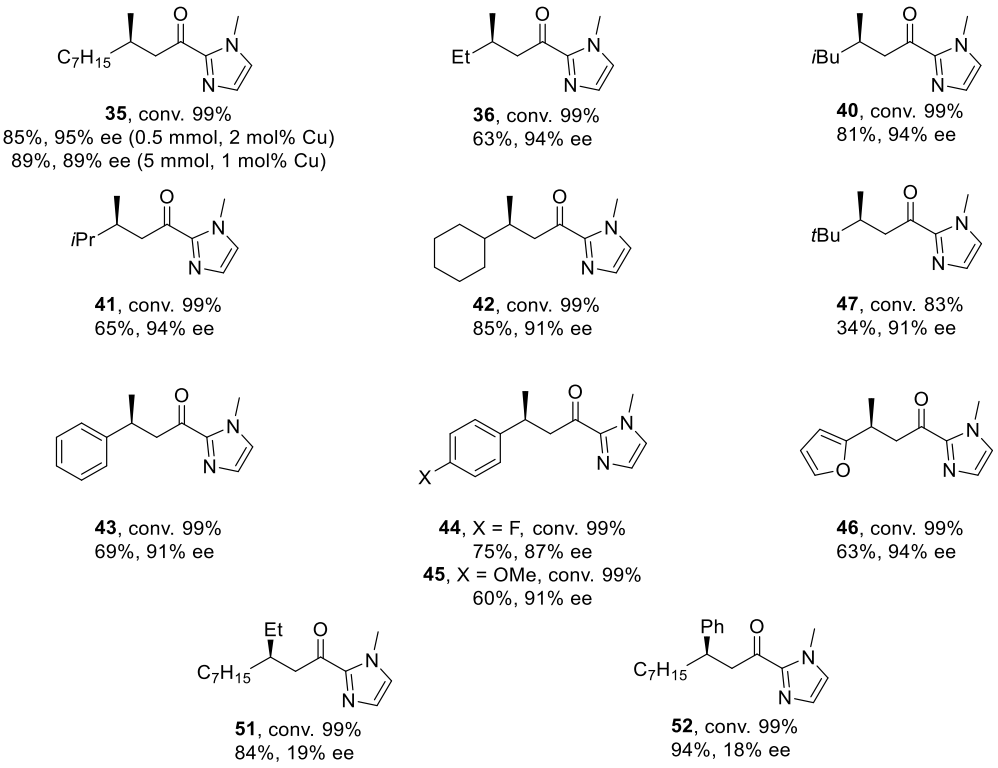


Figure 22 : Produits obtenus par ACA

Les produits d'addition conjuguée ont été isolés avec des rendements modérés à très bons (34-85%) et des excès énantiomériques très élevés (87-95%). En revanche, l'addition d'organozincs différents du diméthylzinc, à savoir le diéthylzinc et le diphénylzinc, ne donne que de faibles excès. De plus, il a été montré que la réaction d'ACA pouvait être réalisée à une plus large échelle pour envisager une application de la méthodologie en synthèse totale.

5. Influence du noyau *N*-méthylimidazole sur la réaction

Le système acylimidazole α,β-insaturé/diméthylzinc constitue donc un bon couple pour des réactions d'ACA, particulièrement en version énantiosélective. Pour comprendre ce phénomène, et

éventuellement en améliorer les sélectivités, une étude mécanistique (calculs DFT) a été entreprise en collaboration avec le Pr. Hélène Gérard et le Dr. Stéphanie Halbert (Laboratoire de Chimie Théorique – Université Pierre et Marie Curie, Paris).

a. Aspects mécanistiques de la réaction

i. Mécanisme général proposé

Même si la réaction d'addition conjuguée asymétrique a fait l'objet de très nombreuses études, un cycle catalytique n'a été proposé qu'en 2002 par Alexakis en considérant la réaction de la cyclohexénone avec des dialkylzincs (Schéma 112).[202] Précédemment, c'est notamment Nakamura qui s'était intéressé au mécanisme pour l'addition de cuprates.[203–205]

Le mécanisme proposé décrit l'utilisation de l'acétate de cuivre (II) comme précurseur. Un premier complexe bimétallique **A** est formé lors de l'addition du dialkylzinc : c'est un complexe de cuivre (I), formé *in situ* par réduction du cuivre (II) à l'aide du dialkylzinc. Simultanément, un groupement R est transmétallé du zinc vers le cuivre.

Après complexation du substrat, l'intermédiaire **B** est formé. Grâce à un nouvel équivalent de dialkylzinc, un cluster bimétallique est formé puis la complexation du cuivre à la double liaison activée mène à **D**. Alexakis propose la formation d'une espèce Cu(III) par addition oxydante.[202,206] L'étape limitante de ce cycle est l'élimination réductrice conduisant à la formation de **F**.

L'énolate de zinc **G** est formé et le cuivre est alors libéré pour être recyclé. Le produit **H** est ensuite obtenu après hydrolyse.

Ce mécanisme est communément admis, même si il est impossible d'isoler les espèces intermédiaires pour les caractériser. Toutefois, lors d'une réaction d'addition conjuguée en présence de diéthylzinc et d'un ligand phosphoramidite, la transmétallation du zinc vers le cuivre a pu être établie, via l'étude des spectres RMN ^{1}H, ^{31}P et HMBC.[207]

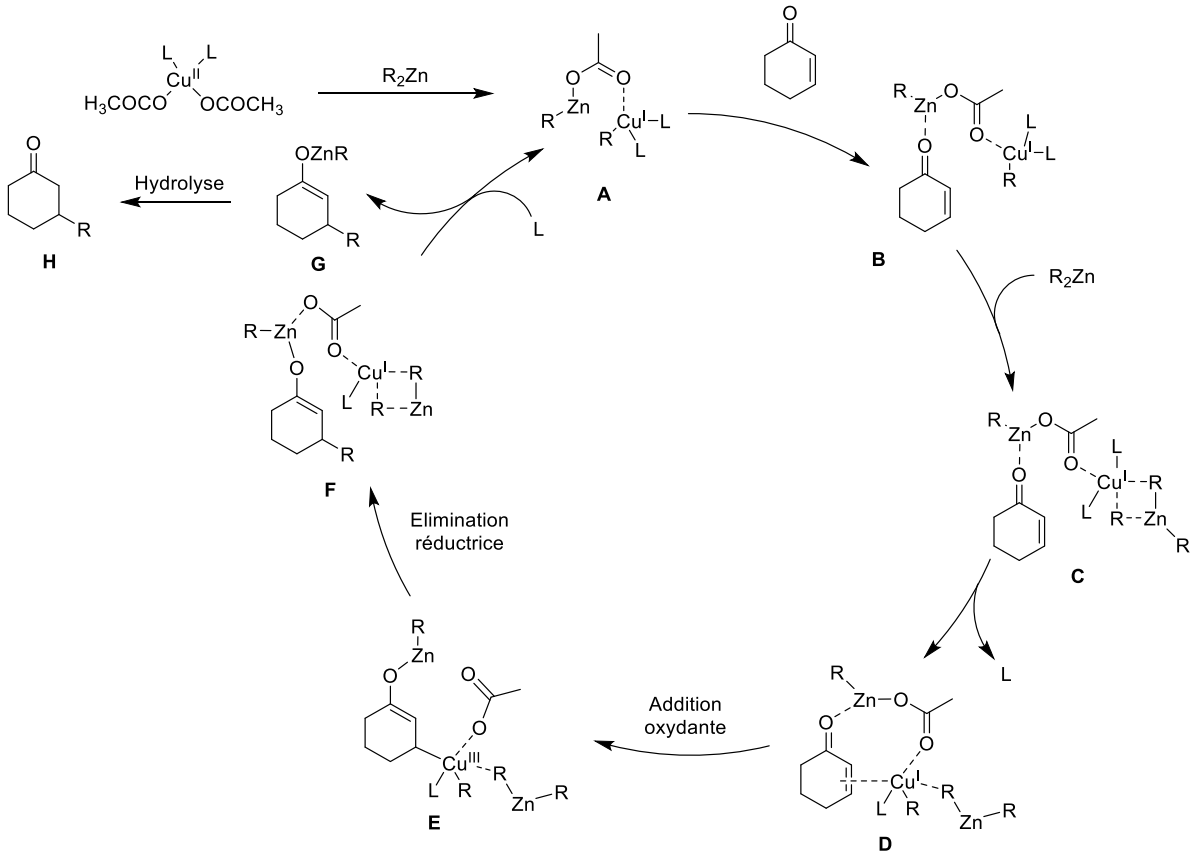


Schéma 112 : Mécanisme d'ACA décrit par Alexakis

ii. Application aux acylimidazoles α,β-insaturés

Afin de mieux comprendre (voire même d'anticiper) la réactivité des acylimidazoles α,β-insaturés, des calculs DFT ont été menés.

Le mécanisme suivant a été établi (Schéma 113). Un substrat et un ligand simplifiés ont été utilisés afin de limiter les temps de calculs. Un ligand achiral a été choisi, puisque seule la réactivité a été étudiée dans ce cas.

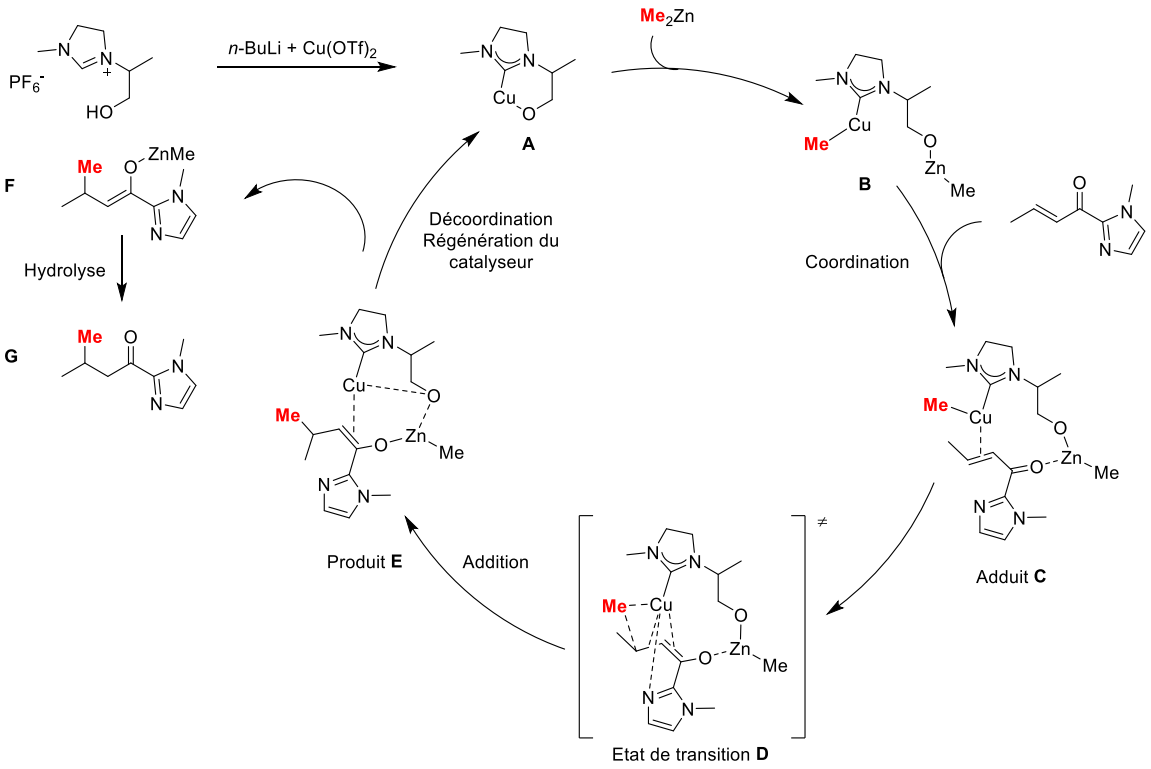


Schéma 113 : Mécanisme d'ACA sur les acylimidazoles α,β-insaturés

Comme décrit par Nakamura, le ligand NHC joue le rôle de pont entre les deux métaux : le cuivre est coordiné au carbène généré et le zinc interagit avec le bras alkoxy du NHC, **B** est alors formé.[82,203,208]

Expérimentalement, en présence du cuivre, l'ajout du *n*-butyllithium permet de générer le carbène et déprotoner la fonction alcool du ligand, conduisant au complexe **A** (Figure 23, gauche, solution noire). L'ajout du diméthylzinc permet la transmétallation d'un méthyle du zinc vers le cuivre et la formation de l'espèce bimétallique **B** (Figure 23, droite, solution jaune).

Figure 23 : Milieu réactionnel après addition du *n*-butyllithium (gauche) et après addition du diméthylzinc (droite)

A noter que la couleur du milieu réactionnel est un bon témoin du bon déroulement de la formation du complexe catalytique.

L'addition du substrat permet la coordination du zinc à la fonction carbonyle et va jouer le rôle d'acide de Lewis. La coordination du cuivre à la liaison C=C mène à la formation d'un premier adduit **C**. Ce dernier évoluera vers un état de transition **D** pour conduire finalement au produit d'addition **E** où le méthyle est finalement transféré du cuivre au carbone. La décoordination puis une hydrolyse finale permet enfin de générer **G**.

Les calculs réalisés ont permis de localiser un état de transition qui évalue la distance Cu-N à 2.558 Å (Figure 24).

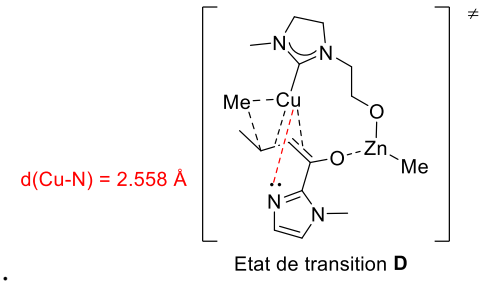


Figure 24 : Etat de transition

Tous ces éléments nous amènent aux hypothèses suivantes :

- L'imidazole joue un rôle crucial dans le mécanisme de la réaction. Lors de l'état de transition, l'interaction entre la paire libre de l'azote et le cuivre conduit à l'enrichissement du cuivre en électrons.
- Le nucléophile est décrit comme peu réactif, mais la combinaison Cu-acylimidazole permet au méthyle d'être additionné.

b. Modification du noyau *N*-méthyl imidazole

Pour compléter cette étude et mieux comprendre le rôle de l'imidazole dans cette réaction, des substrats similaires ont été évalués.

i. Préparation des substrats

Comme précédemment, ces substrats ont été préparés en deux étapes, par addition de l'hétéroaryle lithié puis oxydation avec de l'oxyde de manganèse (IV) (Schéma 114). Contrairement aux substrats dérivés du *N*-méthylimidazole, les intermédiaires ne sont pas isolés car trop instables.

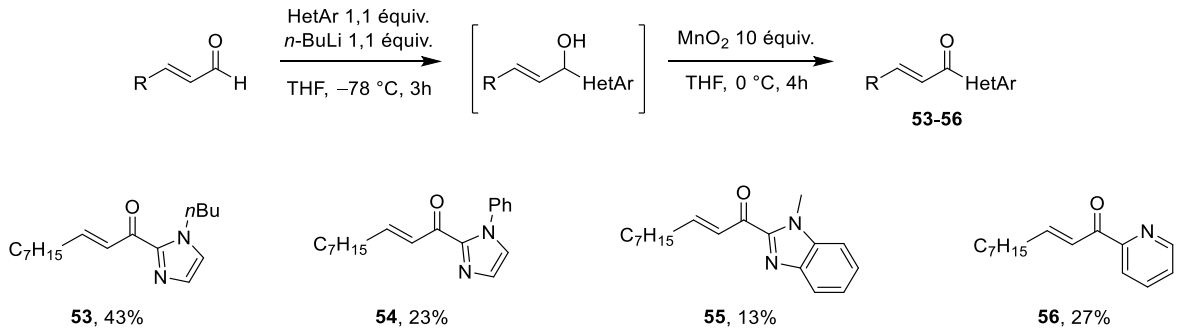
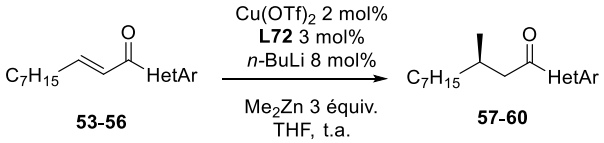


Schéma 114 : Synthèse de dérivés des acylimidazoles α,β-insaturés

Des substrats similaires ont été choisis : par remplacement du substituant de l'azote (**53** et **54**), remplacement de l'imidazole par un benzimidazole (**55**) ou par une pyridine (**56**). Les nouveaux substrats sont obtenus avec des rendements faibles à moyens (13-43%). Ces résultats obtenus n'ont pas été optimisés.

ii. Réaction d'addition conjuguée

Ces substrats ont été ensuite évalués en addition conjuguée (Tableau 15).



Entrée	*HetAr*	*Substrat*	*Produit*	*Temps*	*Conversion*[(a)]	*Rendement isolé*	*ee*[(b)]
1	*N*-Me-imidazole	**6**	**35**	2h	99%	85%	95%
2	*N*-Bu-imidazole	**53**	**57**	4h	95%	88%	95%
3	*N*-Ph-imidazole	**54**	**58**	4h	99%	81%	95%
4	*N*-Me-benzimidazole	**55**	**59**	4h	99%	74%	86%
5	2-pyridine	**56**	**60**	4h	99%	70%	86%

(a) Déterminé par RMN ^{1}H ; (b) Déterminé par HPLC sur une phase stationnaire chirale

Tableau 15 : Evaluation des dérivés des acylimidazoles α,β-insaturés en ACA

La substitution de l'azote ne semble avoir aucune influence sur l'énantiosélectivité de la réaction (Tableau 15, entrées 1-3). En revanche, l'excès énantiomérique diminue dans le cas du dérivé du benzimidazole (Tableau 15, entrée 4).

Le dernier exemple nous apporte des informations sur le mécanisme de la réaction : la pyridine possède comme le *N*-méthylimidazole une paire libre sur l'azote non substitué. Dans le cas de **56**, il apporte également assistance, enrichit le cuivre en électrons et permet l'addition conjuguée d'un méthyle avec de bons rendements et un très bon excès énantiomérique de 86%.

c. Conclusion et perspectives

Cette étude a permis de montrer le rôle déterminant de l'imidazole dans la réactivité du substrat. Les calculs ont évalué l'impact de la paire libre de l'azote de l'imidazole dans le mécanisme de la réaction, via l'enrichissement du cuivre en électron.

Des substrats, ayant subi une modification structurale du noyau imidazole, ont été préparés et évalués en ACA avec les conditions utilisées précédemment. Les résultats montrent une nouvelle fois que la seule paire libre de l'azote de l'imidazole contribue à la réactivité du substrat.

Des perspectives s'offrent à nous pour encore mieux comprendre le rôle de cet azote :

- Etudier la réactivité de substrats de structures différentes tels que des dérivés phényle, *N*-oxyde de pyridine ou thiazole (Figure 25).

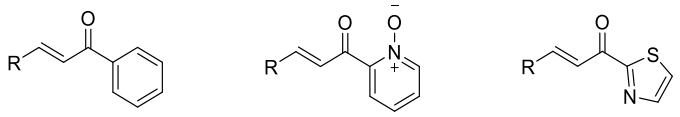


Figure 25 : Substrats sans azote possédant une paire libre d'électrons

- Etudier la réactivité de substrat en modifiant la partie cétone de la molécule : Feringa et Carretero ont réalisé des ACA sur des pyridinylsulfones α,β-insaturées.[137,209] Dans cette optique, la réactivité de substrats nouveaux, tels que des *N*-méthylimidazolylsulfones α,β-insaturées dont la réactivité demeure inconnue, pourrait conduire à des résultats intéressants (Figure 26).

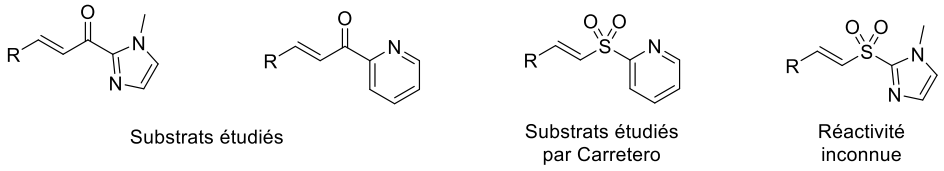


Figure 26 : Dérivés céto/sulfone-pyridine/imidazole

A la lumière de ces résultats, nous avons une meilleure connaissance des acylimidazoles α,β-insaturés, de leur réactivité ainsi que de leur spécificité. Une série de calculs théoriques nous a aidés à comprendre la réactivité et la sélectivité de ces composés. Nous allons donc nous compléter cette étude en nous intéressant aux acylimidazoles α,β,γ,δ-insaturés.

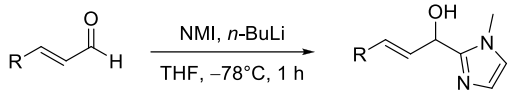
6. Experimental section – Chapter 2

a. General considerations

Unless otherwise specified (see paragraph below), all commercial products and reagents were used as purchased, without further purification. Reactions were carried out in round-bottom flasks and schlenks equipped with a magnetic stirring bar under argon atmosphere. Analytical thin-layer chromatography (TLC) of all reactions was performed on silica gel 60 F254 TLC plates. Visualization of the developed chromatogram was performed by UV absorbance (254 nm) and/or using potassium permanganate. Flash chromatography was carried out on silica gel 60 Å (35-70 nm). FT-IR spectra were recorded with a Perkin-Elmer Spectrum 1000; absorptions are given in wave numbers (cm^{-1}). ^{1}H (400 MHz), ^{13}C (100 MHz), ^{19}F (376 MHz) and ^{31}P (162 MHz) NMR spectra were recorded with a Bruker Ultra Shield 400 Plus. ^{1}H chemical shifts are reported in delta (δ) units in parts per million (ppm) relative to the singlet at 7.26 ppm for *d*-chloroform (residual $CHCl_3$). ^{13}C chemical shifts are reported in ppm relative to the central line of the triplet at 77.0 ppm for *d*-chloroform. Splitting patterns are designated as s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; quint, quintet; m, multiplet; and br, broad and combinations thereof. All coupling constants (*J* values) are reported in Hertz (Hz). Data are reported as follows: chemical shift (δ in ppm), multiplicity, coupling constants (Hz), integration and attribution. Enantiomeric excesses were measured on a Shimadzu® LC 20 A HPLC with a UV/visible detector at 254nm. Optical rotations were measured with a Bellingham + Stanley® ADP 440 Polarimeter or a Perkin Elmer® Polarimeter with a sodium lamp at 589 nm. Low resolutions mass spectra were recorded on a Waters QTof-I spectrometer using electrospray ionization. High resolution mass spectra were obtained using the mass spectrometers operated by the Laboratoire de Mesures Physiques of the University of Montpellier and the Small Molecule Mass Spectrometry platform of ICSN (Institut de Chimie des Substances Naturelles – Gif-sur-Yvette).

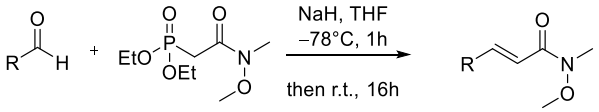
THF was dried by distillation over sodium metal and benzophenone under argon. Dichloromethane and diethylether were dried by distillation over CaH_2 under argon. Diethylzinc solution (1 M in hexanes) and dimethylzinc solution (1.25 M in toluene) were purchased from Acros® and used without additional purification. Diphenylzinc was purchased from Strem® and transferred in a schlenk in glovebox. Methylmagnesium bromide (3M in THF) and 2-methyl-1-propenylmagnesium bromide solution (0.5 M in THF) were purchased from Aldrich®. Commercially available aldehydes and *N*-methylimidazole were distilled before use.

b. Preparation of substrates – first step



General procedure A:

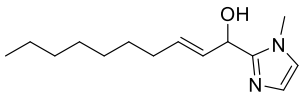
In a flame dried round bottom flask, *n*-butyllithium (11.0 mmol, 1.10 equiv.) was added dropwise at −78 °C to a solution of 1-methyl-1*H*-imidazole (NMI) (797 µL, 10.0 mmol, 1.00 equiv.) in 20 mL of dry THF. The resulting solution was stirred 10 minutes at −78 °C then was allowed to warm up to room temperature and stirred for additional 10 minutes. Afterwards the reaction was cooled to −78 °C before the addition of the aldehyde (11.0 mmol, 1.10 equiv.). The mixture was stirred 1 hour at −78 °C then water (10 mL) was added to quench the reaction. The aqueous phase was separated and the organic phase was further washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and brine. The organic layer was dried over magnesium sulfate ($MgSO_4$) and concentrated under vacuum. Purification was performed by column chromatography to afford the desired compound.



General procedure B:

In a flame dried round bottom flask, diethyl 2-(methoxy(methyl)amino)-2-oxoethylphosphonate (2.87 g, 12.0 mmol, 1.20 equiv.) was dissolved in THF (*c* = 0.4 M) and sodium hydride (powder, 95%, 288 mg, 12.0 mmol, 1.20 equiv.) was added portionwise at room temperature until bubbling has stopped. The mixture was then cooled down to −78 °C before the addition of the aldehyde (10.0 mmol, 1 equiv.) dissolved in THF (*c* = 0.4 M). The reaction medium was stirred at −78 °C for 1 hour, then allowed to warm up to room temperature and vigorously stirred overnight (^{31}P NMR monitoring). Water was added, layers were separated and the organic layer was washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$, brine, dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography to afford the title compound.

(*E*)-1-(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)dec-2-en-1-ol (1)



$C_{14}H_{24}N_2O$
236,35

The title compound (2.14 g, 91%) was isolated by column chromatography (eluent: DCM/MeOH 96:4) as a light yellow oil following the general procedure A from *trans*-decenal (2.52 mL).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.87 (d, J = 1.2 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 6.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 5.71 (m, 2H, C**H**=C**H**), 5.28 (br s, 1H, CHO**H**), 5.25 (d, J = 5.1 Hz, 1H, C**H**OH), 3.64 (s, 3H, NC**H$_3$**), 2.08 – 2.01 (m, 2H, CHCHC**H$_2$**CH_2), 1.41 – 1.31 (m, 2H, $CHCHCH_2$C**H$_2$**), 1.31 – 1.20 (m, 8H, CH_3(C**H$_2$**)$_4CH_2CH_2$), 0.86 (t, J = 6.8 Hz, 3H, C**H$_3$**$(CH_2)_4CH_2CH_2$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 148.7 (CHCH(OH)**C**$_{IV}$), 133.8 (CH(OH)CH=**C**H), 128.8 (CH(OH)**C**H=CH), 125.9 (**C**H$_{imid}$), 121.8 (**C**H$_{imid}$), 67.8 (**C**HOH), 33.1 (N**C**H_3), 32.1 (**C**H_2), 31.8 (**C**H_2), 29.2 (**C**H_2), 29.1 (**C**H_2), 29.0 (**C**H_2), 22.6 (**C**H_2), 14.1 (CH_2**C**H_3) ppm;

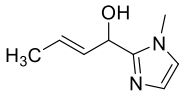
IR (cm^{-1}): 3110.2, 2954.6, 2923.2, 2853.3, 1496.4, 1465.7;

MS (ESI+): m/z 219.19 (100, $[M+H-H_2O]^+$), 237.20 (81, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{14}H_{25}N_2O$ $[M+H]^+$: 237.1967 found 237.1969 (0.8 ppm);

R_f : 0.18 (DCM/MeOH 96:4, $KMnO_4$).

(*E*)-1-(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)but-2-en-1-ol (2)[210]



$C_8H_{12}N_2O$
152,19

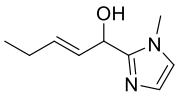
The title compound (685 mg, 45%) was isolated by column chromatography (eluent: DCM/MeOH 96:4) as a brownish oil following the general procedure A from *trans*-crotonaldehyde (903 µL).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.87 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 6.78 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 5.80 – 5.69 (m, 2H, C**H**=C**H**), 5.19 (d, J = 3.9 Hz, 1H, C**H**OH), 4.15 (br s, 1H, CHO**H**), 3.63 (s, 3H, NC**H**$_3$), 1.72 (d, J = 4.5 Hz, 3H, CHC**H**$_3$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 148.6 (CHCH(OH)**C**$_{IV}$), 130.4 (CH(OH)CH=**C**H), 128.4 (CH(OH)**C**H=CH), 126.7 (**C**H$_{imid}$), 121.8 (**C**H$_{imid}$), 68.0 (**C**HOH), 32.9 (N**C**H_3), 17.6 (CH**C**H_3) ppm;

R_f : 0.14 (DCM/MeOH 96:4, $KMnO_4$).

(*E*)-1-(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)pent-2-en-1-ol (3)



$C_9H_{14}N_2O$
166,22

The title compound (1.16 g, 69%) was isolated by column chromatography (eluent: DCM/MeOH 96:4) as a yellow oil following the general procedure A from *trans*-2-pentenal (1.08 mL).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.89 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 6.79 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 5.83 – 5.67 (m, 2H, C**H**=C**H**), 5.21 (dd, *J* = 6.2, 0.7 Hz, 1H, C**H**OH), 3.63 (s, 3H, NC**H**$_3$), 2.14 – 2.04 (m, 2H, CH_3C**H**$_2$), 1.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CHC**H**$_3$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 148.6 (CHCH(OH)**C**$_{IV}$), 135.3 (CH(OH)CH=**C**H), 128.2 (CH(OH)**C**H=CH), 126.7 (**C**H$_{imid}$), 121.8 (**C**H$_{imid}$), 68.2 (**C**HOH), 32.9 (N**C**H$_3$), 25.2 (**C**H$_2$CH$_3$), 13.2 (CH$_2$**C**H$_3$) ppm;

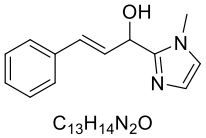
IR (cm^{-1}): 3125.1, 2962.2, 2874.0, 1496.1, 1280.5;

MS (ESI+): m/z 167.12 (100, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_9H_{15}N_2O$ $[M+H]^+$: 167.1184 found 167.1187 (1.8 ppm);

R_f : 0.15 (DCM/MeOH 96:4, $KMnO_4$).

(*E*)-1-(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-ol (4)



$C_{13}H_{14}N_2O$
214,26

The title compound (1.74 g, 84%) was isolated by column chromatography (eluent: DCM/MeOH 96:4) as a yellow foam following the general procedure A from *trans*-cinnamaldehyde (1.38 mL).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.42–7.35 (m, 2H, C**H**$_{meta}$), 7.34–7.27 (m, 2H, C**H**$_{ortho}$), 7.26–7.21 (m, 1H, C**H**$_{para}$), 6.91 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 6.81 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 6.68 (dd, *J* = 15.9, 1.1 Hz, 1H, C**H**=CHCHOH), 6.43 (dd, *J* = 15.9, 6.0 Hz, 1H, CH=C**H**CHOH), 5.47 (dd, *J* = 6.0, 1.4 Hz, 1H, CH=CHC**H**OH), 4.91 (br s, 1H, O**H**), 3.67 (s, 3H, NC**H**$_3$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 148.3 (CH=CH(OH)**C**$_{IV,imid}$), 136.4 (**C**$_{IV,Ph}$), 131.0 (**C**H=CHCH(OH)), 128.6 (CH=**C**HCH(OH)), 128.5 (2C, **C**H$_{ortho}$), 127.7 (**C**H$_{para}$), 126.6 (2C, **C**H$_{meta}$), 126.5 (**C**H$_{imid}$), 122.0 (**C**H$_{imid}$), 67.8 (**C**HOH), 33.1 (N**C**H$_3$) ppm;

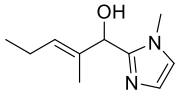
IR (cm^{-1}): 3110.1, 3026.1, 2956.6, 2853.0, 1494.3, 1447.6, 1410.7, 1280.6;

MS (ESI+): m/z 197.11 (100, $[M+H-H_2O]^+$), 215.12 (23, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{13}H_{15}N_2O$ $[M+H]^+$: 215.1184 found 215.1183 (0.5 ppm);

R_f : 0.18 (DCM/MeOH 96:4, $KMnO_4$).

(*E*)-2-Methyl-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)pent-2-en-1-ol (5)



$C_{10}H_{16}N_2O$
180,25

The title compound (1.36 g, 75%) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a yellow oil following the general procedure A from 2-methyl-2-pentenal (1.14 mL).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.96 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 6.83 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 5.54 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, C**H**=C_{IV}), 5.10 (s, 1H, C**H**OH), 3.53 (s, 3H, NC**H**$_3$), 2.15 – 2.03 (m, 2H, C**H**$_2$CH=C_{IV}), 1.54 – 1.47 (m, 3H, CH=C(C**H**$_3$)), 0.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, C**H**$_3$CH$_2$CH=C_{IV}) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ148.0 (**C**$_{IV,imid}$), 133.5 (CH=**C**$_{IV}$), 129.8 (**C**H$_{imid}$), 126.2 (**C**H$_{imid}$), 121.8 (**C**H=C_{IV}), 72.5 (**C**HOH), 32.9 (N**C**H$_3$), 20.9 (**C**H$_2$), 13.8 (**C**H$_3$CH$_2$), 11.8 (CH=C(**C**H$_3$)) ppm;

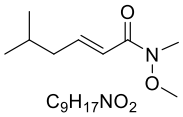
IR (cm^{-1}): 3110.0, 2960.4, 2929.3, 2871.6, 1496.1, 1280.5;

MS (ESI+): m/z 163.12 (100, $[M-H_2O+H]^+$), 181.13 (40, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{10}H_{17}N_2O$ $[M+H]^+$: 181.1341 found 181.1343 (1.1 ppm);

R_f : 0.21 (DCM/MeOH 98:2, $KMnO_4$).

(*E*)-*N*-Methoxy-*N*,5-dimethylhex-2-enamide (19)[211]



$C_9H_{17}NO_2$
171,24

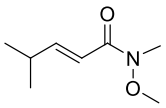
The title compound (911 mg, 53%) was isolated by column chromatography (eluent: toluene/Et_2O 90:10) as a yellow oil following the general procedure B from isovaleraldehyde (1.07 mL).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.95 (dt, J = 15.2, 7.5 Hz, 1H, C**H**=CH), 6.38 (d, J = 15.4 Hz, 1H, CH=C**H**), 3.69 (s, 3H, OC**H**$_3$), 3.23 (s, 3H, NC**H**$_3$), 2.12 (dd, J = 10.1, 4.2 Hz, 2H, C**H**$_2$), 1.83 – 1.70 (m, 1H, $(CH_3)_2$C**H**), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 6H, (C**H**$_3)_2$CH) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 166.8 (**C**O), 146.5 (**C**H=CHCO), 119.6 (CH=**C**HCO), 61.5 (O**C**H_3), 41.6 ($(CH_3)_2$**C**H), 32.1 (N**C**H_3), 27.8 (**C**H_2), 22.2 (2C, (**C**$H_3)_2$CH) ppm;

R_f : 0.37 (pentane/Et_2O 40:60, UV).

(*E*)-*N*-Methoxy-*N*,4-dimethylpent-2-enamide (20)[212]



$C_8H_{15}NO_2$
157,21

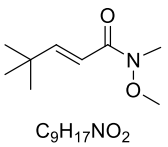
The title compound (873 mg, 84%) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a light yellow oil following the general procedure B from isobutyraldehyde (912 µL).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.96 (dd, J = 15.5, 6.9 Hz, 1H, C**H**=CHCO), 6.34 (dd, J = 15.5, 1.2 Hz, 1H, C**H**=CHCO), 3.70 (s, 3H, OC**H**$_3$), 3.24 (s, 3H, NC**H**$_3$), 2.56 – 2.42 (m, 1H, C**H**CH=CH), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 6H, (C**H**$_3)_2$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 167.2 (**C**O), 154.1 (**C**H=CHCO), 115.9 (CH=**C**HCO), 61.6 (O**C**H_3), 32.4 (N**C**H_3), 31.1 (**C**HCH=CH), 21.5 (2C, (**C**$H_3)_2$) ppm;

R_f : 0.25 (pentane/Et_2O 40:60, UV).

(*E*)-N-Methoxy-*N*,4,4-trimethylpent-2-enamide (21)[213]



$C_9H_{17}NO_2$
171,24

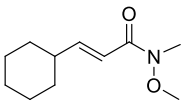
The title compound (1.33 g, 68%) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a light yellow oil following the general procedure B from trimethylacetaldehyde (1.09 mL).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.00 (d, J = 15.7 Hz, 1H, C**H**=CHCO), 6.30 (d, J = 15.7 Hz, 1H, CH=C**H**CO), 3.70 (s, 3H, OC**H**$_3$), 3.24 (s, 3H, NC**H**$_3$), 1.10 (s, 9H, C(C**H**$_3$)$_3$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 167.5 (**C**O), 157.17 (**C**H=CHCO), 113.8 (CH=**C**HCO), 61.6 (O**C**H$_3$), 33.8 (**C**(CH$_3$)$_3$), 32.4 (N**C**H$_3$), 28.8 (3C, C(**C**H$_3$)$_3$) ppm;

R_f : 0.38 (pentane/Et_2O 40:60, UV).

(*E*)-3-Cyclohexyl-*N*-methoxy-*N*-methylacrylamide (22)[214]



$C_{11}H_{19}NO_2$
197,27

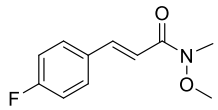
The title compound (1.18 g, 60%) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as yellow oil following the general procedure B from cyclohexanecarboxaldehyde (1.21 mL).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.93 (dd, J = 15.6, 7.0 Hz, 1H, C**H**=CHCO), 6.34 (dd, J = 15.6, 1.2 Hz, 1H, CH=C**H**CO), 3.69 (s, 3H, OC**H**$_3$), 3.23 (s, 3H, NC**H**$_3$), 2.23 – 2.11 (m, 1H, C**H**CH=CH), 1.83–1.71 (m, 4H, C**H**$_{cy}$), 1.70–1.63 (m, 1H, C**H**$_{cy}$), 1.37 – 1.10 (m, 5H, C**H**$_{cy}$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 167.4 (**C**O), 152.9 (**C**H=CHCO), 116.2 (CH=**C**HCO), 61.6 (O**C**H$_3$), 40.7 (**C**H$_{cy}$CH=CH), 32.4 (N**C**H$_3$), 32.0 (**C**H$_2$), 26.0 (**C**H$_2$), 25.8 (**C**H$_2$) ppm;

R_f : 0.47 (pentane/Et_2O 40:60, UV).

(*E*)-3-(4-Fluorophenyl)-*N*-methoxy-*N*-methylacrylamide (23)[215]



$C_{11}H_{12}FNO_2$
209,22

The title compound (2.03 g, 97%) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O from 40:60 to 0:100) as a white solid following the general procedure B from *para*-fluorobenzaldehyde (1.08 mL).

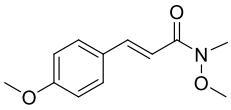
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.69 (d, J = 15.8 Hz, 1H, C**H**=CHCO), 7.59 – 7.52 (m, 2H, CFCHC**H**), 7.11 – 7.03 (m, 2H, CFC**H**CH), 6.96 (d, J = 15.8 Hz, 1H, CH=C**H**CO), 3.77 (s, 3H, OC**H**$_3$), 3.31 (s, 3H, NC**H**$_3$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 166.8 (**C**O), 163.6 (d, $^1J_{C\text{-}F}$ = 250.4 Hz, **C**$_{ar}$F), 142.1 (**C**H=CHCO), 131.4 (d, $^4J_{C\text{-}F}$ = 3.3 Hz, **C**$_{IV,ar}$CHCHCO), 129.8 (2C, d, $^3J_{C\text{-}F}$ = 8.4 Hz, CFCH**C**H), 115.85 (2C, d, $^2J_{C\text{-}F}$ = 21.8 Hz, CF**C**H), 115.5 (d, J = 2.3 Hz, CH=**C**HCO), 61.9 (O**C**H$_3$), 32.5 (N**C**H$_3$) ppm;

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ −110.4 ppm;

R_f : 0.16 (pentane/Et_2O 40:60, UV).

(*E*)-*N*-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-*N*-methylacrylamide (24)[215]



$C_{12}H_{15}NO_3$
221,26

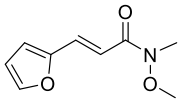
The title compound (1.46 g, 66%) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O from 40:60 to 0:100) as a colorless oil following the general procedure B from *para*-methoxybenzaldehyde (1.21 mL).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.69 (d, J = 15.8 Hz, 1H, C**H**=CHCO), 7.56 – 7.50 (m, 2H, C(OCH$_3$)C**H**), 6.94 – 6.87 (m, 3H, C(OCH$_3$)CHC**H** + CH=C**H**CO), 3.84 (s, 3H, C$_{ar}$OC**H**$_3$), 3.76 (s, 3H, NOC*H*$_3$), 3.30 (s, 3H, NC**H**$_3$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 167.4 (**C**O), 161.1 (**C**$_{ar}$OCH$_3$), 143.1 (**C**H=CHCO), 129.6 (2C, C(OCH$_3$)CH**C**H), 127.9 (**C**$_{IV}$CH=CHCO), 114.2 (2C, C(OCH$_3$)**C**HCH), 113.4 (CH=**C**HCO), 61.8 (NO**C**H$_3$), 55.4 (C$_{ar}$O**C**H$_3$), 32.5 (N**C**H$_3$) ppm;

R_f : 0.19 (pentane/Et_2O 40:60, UV).

(*E*)-3-(Furan-2-yl)-*N*-methoxy-*N*-methylacrylamide (25)[216]



$C_9H_{11}NO_3$
181,19

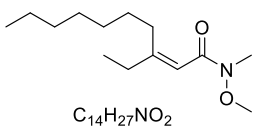
The title compound (1.62 g, 89%) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a yellow oil following the general procedure B from furfuraldehyde (828 µL).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48 (d, J = 12.8 Hz, 1H, C**H**=CHCO), 7.46 (s, 1H, OC**H**$_{furan}$), 6.91 (d, J = 15.6 Hz, 1H, CH=C**H**CO), 6.59 (d, J = 3.4 Hz, 1H, OCHCHC**H**$_{furan}$), 6.46 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H, OCHC**H**$_{furan}$), 3.76 (s, 3H, OC**H**$_3$), 3.29 (s, 3H, NC**H**$_3$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 166.9 (**C**O), 151.6 (**C**$_{IV,furan}$), 144.1 (O**C**H$_{furan}$), 129.8 (**C**H=CHCO), 114.2 (OCHCH**C**H$_{furan}$), 113.5 (CH=**C**HCO), 112.1 (OCH**C**H$_{furan}$), 61.8 (O**C**H$_3$), 32.5 (N**C**H$_3$) ppm;

R_f : 0.47 (pentane/Et_2O 40:60, UV).

(*E*)-3-Ethyl-*N*-methoxy-*N*-methyldec-2-enamide (26)



$C_{14}H_{27}NO_2$
241,37

The title compound (376 mg, 16%) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O, from 95:5 to 80:20) as a colorless oil following the general procedure B from 3-nonanone (1.89 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.09 (s, 1H, C**H**CO), 3.70 (s, 3H, OC**H**$_3$), 3.23 (s, 3H, NC**H**$_3$), 2.64 – 2.54 (m, 2H, $(CH_2)_6$C**H**$_2$), 2.22 (qd, J = 7.4, 1.3 Hz, 2H, CH_3C**H**$_2$), 1.55 – 1.43 (m, 2H, $(CH_2)_6$C**H**$_2$), 1.41 – 1.22 (m, 8H, C**H**$_2$), 1.11 (t, J = 7.4 Hz, 3H, C**H**$_3$CH$_2$), 0.90 (dd, J = 9.3, 4.6 Hz, 3H, C**H**$_3$$(CH_2)_6$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 168.2 (**C**O), 112.6 (C_{IV}=**C**H), 61.3 (O**C**H$_3$), 32.3 (N**C**H$_3$), 32.2 (**C**H$_2$), 31.9 (**C**H$_2$), 31.1 (**C**H$_2$), 30.0 (**C**H$_2$), 29.2 (**C**H$_2$), 28.8 (**C**H$_2$), 22.7 (**C**H$_2$), 14.1 (**C**H$_3$), 12.4 (**C**H$_3$) ppm, **C**$_{IV}$=CH not observed;

IR (cm^{-1}): 2959.1, 2926.0, 2855.4, 1655.8, 1632.7;

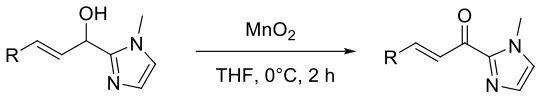
MS (ESI+): m/z 242.25 (100, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{16}H_{27}N_2O$ $[M+H]^+$: 242.2122 found 242.2122 (0 ppm);

R_f : 0.28 (pentane/Et_2O 80:20, UV).

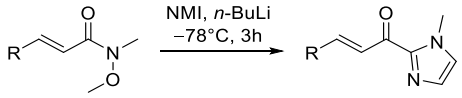
The double-bond configuration has been confirmed by NOESY experiment.

c. Preparation of substrates – second step



General procedure C:

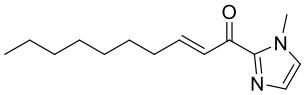
In a flame dried round bottom flask, the alcohol (1.00 equiv.) was taken up in THF (*c* = 0.1 M). To this solution, at 0 °C, manganese (IV) oxide (10.0 equiv.) was added in one portion and the mixture was stirred for 2 hours. After reaction completion (monitored by TLC), the mixture was allowed to warm to room temperature, filtered through a celite® pad, washed with ethyl acetate and evaporated under vacuum. Purification was performed by column chromatography to afford the desired compound.



General procedure D:

In a flame dried round bottom flask, *n*-butyllithium (1.10 equiv.) was added dropwise at −78 °C to a solution of 1-methyl-1*H*-imidazole (1.10 equiv.) in THF (*c* = 0.33 M). The resulting mixture was stirred 20 minutes at −78 °C then was allowed to warm up to room temperature and stirred for additional 10 minutes. The reaction was cooled to −78 °C before the addition of the Weinreb amide (1.00 equiv.) in THF (*c* = 1 M). The mixture was stirred 30 minutes at −78 °C then 3 hours at room temperature followed by the addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl in order to quench the reaction. Ethyl acetate was added and the organic phase was separated and further washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and brine. The organic layer was dried over magnesium sulfate ($MgSO_4$) and evaporated. Purification was performed by column chromatography or recrystallization to afford the desired compound.

(*E*)-1-(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)dec-2-en-1-one (6)



$C_{14}H_{22}N_2O$
234,34

The title compound (1.67 g, 83%) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a yellow oil following the general procedure C from **1** (2.04 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40 (dt, J = 15.6, 1.5 Hz, 1H, $CH_2C\mathbf{H}$=CHCO), 7.18 – 7.09 (m, 2H, CH_2CH=C**H**CO + C$\mathbf{H}_{imid}$), 7.03 (s, 1H, C$\mathbf{H}_{imid}$), 4.04 (s, 3H, NC$\mathbf{H}_3$), 2.35 – 2.27 (m, 2H, C$\mathbf{H}_2$CH=CH), 1.56 – 1.46 (m, 1H, $CH_3(CH_2)_4C\mathbf{H}_2CH_2$), 1.38 – 1.20 (m, 8H, $CH_3(C\mathbf{H}_2)_4CH_2CH_2$), 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 1H, C$\mathbf{H}_3(CH_2)_4$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 180.7 (CH**C**OC_{IV}), 149.1 (**C**HCHCO), 143.7 (CHC=O**C**$_{IV}$), 129.1 (CH**C**HCO), 127.0 (**C**H_{imid}), 126.1 (**C**H_{imid}), 36.3 (N**C**H_3), 32.7 (**C**H_2), 31.7 (**C**H_2), 29.2 (**C**H_2), 29.1 (**C**H_2), 29.1 (**C**H_2), 28.2 (**C**H_2), 22.6 (**C**H_2), 14.1 (CH_2**C**H_3) ppm;

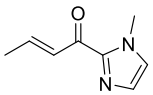
IR (cm^{-1}): 3107.9, 2955.2, 2925.3, 2854.9, 1665.2, 1618.2, 1459.9, 1405.0;

MS (ESI+): m/z 235.18 (100, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{14}H_{23}N_2O$ $[M+H]^+$: 235.1810 found 235.1808 (0.9 ppm);

R_f : 0.40 (pentane/Et_2O 40:60, UV).

(*E*)-1-(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)but-2-en-1-one 2a (7)



$C_8H_{10}N_2O$
150,18

The title compound was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 30:70) as a brown oil (452 mg, 67%) following the general procedure C from **2** (685 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.41 (dq, *J* = 15.5, 1.6 Hz, 1H, CH_3CH=C**H**), 7.16 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.12 (dq, *J* = 15.5, 6.9 Hz, 1H, CH_3C**H**=CH), 7.03 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 4.03 (s, 3H, NC**H**$_3$), 1.98 (dd, *J* = 6.9, 1.7 Hz, 3H, C**H**$_3$CHCH) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ180.7 (**C**O), 143.8 (CH_3**C**H=CH), 143.6 (**C**$_{IV,imid}$), 129.1 (**C**H$_{imid}$), 127.8 (CH_3CH=**C**H), 127.0 (**C**H$_{imid}$), 36.2 (N**C**H$_3$), 18.5 (**C**H$_3$CHCH) ppm;

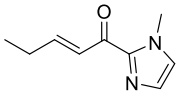
IR (cm^{-1}): 3107.7, 2963.3, 1664.4, 1617.3, 1403.2;

MS (ESI+): m/z 151.09 (100, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_8H_{11}N_2O$ $[M+H]^+$: 151.0871 found 151.0871 (0 ppm);

R_f : 0.34 (pentane/Et_2O 40:60, UV).

(*E*)-1-(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)pent-2-en-1-one (8)[159]



$C_9H_{12}N_2O$
164,2080

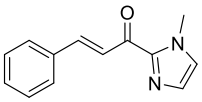
The title compound was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a yellow oil (683 mg, 58%) following the general procedure C from **3** (1.16 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, $CH_3C\mathbf{H}$=CH), 7.17 (td, *J* = 15.6, 6.4 Hz, 1H, CH_3CH=C**H**), 7.17 (s, 1H, C$\mathbf{H}_{imid}$), 7.03 (s, 1H, C$\mathbf{H}_{imid}$), 4.04 (s, 3H, NC$\mathbf{H}_3$), 2.34 (quint, *J* = 7.3 Hz, 2H, $CH_3C\mathbf{H}_2$), 1.13 (t, *J* = 7.4, 3H, C$\mathbf{H}_3CH_2$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 180.7 (**C**O), 150.0 (**C**H=CHCO), 143.7 (**C**$_{IV,imid}$), 129.1 (**C**H$_{imid}$), 127.9 (CH=**C**HCO), 127.0 (**C**H$_{imid}$), 36.2 (N**C**H_3), 25.8 ($CH_3\mathbf{C}H_2$), 12.3 (**C**H_3CH_2) ppm;

R_f : 0.31 (pentane/Et_2O 40:60, UV).

(*E*)-1-(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (9)[159]



$C_{13}H_{12}N_2O$
212,25

The title compound (1.74 g, 95%) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a yellow solid following the general procedure C from **4** (1.84 g).

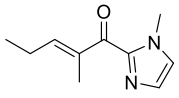
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.09 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, CHC**H**), 7.83 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, C**H**CH), 7.73 – 7.68 (m, 2H, 2 C$\mathbf{H}_{ortho}$), 7.44-7.37 (m, 3H, 2 C$\mathbf{H}_{meta}$ + C$\mathbf{H}_{para}$), 7.23 (s, 1H, C$\mathbf{H}_{imid}$), 7.08 (s, 1H, C$\mathbf{H}_{imid}$), 4.10 (s, 3H, NC$\mathbf{H}_3$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 180.5 (**C**O), 144.0 (**C**$_{IV,imid}$), 143.3 (**C**H$_{para}$), 134.9 (**C**$_{IV,ar}$), 130.4 (**C**H$_{ar}$), 129.2 (CH=**C**HCO), 128.8 (2C, **C**H$_{ar}$), 128.7 (2C, **C**H$_{ar}$), 127.2 (**C**H$_{ar}$), 122.7 (**C**H$_{ar}$), 36.3 (N**C**H_3) ppm;

mp: 120-122 °C;

R_f : 0.50 (pentane/Et_2O 40:60, $KMnO_4$).

(*E*)-2-Methyl-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)pent-2-en-1-one (10)



$C_{10}H_{14}N_2O$
178,23

The title compound (713 mg, 73%) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a yellow solid following the general procedure C from **5** (1.00 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.14 (qt, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H, C**H**=C_{IV}), 7.11 (d, J = 0.9 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.00 (d, J = 0.7 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 3.92 (s, 3H, NC**H**$_3$), 2.39 – 2.30 (m, 2H, C**H**$_2$CH=C_{IV}), 1.94 (dd, J = 2.1, 0.9 Hz, 3H, CH=C(C**H**$_3$)), 1.09 (t, J = 7.6 Hz, 3H, C**H**$_3$CH$_2$CH=C_{IV}) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 186.6 (**C**O), 150.3 (**C**H=C_{IV}), 143.3 (**C**$_{IV,imid}$), 135.4 (CH=**C**$_{IV}$), 128.3 (**C**H$_{imid}$), 125.6 (**C**H$_{imid}$), 35.8 (N**C**H$_3$), 22.7 (**C**H$_2$), 12.8 (**C**H$_3$CH$_2$), 12.0 (CH=C(**C**H$_3$)) ppm;

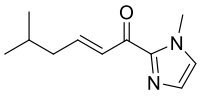
IR (cm^{-1}): 2965.8, 2875.4, 1626.7, 1458.2, 1401.8, 1381.1;

MS (ESI+): m/z 179.12 (100, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{10}H_{15}N_2O$ $[M+H]^+$: 179.1184 found 179.1182 (1.1 ppm);

R_f : 0.44 (pentane/Et_2O 40:60, $KMnO_4$).

(*E*)-5-Methyl-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)hex-2-en-1-one (27)[159]



$C_{11}H_{16}N_2O$
192,26

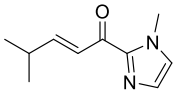
The title compound (1.18 g, 78%) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a yellow oil following the general procedure D from **19** (1.52 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.44 – 7.36 (m, 1H, CH=C**H**CO), 7.17 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.11 (dt, J = 15.2, 7.5 Hz, 1H, C**H**=CHCO), 7.03 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 4.04 (s, 3H, NC**H**$_3$), 2.25 – 2.16 (m, 2H, C**H**$_2$), 1.83 (dq, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H, $(CH_3)_2$C**H**), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 6H, (C**H**$_3$)$_2$CH) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 180.5 (**C**O), 147.7 (**C**H=CHCO), 143.7 (**C**$_{IV,imid}$), 129.1 (**C**H$_{imid}$), 127.1 (**C**H=CHCO), 127.0 (**C**H$_{imid}$), 41.8 (**C**H$_2$), 36.2 (N**C**H$_3$), 28.0 (**C**H$(CH_3)_2$), 22.4 (2C, (**C**H$_3$)$_2$CH) ppm;

R_f : 0.37 (pentane/Et_2O 40:60, UV).

(*E*)-4-Methyl-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)pent-2-en-1-one (28)[148]



$C_{10}H_{14}N_2O$
178,23

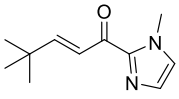
The title compound (630 mg, 64%) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a yellow oil following the general procedure D from **20** (865 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, C**H**=CHCO), 7.17 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.09 (dd, *J* = 15.7, 6.7 Hz, 1H, CH=C**H**CO), 7.04 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 4.04 (s, 3H, NC**H**$_3$), 2.68 – 2.49 (m, 1H, C**H**CH=CHCO), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, (C**H**$_3$)$_2$CH) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 181.0 (**C**O), 154.8 (**C**HCHCO), 143.8 (CO**C**$_{IV}$), 129.1 (**C**H$_{imid}$), 127.0 (**C**H$_{imid}$), 123.4 (CH**C**HCO), 36.3 (N**C**H$_3$), 31.3 (**C**H(CH$_3$)$_2$), 21.3 (2C, (**C**H$_3$)$_2$CH) ppm;

R_f : 0.39 (pentane/Et_2O 40:60, UV).

(*E*)-4,4-Dimethyl-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)pent-2-en-1-one (29)[160]



$C_{11}H_{16}N_2O$
192,26

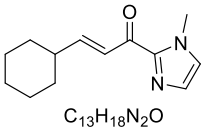
The title compound (265 mg, 68%) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a light yellow oil following the general procedure D from **21** (300 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.33 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, CH=C**H**CO), 7.18 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.12 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, C**H**=CHCO), 7.04 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 4.04 (s, 3H, NC**H**$_3$), 1.15 (s, 9H, (C**H**$_3$)$_3$);

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 181.2 (**C**O), 158.4 (**C**H=CHCO), 143.8 (**C**$_{IV,imid}$), 129.1 (**C**H$_{imid}$), 127.0 (**C**H$_{imid}$), 121.2 (**C**H=CHCO), 36.3 (N**C**H$_3$), 34.1 (**C**H(CH$_3$)$_3$), 28.7 (3C, (**C**H$_3$)$_3$CH) ppm;

R_f : 0.25 (pentane/Et_2O 40:60, UV).

(*E*)-3-Cyclohexyl-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one (30)[159]



$C_{13}H_{18}N_2O$
218,29

The title compound (1.11 g, 85%) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a yellow solid following the general procedure D from **22** (1.18 g).

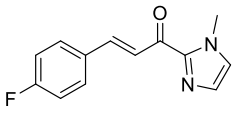
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36 (dd, *J* = 15.8, 1.3 Hz, 1H, CH=C**H**CO), 7.17 (s, 1H, C$\mathbf{H}_{imid}$), 7.07 (dd, *J* = 15.8, 6.8 Hz, 1H, C**H**=CHCO), 7.03 (s, 1H, C$\mathbf{H}_{imid}$), 4.04 (s, 3H, NC$\mathbf{H}_3$), 2.32 – 2.19 (m, 1H, C**H**CH=CH), 1.88 – 1.80 (m, 2H, C$\mathbf{H}_{2,cy}$), 1.80 – 1.71 (m, 2H, C$\mathbf{H}_{2,cy}$), 1.71 – 1.63 (m, 1H, C$\mathbf{H}_{2,cy}$), 1.39 – 1.11 (m, 5H, C$\mathbf{H}_{2,cyclo}$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 181.0 (**C**O), 153.6 (**C**H=CHCO), 143.8 (**C**$_{IV, imid}$), 129.1 (**C**H$_{imid}$), 127.0 (**C**H$_{imid}$), 123.7 (CH=**C**HCO), 40.8 (**C**HCH=CH), 36.2 (N**C**H$_3$), 31.8 (2C, **C**H$_2$), 25.9 (**C**H$_2$), 25.7 (2C, **C**H$_2$) ppm;

mp: 118-120 °C;

R_f : 0.42 (pentane/Et_2O 40:60, UV).

(*E*)-3-(4-Fluorophenyl)-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one (31)



$C_{13}H_{11}FN_2O$
230,24

The title compound (837 mg, 37%) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) then recrystallized (DCM/pentane) as a white solid following the general procedure D from **23** (2.03 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.00 (d, J = 16.0 Hz, 1H, C**H**=CHCO), 7.77 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CH=C**H**CO), 7.71 – 7.63 (m, 2H, FCCHC**H**), 7.21 (s, 1H, C$\mathbf{H}_{imid}$), 7.12 – 7.04 (m, 3H, FCC**H** + C$\mathbf{H}_{imid}$), 4.08 (s, 3H, NC$\mathbf{H}_3$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 180.23 (**C**O), 164.0 (**C**F, $^4J_{C\text{-}F}$ = 255.6 Hz), 143.90 (**C**$_{IV,imid}$), 142.0 (**C**H=CHCO), 131.2 (d, J = 3.2 Hz, CH=**C**HCO), 130.6 (d, J = 8.5 Hz, 2C, FCCH**C**H), 129.2 (**C**H_{imid}), 127.2 (**C**H_{imid}), 122.5 (d, J = 2.3 Hz, **C**$_{IV,ar}$), 115.9 (d, J = 21.9 Hz, 2C, FC**C**H), 36.29 (N**C**H_3) ppm;

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ −109.2 ppm;

IR (cm^{-1}): 1650.7, 1626.3, 1590.1, 1506.6, 1400.0;

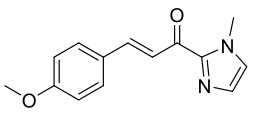
MS (ESI+): m/z 231.09 (100, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{13}H_{12}N_2OF$ $[M+H]^+$: 231.0936 found 231.0934 (0.9 ppm);

mp: 45-47 °C;

R_f : 0.14 (pentane/Et_2O 40:60, UV).

(*E*)-3-(4-Methoxyphenyl)-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one (32)[178]



$C_{14}H_{14}N_2O_2$
242,28

The title compound (312 mg, 22%) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) then recrystallized (DCM/pentane) as a yellow solid following the general procedure D from **24** (1.31 g).

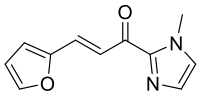
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.97 (d, J = 15.9 Hz, 1H, C**H**=CHCO), 7.80 (d, J = 15.9 Hz, 1H, CH=C**H**CO), 7.70 – 7.63 (m, 2H, C(OCH_3)CHC**H**), 7.22 (s, 1H, C$\mathbf{H}_{imid}$), 7.07 (s, 1H, C$\mathbf{H}_{imid}$), 6.94 – 6.90 (m, 2H, C(OCH_3)C**H**), 4.10 (s, 3H, NC$\mathbf{H}_3$), 3.85 (s, 3H, OC$\mathbf{H}_3$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 180.5 (**C**O), 161.6 (**C**(OCH_3)), 144.1 (**C**$_{IV,imid}$), 143.3 (**C**H=CHCO), 130.5 (2C, C(OCH_3)CH**C**H), 129.0 (**C**H_{imid}), 127.7 (**C**$_{IV,ar}$), 127.0 (**C**H_{imid}), 120.4 (CH=**C**HCO), 114.3 (2C, C(OCH_3)**C**H), 55.4 (O**C**H_3), 36.3 (N**C**H_3) ppm;

mp = 37-39 °C;

R_f : 0.17 (pentane/Et_2O 40:60, UV).

(*E*)-3-(Furan-2-yl)-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)prop-2-en-1-one (33)[178]



$C_{11}H_{10}N_2O_2$
202,21

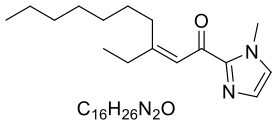
The title compound (1.62 g, 90%) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a yellow solid following the general procedure D from **25** (1.62 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91 (d, J = 15.8 Hz, 1H, C**H**=CHCO), 7.59 (d, J = 15.8 Hz, 1H, CH=C**H**CO), 7.52 – 7.48 (m, 1H, OC$\mathbf{H}_{furan}$), 7.20 (d, J = 0.9 Hz, 1H, C$\mathbf{H}_{imid}$), 7.06 (s, 1H, C$\mathbf{H}_{imid}$), 6.73 (d, J = 3.4 Hz, 1H, OCHCHC$\mathbf{H}_{furan}$), 6.49 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H, OCHC$\mathbf{H}_{furan}$), 4.08 (s, 3H, NC$\mathbf{H}_3$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 180.2 (**C**O), 151.8 (**C**$_{IV,furan}$), 144.9 (**C**$_{IV,imid}$), 143.9 (O**C**H), 129.3 (**C**H=CHCO), 129.2 (**C**H_{imid}), 127.0 (**C**H_{imid}), 120.7 (CH=**C**HCO), 115.5 (OCH**C**H), 112.4 (OCHCH**C**H), 36.2 (N**C**H_3) ppm;

R_f : 0.41 (pentane/Et_2O 40:60, UV).

(*E*)-3-Ethyl-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)dec-2-en-1-one (34)



$C_{16}H_{26}N_2O$
262,39

The title compound (328 mg, 81%) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 60:40) as a colorless oil following the general procedure D from **26** (375.8 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.26 (s, 1H, C**H**CO), 7.12 (d, J = 0.5 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 6.98 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 4.04 (s, 3H, NC**H**$_3$), 2.73 – 2.65 (m, 2H, $(CH_2)_6$C**H**$_2$), 2.29 (qd, J = 7.4, 1.1 Hz, 2H, CH_3C**H**$_2$), 1.50 (dt, J = 15.3, 7.0 Hz, 2H, C**H**$_2$), 1.43 – 1.21 (m, 8H, C**H**$_2$), 1.15 (t, J = 7.4 Hz, 3H, C**H**$_3$$CH_2$), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H, C**H**$_3$$(CH_2)_6$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 181.8 (**C**O), 168.0 (**C**$_{IV}$=CH), 144.8 (**C**$_{IV\ imid}$), 128.4 (**C**H$_{imid}$), 126.5 (**C**H$_{imid}$), 119.2 (C_{IV}=**C**H), 36.4 (N**C**H_3), 32.8 (**C**H_2), 32.2 (**C**H_2), 31.8 (**C**H_2), 30.0 (**C**H_2), 29.2 (**C**H_2), 28.7 (**C**H_2), 22.7 (**C**H_2), 14.1 ($(CH_2)_6$**C**H_3), 12.4 ($C_{IV}CH_2$**C**H_3) ppm;

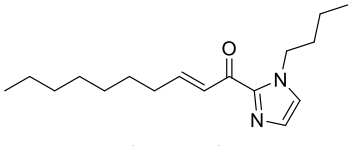
IR (cm^{-1}): 2957.3, 2925.6, 2854.9, 1655.0, 1608.3, 1409.6;

MS (ESI+): m/z 263.21 (100, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{16}H_{27}N_2O$ $[M+H]^+$: 263.2123 found 263.2124 (0.4 ppm);

R_f : 0.35 (pentane/Et_2O 60:40, UV).

(*E*)-1-(1-Butyl-1*H*-imidazol-2-yl)dec-2-en-1-one (53)



$C_{17}H_{28}N_2O$
276,4240

The title compound (1.20 g, 43%) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 80:20) as a light yellow oil following the general procedures A+C (no intermediate purification) from *trans*-decenal (2.01 mL) and 1-butylimidazole (1.31 mL, 5 mmol).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.43 (d, J = 15.6 Hz, 1H, C**H**=CHCO), 7.18 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.16 – 7.06 (m, 1H, CH=C**H**CO), 7.08 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 4.47 – 4.39 (m, 2H, NC**H**$_2$), 2.30 (dt, J = 8.0, 4.1 Hz, 2H, C**H**$_2$CH=CH), 1.85 – 1.71 (m, 2H, $CH_3(CH_2)_4CH_2C$**H**$_2$), 1.51 (dt, J = 14.8, 7.4 Hz, 2H, NCH_2C**H**$_2$), 1.42 – 1.21 (m, 10H, NCH_2CH_2C**H**$_2$ + $CH_3(C$**H**$_2)_4$), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H, $N(CH_2)_3C$**H**$_3$), 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H, C**H**$_3(CH_2)_4$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 180.5 (**C**O), 148.8 (**C**H=CHCO), 143.2 (**C**$_{IV,imid}$), 129.1 (CH=**C**HCO), 126.3 (**C**H$_{imid}$), 126.0 (**C**H$_{imid}$), 48.6 (N**C**H$_2$), 33.2 (**C**H$_2$), 32.7 (**C**H$_2$), 31.7 (**C**H$_2$), 29.2 (**C**H$_2$), 29.1 (**C**H$_2$), 28.2 (**C**H$_2$), 22.6 (**C**H$_2$), 19.7 (**C**H$_2$), 14.0 ($N(CH_2)_3$**C**H$_3$), 13.6 (CH_2**C**H$_3$) ppm;

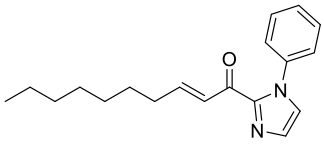
IR (cm^{-1}): 2957.0, 2926.3, 2856.0, 1665.9, 1618.9, 1470.4;

MS (ESI+): m/z 277.23 (100, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{17}H_{29}N_2O$ $[M+H]^+$: 277.2280 found 277.2282 (0.7 ppm);

R_f : 0.19 (pentane/Et_2O 80:20, $KMnO_4$).

(*E*)-1-(1-Phenyl-1*H*-imidazol-2-yl)dec-2-en-1-one (54)



$C_{19}H_{24}N_2O$
296,4140

The title compound (342 mg, 23%) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 70:30) as a yellow oil following the general procedures A+C (no intermediate purification) from *trans*-decenal (1.08 mL) and 1-phenylimidazole (632 µL, 5 mmol).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50 – 7.42 (m, 3H, 3 C**H**$_{ar}$), 7.39 (m, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.33 – 7.27 (m, 3H, C**H**=CHCO + 2 C**H**$_{ar}$), 7.19 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.11 – 7.01 (m, 1H, CH=C**H**CO), 2.33 – 2.24 (m, 2H, C**H**$_2$CH=CH), 1.54 – 1.44 (m, 2H, C**H**$_2$CH$_2$CH=CH), 1.36 – 1.16 (m, 8H, CH_3(C**H**$_2$)$_4$), 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H, C**H**$_3$(CH_2)$_4$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 179.4 (**C**O), 149.6 (**C**H=CHCO), 143.8 (**C**$_{IV,imid}$), 138.6 (**C**$_{IV,ar}$), 129.6 (CH=**C**HCO), 128.9 (2C, **C**H$_{ortho}$), 128.6 (**C**H$_{para}$), 127.0 (**C**H$_{imid}$), 126.0 (**C**H$_{imid}$), 125.9 (2C, **C**H$_{meta}$), 32.7 (**C**H$_2$), 31.7 (**C**H$_2$), 29.2 (**C**H$_2$), 29.0 (**C**H$_2$), 28.1 (**C**H$_2$), 22.6 (**C**H$_2$), 14.1 (**C**H$_3$) ppm;

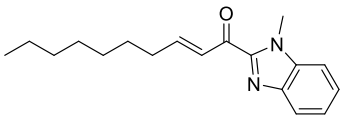
IR (cm^{-1}): 2926.0, 2854.6, 1673.0, 1623.0, 1405.0;

MS (ESI+): m/z 297.20 (100, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{19}H_{25}N_2O$ $[M+H]^+$: 297.1967 found 297.1966 (0.3 ppm);

R_f : 0.60 (pentane/Et_2O 70:30, $KMnO_4$).

(*E*)-1-(1-Methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)dec-2-en-1-one (55)



$C_{18}H_{24}N_2O$
284,4030

The title compound (185 mg, 13%) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 70:30) as a light yellow oil following the general procedures A+C (no intermediate purification) from *trans*-decenal (2.02 mL) and 1-methylbenzimidazole (1.32 g, 5 mmol).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.90 (dt, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H, C**H**$_{ar}$), 7.58 (dt, J = 15.6, 1.5 Hz, 1H, C**H**$_{ar}$), 7.48 – 7.42 (m, 2H, 2 C**H**$_{ar}$), 7.41 – 7.34 (m, 1H, C**H**=CHCO), 7.31 – 7.20 (m, 1H, CH=C**H**CO), 4.19 (s, 3H, NC**H**$_3$), 2.43 – 2.20 (m, 2H, C**H**$_2$CH=CH), 1.62 – 1.48 (m, 2H, C**H**$_2$CH$_2$CH=CH), 1.39 – 1.22 (m, 8H, CH$_3$(C**H**$_2$)$_4$), 0.96 – 0.83 (m, 3H, C**H**$_3$(CH$_2$)$_4$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 183.1 (**C**O), 150.6 (**C**H=CHCO), 146.9 (N=**C**$_{IV}$N(CH$_3$)), 141.7 (**C**$_{IV}$N=C$_{IV}$N), 137.0 (N=C$_{IV}$N(CH$_3$)**C**$_{IV}$), 126.5 (CH=**C**HCO), 125.8 (**C**H$_{ar}$), 123.6 (**C**H$_{ar}$), 121.8 (**C**H$_{ar}$), 110.4 (**C**H$_{ar}$), 32.8 (**C**H$_2$CH=CH), 32.3 (**C**H$_2$), 31.7 (N**C**H$_3$), 29.3 (**C**H$_2$), 29.1 (**C**H$_2$), 28.2 (**C**H$_2$), 22.6 (**C**H$_2$), 14.1 (**C**H$_3$) ppm;

IR (cm^{-1}): 2925.6, 2854.6, 1670.6, 1621.1, 1456.3;

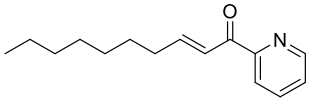
MS (ESI+): m/z 285.20 (100, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{18}H_{25}N_2O$ $[M+H]^+$: 285.1967 found 285.1967 (0 ppm);

mp = 34-35 °C;

R_f : 0.55 (pentane/Et_2O 40:60, $KMnO_4$).

(*E*)-1-(Pyridin-2-yl)dec-2-en-1-one (56)



$C_{15}H_{21}NO$
231,34

The title compound (917 mg, 27%) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 90:10) as a yellow oil following the general procedure A+C (no intermediate purification) from *trans*-decenal (2.75 mL) and 2-bromopyridine (1.31 mL, 13.7 mmol). Aqueous work-up has been carried out using a saturated aqueous solution of NH_4Cl instead of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.71 (ddd, J = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H, C**H**$_{ar}$), 8.12 (dt, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H, C**H**$_{ar}$), 7.85 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H, C**H**$_{ar}$), 7.59 (dt, J = 15.7, 1.5 Hz, 1H, C**H**$_{ar}$), 7.46 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H, C**H**=CHCO), 7.25 (dt, J = 15.7, 7.0 Hz, 1H, CH=C**H**CO), 2.41 – 2.29 (m, 2H, C**H**$_2$CH=CH), 1.60 – 1.48 (m, 2H, C**H**$_2$CH$_2$CH=CH), 1.44 – 1.16 (m, 8H, CH_3(C**H**$_2$)$_4$), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H, C**H**$_3$(CH_2)$_4$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 189.5 (**C**O), 154.2 (**C**$_{IV,ar}$), 150.6 (**C**H$_{ar}$), 148.7 (**C**H$_{ar}$), 136.9 (**C**H$_{ar}$), 126.7 (**C**H$_{imid}$), 124.3 (**C**H$_{ar}$), 122.9 (**C**H$_{imid}$), 33.0 (**C**H$_2$), 31.7 (**C**H$_2$), 29.2 (**C**H$_2$), 29.1 (**C**H$_2$), 28.2 (**C**H$_2$), 22.6 (**C**H$_2$), 14.1 (**C**H$_3$) ppm;

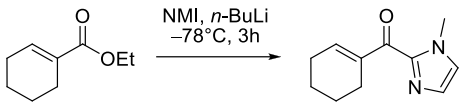
IR (cm^{-1}): 2925.2, 2854.9, 1677.6, 1621.9, 1329.7;

MS (ESI+): m/z 232.17 (81, $[M+H]^+$);

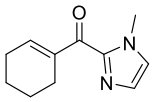
HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{15}H_{22}NO$ $[M+H]^+$: 232.1701 found 232.1703 (0.9 ppm);

R_f : 0.25 (pentane/Et_2O 90:10, UV).

d. Preparation of substrates – single step



Cyclohexenyl(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)methanone (11)



$C_{11}H_{14}N_2O$
190,24

In a flame dried round bottom flask, *n*-butyllithium (1.10 equiv.) was added dropwise at −78 °C to a solution of 1-methyl-1*H*-imidazole (1.10 equiv.) in THF (*c* = 0.33 M). The resulting mixture was stirred 20 minutes at −78 °C then was allowed to warm up to room temperature and stirred for additional 10 minutes. The reaction was cooled to −78 °C before the addition of the ester (1.00 equiv.) in THF (*c* = 1 M). The mixture was stirred 30 minutes at −78 °C then 3 hours at room temperature followed by the addition of a saturated aqueous solution of NH_4Cl in order to quench the reaction. Ethyl acetate was added and the organic phase was separated and further washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and brine. The organic layer was dried over magnesium sulfate ($MgSO_4$) and evaporated. The title compound (519 mg, 27%) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a yellow solid.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.53 – 7.49 (m, 1H, C**H**=C_{IV}), 7.10 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.00 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 3.92 (s, 3H, NC**H**$_3$), 2.44 – 2.31 (m, 4H, C**H**$_2$), 1.77 – 1.61 (m, 4H, C**H**$_2$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 185.2 (**C**O), 146.0 (**C**$_{IV,imid}$), 146.0 (CH=**C**$_{IV}$), 137.8 (**C**H=C_{IV}), 128.0 (**C**H$_{imid}$), 125.5 (**C**H$_{imid}$), 35.5 (N**C**H$_3$), 26.4 (**C**H$_2$), 23.6 (**C**H$_2$), 22.0 (**C**H$_2$), 21.5 (**C**H$_2$) ppm;

IR (cm^{-1}): 2931.1, 2859.2, 1622.4, 1403.5, 1249.8;

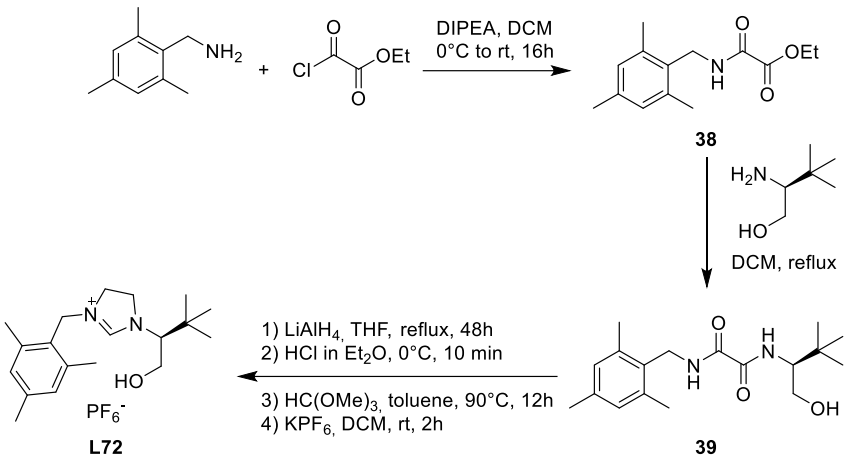
MS (ESI+): m/z 191.12 (100, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+) m/z: Calcd for $C_{11}H_{15}N_2O$ $[M+H]^+$: 191.1184 found 191.1185 (0.5 ppm);

mp = 59-61 °C;

R_f : 0.38 (pentane/Et_2O 40:60, $KMnO_4$).

e. Ligand synthesis



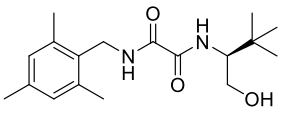
Step 1:

To a solution of 2,4,6-trimethylbenzylamine (968 mg, 6.48 mmol) and diisopropylamine (1.08 mL, 7.78 mmol, 1.20 equiv.) in dry DCM (6.5 mL) was added dropwise ethyl oxalyl chloride (869 mL, 7.78 mmol, 1.20 equiv.) at 0 °C. The resulting solution was stirred at room temperature overnight. The mixture was diluted with ethyl acetate, washed successively with 1 N HCl, saturated $NaHCO_3$ solution and brine. The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to afford the desired product **38**, used without further purification (quant.).

Step 2:

A solution of **38** (7.78 mmol) and L-*tert* leucinol (1.14 g, 9.72 mmol, 1.25 equiv.) in dry DCM (20 mL) was refluxed overnight. The mixture was diluted with ethyl acetate, washed with 1 N HCl and brine. The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography to afford the oxalamide **39** (1.20 g, 48% over two steps) as a white solid.

(*S*)-*N*^{1}-(1-Hydroxy-3,3-dimethylbutan-2-yl)-*N*^{2}-(2,4,6-trimethylbenzyl)oxalamide (39)



$C_{18}H_{28}N_2O_3$
320,43

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H, N**H**), 7.35 (s, 1H, N**H**), 6.87 (s, 2H, 2 C**H**$_{ar}$), 4.55 – 4.41 (m, 2H, NHC**H**$_2$), 3.91 – 3.84 (m, 1H, $(CH_3)_3C_{IV}$C**H**), 3.76 (ddd, J = 9.8, 8.1, 3.3 Hz, 1H, CH(C**H**CH')OH), 3.62 (dd, J = 11.3, 8.1 Hz, 1H, CH(CHC**H**')OH), 2.33 (s, 6H, C_{ortho}C**H**$_3$), 2.26 (s, 3H, C_{para}C**H**$_3$), 0.97 (s, 9H, (C**H**$_3$)$_3$C$_{IV}$CH) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 160.4 (**C**O), 159.6 (**C**O), 137.7 (**C**$_{IV,ar}CH_2$), 137.2 (2C, **C**$_{IV,ortho}CH_3$), 129.4 (**C**$_{IV,para}CH_3$), 129.2 (2C, **C**H$_{meta}$), 62.1 (**C**H$_2$OH), 60.4 ((CH$_3$)$_3$C$_{IV}$**C**H), 38.1 (**C**H$_2$NH), 33.7 ((CH$_3$)$_3$**C**$_{IV}$CH), 26.7 (3C, (**C**H$_3$)$_3$CH), 20.8 (C$_{IV,para}$**C**H$_3$), 19.6 (2C, C$_{IV,ortho}$**C**H$_3$) ppm;

IR (cm^{-1}): 3391.0, 3300.4, 2960.5, 2914.4, 2875.0, 1652.3, 1507.6, 1475.3, 1367.9, 1234.3;

MS (ESI+): m/z 321.22 (100, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{18}H_{29}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 321.2178 found 321.2179 (0.3 ppm);

mp: 89-91 °C;

R_f : 0.35 (DCM/MeOH 98:2, $KMnO_4$).

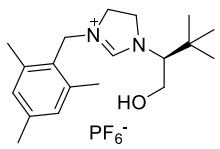
Step 3:

The oxalamide **39** (3.73 mmol) was added to a suspension of $LiAlH_4$ (566 mg, 14.9 mmol, 4.00 equiv.) in dry THF (19 mL) at 0 °C. The reaction mixture was refluxed during 2 days. After cooling to 0 °C, water (240 µL) and 15% NaOH (240 µL) solution were added dropwise and the resulting solid material was removed by filtration under a celite pad with boiling THF (3 times). The filtrate was concentrated in vacuo to afford the diamine as a yellow oil. The diamine is quite unstable, even in the freezer, the compound is used as such for next step.

Step 4:

To a solution of diamine (3.73 mmol) in dry diethyl ether (19 mL) was added dropwise, at 0 °C, a 1 M HCl solution in diethylether (3.73 mL, 3.73 mmol, 1.00 equiv.). A white precipitate was immediately formed. After 10 min. stirring, the solvent was evaporated to afford the corresponding chlorhydrate of diamine in quantitative yield. The salt was dissolved in dry toluene (12 mL), trimethylorthoformate (2.04 mL, 18.7 mmol, 5.00 equiv.) was added and the mixture was heated to 90 °C for 12 h. After cooling to room temperature, the solvents were evaporated in vacuo, the imidazolinium chloride was dissolved in distilled water (40 mL). The aqueous layer was washed with ethyl acetate (twice) before adding potassium hexafluorophosphate (1.37 g, 7.46 mmol, 2.00 equiv.) at room temperature. A white precipitate was rapidly formed. After 2 h stirring, the imidazolinium salt was extracted with dichloromethane (40 mL). The organic layer was washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum. The desired imidazolinium hexafluorophosphate was isolated by flash chromatography on silica gel (dichloromethane/acetone 85:15) as a white solid (681.3 mg, 23% over four steps).

(*S*)-1-(1-Hydroxy-3,3-dimethylbutan-2-yl)-3-(2,4,6-trimethylbenzyl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ium hexafluorophosphate



$C_{19}H_{31}F_6N_2OP$
448,43

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.23 (s, 1H, NC**H**N), 6.98 (s, 2H, 2 C**H**$_{ar}$), 4.74 (s, 2H, ArC**H**$_2$N), 4.09 – 3.97 (m, 2H, NC**H**$_2$CH$_2$N), 3.96 – 3.80 (m, 3H, NCH$_2$C**H**$_2$N + CH(C**H**CH')OH), 3.78 – 3.69 (m, 1H, CH(CHC**H**')OH), 3.48 (dd, *J* = 10.4, 3.8 Hz, 1H, C**H**(CH(**(*S*)-L72)**CH')OH), 2.36 (s, 6H, C$_{ortho}$C**H**$_3$), 2.29 (s, 3H, C$_{para}$C**H**$_3$), 1.03 (s, 9H, (C**H**$_3$)$_3$C$_{IV}$CH) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, MeOD): 159.6 (N**C**HN), 141.2 (**C**$_{IV,ar}$), 140.1 (2C, **C**$_{IV,Ar}$CH$_{3,ortho}$), 131.6 (2C, **C**H$_{ar}$), 127.8 (**C**$_{IV,Ar}$CH$_{3,para}$), 62.4 (**C**H$_2$OH), 61.0 (**C**HCH$_2$OH), 47.8 (N**C**H$_2$), 46.8 (N**C**H$_2$), 38.5 (ArC**H**$_2$N), 26.5 (3C, C(**C**H$_3$)$_3$), 24.0 (**C**H$_{3,ar}$), 22.9 (**C**H$_{3,ar}$), 21.9 (**C**H$_{3,ar}$), 20.6 (**C**H$_{3,ar}$) δ ppm;

^{31}P NMR (162 MHz, MeOD): δ –144.5 (sept, $J_{P\text{-}F}$ = 708 Hz);

^{19}F NMR (376 MHz, MeOD): δ –74.60 (d, $J_{P\text{-}F}$ = 708 Hz);

IR (cm^{-1}): 3618.2, 3592.7, 2960.0, 2920.0, 1645.8, 834.5;

MS (ESI+): m/z 303.24 (100, [M-PF$_6$]$^+$);

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{19}H_{31}N_2O$ [M-PF$_6$]$^+$: 303.2436 found 303.2438 (0.7 ppm);

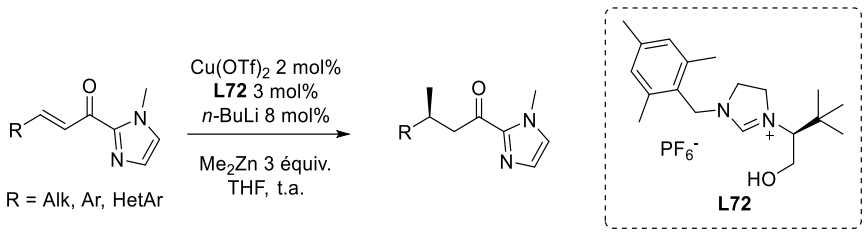
mp: 208-210 °C;

$[\alpha]_D^{20}$ (*c* 0.3 M, $CHCl_3$): +14.6;

R_f : 0.37 (DCM/acetone 85:15, $KMnO_4$).

f. Substrate screening

i. Lateral chain modification



General procedure E1: catalysis with a 2% mol copper-charge

In a flame dried schlenk, as a stock solution, copper source (0.01*2 mmol, 2% mol) and NHC ligand (0.015*2 mmol, 3% mol) were dissolved in freshly distilled THF (1 mL). The mixture was stirred 10 minutes at room temperature. A titrated solution of *n*-butyllithium (0.04*2 mmol, 8% mol) was added dropwise and the mixture was stirred 10 minutes. In a second flame dried schlenk, 0.5 mL of the previously prepared stock solution was added and dialkylzinc (3.00 equiv.) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at room temperature 10 minutes. The substrate (1 equiv.) dissolved in THF (0.5 mL) was added dropwise. The reaction was stirred at the desired temperature and monitored by TLC until completion then quenched with 6 mL of 1 M HCl. Ethyl acetate was added and 6 mL of a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ were added. The organic phase was washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography to afford the title compound.

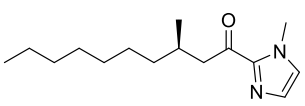
General procedure E2: catalysis with a 4% mol copper charge:

Copper-NHC complex was prepared by the same method but 1 mL of stock solution was used instead of 0.5 mL, with the same ratio copper/ligand/*n*-BuLi.

General procedure E3: catalysis with an 8% mol copper charge:

Copper-NHC complex was prepared by the same method but 2 mL of stock solution was used instead of 0.5 mL, with the same ratio copper/ligand/*n*-BuLi.

(*R*)-3-Methyl-1-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)decan-1-one (35)



$C_{15}H_{26}N_2O$
250,38

Reaction was run for 2 hours. The title compound (106 mg, 85%, 95% ee) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a yellow oil following the general procedure E1 using dimethylzinc (1.25 mL) from **6** (117 mg, 0.5 mmol).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.15 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.02 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 4.01 (s, 3H, NC**H**$_3$), 3.04 (ddd, *J* = 23.9, 16.0, 7.0 Hz, 2H, CHC**H**$_2$CO), 2.20 – 2.10 (m, 1H, C**H**CH_2CO), 1.41 – 1.31 (m, 2H; C**H**$_2$CH(CH_3)CH_2), 1.31 – 1.19 (m, 10H, CH_3(C**H**$_2$)$_5CH_2$), 0.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CHC**H**$_3$), 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, C**H**$_3$(CH_2)$_5CH_2$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 193.3 (**C**O), 143.4 (**C**$_{IV,imid}$), 128.8 (**C**H$_{imid}$), 126.8 (**C**H$_{imid}$), 46.2 (**C**H_2CO), 37.0 (**C**H_2CH(CH_3)CH_2), 36.2 (N**C**H_3), 31.9 (**C**H_2), 29.8 (**C**HCH_3), 29.6 (**C**H_2), 29.3 (**C**H_2), 27.0 (**C**H_2), 22.7 (**C**H_2), 19.9 (**C**HCH_3), 14.1 (**C**H_3(CH_2)$_5$) ppm;

IR (cm^{-1}): 3108.8, 2955.7, 2923.8, 2853.7, 1671.3, 1405.4;

MS (ESI+): m/z 251.21 (100, $[M+H]^+$);

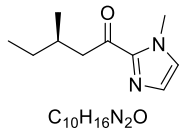
HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{15}H_{27}N_2O$ $[M+H]^+$: 251.2123 found 251.2124 (0.4 ppm);

chiral **HPLC** (Chiralcel OJ-H column, *n*-hexane/*i*-PrOH 99.5:0.5, 1.0 mL/min): major 7.0 min, minor 10.1 min;

$[\alpha]_D^{20}$ (*c* 1.1 M, $CHCl_3$): –3.7;

R_f : 0.46 (pentane/Et_2O 40:60, $KMnO_4$).

(*R*)-3-Methyl-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)pentan-1-one (36)



$C_{10}H_{16}N_2O$
180,25

Reaction was run for 2 hours. The title compound (56.7 mg, 63%, 94% ee) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a yellow oil following the general procedure E1 using dimethylzinc (1.25 mL) from **7** (75.1 mg, 0.5 mmol).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.13 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.01 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 3.99 (d, J = 0.9 Hz, 3H, NC**H**$_3$), 3.02 (ddd, J = 23.7, 15.8, 6.9 Hz, 2H, CHC**H**$_2$CO), 2.09 (m, 1H, C**H**), 1.49 – 1.36 (m, 1H, CH_3C**H**$_2$), 1.33 – 1.20 (m, 1H, CH_3C**H**$_2$), 0.94 (dd, J = 6.7, 0.9 Hz, 3H, C**H**$_3$CH), 0.91 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 3H, C**H**$_3$$CH_2$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 193.3 (**C**O), 143.4 (CO**C**$_{IV}$), 128.8 (**C**H$_{imid}$), 126.9 (**C**H$_{imid}$), 45.9 (CH**C**H_2CO), 36.3 (N**C**H_3), 31.2 (CH_3**C**H), 29.6 (CH_3**C**H_2), 19.4 (**C**H_3CH), 11.4 (**C**$H_3$$CH_2$) ppm;

IR (cm^{-1}): 3108.8, 2955.7, 2923.8, 2853.7, 1671.3, 1405.4;

MS (ESI+): m/z 181.13 (100, $[M+H]^+$);

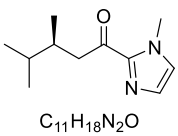
HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{10}H_{17}N_2O$ $[M+H]^+$: 181.1341 found 181.1343 (1.1 ppm);

chiral **HPLC** (Chiralcel OJ-H column, *n*-hexane/*i*-PrOH 99.5:0.5, 1.0 mL/min): major 10.9 min, minor 12.2 min;

$[\alpha]_D^{20}$ (*c* 1.1 M, $CHCl_3$): –17.0;

R_f : 0.46 (pentane/Et_2O 40:60, $KMnO_4$).

(*S*)-3,4-Dimethyl-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)pentan-1-one (40)



$C_{11}H_{18}N_2O$
194,2780

Reaction was run for 2 hours. The title compound (63.2 mg, 65%, 94% ee) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a yellow oil following the general procedure E1 using dimethylzinc (1.25 mL) from **28** (85.1 mg, 0.5 mmol).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.13 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.01 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 4.00 (s, 3H, NC**H**$_3$), 3.07 (dd, *J* = 16.0, 5.1 Hz, 1H, C**H**CH'CO), 2.99 (dd, *J* = 16.0, 8.8 Hz, 1H, CHC**H**'CO), 2.17 – 2.04 (m, 1H, C**H**CH_3), 1.71 – 1.59 (m, 1H, C**H**$(CH_3)_2$), 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH**C**H_3), 0.89 (dd, *J* = 6.8, 1.7 Hz, 6H, CH(C**H**$_3)_2$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 193.5 (**C**O), 143.5 (**C**$_{IV,imid}$), 128.8 (**C**H$_{imid}$), 126.8 (**C**H$_{imid}$), 43.4 (**C**H_2), 36.2 (N**C**H_3), 34.9 (**C**H), 32.3 (**C**H), 20.0 (**C**H_3), 18.3 (**C**H_3), 15.9 (**C**H_3) ppm;

IR (cm^{-1}): 2958.4, 2873.9, 1670.4, 1463.7, 1404.3;

MS (ESI+): m/z 195.15 (100, $[M+H]^+$);

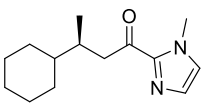
HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{11}H_{19}N_2O$ $[M+H]^+$: 195.1498 found 195.1497 (0.5 ppm);

chiral **HPLC** (Chiralcel OJ-H column, *n*-hexane/*i*-PrOH 99.5:0.5, 1.0 mL/min): major 10.9 min, minor 9.7 min;

$[\alpha]_D^{20}$ (*c* 1.0 M, $CHCl_3$): –21.8;

R_f : 0.52 (pentane/Et_2O 40:60, $KMnO_4$).

(*S*)-3-Cyclohexyl-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)butan-1-one (41)



$C_{14}H_{22}N_2O$
234,34

Reaction was run for 2 hours. The title compound (100 mg, 85%, 91% ee) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a colorless oil following the general procedure E1 using dimethylzinc (1.25 mL) from **30** (109 mg, 0.5 mmol).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.12 (d, J = 0.9 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.01 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 4.00 (s, 3H, NC**H**$_3$), 3.12 (dd, J = 16.1, 4.9 Hz, 1H, C**H**CH'CO), 2.98 (dd, J = 16.1, 9.0 Hz, 1H, CHC**H**'CO), 2.14 – 2.01 (m, 1H, C**H**(CH_3)), 1.81 – 1.59 (m, 5H, C**H**$_{cy}$), 1.33 – 0.96 (m, 6H, C**H**$_{cy}$), 0.90 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH(C**H**$_3$)) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 193.5 (**C**O), 143.5 (**C**$_{IV,imid}$), 128.8 (**C**H$_{imid}$), 126.7 (**C**H$_{imid}$), 43.6 (**C**H_2CO), 42.9 (**C**H$_{cy}$), 36.2 (N**C**H_3), 34.4 (CH_3**C**H), 30.4 (**C**H_2), 29.0 (**C**H_2), 26.8 (**C**H_2), 26.7 (**C**H_2), 26.6 (**C**H_2), 16.6 (**C**H_3CH) ppm;

IR (cm^{-1}): 2922.4, 2850.9, 1670.6, 1448.4, 1405.2;

MS (ESI+): m/z 235.18 (100, $[M+H]^+$);

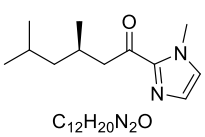
HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{14}H_{23}N_2O$ $[M+H]^+$: 235.1810 found 235.1810 (0 ppm);

chiral **HPLC** (Chiralcel OJ-H column, *n*-hexane/*i*-PrOH 99.5:0.5, 0.5 mL/min): major 10.2 min, minor 11.8 min;

$[\alpha]_D^{20}$ (*c* 1.1 M, $CHCl_3$) = –17.8;

R_f : 0.56 (pentane/Et_2O 40:60, $KMnO_4$).

(*R*)-3,5-Dimethyl-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)hexan-1-one (42)



$C_{12}H_{20}N_2O$
208,30

Reaction was run for 2 hours. The title compound (84.6 g, 81%, 94% ee) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a yellow oil following the general procedure E1 using dimethylzinc (1.25 mL) from **27** (96.1 mg, 0.5 mmol).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.12 (d, J = 0.8 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.00 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 4.00 (s, 3H, NC**H**$_3$), 3.03 (dd, J = 16.0, 5.8 Hz, 1H, C**H**CH'CO), 2.96 (dd, J = 16.0, 8.0 Hz, 1H, C**H**CH'CO), 2.30 – 2.17 (m, 1H, CH_3C**H**), 1.73 – 1.59 (m, 1H, CH_3C**H**), 1.24 – 1.08 (m, 2H, $(CH_3)_2$CHC**H**$_2$), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H, C**H**$_3$CH), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3H, (C**H**$_3$)$_2$CH), 0.87 (d, J = 6.5 Hz, 3H, (C**H**$_3$)$_2$CH) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 193.2 (**C**O), 143.5 (**C**$_{IV,imid}$), 128.8 (**C**H$_{imid}$), 126.8 (**C**H$_{imid}$), 46.5 (**C**H_2), 46.4 (**C**H_2), 36.2 (N**C**H_3), 27.3 (CH_3**C**H), 25.2 (CH_3**C**H), 23.2 (**C**H_3), 22.2 (**C**H_3), 20.0 (**C**H_3) ppm;

MS (ESI+): m/z 209.17 (100, $[M+H]^+$);

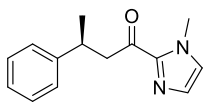
HRMS (ESI+) m/z: Calcd for $C_{12}H_{21}N_2O$ $[M+H]^+$: 209.1654 found 209.1656 (1.0 ppm);

chiral **HPLC** (Chiralcel OJ-H column, *n*-hexane/*i*-PrOH 99.5:0.5, 1.0 mL/min): major 8.0 min, minor 9.4 min;

$[\alpha]_D^{20}$ (c 0.9 M, $CHCl_3$): –6.5;

R_f : 0.56 (pentane/Et_2O 40:60, $KMnO_4$).

(*S*)-1-(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-3-phenylbutan-1-one (43)



$C_{14}H_{16}N_2O$
228,29

Reaction was run for 24 hours. The title compound (78.2 mg, 69%, 91% ee) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a yellow oil following the general procedure E2 using dimethylzinc (1.25 mL) from **9** (106 mg, 0.5 mmol).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.31 – 7.24 (m, 4H, C**H**$_{ar}$), 7.20 – 7.14 (m, 1H, C**H**$_{para}$), 7.12 (d, J = 0.8 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 6.99 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 3.94 (s, 3H, NC**H**$_3$), 3.55 – 3.35 (m, 3H, C**H**CH_3 + C**H**$_2$CO), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CHC**H**$_3$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 191.7 (**C**O), 146.4 (**C**$_{IV,imid}$), 143.2 (**C**$_{IV,ar}$), 128.9 (**C**H$_{imid}$), 128.4 (2C, **C**H$_{meta}$), 127.0 (2C, **C**H$_{ortho}$), 126.8 (**C**H$_{imid}$), 126.1 (**C**H$_{para}$), 46.9 (**C**H$_2$), 36.1 (N**C**H$_3$), 35.6 (CH_3**C**H), 22.4 (CH_3**C**H) ppm;

IR (cm^{-1}): 2961.6, 1672.0, 1406.6;

MS (ESI+): m/z 229.14 (100, $[M+H]^+$);

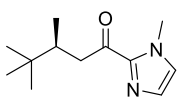
HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{14}H_{17}N_2O$ $[M+H]^+$: 229.1341 found 229.1348 (3.1 ppm);

chiral **HPLC** (Chiralcel OJ-H column, *n*-hexane/*i*-PrOH 85:15, 1.0 mL/min): major 20.6 min, minor 25.5 min;

$[\alpha]_D^{20}$ (*c* 1.1 M, $CHCl_3$): +4.5;

R_f : 0.39 (pentane/Et_2O 40:60, $KMnO_4$).

(*S*)-3,4,4-Trimethyl-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)pentan-1-one (47)



$C_{12}H_{20}N_2O$
208,31

Reaction was run for 30 hours. The title compound (34.2 mg, 34%, 91% ee) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a yellow oil following the general procedure E3 using dimethylzinc (1.25 mL) from **29** (96.1 mg, 0.5 mmol).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.13 (d, J = 0.6 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.01 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 4.00 (s, 3H, NC**H**$_3$), 3.11 (dd, J = 16.3, 3.4 Hz, 1H, C**H**CH'CO), 3.01 (dd, J = 16.3, 10.0 Hz, 1H, C**H**CH'CO), 2.02 (dqd, J = 10.2, 6.8, 3.5 Hz, 1H, CH_3C**H**), 0.92 (s, 9H, (C**H**$_3$)$_3$), 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 3H, C**H**$_3$CH) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 193.8 (**C**O), 143.6 (**C**H$_{imid,\ IV}$), 128.8 (**C**H$_{imid}$), 126.8 (**C**H$_{imid}$), 41.8 (**C**H_2), 38.8 (CH_3**C**H), 36.2 (N**C**H_3), 32.9 ((CH_3)$_3$**C**), 27.3 (3C, (**C**H_3)$_3$C), 15.3 (**C**H_3CH) ppm;

IR (cm^{-1}): 2960.1, 2873.0, 1671.3, 1467.4, 1405.8;

MS (ESI+): m/z 209.17 (100, $[M+H]^+$);

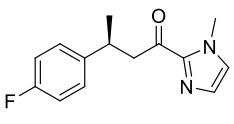
HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{12}H_{21}N_2O$ $[M+H]^+$: 209.1654 found 209.1655 (0.5 ppm);

chiral **HPLC** (Chiralcel OJ-H column, *n*-hexane/*i*-PrOH 99.5:0.5, 0.5 mL/min): major 18.3 min, minor 17.2 min;

$[\alpha]_D^{20}$ (*c* 1.1 M, $CHCl_3$): –36.4;

R_f : 0.60 (pentane/Et_2O 40:60, $KMnO_4$).

(*S*)-3-(4-Fluorophenyl)-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)butan-1-one (44)



$C_{14}H_{15}FN_2O$
246,28

Reaction was run for 24 hours. The title compound (92.6 mg, 75%, 87% ee) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a yellow oil following the general procedure E2 using dimethylzinc (1.25 mL) from **31** (115 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.26 – 7.20 (m, 2H, CFCHC**H**), 7.12 (d, J = 0.9 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 6.99 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 6.98 – 6.91 (m, 2H, CFC**H**), 3.94 (s, 3H, NC**H**$_3$), 3.54 – 3.42 (m, 2H, C**H**$_2$CO), 3.40 – 3.31 (m, 1H, C**H**CH_3), 1.30 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CHC**H**$_3$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 191.5 (**C**O), 161.2 (d, J = 243.5 Hz, **C**F), 143.1 (**C**$_{IV,imid}$), 142.0 (d, J = 3.2 Hz, **C**$_{IV,ar}$), 129.0 (**C**H$_{imid}$), 128.3 (d, J = 7.8 Hz, 2C, CFCH**C**H), 126.9 (**C**H$_{imid}$), 115.0 (d, J = 21.0 Hz, 2C, CF**C**H), 47.0 (**C**H_2), 36.1 (N**C**H_3), 34.9 (**C**HCH_3), 22.5 (CH**C**H_3) ppm;

^{19}F NMR (378 MHz, $CDCl_3$): δ −117.4 ppm;

IR (cm^{-1}): 2962.6, 1672.1, 1603.6, 1509.8, 1407.0;

MS (ESI+): m/z 247.12 (100, $[M+H]^+$);

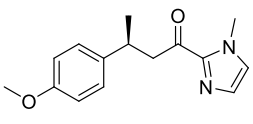
HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{14}H_{16}FN_2O$ $[M+H]^+$: 247.1247 found 247.1245 (0.8 ppm);

chiral **HPLC** (Chiralcel OJ-H column, *n*-hexane/*i*-PrOH 85:15, 1.0 mL/min): major 12.6 min, minor 13.7 min;

$[\alpha]_D^{20}$ (*c* 1.1 M, $CHCl_3$): +9.0;

R_f : 0.43 (pentane/Et_2O 40:60, $KMnO_4$).

(*S*)-3-(4-Methoxyphenyl)-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)butan-1-one (45)



$C_{15}H_{18}N_2O_2$
258,32

Reaction was run for 24 hours. The title compound (77.5 mg, 60%, 91% ee) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a yellow oil following the general procedure E2 using dimethylzinc (1.25 mL) from **32** (121 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.22 – 7.17 (m, 2H, $(CH_3O)C\mathbf{H}_{ar}$), 7.12 (d, J = 0.7 Hz, 1H, $C\mathbf{H}_{imid}$), 6.99 (s, 1H, $C\mathbf{H}_{imid}$), 6.85 – 6.79 (m, 2H, $(CH_3O)CHC\mathbf{H}_{ar}$), 3.94 (s, 3H, $NC\mathbf{H}_3$), 3.77 (s, 3H, $OC\mathbf{H}_3$), 3.50 – 3.32 (m, 3H, $C\mathbf{H}(CH_3)C\mathbf{H}_2CO$), 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 3H, $CHC\mathbf{H}_3$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 191.8 (**C**O), 157.8 ($\mathbf{C}_{IV,ar}(OCH_3)$), 143.3 ($\mathbf{C}_{IV,imid}$), 138.6 ($\mathbf{C}_{IV,ar}$), 128.8 ($\mathbf{C}H_{imid}$), 127.8 (2C, $(CH_3)OCCH\mathbf{C}H$), 126.8 ($\mathbf{C}H_{imid}$), 113.7 (2C, $(CH_3)OC\mathbf{C}HCH$), 55.2 ($CH_3\mathbf{C}H$), 47.1 ($\mathbf{C}H_2$), 36.1 ($N\mathbf{C}H_3$), 34.8 ($O\mathbf{C}H_3$), 22.6 ($\mathbf{C}H_3CH$) ppm;

IR (cm^{-1}): 2959.4, 1671.4, 1512.6, 1405.4;

MS (ESI+): m/z 259.14 (100, $[M+H]^+$);

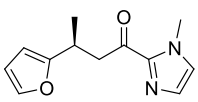
HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{15}H_{19}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 259.1447 found 259.1447 (0 ppm);

chiral **HPLC** (Chiralcel OJ-H column, *n*-hexane/*i*-PrOH 80:20, 1.0 mL/min): major 21.6 min, minor 26.9 min;

$[\alpha]_D^{20}$ (*c* 1.1 M, $CHCl_3$): +7.3;

R_f : 0.33 (pentane/diethyl ether 40:60, $KMnO_4$).

(*S*)-3-(Furan-2-yl)-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)butan-1-one (46)



$C_{12}H_{14}N_2O_2$
218,25

Reaction was run for 12 hours. The title compound (76.4 mg, 70%, 91% ee) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a light yellow oil following the general procedure E2 using dimethylzinc (1.25 mL) from **33** (101 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28 (dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H, OC**H**), 7.13 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.02 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 6.25 (dd, *J* = 3.2, 1.9 Hz, 1H, OCHC**H**), 6.02 (dt, *J* = 3.2, 0.7 Hz, 1H, OCHCHC**H**), 3.99 (s, 3H, NC**H**$_3$), 3.64 – 3.49 (m, 2H, C**H**$_2$), 3.37 – 3.25 (m, 1H, CH_3C**H**), 1.32 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, C**H**$_3$CH) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 191.2 (**C**O), 159.3 (**C**$_{IV,furan}$), 143.1 (**C**$_{IV,imid}$), 140.8 (O**C**H), 129.0 (**C**H$_{imid}$), 126.9 (**C**H$_{imid}$), 109.8 (OCH**C**H), 103.7 (OCHCH**C**H), 44.6 (**C**H_2), 36.1 (N**C**H_3), 29.1 (CH_3**C**H), 19.3 (**C**H_3CH) ppm;

IR (cm^{-1}): 3111.9, 2967.6, 1671.5, 1404.5;

MS (ESI+): m/z 219.11 (100, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{12}H_{15}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 219.1135 found 219.1134 (0.5 ppm);

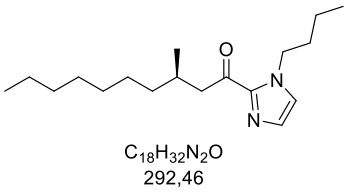
chiral **HPLC** (Chiralcel OJ-H column, *n*-hexane/*i*-PrOH 90:10, 1.0 mL/min): major 11.9 min, minor 14.3 min;

$[\alpha]_D^{20}$ (*c* 1.1 M, $CHCl_3$): –12.7;

R_f : 0.46 (pentane/diethyl ether 40:60, $KMnO_4$).

ii. Imidazole core modification

(*R*)-3-Methyl-1-(1-butyl-1*H*-imidazol-2-yl)decan-1-one (57)



Reaction was run for 4 hours. The title compound (130 mg, 85%, 95% ee) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 60:40) as a colorless yellow oil following the general procedure E1 from **53** (138 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.16 (d, J = 0.9 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.08 (d, J = 0.9 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 4.45 – 4.37 (m, 2H, NC**H**$_2$), 3.10 (dd, J = 15.9, 5.9 Hz, 1H, C**H**CH'CO), 3.01 (dd, J = 15.9, 8.0 Hz, 1H, CHC**H**'CO), 2.25 – 2.07 (m, 1H, C**H**CH_3), 1.85 –1.69 (m, 2H, NCH_2C**H**$_2$), 1.46 – 1.17 (m, 14H, $CH_3(C$**H**$_2)_6$ + $N(CH_2)_2C$**H**$_2$), 1.02 – 0.92 (m, 6H, CHC**H**$_3$ + $N(CH_2)_3C$**H**$_3$), 0.90 (t, J = 6.9 Hz, 3H, C**H**$_3(CH_2)_5$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 193.1 (**C**O), 142.9 (**C**$_{IV,imid}$), 128.8 (**C**H$_{imid}$), 125.8 (**C**H$_{imid}$), 48.5 (N**C**H_2), 46.5 (**C**H_2CO), 37.0 (**C**H_2), 33.2 (**C**H_2), 31.8 (**C**H_2), 29.8 (**C**H_2), 29.7 (**C**HCH_3), 29.3 (**C**H_2), 27.0 (**C**H_2), 22.6 (**C**H_2), 19.9 (CH**C**H_3), 19.7 (**C**H_2), 14.1 ($N(CH_2)_3$**C**H_3), 13.6 (**C**$H_3(CH_2)_5$) ppm;

IR (cm^{-1}): 2957.3, 2925.7, 2855.4, 1673.7, 1465.3, 1408.2;

MS (ESI+): m/z 293.26 (100, $[M+H]^+$);

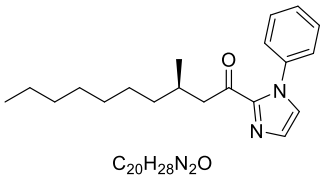
HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{18}H_{33}N_2O$ $[M+H]^+$: 293.2593 found 293.2594 (0.3 ppm);

chiral **HPLC** (Chiralcel IC column, *n*-hexane/*i*-PrOH 98:2, 1.0 mL/min): major 8.2 min, minor 7.2 min;

$[\alpha]_D^{21}$ (*c* 1.0 M, $CHCl_3$): –2.9;

R_f : 0.48 (pentane/Et_2O 60:40, $KMnO_4$).

(*R*)-3-Methyl-1-(1-phenyl-1*H*-imidazol-2-yl)decan-1-one (58)



$C_{20}H_{28}N_2O$
312,45

Reaction was run for 4 hours. The title compound (126 mg, 81%, 95% ee) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 60:40) as a colorless oil following the general procedure E1 from **54** (148 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.51 – 7.45 (m, 3H, 2 C**H**$_{ortho}$ + C**H**$_{para}$), 7.32 – 7.26 (m, 3H, 2 C**H**$_{meta}$ + C**H**$_{imid}$), 7.18 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 3.11 (dd, *J* = 16.2, 5.8 Hz, 1H, C**H**CH'CO), 3.01 (dd, *J* = 16.1, 8.0 Hz, 1H, CHC**H**'CO), 2.19 – 2.07 (m, 1H, C**H**CH_3), 1.40 – 1.18 (m, 12H, $CH_3(CH_2)_6$), 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CHC**H**$_3$), 0.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, C**H**$_3(CH_2)_5$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 191.5 (**C**O), 143.4 (**C**$_{IV,imid}$), 138.5 (**C**$_{IV,ar}$), 129.3 (**C**H$_{para}$), 128.9 (**C**H$_{imid}$), 128.7 (2C, **C**H$_{ortho}$), 126.9 (**C**H$_{imid}$), 125.8 (2C, **C**H$_{meta}$), 46.4 (**C**H_2CO), 37.0 (**C**H_2), 31.8 (**C**H_2), 29.7 (**C**H_2), 29.4 (**C**HCH_3), 29.3 (**C**H_2), 27.0 (**C**H_2), 22.6 (**C**H_2), 19.9 (CH**C**H_3), 14.1 (**C**$H_3(CH_2)_5$) ppm;

IR (cm^{-1}): 2924.5, 2853.8, 1687.8, 1493.1, 1404.3;

MS (ESI+): m/z 313.23 (100, $[M+H]^+$);

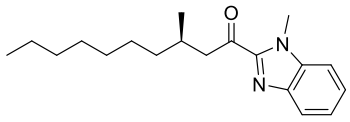
HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{20}H_{29}N_2O$ $[M+H]^+$: 313.2280 found 313.2282 (0.6 ppm);

chiral **HPLC** (Chiralcel IC column, *n*-hexane/*i*-PrOH 98:2, 1.0 mL/min): major 13.8 min, minor 13.0 min;

$[\alpha]_D^{21}$ (*c* 1.1 M, $CHCl_3$): +1.9;

R_f : 0.51 (pentane/Et_2O 60:40, $KMnO_4$).

(*R*)-3-Methyl-1-(1-methyl-1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)decan-1-one (59)



$C_{19}H_{28}N_2O$
300,44

Reaction was run for 4 hours. The title compound (111 mg, 74%, 86% ee) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 90:10) as a yellow oil following the general procedure E1 from **55** (142 mg, 0.5 mmol).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (dt, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H, C**H**$_{ar}$), 7.45 – 7.42 (m, 2H, C**H**$_{ar}$), 7.37 (td, *J* = 8.4, 4.5 Hz, 1H, C**H**$_{ar}$), 4.14 (s, 3H, NC**H**$_3$), 3.28 (dd, *J* = 16.6, 5.9 Hz, 1H, C**H**CH'CO), 3.18 (dd, *J* = 16.6, 7.9 Hz, 1H, CHC**H**'CO), 2.29 – 2.14 (m, 1H, C**H**CH_3), 1.39 (ddd, *J* = 15.3, 10.7, 5.5 Hz, 2H, $CH_3(CH_2)_5C$**H**$_2$), 1.28 (d, *J* = 18.2 Hz, 10H, $CH_3(C$**H**$_2)_5CH_2$), 0.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CHC**H**$_3$), 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, C**H**$_3(CH_2)_5CH_2$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 196.0 (**C**O), 146.4 (N**C**$_{IV}$N), 141.5 (C=N**C**$_{IV}$), 136.9 (CN(CH_3)**C**$_{IV}$), 125.8 (**C**H$_{ar}$), 123.7 (**C**H$_{ar}$), 121.9 (**C**H$_{ar}$), 110.5 (**C**H$_{ar}$), 47.1 (**C**H_2CO), 37.0 (**C**H_2), 32.4 (N**C**H_3), 31.9 (**C**H_2), 29.8 (**C**H_2), 29.5 (**C**HCH_3), 29.4 (**C**H_2), 27.1 (**C**H_2), 22.7 (**C**H_2), 20.0 (CH**C**H_3), 14.2 (**C**$H_3(CH_2)_6$) ppm;

IR (cm^{-1}): 2923.8, 2853.5, 1682.8, 1458.7;

MS (ESI+): m/z 301.23 (100, $[M+H]^+$);

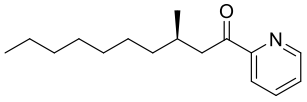
HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{19}H_{29}N_2O$ $[M+H]^+$: 301.2280 found 301.2281 (0.3 ppm);

chiral **HPLC** (Chiralcel OJ-H column, *n*-hexane/*i*-PrOH 99.5:0.5, 1.0 mL/min): major 8.8 min, minor 9.8 min;

$[\alpha]_D^{21}$ (*c* 1.2 M, $CHCl_3$): –11.7;

R_f : 0.24 (pentane/Et_2O 90:10, $KMnO_4$).

(*R*)-3-Methyl-1-(pyridin-2-yl)decan-1-one (60)



$C_{16}H_{25}NO$
247,38

Reaction was run for 4 hours. The title compound (86.6 mg, 70%, 90% ee) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 90:10) as a yellow oil following the general procedure E1 from **56** (116 mg). The aqueous work-up has been carried out using a saturated aqueous solution of NH_4Cl instead of 1 M HCl due to the basicity of the pyridine moiety.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.68 (ddd, J = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H, NC**H**$_{ar}$), 8.07 – 8.01 (m, 1H, NCHCHC**H**$_{ar}$), 7.83 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H, NCHCHC**H**$_{ar}$), 7.45 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.3 Hz, 1H, C**H**$_{ar}$C$_{IV}$N), 3.19 (dd, J = 16.4, 5.7 Hz, 1H, C**H**CH'CO), 3.05 (dd, J = 16.4, 8.0 Hz, 1H, CHC**H**'CO), 2.26 – 2.10 (m, 1H, C**H**CH_3), 1.43 – 1.32 (m, 2H, $CH_3(CH_2)_5$C**H**$_2$), 1.32 – 1.17 (m, 10H, CH_3(C**H**$_2$)$_5CH_2$), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 3H, C**H**$_3$CH), 0.87 (t, J = 6.9 Hz, 3H, C**H**$_3(CH_2)_5CH_2$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 202.0 (**C**O), 153.8 (**C**$_{IV,ar}$), 148.8 (N**C**H$_{ar}$), 136.8 (NCHCH**C**H$_{ar}$), 126.9, 121.7 (NCH**C**H$_{ar}$), 44.8 (**C**H_2CO), 37.1 (**C**H_2), 31.9 (**C**H_2), 29.8 (**C**H_2), 29.3 (**C**H_2), 29.3 (**C**HCH_3), 27.0 (**C**H_2), 22.7 (**C**H_2), 20.0 (CH**C**H_3), 14.1 (C**H**$_3(CH_2)_6$) ppm;

IR (cm^{-1}): 2955.9, 2924.8, 2854.4, 1698.2;

MS (ESI+): m/z 248.20 (100, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{16}H_{26}N_2O$ $[M+H]^+$: 248.2014 found 248.2016 (0.8 ppm);

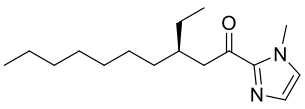
chiral **HPLC** (Chiralcel IC column, *n*-hexane/*i*-PrOH 99.5:0.5, 1.0 mL/min): major 7.9 min, minor 8.6 min;

$[\alpha]_D^{20}$ (*c* 1.0 M, $CHCl_3$): –5.4;

R_f : 0.24 (pentane/Et_2O 90:10, $KMnO_4$).

g. Nucleophile screening

3-Ethyl-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)decan-1-one (51)



$C_{16}H_{28}N_2O$
264,4130

Reaction was run for 2 hours. The title compound (111 mg, 84%, 19% ee) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a yellow solid following the general procedure E1 using diethylzinc (1.5 mL) from **6** (117 mg, 0.5 mmol).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.12 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.00 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 4.00 (s, 3H, NC**H**$_3$), 3.11 – 2.99 (m, 2H, C**H**$_2$CO), 2.09 – 1.97 (m, 1H, C**H**CH$_2$CO), 1.46 – 1.16 (m, 14H, 7 C**H**$_2$), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H, **C**H$_3$), 0.86 (d, J = 7.0 Hz, 3H, **C**H$_3$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 193.5 (**C**O), 143.5 (**C**$_{IV,imid}$), 128.8 (**C**H$_{imid}$), 126.7 (**C**H$_{imid}$), 43.4 (**C**H$_2$CO), 36.1 (N**C**H$_3$), 35.5 (**C**HCH$_2$CO), 33.5 (**C**H$_2$), 31.8 (**C**H$_2$), 29.9 (**C**H$_2$), 29.2 (**C**H$_2$), 26.6 (**C**H$_2$), 26.5 (**C**H$_2$), 22.6 (**C**H$_2$), 14.0 (**C**H$_3$), 10.9 (**C**H$_3$) ppm;

IR (cm^{-1}): 2957.0, 2924.4, 2854.7, 1671.7, 1406.3;

MS (ESI+): m/z 265.23 (100, $[M+H]^+$);

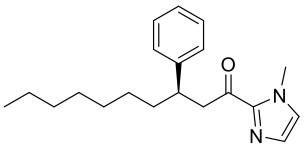
HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{16}H_{29}N_2O$ $[M+H]^+$: 265.2280 found 265.2279 (0.4 ppm);

chiral **HPLC** (Chiralcel IC column, *n*-hexane/*i*-PrOH 99:1, 1.0 mL/min): major 11.8 min, minor 12.7 min;

$[\alpha]_D^{20}$ (*c* 1.4 M, $CHCl_3$): 0;

R_f : 0.46 (pentane/Et_2O 40:60, $KMnO_4$).

1-(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-3-phenyldecan-1-one (52)



$C_{20}H_{28}N_2O$
312,45

Reaction was run for 2 hours. The title compound (150.3 mg, 94%, 18% ee) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a yellow solid following the general procedure E1 using diphenylzinc from **6** (117 mg, 0.5 mmol).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.29 – 7.20 (m, 4H, C**H**$_{ortho+meta}$), 7.19 – 7.12 (m, 1H, C**H**$_{para}$), 7.11 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 6.96 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 3.89 (s, 3H, NC**H**$_3$), 3.54 – 3.38 (m, 2H, C**H**$_2$CO), 3.31 (m, 1H, C**H**(C_6H_5)CH_2CO), 1.73 – 1.56 (m, 2H, C**H**$_2$CH(C_6H_5)CH_2CO), 1.32 – 1.07 (m, 10H, CH_3(C**H**$_2$)$_5$), 0.84 (t, J = 7.0 Hz, 3H, C**H**$_3$(CH_2)$_6$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 191.8 (**C**O), 144.9 (**C**$_{IV,ar}$), 143.3 (**C**$_{IV,imid}$), 128.8 (**C**H$_{imid}$), 128.2 (2C, **C**H$_{ar}$), 127.7 (2C, **C**H$_{ar}$), 126.7 (**C**H$_{imid}$), 126.0 (**C**H$_{ar}$), 45.8 (**C**H_2CO), 41.1 (**C**HCH_2CO), 36.8 (**C**H_2), 36.0 (N**C**H_3), 31.8 (**C**H_2), 29.5 (**C**H_2), 29.1 (**C**H_2), 27.4 (**C**H_2), 22.6 (**C**H_2), 14.0 (**C**H_3) ppm;

IR (cm^{-1}): 3457.2, 3026.8, 2970.1, 2925.1, 2854.3, 1738.4, 1674.2;

MS (ESI+): m/z 313.23 (100, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{20}H_{29}N_2O$ $[M+H]^+$: 313.2280 found 313.2280 (0 ppm);

chiral **HPLC** (Chiralcel OJ-H column, *n*-hexane/*i*-PrOH 95:5, 1.0 mL/min): major 10.6 min, minor 8.8 min;

$[\alpha]_D^{20}$ (*c* 1.3 M, $CHCl_3$): 0;

R_f : 0.35 (pentane/Et_2O 40:60, $KMnO_4$).

CHAPITRE 3 - Additions conjuguées asymétriques 1,4 régiosélectives sur les acylimidazoles polyinsaturés

1. Additions conjuguées asymétriques régiosélectives sur les systèmes étendus

a. Définition d'un système étendu

Les accepteurs de Michael α,β,γ,δ-insaturés sont des systèmes étendus et peuvent subir plusieurs types d'additions. Si l'on applique le principe de vinylogie,[217] un nouveau centre apparaît comme électrophile (Figure 27).

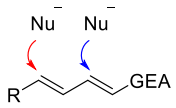


Figure 27 : Additions conjuguées sur un substrat diénique

Différents scénarios s'offrent à nous selon le centre électrophile qui sera attaqué. Si le groupement électroattracteur est un dérivé carbonylé, trois centres peuvent subir l'addition d'un nucléophile (Schéma 115).

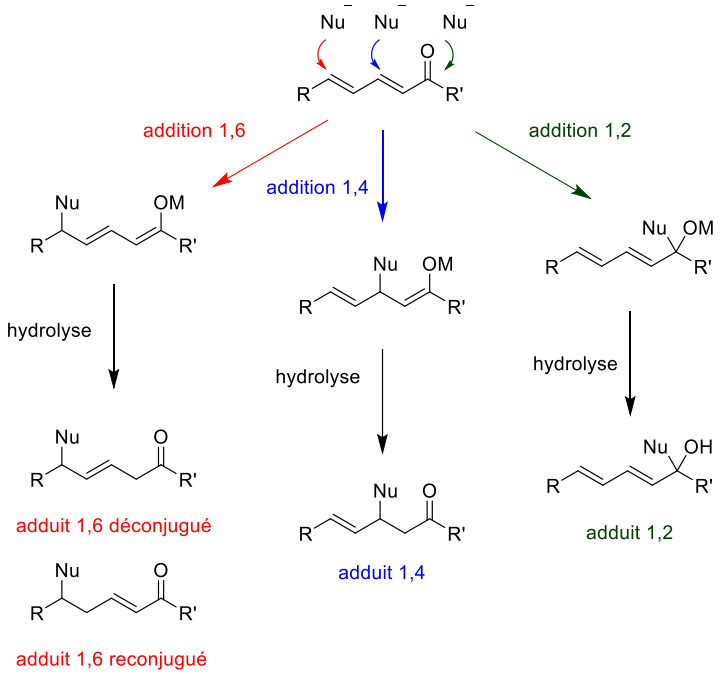


Schéma 115 : Régiosélectivité en ACA

b. ACA 1,4 régiosélectives de groupements méthylés : précédents dans la littérature

Les additions conjuguées asymétriques 1,6 ont fait l'objet d'une attention particulière et ouvrent l'accès à des molécules chirales complexes.[218,219] A l'inverse, les additions conjuguées asymétriques 1,4 régiosélectives sur des systèmes étendus ont été illustrées à travers quelques rares exemples.[220]

i. Substrats cycliques

Le premier exemple d'addition 1,4 régiosélective d'un groupement méthylé a été décrit par Hoveyda en 2004 lors de la synthèse de l'érogorgiaène (Schéma 116).[12]

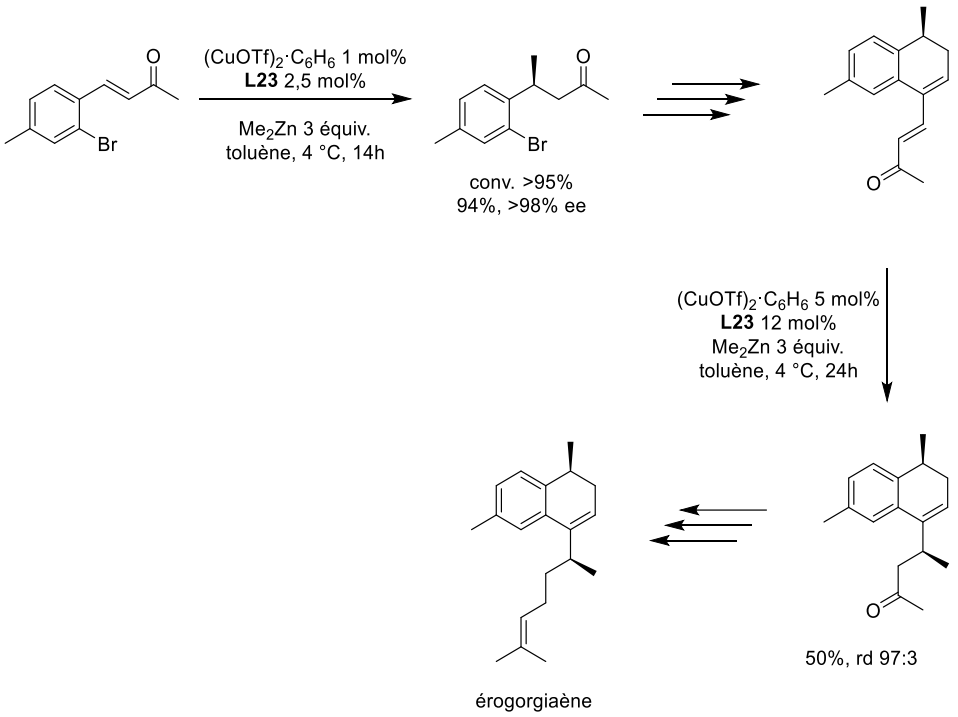


Schéma 116 : Premier exemple d'ACA 1,4 régiosélective

Le premier méthyle a été introduit par une addition 1,4 simple et le deuxième via une addition 1,4 régiosélective. La régiosélectivité de cette dernière semble favorisée par l'encombrement de la position δ trisubstituée.

Deux types de substrats ont été ensuite mis en avant dans les réactions d'ACA 1,4 régiosélectives.

D'abord, les alcénylcyclohexénones ont été étudiées (Schéma 117). Hoveyda a utilisé le complexe Ag-NHC **L12** pour réaliser l'addition 1,4 du triméthylaluminium avec un très bon excès énantiomérique de 90%.[221] Alexakis et Mauduit ont effectué l'addition de bromure de méthylmagnésium sur un substrat δ,δ-disubstitué, empêchant l'addition 1,6 par encombrement stérique.[195]

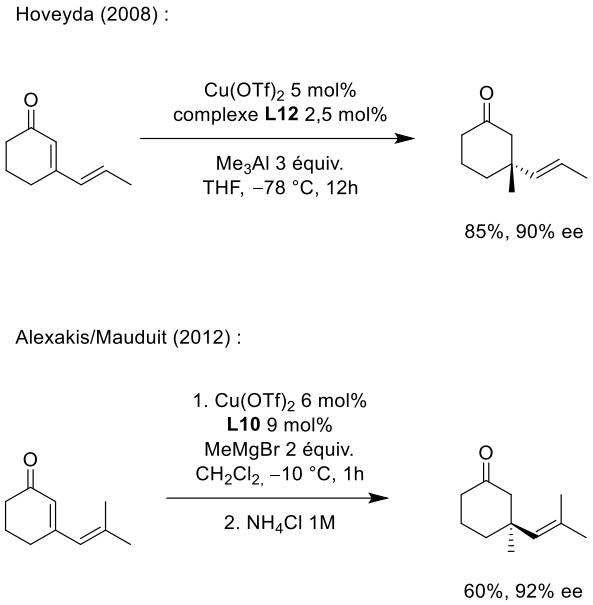


Schéma 117 : ACA 1,4 régiosélective sur des alcénylcyclohexénones

Une réaction similaire a été réalisée sur des énynones par Alexakis et Mauduit. Ils ont montré, lors de l'utilisation de ces substrats, un lien entre substitution de l'alcyne et régiosélectivité : un encombrement important (R = TIPS, *t*Bu) oriente la réaction vers l'addition 1,4 (Schéma 118).[195]

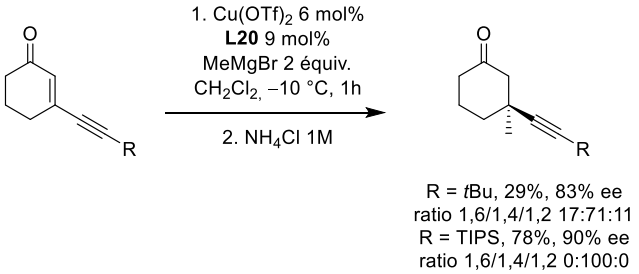


Schéma 118 : ACA sur des énynones

ii. Substrats acycliques

Les exemples d'ACA 1,4 régiosélective de groupements méthylés sur des substrats acycliques ont été décrits plus récemment. Alexakis propose l'utilisation de la JosiPhos **L22** pour réaliser l'addition du triméthylaluminium sur des nitroénynes, obtenant d'excellents excès énantiomériques. A l'inverse, c'est la JosiPhos inversée **L41** qui offre les meilleurs excès énantiomériques lors de l'addition du triméthylaluminium sur des nitrodiènes (Schéma 119).[195,222]

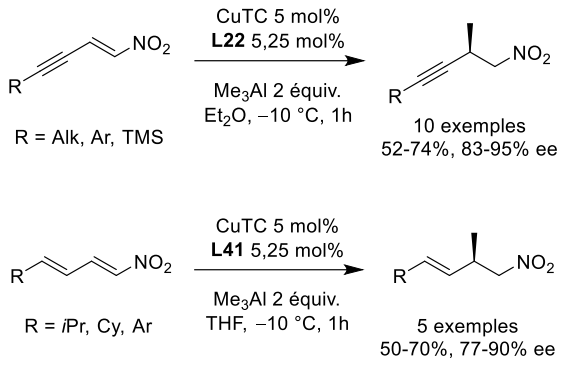


Schéma 119 : ACA sur des nitroénynes et nitrodiènes

Par ailleurs, aucune trace d'addition 1,6 n'a été détectée lors de l'addition du triméthylaluminium sur le des cétoesters et cétoamides. L'addition est réalisée en présence de (*R*)-BINAP **(*R*)-L38** et permet d'obtenir des excès énantiomériques exceptionnels (Schéma 120).[116,118]

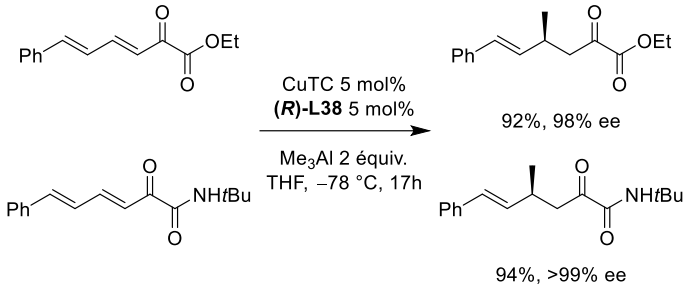


Schéma 120 : Exemple d'ACA 1,4 régiosélective sur un cétoester et un cétoamide α,β,γ,δ-insaturés

Enfin, Zhang a développé une méthodologie d'addition de réactifs de Grignard, en particulier du bromure de méthylmagnésium sur des diénones linéaires. Il propose l'utilisation du ligand **L74** de type ferrocène similaire à la JosiPhos, mais substitué par un noyau oxazoline. De très bons excès énantiomériques sont obtenus (Schéma 121).[223]

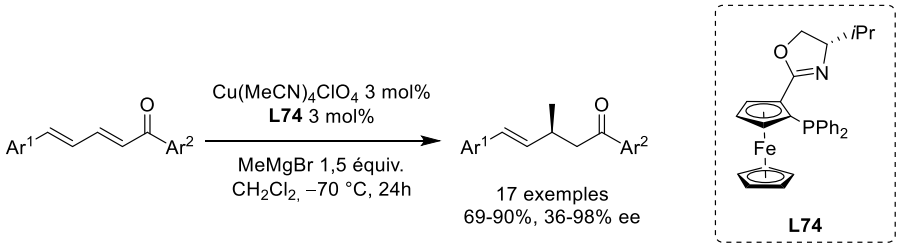


Schéma 121 : ACA 1,4 régiosélective sur des diénones linéaires

Très récemment, il a réalisé l'addition du triméthylaluminium sur des alkyldiénones linéaires par un complexe cuivre-phosphoramidite. Il utilise pour cela le phosphoramidite polyfonctionnel **L75**. Les produits d'ACA 1,4 sont obtenus avec des rendements et énantiosélectivités variables (Schéma 122).[224]

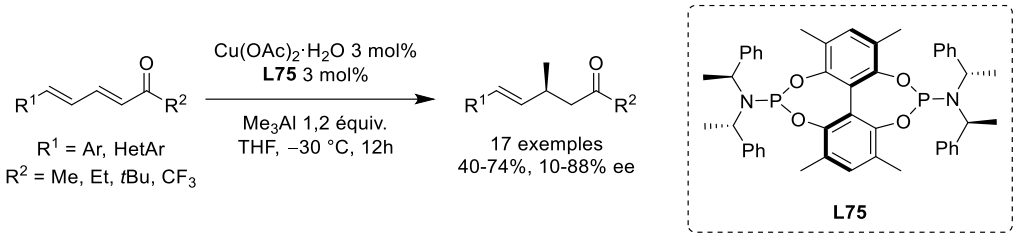


Schéma 122 : ACA 1,4 régiosélective sur des alkyldiénones

2. Additions conjuguées asymétriques sur des acylimidazoles polyinsaturés

a. Synthèse des substrats

Les méthodes précédemment décrites ont été réemployées pour préparer ces substrats. A la différence des acylimidazoles α,β-insaturés, les composés à synthétiser dans le cadre de cette étude présentent plus de risques d'isomérisation de doubles liaisons. L'objectif est de les préparer avec la meilleure pureté (*E*,*E)* possible.

Certains substrats ont été synthétisés à partir de substrats α,β,γ,δ-insaturés commerciaux. Le premier substrat a été préparé à partir du (2*E*,4*E*)-décadiénal, par addition de *N*-méthylimidazole lithié puis oxydation (Schéma 123).

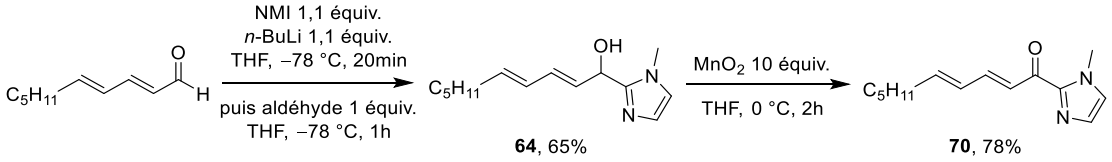


Schéma 123 : Synthèse d'acylimidazole α,β,γ,δ-insaturé par addition/oxydation

L'acide sorbique a été utilisé pour préparer un second substrat. L'intermédiaire amide de Weinreb **65** a, dans un premier temps, été préparé par activation au CDI avec un rendement de 53% (Schéma 124).

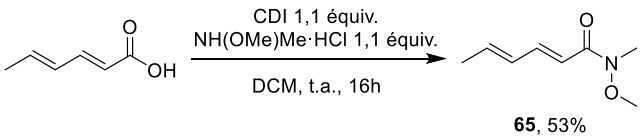


Schéma 124 : Préparation de l'amide de Weinreb dérivé de l'acide sorbique

L'utilisation du sorbaldéhyde a été envisagée, mais la faible pureté diastéréomérique du produit commercial constitue un handicap rédhibitoire pour préparer des acylimidazoles α,β,γ,δ-insaturés avec une pureté (*E*,*E*) maximale.

D'autres amides de Weinreb ont été préparés à partir des énals commerciaux par une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons en présence du phosphonate **18**, préalablement utilisé pour préparer des amides de Weinreb α,β-insaturés (Schéma 125). Afin d'étudier d'éventuelles sélectivités 1,2 *vs* 1,4 *vs* 1,6 *vs* 1,8, le substrat triénique **69** a été obtenu à partir du (2*E*,4*E*)-décadiénal.

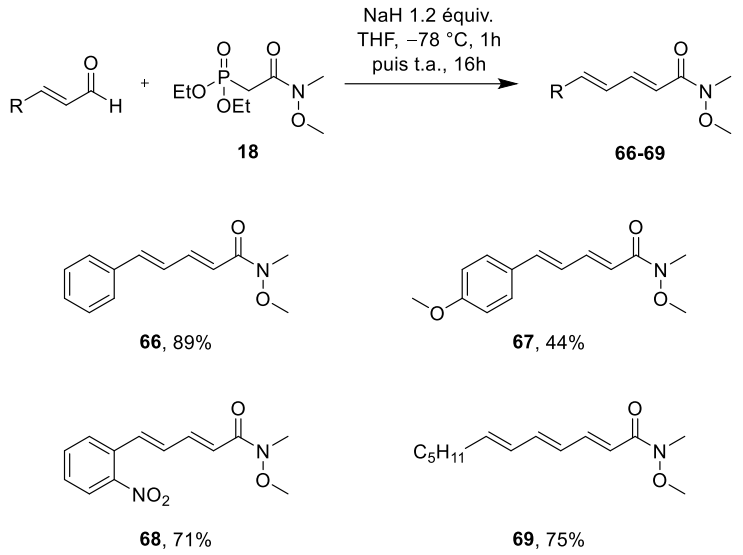


Schéma 125 : Amides de Weinreb polyinsaturés préparés

Les amides de Weinreb insaturés **66-69** sont obtenus avec de bons rendements. Les dérivés acylimidazoles **71-75** ont ensuite été préparés à partir des amides de Weinreb correspondants.

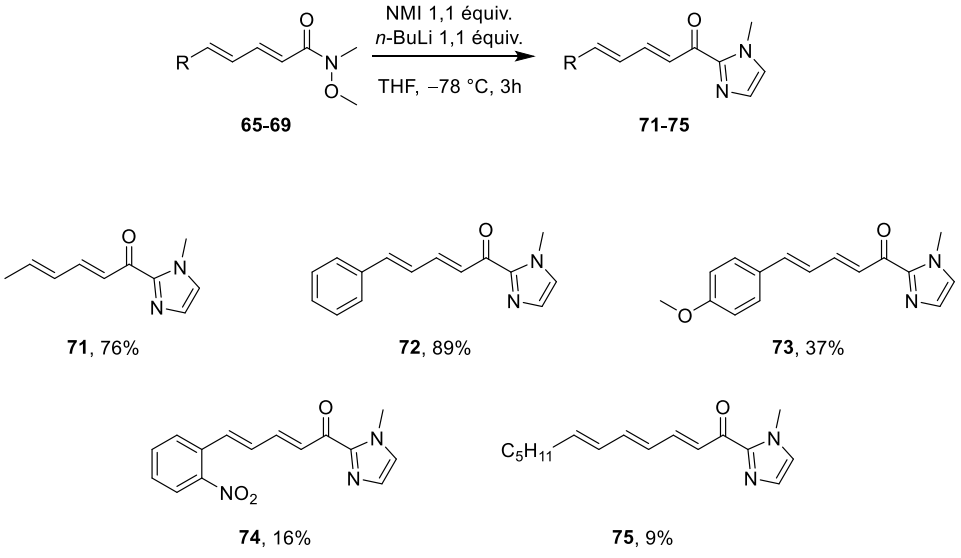


Schéma 126 : Acylimidazoles polyinsaturés préparés

71 et **72** ont été isolés sans difficulté avec des très bons rendements, car aucune trace d'autres isomères n'a été détectée. En revanche, les séparations des composés (2*E*,4*E*) et des traces des isomères (2*Z*, 4*E*)

ont été très difficiles par chromatographie sur colonne, conduisant à des rendements faibles pour **73** et **74** (37 et 16%).

Enfin, **75** a été purifié par recristallisations successives ; il a été isolé avec une pureté supérieure à 90%, déterminée par RMN ^{1}H, avec seulement 9% de rendement (Schéma 126).

b. Réaction d'addition conjuguée asymétrique

Ces substrats ont été ensuite évalués en addition conjuguée.

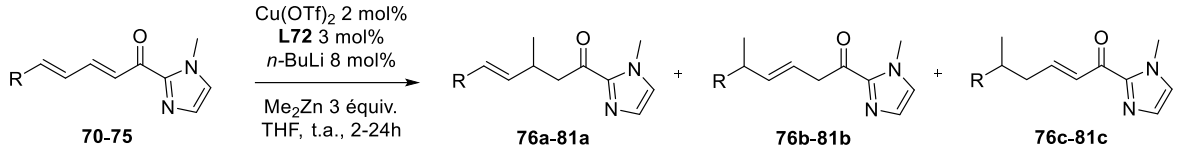


Schéma 127 : Régiosélectivité en ACA sur les acylimidazoles α,β,γ,δ-insaturés

D'après la littérature, deux types d'additions sont possibles : l'addition 1,4 et l'addition 1,6. Lorsque l'addition 1,6 a lieu, deux produits différents sont observés : les produits déconjugués **76b-81b** et le produit reconjugué **76c-81c** (Schéma 127).

En s'appuyant sur les observations réalisées lors de l'addition conjuguée du diéthylzinc sur des diénones en présence d'un complexe Cu-DiPPAM, les différents produits sont potentiellement caractérisables par RMN ^{1}H dans le brut réactionnel. En effet, certains déplacements chimiques et multiplicités sont caractéristiques (Figure 28).

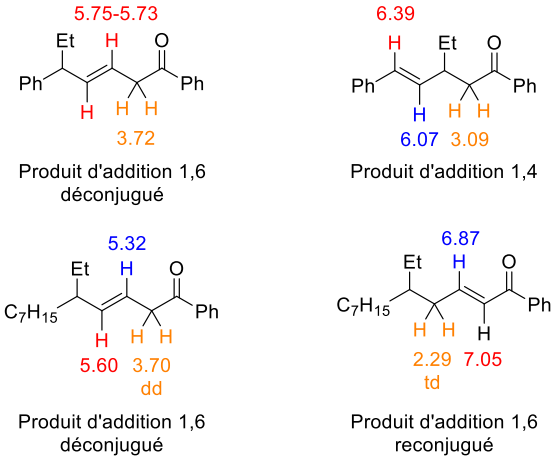
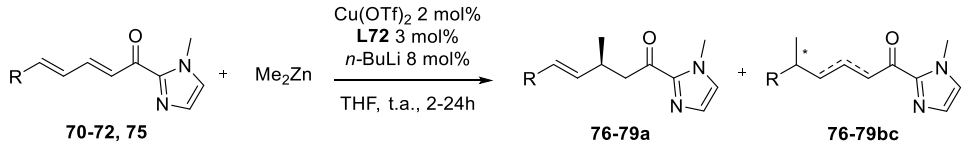


Figure 28 : Produits d'ACA sur des diénones et déplacements RMN ^{1}H caractéristiques

Les acylimidazoles α,β,γ,δ-insaturés précédemment synthétisés ont donc été testés.



Entrée	*R*	*Substrat*	*Produit*	*Temps*	*Conversion*[(a)]	*Ratio* **a/bc**[(a)]	*Rdt isolé*	*ee*[(b)]
1	C_5H_{11}	**70**	**76**	2h	99%	96:4	54%	95%
2	Me	**71**	**77**	4h	99%	> 95:5	51%	88%
3	Ph	**72**	**78**	24h	88%	> 95:5	33%	82%
4	$C_5H_{11}CH{=}CH$	**75**	**79**	16h	99%	> 95:5:0[(c)]	58%	91%

(a) Déterminé par RMN ^{1}H dans le brut réactionnel; (b) ee du produit d'addition 1,4 ; déterminé par HPLC sur une phase stationnaire chirale ; (c) Ratio 1,4/1,6/1,8

Tableau 16 : ACA sur des acylimidazoles α,β,γ,δ-insaturés

Le dérivé **76** a été isolé avec un excellent excès énantiomérique de 95% et un rendement de 54%. L'excès énantiomérique chute à 88% dans le cas du dérivé sorbate **77** (Tableau 16, entrées 1-2).

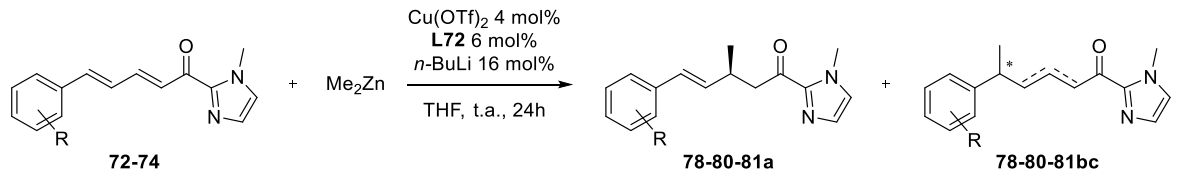
Une nouvelle fois, la réaction est plus lente dans le cas du substrat présentant un aromatique en position δ. Au bout de 24 heures, la conversion plafonne à 88%. Le produit a été isolé avec un rendement modeste de 33% (Tableau 16, entrée 3).

Dans le cas du dérivé triénique **75**, le produit **79** a été isolé avec un rendement de 58% et un excellent excès énantiomérique de 91% (Tableau 16, entrée 4).

Les rendements isolés sont dans tous les cas nettement inférieurs aux conversions.[224] En effet, les bruts réactionnels montrent la présence de nombreuses impuretés, dont aucune n'a pu être identifiée.

Néanmoins, la régiosélectivité de ces réactions est excellente : des quantités inférieures à 5% de produits d'addition 1,6 sont mesurées dans tous les cas. Les produits d'addition ont été identifiés par RMN ^{1}H, comme expliqué précédemment. Présents en faibles quantités, les produits conjugué et déconjugué n'ont pas pu être différenciés. Aucune trace d'addition 1,8 n'a été détectée lors de l'ACA sur **75**.

Pour pallier les problèmes de conversion déjà observés avec d'autres dérivés aromatiques (Chapitre 2, Tableau 11), la charge catalytique a été doublée pour les dérivés **72-74**.



Entrée	*R*	*Substrat*	*Produit*	*Conversion*[(a)]	*Ratio* **a**/**bc**[(a)]	*Rendement isolé*	*ee*[(b)]
1	H	**72**	**78**	97%	95:5	59%	86%
2	*p*-OMe	**73**	**80**	87%	> 98:2	56%	87%
3	*o*-NO_2	**74**	**81**	66%	96:4	28%	90%

(a) Déterminé par RMN ^{1}H dans le brut réactionnel; (b) ee du produit d'addition 1,4 ; déterminé par HPLC sur une phase stationnaire chirale

Tableau 17 : ACA sur des acylimidazoles α,β,γ,δ-insaturés

Dans le cas du dérivé phényle **72**, le fait de doubler la charge a permis d'améliorer la conversion et le rendement (59% vs 33%) et d'atteindre un excès énantiomérique de 86% (Tableau 17, entrée 1). La substitution en position *para* par un groupement méthoxy rend le substrat moins réactif, car la conversion est plus faible (Tableau 17, entrée 2). Les rendements et excès énantiomériques sont similaires entre **78** et **80**. Egalement, le groupement nitro en position *ortho*, très électroattracteur, limite fortement la conversion. On obtient majoritairement **81** avec un faible rendement de 28% mais avec un excès énantiomérique de 90% (Tableau 17, entrée 3).

Plusieurs remarques pratiques sont à formuler :

- Les temps de réaction ont été souvent longs et les bruts réactionnels font état de mélanges complexes. La purification de ces produits s'est révélée plus difficile que celle des produits d'addition 1,4 sur les *N*-méthyl acylimidazoles α,β-insaturés ;
- Les conversions sont souvent limitées : les mélanges réactionnels noircissent au bout de 24 heures à cause de la formation de cuivre métallique. Toutefois, il est possible de séparer substrat résiduel et produit dans ces cas.

Lorsque le groupement aromatique est substitué, les substrats ont montré une plus faible solubilité dans le THF. Pour la substitution *para*-OMe, 1 mL de THF au lieu de 0,5 mL a dû être utilisé pour solubiliser le substrat lors de son addition. Pour la substitution *ortho*-NO_2, 2,5 mL de THF au lieu de 0,5 mL ont dû être utilisés pour solubiliser le substrat et l'ajouter au milieu réactionnel.

c. Conclusion

Un panel de produits d'addition 1,4 régiosélective sur des acylimidazoles polyinsaturés a été préparé (Figure 29).

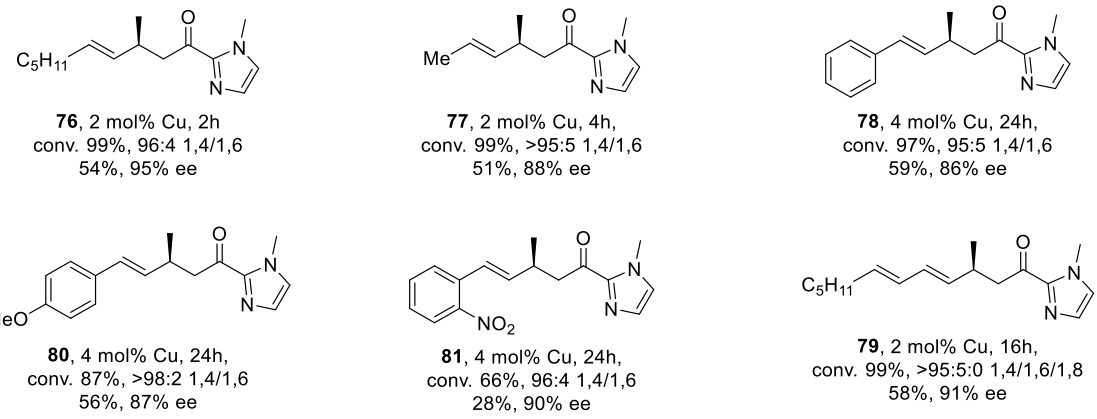


Figure 29 : Produits d'ACA 1,4 régiosélective

Les produits ont été isolés avec une régiosélectivité excellente en faveur du produit d'addition 1,4. Les rendements sont bons, mais en général plus faibles que lors des additions sur les acylimidazoles α,β-insaturés. Les excès énantiomériques sont très bons à excellents (86-95%).

La combinaison Cu-NHC-acylimidazole polyinsaturé mène très majoritairement à une réaction d'addition 1,4 régiosélective avec une très bonne énantiosélectivité.

3. Etude mécanistique sur les substrats α,β,γ,δ-insaturés

a. Addition 1,4 et addition 1,6 : mécanismes

Lors de l'addition conjuguée sur des substrats α,β,γ,δ-insaturés, deux types de produits peuvent donc être obtenus.

Le mécanisme d'addition 1,6 a été d'abord étudié par Krause via des études RMN sur des énynones.[225] Feringa s'est intéressé à la relation structure-activité du substrat en addition 1,6/1,8/1,10.[226]

Lors de ses travaux sur l'addition 1,6 du diéthylzinc sur les aryldiénones, Mauduit a proposé le mécanisme simplifié suivant (Schéma 128).[193]

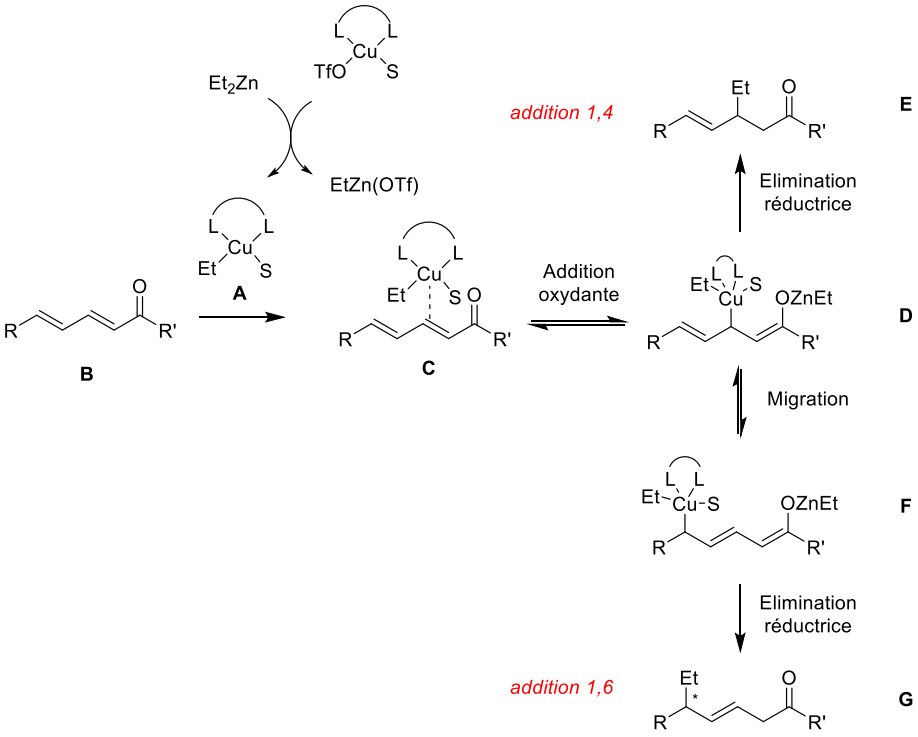


Schéma 128 : Mécanisme simplifié d'addition 1,6 proposé par Mauduit

Un complexe catalytique cuivre-ligand-Et **A** est formé par réaction avec le diéthylzinc. Celui entre en réaction avec le substrat **B** pour former un premier complexe π **C**. Après addition oxydante, l'énolate **D** est formé, deux cas se présentent :

- Survient alors l'élimination réductrice, menant à **E**, le produit d'addition 1,4 ;
- Le cuivre migre de la position β à la position δ du substrat qui est également électrophile, pour former **F**. L'élimination réductrice conduit alors à **G**, produit d'addition 1,6 (conjugué ou pas).

Les travaux de l'équipe Mauduit ont montré un effet majeur des groupements R et R' sur la régiosélectivité de la réaction. Si R est un aryle, l'addition 1,4 est favorisée : la migration **D → F** est plus difficile à cause de la perte de conjugaison du système. Si R' est un aryle et R un alkyle, l'intermédiaire **F** est favorisé grâce à la conservation de conjugaison.[227]

b. Régiosélectivité des arylcétones α,β,γ,δ-insaturées

A partir de ces premiers éléments mécanistiques, les premiers calculs DFT ont été réalisés par Dr S. Halbert en étudiant un système classique et ont permis de proposer un mécanisme d'addition conjuguée sur les arylcétones α,β,γ,δ-insaturées (Schéma 129).

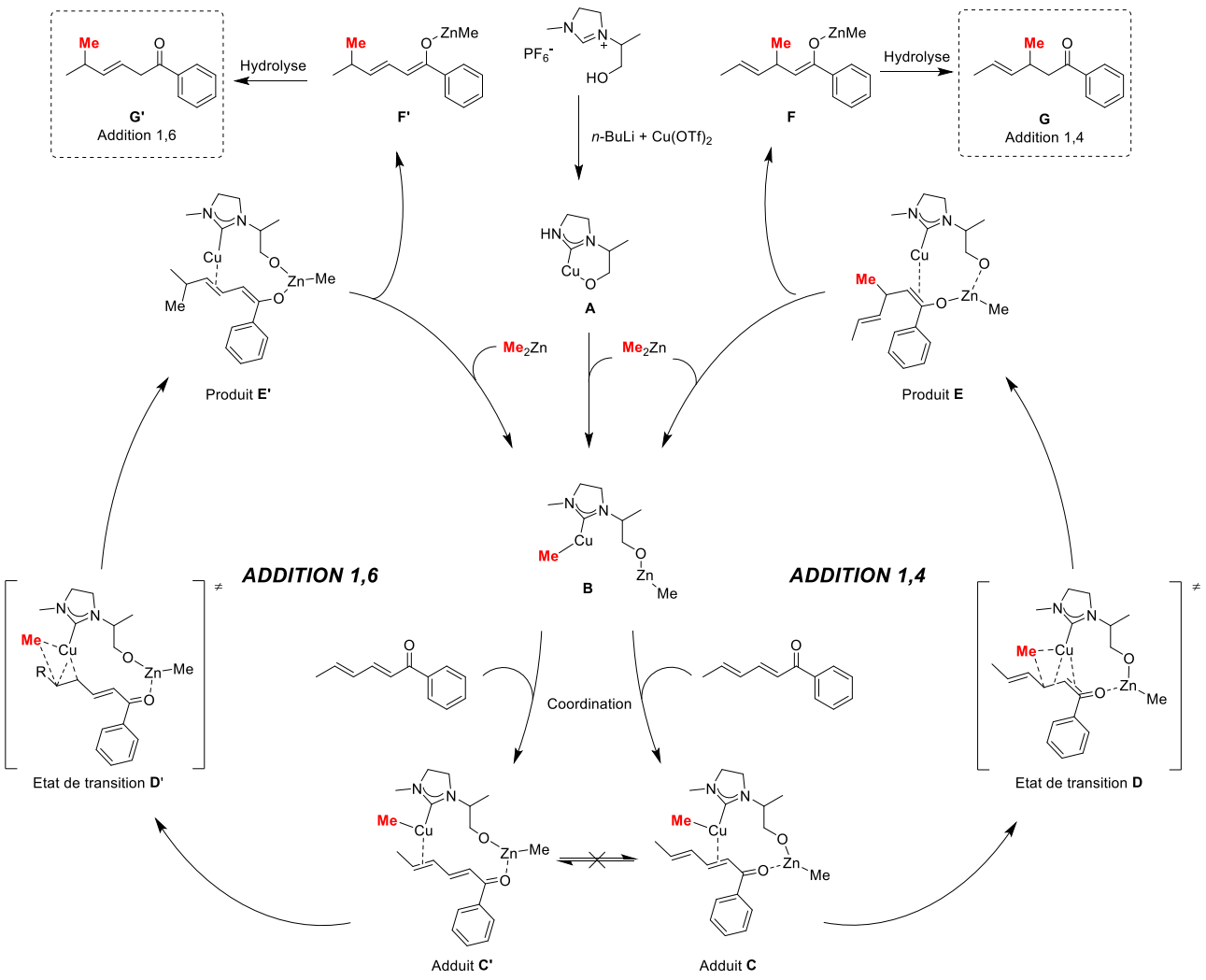


Schéma 129 : Mécanisme proposé pour les arylcétones α,β,γ,δ-insaturées

Un mécanisme a été proposé et est en accord avec la réactivité observée des arylcétones α,β,γ,δ-insaturées. Le substrat possède deux centres électrophiles mous, on peut donc envisager l'addition 1,4 et l'addition 1,6 sur ce substrat. La voie d'addition 1,4 a déjà été décrite (Chapitre 2, Schéma 113).

Alors que le mécanisme décrit précédemment propose une migration du cuivre de la position β à la position δ (Schéma 128), il n'a pas été possible de déterminer par les calculs un passage de **C** vers **C**'. Il semble que l'adduit **C'** se forme directement à partir de **B**. Par un processus similaire, l'intermédiaire **C'** conduit à **E'** puis **F'**.

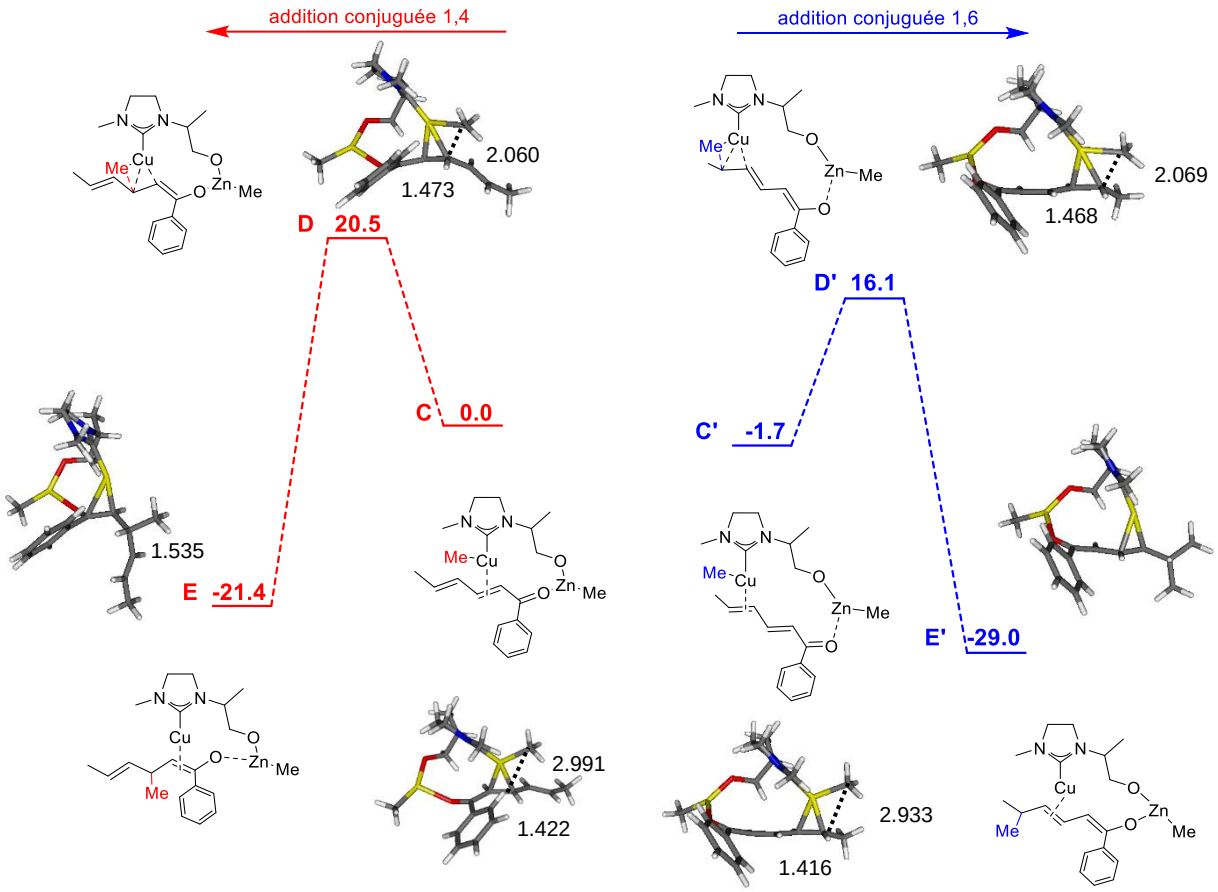


Figure 30 : Formation des complexes π – Cas des arylcétones α,β,γ,δ-insaturées

Une attention toute particulière a été portée sur la formation et la réactivité des complexes π **C** et **C'** (Figure 30).

A partir de **B**, une première coordination est observée entre le zinc et l'oxygène ainsi que le cuivre et le système π pour former **C** ou **C'**. Il est alors observé l'état de transition **D** ou **D'**. Le profil suggère que la transformation semble plus favorable cinétiquement et thermodynamiquement pour former **E'** : l'état de transition obtenu est plus bas en énergie (16,1 kcal/mol au lieu de 20,5) avec un produit **E'** plus stable que **E** (–29,0 kcal/mol au lieu de –21,4).

L'addition 1,6 du diméthylzinc sur une arylcétone α,β,γ,δ-insaturée en présence du complexe Cu-NHC est donc théoriquement plus favorable que l'addition 1,4.

c. Régiosélectivité des acylimidazoles α,β,γ,δ-insaturés

A titre de comparaison, des calculs DFT ont été ensuite réalisés et ont permis de proposer un mécanisme d'addition conjuguée sur les acylimidazoles α,β,γ,δ-insaturés (Schéma 130). Un substrat et un ligand simplifiés ont été une nouvelle fois utilisés.

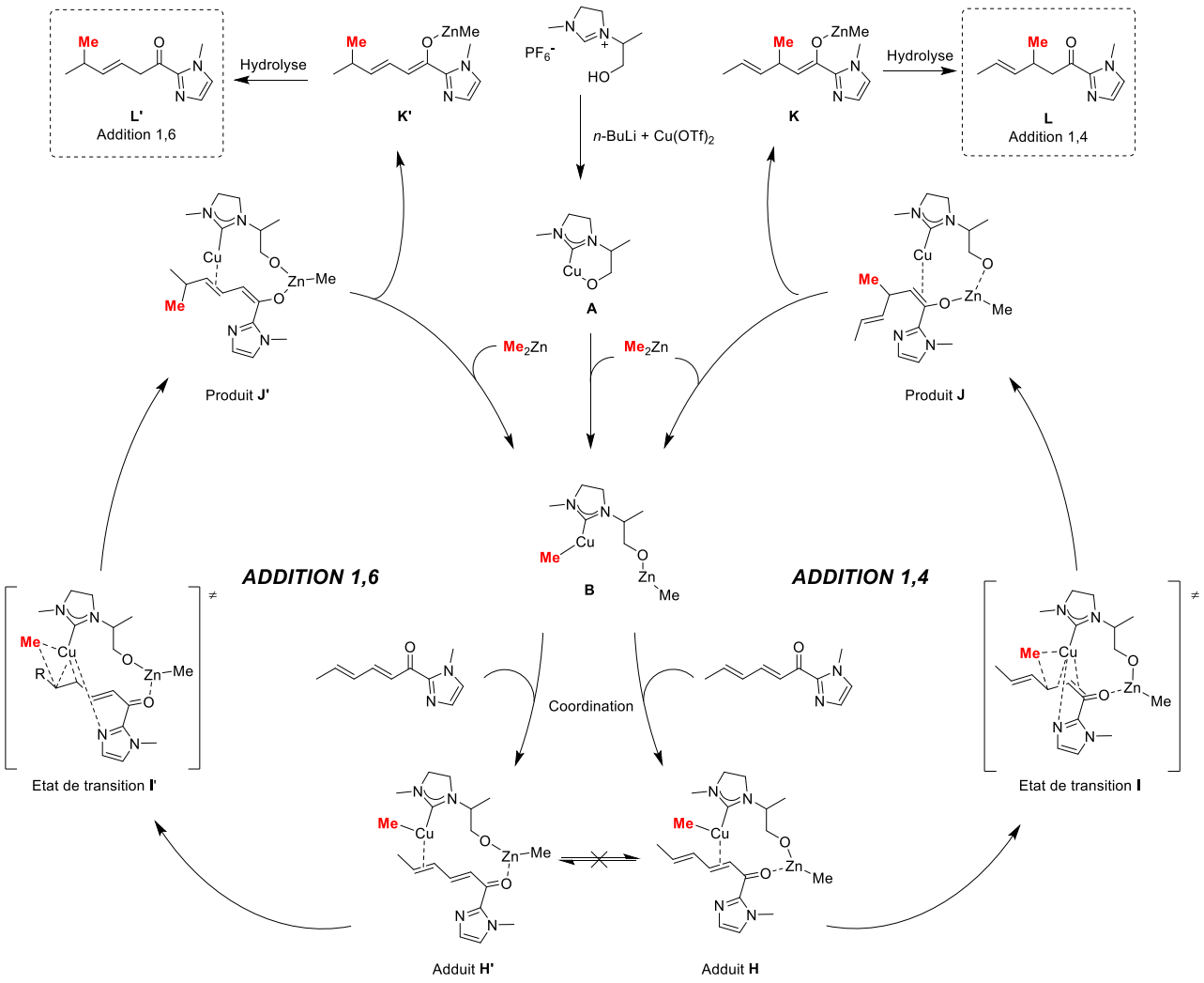


Schéma 130 : Mécanisme adapté aux acylimidazoles α,β,γ,δ-insaturés

Comme précédemment, deux mécanismes sont envisagés.

Une étude théorique particulière aux acylimidazoles α,β,γ,δ-insaturés vient appuyer les résultats expérimentaux et expliquer l'origine de la régiosélectivité. Une attention toute particulière a été portée sur la formation et la réactivité des complexes π **H** et **H'** (Figure 31).

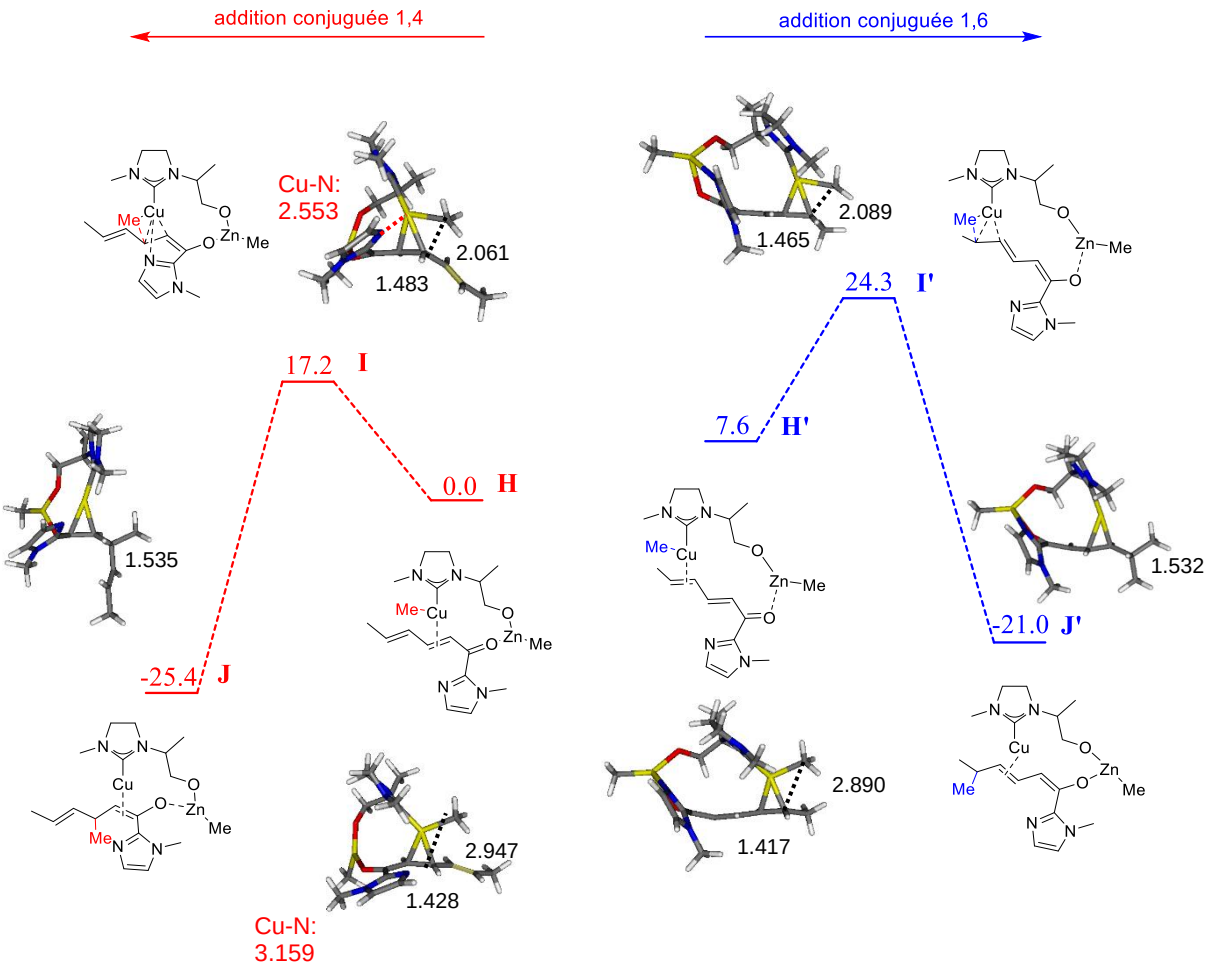


Figure 31 : Formation des complexes π – Cas des acylimidazoles α,β,γ,δ-insaturés

A partir de **B** (Schéma 130), une première coordination est observée entre le zinc et l'oxygène ainsi que le cuivre et le système π pour former **H** ou **H'**. La formation de l'intermédiaire **H** semble plus favorable que celle de **H'** (0,0 kcal/mol vs 7,6).

Il est alors observé l'état de transition **I** ou **I'**. Le profil suggère que la transformation semble plus favorable cinétiquement et thermodynamiquement pour former **J** : l'état de transition obtenu est plus bas en énergie (17,2 kcal/mol au lieu de 24,3) avec un produit **J** plus stable que **J'** (–25,4 kcal/mol au lieu de –21,0).

De plus, lors de l'état de transition **I**, la liaison N-Cu se raccourcit fortement (2,553 Å au lieu de 3.159). L'azote étant plus proche du cuivre, on peut supposer qu'il enrichit en électrons le cuivre et que cette interaction favorise l'addition 1,4. Cette interaction n'est pas observé lors de l'état de transition **I'**.

On peut s'intéresser plus particulièrement à l'état de transition **I**. Par analyse NBO (*natural bond orbital analysis*), il est possible d'évaluer la densité électronique des atomes et des liaisons entre les atomes. C'est une méthode qui permet de déterminer une structure de Lewis la plus proche de la réalité, en

particulier en évaluant l'impact des paires libres d'électrons. Cette méthode indique deux contributions stabilisantes (8,87 et 15,57 kcal/mol) d'une interaction donneur-accepteur entre la paire libre de l'azote et le cuivre. On peut donc décrire l'interaction Cu-N comme une donation d'électrons de la paire libre de l'azote et les orbitales *p* du cuivre. Cette interaction faciliterait la migration du méthyle du cuivre au carbone de la liaison insaturée *via* une diminution de la barrière d'activation. On peut faire l'hypothèse d'un mécanisme de type *push-pull* où le cuivre va être enrichi en électrons et rendre le méthyle très nucléophile.

L'addition 1,4 du diméthylzinc sur un acylimidazole α,β,γ,δ-insaturé en présence du complexe Cu-NHC semble donc plus favorable que l'addition 1,6. Cette réactivité semble en adéquation avec les résultats expérimentaux obtenus.

4. Conclusion

Les travaux ont permis de montrer, qu'avec le système Cu-NHC précédemment développé, l'addition du diméthylzinc sur des acylimidazoles polyinsaturés conduit régiosélectivement au produit d'addition 1,4, avec une très bonne énantiosélectivité (Schéma 131).

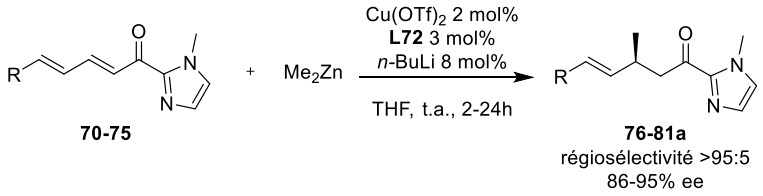


Schéma 131 : ACA 1,4 régiosélectives sur les acylimidazoles polyinsaturés

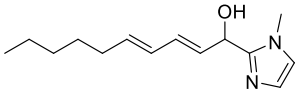
Une étude plus approfondie a permis ensuite d'expliquer les résultats obtenus. Cette régiosélectivité a pu être justifiée à l'aide de calculs théoriques en évaluant l'énergie de Gibbs de formation de la liaison C-C créée. Plus précisément, dans le mécanisme, il a été montré que la formation du complexe π semble l'étape déterminante, conduisant préférentiellement à l'addition 1,4.

La régiosélectivité semble être un phénomène substrat dépendant : l'étude de la réactivité de différents composés pourra appuyer des résultats de calculs montrant une différence de régiosélectivité selon le groupement électroattracteur de l'accepteur de Michael. Les calculs DFT illustrent un phénomène de régiodivergence : en présence d'un complexe Cu-NHC et du diméthylzinc, l'addition 1,4 sera favorisée pour les acylimidazoles α,β,γ,δ-insaturés alors que ce sera l'addition 1,6 pour les arylcétones α,β,γ,δ-insaturées.

5. Experimental section – Chapter 3

a. Preparation of substrates – first step

(2*E*,4*E*)-1-(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)deca-2,4-dien-1-ol (64)



$C_{14}H_{22}N_2O$
234,34

The title compound (1.52 g, 65%) was isolated by column chromatography (eluent: DCM/MeOH 96:4) as an orange oil following the general procedure A from *trans*,*trans*-decadienal (1.75 mL).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.91 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 6.80 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 6.25 (dd, *J* = 15.4, 10.4 Hz, 1H, CH=CHC**H**=CHCHOH), 6.05 (dd, *J* = 15.1, 10.7 Hz, 1H, CH=C**H**CH=CHCHOH), 5.80 (dd, *J* = 15.2, 6.6 Hz, 1H, CHCH=C**H**CHOH), 5.76 – 5.67 (m, 1H, C**H**=CHCH=CHCHOH) 5.28 (dd, *J* = 6.6, 0.8 Hz, 1H, C**H**OH), 3.64 (s, 3H, NC**H**$_3$), 2.07 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H, C**H**$_2$CH=CH), 1.44 – 1.32 (m, 2H, C**H**$_2$), 1.34 – 1.20 (m, 4H, C**H**$_2$), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, C**H**$_3$CH$_2$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 148.4 (CH=CH(OH)**C**$_{IV,imid}$), 136.2 (**C**H$_{sp2}$), 131.9 (**C**H$_{sp2}$), 129.3 (**C**H$_{sp2}$), 129.2 (**C**H$_{sp2}$), 126.5 (**C**H$_{imid}$), 121.8 (**C**H$_{imid}$), 67.6 (**C**HOH), 33.0 (N**C**H$_3$), 32.6 (**C**H$_2$), 31.3 (**C**H$_2$), 28.8 (**C**H$_2$), 22.5 (**C**H$_2$), 14.0 (**C**H$_3$) ppm;

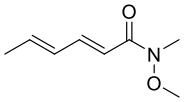
IR (cm^{-1}): 3110.9, 2925.4, 2855.3, 1496.0;

MS (ESI+): m/z 217.17 (100, $[M+H-H_2O]^+$), 235.18 (41, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{14}H_{23}N_2O$ $[M+H]^+$: 235.1810 found 235.1812 (0.9 ppm);

R_f : 0.18 (DCM/MeOH 96:4, $KMnO_4$).

(2*E*,4*E*)-*N*-Methoxy-*N*-methylhexa-2,4-dienamide (65)[228]



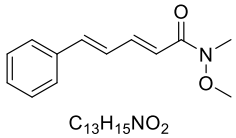
$C_8H_{13}NO_2$
155,19

In a round bottom flask, sorbic acid (1.12 g, 10.0 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in dichloromethane (20 mL) and 1,1-dicarbonylimidazole (CDI, 1.78 g, 11.0 mmol, 1.10 equiv.) was added portionwise (quick and strong carbon dioxide formation). The mixture was stirred until the bubbling has stopped before the addition of (*N*,*O*)-dimethylhydroxylamine hydrochloride salt (1.07 g, 11.0 mmol, 1.10 equiv.). The resulting mixture was stirred at room temperature for 16 hours. Water was added and the aqueous layer was extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with water twice and were concentrated under vacuum. The title compound was isolated by column chromatography (eluent: Et_2O) as a yellow oil (820 mg, 53%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30 (dd, J = 15.2, 10.8 Hz, 1H, C**H**=CHCO), 6.36 (d, J = 15.2 Hz, 1H, CH=C**H**CO), 6.30 – 6.20 (m, 1H, CH=C**H**CH=CHCO), 6.19 – 6.08 (m, 1H, C**H**=CHCH=CHCO), 3.70 (s, 3H, OC**H**$_3$), 3.25 (s, 3H, NC**H**$_3$), 1.85 (d, J = 6.4 Hz, 3H, C**H**$_3$CH) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 167.4 (**C**O), 143.7 (**C**H=CHCO), 138.4 (**C**H=CHCH=CHCO), 130.2 (CH=**C**HCH=CHCO), 116.6 (CH=**C**HCO), 61.7 (O**C**H$_3$), 32.4 (N**C**H$_3$), 18.6 (**C**H$_3$CH) ppm.

(2*E*,4*E*)-*N*-Methoxy-*N*-methyl-5-phenylpenta-2,4-dienamide (66)[229]



$C_{13}H_{15}NO_2$
217,26

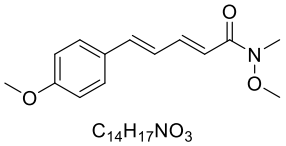
The title compound was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O, from 50:50 to 0:100) as a white solid (1.93 g, 89%) following the general procedure B from *trans*-cinnamaldehyde (1.26 mL).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50 (dd, J = 13.8, 8.7 Hz, 1H, C**H**=CHCO), 7.46 (m, 2H, C**H**=C**H**CH=CH), 7.38 – 7.32 (m, 2H, C**H**$_{ortho}$), 7.32 – 7.26 (m, 1H, C**H**$_{para}$), 7.00 – 6.85 (m, 2H, C**H**$_{meta}$), 6.60 (d, J = 15.1 Hz, 1H, CH=C**H**CO), 3.73 (s, 3H, OC**H**$_3$), 3.28 (s, 3H, NC**H**$_3$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ167.0 (**C**O), 143.3 (**C**H$_{sp2}$), 139.6 (**C**H$_{sp2}$), 136.2 (**C**$_{IV,ar}$), 128.7 (**C**H$_{sp2}$), 128.7 (2C, **C**H$_{ortho}$), 127.0 (**C**H$_{para}$), 126.8 (2C, **C**H$_{meta}$), 119.0 (**C**H$_{sp2}$), 61.7 (O**C**H$_3$), 32.4 (N**C**H$_3$) ppm;

R_f : 0.50 (Et_2O, UV).

(2*E*,4*E*)-*N*-Methoxy-5-(4-methoxyphenyl)-*N*-methylpenta-2,4-dienamide (67)



$C_{14}H_{17}NO_3$
247,29

The title compound was isolated by recrystallization (DCM/pentane) as a white solid (1.08 g, 44%) following the general procedure B from 4-methoxycinnamaldehyde (1.62 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48 (ddd, *J* = 15.1, 8.7, 1.6 Hz, 1H, C**H**=CHCO), 7.44 – 7.38 (m, 2H, C(OCH_3)C**H**$_{ar}$), 6.93 – 6.81 (m, 4H, C(OCH_3)CHC**H**$_{ar}$ + C**H**=C**H**CH=CHCO), 6.54 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, CH=C**H**CO), 3.82 (s, 3H, C_{ar}OC**H**$_3$), 3.73 (s, 3H, NOC**H**$_3$), 3.27 (s, 3H, NC**H**$_3$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 167.3 (**C**O), 160.1 (**C**$_{IV}$OMe), 143.7 (**C**H=CHCO), 139.4 (**C**H=CHCH=CHCO), 129.1 (**C**$_{IV,ar}$), 128.4 (2C, C(OCH_3)**C**H$_{ar}$), 124.8 (CH=**C**HCH=CHCO), 117.8 (CH=**C**HCO), 114.2 (2C, C(OCH_3)CH**C**H$_{ar}$), 61.7 (NO**C**H$_3$), 55.3 ($C_{IV,ar}$O**C**H$_3$), 32.4 (N**C**H$_3$) ppm;

IR (cm^{-1}): 2935.4, 1645.5, 1509.7, 1375.1, 1249.3;

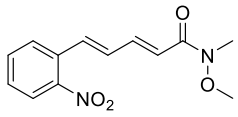
MS (ESI+): m/z 248.13 (100, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{14}H_{18}NO_3$ $[M+H]^+$: 248.1287 found 247.1289 (0.8 ppm);

mp: 75-77 °C;

R_f : 0.41 (Et_2O, UV).

(2*E*,4*E*)-*N*-Methoxy-*N*-methyl-5-(2-nitrophenyl)penta-2,4-dienamide (68)



$C_{13}H_{14}N_2O_4$
262,26

The title compound was isolated by column chromatography (eluent: Et_2O) as a yellow solid (1.85 g, 71%) following the general procedure B from the 2-nitrocinnamaldehyde (1.62 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.99 – 7.91 (m, 1H, C**H**$_{ar}$), 7.67 (m, 1H, C**H**$_{ar}$), 7.58 (m, 1H, C**H**$_{ar}$), 7.55 – 7.30 (m, 3H, 1 C**H**$_{ar}$ + 2 C**H**$_{sp2}$), 6.94 – 6.86 (m, 1H, C**H**$_{sp2}$), 6.66 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, C**H**$_{sp2}$), 3.72 (s, 3H, NOC**H**$_3$), 3.26 (s, 3H, NC**H**$_3$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 166.4 (**C**O), 147.8 (**C**$_{IV}NO_2$), 142.1 (**C**H$_{ar}$), 133.6 (**C**H$_{ar}$), 133.0 (**C**H$_{ar}$), 131.7 (**C**$_{IV,ar}$), 131.5 (**C**H$_{ar}$), 128.8 (**C**H$_{sp2}$), 128.1 (**C**H$_{sp2}$), 124.7 (**C**H$_{sp2}$), 121.5 (**C**H$_{sp2}$), 61.8 (O**C**H$_3$), 32.3 (N**C**H$_3$) ppm;

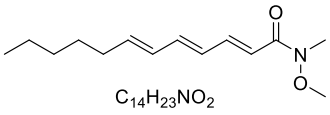
IR (cm^{-1}): 2937.3, 1649.2, 1519.36, 1343.1, 997.3;

MS (ESI+): m/z 263.10 (100, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{13}H_{15}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 263.1032 found 263.1033 (0.4 ppm);

R_f : 0.28 (Et_2O, UV).

(2*E*,4*E*,6*E*)-*N*-Methoxy-*N*-methyldodeca-2,4,6-trienamide (69)



The title compound (1.79 g, 75%) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a colorless oil following the general procedure B from (2*E*,4*E*)-decadienal (1.75 mL).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35 (dd, *J* = 15.0, 11.3 Hz, 1H, C**H**$_{sp2}$), 6.53 (dd, *J* = 14.9, 10.7 Hz, 1H, C**H**$_{sp2}$), 6.43 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, C**H**$_{sp2}$), 6.27 (dd, *J* = 14.9, 11.3 Hz, 1H, C**H**$_{sp2}$), 6.13 (dd, *J* = 15.1, 10.7 Hz, 1H, C**H**$_{sp2}$), 5.96 – 5.86 (m, 1H, C**H**$_{sp2}$), 3.70 (s, 3H, OC**H**$_3$), 3.25 (s, 3H, NC**H**$_3$), 2.13 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, C**H**$_2$CH=CH), 1.41 (dt, *J* = 14.2, 7.2 Hz, 2H, C**H**$_2$CH$_2$CH=CH), 1.37 – 1.24 (m, 4H, CH_3C**H**$_2$C**H**$_2$), 0.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, C**H**$_3$CH$_2$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 167.3 (**C**O), 143.6 (**C**H$_{sp2}$), 140.6 (**C**H$_{sp2}$), 140.0 (**C**H$_{sp2}$), 129.9 (**C**H$_{sp2}$), 128.3 (**C**H$_{sp2}$), 117.7 (**C**H$_{sp2}$), 61.7 (O**C**H$_3$), 32.9 (**C**H$_2$CH=CH), 32.4 (N**C**H$_3$), 31.3 (**C**H$_2$), 28.7 (**C**H$_2$), 22.4 (**C**H$_2$), 14.0 (**C**H$_3$) ppm;

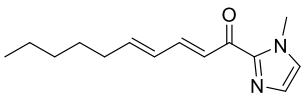
IR (cm^{-1}): 2957.3, 2931.9, 1859.7, 1658.7, 1380.8, 1000.8;

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{14}H_{24}NO_2$ $[M+H]^+$: 238.1807 found 238.1806 (0.4 ppm);

R_f : 0.25 (pentane/Et_2O 40:60, UV).

b. Preparation of substrates – second step

(2*E*,4*E*)-1-(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)deca-2,4-dien-1-one (70)



$C_{14}H_{20}N_2O$
232,32

The title compound (1.18 g, 78%) was isolated by column chromatography (eluent: toluene/Et_2O 90:10) as a yellow oil following the general procedure C from **64** (1.52 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.52 – 7.33 (m, 2H, C**H**$_{sp2}$), 7.16 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.03 (s, J = 5.1 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 6.40 – 6.19 (m, 2H, C**H**$_{sp2}$), 4.05 (s, 3H, NC**H**$_3$), 2.20 (dd, J = 14.1, 7.1 Hz, 2H, C**H**$_2$CH=CH), 1.50 – 1.39 (m, 2H, C**H**$_2$), 1.35 – 1.26 (m, 4H, C**H**$_2$), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3H, C**H**$_3$CH$_2$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 181.0 (**C**O), 146.4 (**C**H$_{sp2}$), 144.0 (**C**H$_{sp2}$), 144.0 (**C**$_{IV,imid}$), 129.3 (**C**H$_{sp2}$), 129.0 (**C**H$_{imid}$), 126.9 (**C**H$_{imid}$), 124.4 (**C**H$_{sp2}$), 36.2 (N**C**H$_3$), 33.1 (**C**H$_2$), 31.3 (**C**H$_2$), 28.3 (**C**H$_2$), 22.4 (**C**H$_2$), 14.0 (**C**H$_3$(CH$_2$)$_4$) ppm;

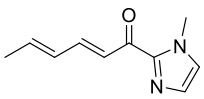
IR (cm^{-1}): 2955.9, 2926.6, 2856.5, 1657.2, 1624.6, 1588.3, 1403.7;

MS (ESI+): m/z 233.17 (100, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{14}H_{21}N_2O$ $[M+H]^+$: 233.1654 found 233.1654 (0 ppm);

R_f : 0.48 (pentane/Et_2O 40:60, UV).

(2*E*,4*E*)-1-(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)deca-2,4-dien-1-one (71)



$C_{10}H_{12}N_2O$
176,22

The title compound (772 mg, 76%) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 60:40) as a yellow oil following the general procedure D from **65** (815 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48 – 7.32 (m, 2H, C**H**$_{sp2}$), 7.16 (d, J = 0.9 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.03 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 6.39 – 6.30 (m, 1H, C**H**$_{sp2}$), 6.30 – 6.20 (m, 1H, C**H**$_{sp2}$), 4.05 (s, 3H, NC**H**$_3$), 1.89 (d, J = 5.7 Hz, 3H, C**H**$_3$CH) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 181.0 (**C**O), 143.9 (**C**$_{IV,imid}$), 143.8 (**C**H$_{sp2}$), 140.9 (**C**H$_{sp2}$), 130.7 (**C**H$_{sp2}$), 129.0 (**C**H$_{imid}$), 126.9 (**C**H$_{sp2}$), 124.1 (C**H**$_{imid}$), 36.2 (N**C**H$_3$), 18.8 (**C**H$_3$CH) ppm;

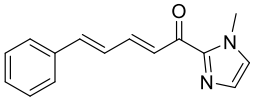
IR (cm^{-1}): 3098.1, 1657.0, 1627.7, 1593.3, 1408.1, 1019.9, 999.1;

MS (ESI+): m/z 177.10 (100, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{10}H_{13}N_2O$ $[M+H]^+$: 177.1028 found 177.1029 (0.6 ppm);

R_f : 0.38 (pentane/Et_2O 40:60, UV).

(2*E*,4*E*)-1-(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-5-phenylpenta-2,4-dien-1-one (72)



$C_{15}H_{14}N_2O$
238,28

The title compound (2.01 g, 89%) was isolated by column chromatography (eluent: toluene/Et_2O 90:10) as a yellow oil following the general procedure D from **66** (1.93 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60 (dd, J = 9.2, 5.5 Hz, 2H, C**H**$_{sp2}$), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 2H, C**H**$_{sp2}$), 7.42 – 7.28 (m, 3H, C**H**$_{sp2}$), 7.19 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.10 – 6.97 (m, 3H, C**H**$_{sp2}$), 4.08 (s, 3H, NC**H**$_3$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 180.6 (**C**O), 144.0 (**C**$_{IV,imid}$), 143.3 (**C**H$_{sp2}$), 141.6 (**C**H$_{sp2}$), 136.2 (**C**$_{IV,Ar}$), 129.2 (**C**H$_{imid}$), 129.1 (**C**H$_{sp2}$), 128.8 (2C, **C**H$_{sp2}$), 127.2 (2C, **C**H$_{sp2}$), 127.2 (**C**H$_{sp2}$), 127.0 (**C**H$_{imid}$), 126.5 (**C**H$_{sp2}$), 36.2 (N**C**H$_3$) ppm;

IR (cm^{-1}): 3025.6, 1650.4, 1579.4, 1402.5, 1286.5, 1016.0, 998.8;

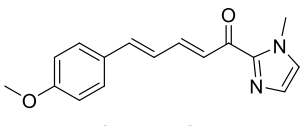
MS (ESI+): m/z 239.12 (100, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{15}H_{15}N_2O$ $[M+H]^+$: 239.1184 found 239.1185 (0.4 ppm);

mp: 125-127 °C;

R_f: 0.31 (toluene/Et_2O 90:10, UV).

(2*E*,4*E*)-5-(4-Methoxyphenyl)-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)penta-2,4-dien-1-one (73)



$C_{16}H_{16}N_2O_2$
268,31

The title compound (471 mg, 37%) was isolated by column chromatography (eluent: toluene/Et_2O 85:15) as a yellow solid following the general procedure D from **67** (1.08 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.66 – 7.51 (m, 2H, C**H**$_{sp2}$), 7.48 – 7.39 (m, 2H, C**H**$_{sp2}$), 7.18 (d, J = 0.9 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.04 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.01 – 6.87 (m, 4H, C**H**$_{sp2}$), 4.07 (s, 3H, NC**H**$_3$), 3.83 (s, 3H, OC**H**$_3$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 180.7 (**C**O), 160.5 (**C**$_{IV,OMe}$), 144.1 (**C**$_{IV,imid}$), 143.9 (**C**H$_{sp2}$), 141.5 (**C**H$_{sp2}$), 129.1 (**C**H$_{imid}$), 129.1 (**C**$_{IV,ar}$), 128.8 (2C, **C**H$_{ar}$), 126.9 (**C**H$_{imid}$), 125.4 (**C**H$_{sp2}$), 125.1 (**C**H$_{sp2}$), 114.3 (2C, **C**H$_{ar}$), 55.3 (O**C**H$_3$), 36.3 (N**C**H$_3$) ppm;

IR (cm^{-1}): 3099.7, 1651.8, 1571.3, 1411.3, 1260.9, 1022.6;

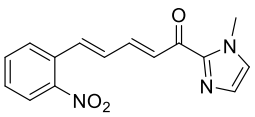
MS (ESI+): m/z 269.13 (100, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{16}H_{17}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 269.1290 found 269.1290 (0 ppm);

mp: 136-138 °C;

R_f: 0.18 (toluene/Et_2O 90:10, UV)

(2*E*,4*E*)-1-(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-5-(2-nitrophenyl)penta-2,4-dien-1-one (74)



$C_{15}H_{13}N_3O_3$
283,28

The title compound (327 mg, 16%) was isolated by column chromatography (eluent: chloroform/Et_2O 20:80) as a yellow solid following the general procedure D from **68** (1.84 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.98 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H, C**H**$_{sp2}$), 7.70 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H, C**H**$_{sp2}$), 7.68 – 7.57 (m, 3H, C**H**$_{sp2}$), 7.53 – 7.42 (m, 2H, C**H**$_{sp2}$), 7.20 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.07 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 6.99 (dd, *J* = 15.4, 10.0 Hz, 1H, C**H**$_{sp2}$), 4.08 (s, 3H, NC**H**$_3$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 180.3 (**C**O), 144.1 (**C**$_{IV,imid}$), 143.4 (**C**$_{nitro}$), 142.1 (**C**H$_{sp2}$), 135.4 (**C**H$_{sp2}$), 133.2 (**C**H$_{sp2}$), 131.9 (**C**H$_{sp2}$), 131.8 (**C**$_{IV,Ar}$), 129.4 (**C**H$_{sp2}$), 129.1 (**C**H$_{imid}$), 128.7 (**C**H$_{sp2}$), 128.3 (**C**H$_{sp2}$), 127.3 (**C**H$_{imid}$), 124.9 (**C**H$_{sp2}$), 36.3 (N**C**H$_3$) ppm;

IR (cm^{-1}): 1651.7, 1587.5, 1516.2, 1405.1, 1345.7, 1018.3;

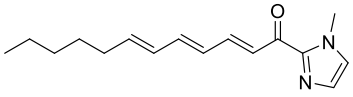
MS (ESI+): m/z 284.10 (100, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{15}H_{14}N_3O_3$ $[M+H]^+$: 284.1035 found 284.1035 (0.4 ppm);

mp: 86-88 °C;

R_f : 0.18 (chloroform/Et_2O 20:80, UV).

(2*E*,4*E*,6*E*)-1-(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)dodeca-2,4,6-trien-1-one (75)



$C_{16}H_{22}N_2O$
258,36

The title compound (167.1 mg, 9%) was isolated by recrystallization (DCM/pentane) as a brown solid following the general procedure D from **69** (1.73 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.54 – 7.40 (m, 2H, 2 C**H**$_{sp2}$), 7.17 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.04 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 6.65 (dd, *J* = 14.8, 10.7 Hz, 1H, C**H**$_{sp2}$), 6.37 (ddd, *J* = 14.9, 6.9, 3.6 Hz, 1H, C**H**$_{sp2}$), 6.20 (dd, *J* = 15.1, 10.7 Hz, 1H, C**H**$_{sp2}$), 6.04 – 5.93 (m, 1H, C**H**$_{sp2}$), 4.06 (s, 3H, NC**H**$_3$), 2.15 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, C**H**$_2$CH=CH), 1.48 – 1.36 (m, 2H, C**H**$_2$)), 1.37 – 1.23 (m, 4H, C**H**$_2$), 0.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, C**H**$_3$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 180.6 (**C**O), 144.1 (**C**$_{IV,imid}$), 143.7 (**C**H$_{sp2}$), 142.7 (**C**H$_{sp2}$), 141.2 (**C**H$_{sp2}$), 130.1 (**C**H$_{sp2}$), 129.0 (**C**H$_{sp2}$), 128.8 (**C**H$_{sp2}$), 126.9 (**C**H$_{imid}$), 125.2 (**C**H$_{imid}$), 36.2 (N**C**H$_3$), 33.0 (**C**H$_2$), 31.4 (**C**H$_2$), 28.6 (**C**H$_2$), 22.4 (**C**H$_2$), 14.0 (**C**H$_3$) ppm;

IR (cm^{-1}): 2951.4, 2924.2, 1738.3, 1573.5, 1407.0, 1000.0;

MS (ESI+): m/z 259.18 (100, $[M+H]^+$);

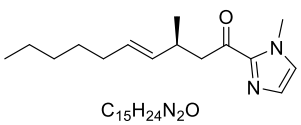
HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{16}H_{23}N_2O$ $[M+H]^+$: 259.1810 found 259.1812 (0.8 ppm);

mp: 72-73 °C;

R_f : 0.35 (toluene/Et_2O 90:10, UV).

c. Conjugate addition products

(*S*,*E*)-3-Methyl-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)dec-4-en-1-one (76a)



$C_{15}H_{24}N_2O$
248,3700

Reaction was run for 2 hours. The title compound (67.6 g, 54%, 95% ee, 96/4 1,4/1,6 mixture) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 60:40) as an yellow oil following the general procedure E1 from **70** (116 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.12 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.00 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 5.46 – 5.32 (m, 2H, C**H**=C**H**), 3.98 (s, 3H, NC**H**$_3$), 3.15 (dd, *J* = 15.5, 7.4 Hz, 1H, C**H**CH'CO), 3.02 (dd, *J* = 15.5, 7.0 Hz, 1H, CHC**H**'CO), 2.86 – 2.76 (m, 1H, CH_3C**H**), 1.96 – 1.88 (m, 2H, C**H**$_2$), 1.32 – 1.15 (m, 6H, C**H**$_2$), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, C**H**$_3$CH), 0.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, C**H**$_3$$CH_2$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 192.4 (**C**O), 143.4 (**C**$_{IV,imid}$), 134.5 (**C**H$_{sp2}$), 129.1 (**C**H$_{sp2}$), 128.8 (**C**H$_{imid}$), 126.7 (**C**H$_{imid}$), 46.0 (**C**H_2CO), 36.1 (N**C**H_3), 33.1 (CH_3**C**H), 32.4 (**C**H_2), 31.2 (**C**H_2), 29.1 (**C**H_2), 22.5 (**C**H_2), 20.7 (**C**H_3CH), 14.0 (**C**$H_3$$CH_2$) ppm;

IR (cm^{-1}): 2957.1, 2924.8, 2855.5, 1672.7, 1405.2;

MS (ESI+): m/z 249.20 (100, $[M+H]^+$);

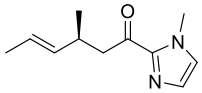
HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{15}H_{25}N_2O$ $[M+H]^+$: 249.1967 found 249.1967 (0 ppm);

chiral **HPLC** (Chiralcel OJ-H column, *n*-hexane/*i*-PrOH 99.5:0.5, 1.0 mL/min): major 13.9 min, minor 17.6 min;

$[\alpha]_D^{20}$ (*c* 1.1 M, $CHCl_3$): −7.5;

R_f : 0.47 (pentane/Et_2O 40:60, $KMnO_4$).

(*S*,*E*)-3-Methyl-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)hex-4-en-1-one (77a)



$C_{11}H_{16}N_2O$
192,26

Reaction was run for 2 hours. The title compound (48.8 mg, 51%, 88% ee, >95:5 1,4/1,6 mixture) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a yellow oil following the general procedure E1 from **71** (88.1 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.13 (d, J = 0.9 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.01 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 5.49 – 5.37 (m, 2H, C**H**=C**H**), 3.99 (s, 3H, NC**H**$_3$), 3.15 (dd, J = 15.7, 7.4 Hz, 1H, C**H**CH'CO), 3.03 (dd, J = 15.7, 6.9 Hz, 1H, CHC**H'**CO), 2.89 – 2.77 (m, 1H, C**H**(CH_3)CH_2CO), 1.62 – 1.57 (m, 3H, C**H**$_3$CH=CH), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 3H, C**H**$_3$CH) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 192.4 (**C**O), 143.3 (**C**$_{IV,imid}$), 135.8 (**C**H$_{sp2}$), 128.8 (**C**H$_{imid}$), 126.8 (**C**H$_{imid}$), 123.4 (**C**H$_{sp2}$), 46.0 (**C**H_2CO), 36.2 (N**C**H_3), 32.9 (**C**HCH_3), 20.6 (**C**H_3CH), 17.9 (C**H**$_3$CH=CH) ppm;

IR (cm^{-1}): 2960.4, 1671.1, 1404.5, 966.5;

MS (ESI+): m/z 193.13 (100, $[M+H]^+$);

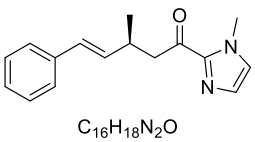
HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{11}H_{17}N_2O$ $[M+H]^+$: 193.1341 found 193.1343 (1.0 ppm);

chiral **HPLC** (Chiralcel OJ-H column, *n*-hexane/*i*-PrOH 99.5:0.5, 1.0 mL/min): major 18.7 min, minor 23.1 min;

$[\alpha]_D^{21}$ (*c* 1.0 M, $CHCl_3$): +5.2;

R_f : 0.38 (pentane/Et_2O 40:60, $KMnO_4$).

(*S*,*E*)-3-Methyl-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-5-phenylpent-4-en-1-one (78a)



$C_{16}H_{18}N_2O$
254,33

Reaction was run for 24 hours. The title compound (75.2 mg, 59%, 86% ee, 95:5 1,4/1,6 mixture) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a yellow oil following the general procedure E2 from **72** (119 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37 – 7.27 (m, 4H, C**H**$_{ortho+meta}$), 7.24 – 7.18 (m, 1H, C**H**$_{para}$), 7.17 (d, J = 0.9 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.04 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 6.43 (d, J = 15.9 Hz, 1H, PhC**H**=CH), 6.24 (dd, J = 15.9, 7.4 Hz, 1H, PhCH=C**H**), 4.01 (s, 3H, NC**H**$_3$), 3.34 (dd, J = 15.6, 7.3 Hz, 1H, C**H**CH'CO), 3.18 (dd, J = 15.6, 6.8 Hz, 1H, CHC**H'**CO), 3.10 (dt, J = 13.5, 6.6 Hz, 1H, C**H**CH_3), 1.22 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CHC**H**$_3$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 191.9 (**C**O), 143.3 (**C**$_{IV,imid}$), 137.6 (**C**$_{IV,Ph}$), 135.0 (**C**H$_{sp2}$), 128.9 (**C**H$_{sp2}$), 128.4 (**C**H$_{sp2}$), 128.4 (2C, **C**H$_{ortho}$), 126.9 (**C**H$_{sp2}$), 126.9 (**C**H$_{sp2}$), 126.1 (2C, **C**H$_{meta}$), 45.7 (**C**H_2CO), 36.2 (N**C**H_3), 33.4 (**C**HCH_3), 20.5 (**C**H_3CH) ppm;

IR (cm^{-1}): 2961.1, 1673.5, 1455.8, 1406.8;

MS (ESI+): m/z 255.15 (100, $[M+H]^+$);

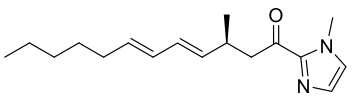
HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{16}H_{19}N_2O$ $[M+H]^+$: 255.1497 found 255.1498 (0.4 ppm);

chiral **HPLC** (Chiralcel OJ-H column, *n*-hexane/*i*-PrOH 80:20, 1.0 mL/min): major 9.8 min, minor 11.4 min;

$[\alpha]_D^{21}$ (*c* 1.2 M, $CHCl_3$): +43.1;

R_f : 0.25 (pentane/Et_2O 40:60, $KMnO_4$).

(*S*,4*E*,6*E*)-3-Methyl-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)dodeca-4,6-dien-1-one (79a)



$C_{17}H_{26}N_2O$
274,41

Reaction was run for 24 hours. The title compound (80.1 mg, 58%, 91% ee, 96:4:0 1,4/1,6/1,8 mixture) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 20:80) as an orange oil following the general procedure E1 from **75** (129 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.13 (d, J = 0.9 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.01 (d, J = 0.5 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 6.06 – 5.90 (m, 2H, C**H**$_{sp2}$), 5.61 – 5.50 (m, 2H, C**H**$_{sp2}$), 3.98 (s, 3H, NC**H**$_3$), 3.17 (dd, J = 15.9, 7.4 Hz, 1H, C**H**CH'CO), 3.08 (dd, J = 15.9, 6.9 Hz, 1H, CHC**H'**CO), 2.97 – 2.84 (m, 1H, C**H**CH_3), 2.02 (q, J = 7.0 Hz, 2H, $CH_3(CH_2)_3C$**H**$_2$), 1.40 – 1.21 (m, 6H, $CH_3(C$**H**$_2)_3CH_2$), 1.08 (t, J = 6.0 Hz, 3H, CHC**H**$_3$), 0.87 (t, J = 6.9 Hz, 3H, C**H**$_3(CH_2)_3CH_2$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 192.1 (**C**O), 143.3 (**C**$_{IV,imid}$), 136.1 (**C**H$_{sp2}$), 133.3 (**C**H$_{sp2}$), 130.1 (**C**H$_{sp2}$), 129.0 (**C**H$_{sp2}$), 128.9 (**C**H$_{imid}$), 126.8 (**C**H$_{imid}$), 45.8 (**C**H_2CO), 36.1 (N**C**H_3), 32.9 (**C**HCH_3), 32.5 (**C**H_2), 31.4 (**C**H_2), 29.0 (**C**H_2), 22.5 (**C**H_2), 20.5 (**C**H_3CH), 14.0 (**C**H_3CH_2) ppm;

IR (cm^{-1}): 2925.7, 2957.3, 2855.0, 1673.5, 1047.4, 988.7;

MS (ESI+): m/z 275.21 (100, $[M+H]^+$);

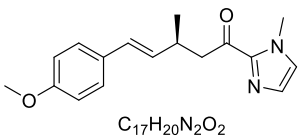
HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{15}H_{27}N_2O$ $[M+H]^+$: 275.2123 found 275.2123 (0 ppm);

chiral **HPLC** (Chiralcel OJ-H column, *n*-hexane/*i*-PrOH 98:2, 1.0 mL/min): major 10.0 min, minor 16.9 min;

$[\alpha]_D^{21}$ (*c* 1.1 M, $CHCl_3$): −14.3;

R_f : 0.25 (pentane/Et_2O 20:80, $KMnO_4$).

(*S*,*E*)-5-(4-Methoxyphenyl)-3-methyl-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)pent-4-en-1-one (80a)



$C_{17}H_{20}N_2O_2$
284,3590

Reaction was run for 24 hours. The title compound (79 mg, 59%, 87% ee, >98/2 1,4/1,6 mixture) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a yellow oil following the general procedure E2 from **73** (134.2 mg, with 1 mL of THF).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.26 – 7.21 (m, 2H, $(CH_3)OC\mathbf{H}_{ar}$), 7.14 (d, J = 0.9 Hz, 1H, $C\mathbf{H}_{imid}$), 7.01 (d, J = 0.5 Hz, 1H, $C\mathbf{H}_{imid}$), 6.83 – 6.79 (m, 2H, $(CH_3)OCHC\mathbf{H}_{ar}$), 6.33 (d, J = 15.9 Hz, 1H, ArC**H**=CH), 6.06 (dd, J = 15.9, 7.5 Hz, 1H, ArCH=C**H**), 3.97 (s, 3H, $NC\mathbf{H}_3$), 3.79 (s, 3H, $OC\mathbf{H}_3$), 3.29 (dd, J = 15.6, 7.4 Hz, 1H, C**H**CH'CO), 3.13 (dd, J = 15.6, 6.8 Hz, 1H, CHC**H'**CO), 3.09 – 2.98 (m, 1H, $C\mathbf{H}CH_3$), 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 3H, $C\mathbf{H}CH_3$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 192.0 (**C**O), 158.7 ($\mathbf{C}_{IV,Ph}$), 143.3 ($\mathbf{C}_{IV,imid}$), 132.8 ($C_{IV,Ph}\mathbf{C}H$), 130.3 ($CH_3O\mathbf{C}_{IV}$), 128.9 ($\mathbf{C}H_{imid}$), 127.7 ($C_{IV,Ph}CH=\mathbf{C}H$), 127.1 (2C, $CH_3OC_{IV}CH\mathbf{C}H$), 126.9 ($\mathbf{C}H_{imid}$), 113.8 (2C, $CH_3OC_{IV}\mathbf{C}H$), 55.2 ($O\mathbf{C}H_3$), 45.8 ($\mathbf{C}H_2CO$), 36.1 ($N\mathbf{C}H_3$), 33.4 ($\mathbf{C}HCH_3$), 20.6 ($\mathbf{C}H_3CH$) ppm;

IR (cm^{-1}): 2958.1, 1670.0, 1606.9, 1509.8, 1403.2, 1244.3, 1174.7;

MS (ESI+): m/z 285.16 (100, $[M+H]^+$);

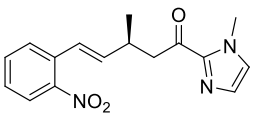
HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{17}H_{21}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 285.1603 found 285.1604 (0.4 ppm);

chiral **HPLC** (Chiralcel OJ-H column, *n*-hexane/*i*-PrOH 80:20, 1.0 mL/min): major 19.8 min, minor 21.4 min;

$[\alpha]_D^{21}$ (*c* 1.0 M, $CHCl_3$): +47.8;

R_f ; 0.19 (pentane/Et_2O 40:60, $KMnO_4$).

(*S*,*E*)-3-Methyl-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-5-(2-nitrophenyl)pent-4-en-1-one (81a)



$C_{16}H_{17}N_3O_3$
299,32

Reaction was run for 24 hours. The title compound (42.5 mg, 28%, 90% ee, 97:3 1,4/1,6 mixture) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 20:80) as an orange oil following the general procedure E2 from **74** (141.6 mg, with 2.5 mL of THF).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92 – 7.86 (m, 1H, C**H**$_{ar}$), 7.56 – 7.49 (m, 1H, C**H**$_{ar}$), 7.39 – 7.32 (m, 2H, C**H**$_{ar}$), 7.17 (d, J = 0.9 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.06 (d, J = 0.4 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 6.84 (dd, J = 15.7, 1.0 Hz, 1H, C_{IV}C**H**=CH), 6.22 (dd, J = 15.7, 7.4 Hz, 1H, C_{IV}CH=C**H**), 4.03 (s, 3H, NC**H**$_3$), 3.36 – 3.20 (m, 2H, C**H**$_2$CO), 3.21 – 3.12 (m, 1H, C**H**CH_3), 1.26 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CHC**H**$_3$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 191.5 (**C**O), 147.6 (**C**$_{IV,Ph}$), 143.2 (**C**$_{IV,imid}$), 140.5 (**C**H$_{sp2}$), 133.3 (O_2N**C**$_{IV}$), 132.8 (**C**H$_{sp2}$), 129.0 (**C**H$_{sp2}$), 128.7 (**C**H$_{imid}$), 127.5 (**C**H$_{sp2}$), 127.1 (**C**H$_{imid}$), 124.3 (**C**H$_{sp2}$), 124.0 (**C**H$_{sp2}$), 45.6 (**C**H_2CO), 36.2 (N**C**H_3), 33.9 (**C**HCH_3), 20.3 (**C**H_3CH) ppm;

IR (cm^{-1}): 2960.3, 2925.3, 1673.3, 1522.0, 1407.5, 1345.2;

MS (ESI+): m/z 300.13 (100, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{16}H_{18}N_3O_3$ $[M+H]^+$: 300.1348 found 300.1349 (0.3 ppm);

chiral **HPLC** (Chiralcel IA column, *n*-hexane/*i*-PrOH 90:10, 1.0 mL/min): major 23.9 min, minor 27.6 min;

$[\alpha]_D^{21}$ (*c* 0.7 M, $CHCl_3$): +21.8;

R_f : 0.25 (pentane/Et_2O 20:80, $KMnO_4$)

CHAPITRE 4 – De la transformation de la fonction acylimidazole à la synthèse de motifs polydéoxypropionates

1. Transformation de la fonction acylimidazole

a. Introduction

Un enjeu essentiel du projet réside en la possibilité de transformation de la fonction acylimidazole (Schéma 132). En effet, l'objectif était de l'utiliser comme une fonction masquée apportant une réactivité supplémentaire au substrat.[230]

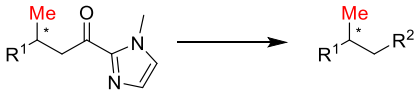


Schéma 132 : Transformation de la fonction acylimidazole

La transformation de la fonction acylimidazole devrait permettre d'appliquer la méthodologie précédemment développée à la synthèse totale de petites molécules puis au développement d'un processus itératif d'ACA.

b. Transformation en aldéhyde

La transformation de la fonction acylimidazole en aldéhyde a été évoquée initialement dans les travaux d'Ohta,[231] et reprise ensuite par Evans et Ohmiya.[150,158] Ils proposent de modifier la fonction acylimidazole après avoir transformé le fragment imidazole en méthylimidazolium, afin d'en faire un meilleur groupement partant.

Après réduction de la fonction carbonyle, l'imidazole est méthylé. La méthylation est effectuée avec de l'iodure de méthyle. La méthylation avec l'iodure de méthyle est *N*-sélective et aucune trace de produit *O*-méthylé n'est observée.

Une simple élimination en présence d'une base hydroxylée conduit alors à l'aldéhyde (Schéma 133).[231]

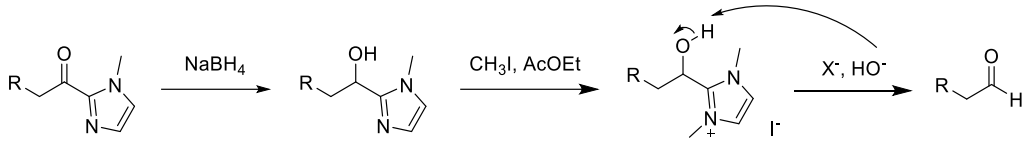


Schéma 133 : Transformation en aldéhyde

La réaction de transformation de l'acylimidazole en aldéhyde est décrite en présence d'un acide ε-aminé, l'ε-aminoacide caproïque (ou 6-aminoacide hexanoïque, 6-Ahx, Schéma 134). En effet, l'élimination en présence d'une base conduit à la formation d'un aldéhyde. Cet aldéhyde peut réagir sur lui-même pour former des produits d'aldolisation croisée. En piégeant l'aldéhyde sous forme d'une imine moins réactive, cet additif permet de limiter les réactions d'aldolisation parasites. En fin de réaction, une hydrolyse acide permet de régénérer l'aldéhyde.

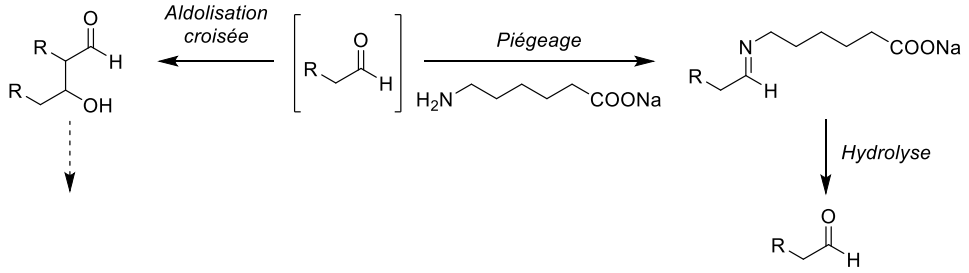
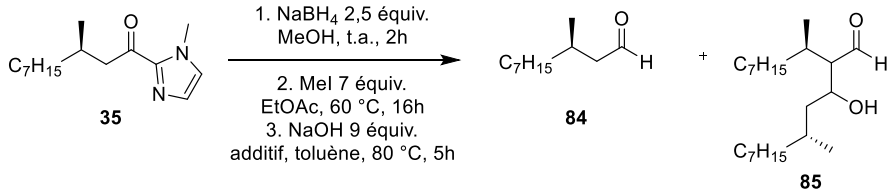


Schéma 134 : Tactique de protection *in situ* de l'aldéhyde proposée par Ohta

Un processus similaire a donc été appliqué à nos produits d'addition conjuguée. Il a été fait le choix de remplacer l'ε-aminoacide caproïque par de la glycine, possédant les mêmes fonctionnalités. C'est par ailleurs un acide aminé naturel et bon marché. L'expérience a été menée en présence et en l'absence de glycine (Tableau 18).



Entrée	*Additif*	*Ratio* **84/85**	*Rendement isolé (***85***)*
1	Glycine (5 équiv.)	>99:1	85%
2	-	92:8	52%

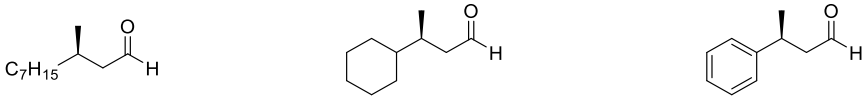
Tableau 18 : Transformation en aldéhyde avec ou sans glycine

En présence de glycine, l'aldéhyde est formé avec un très bon rendement isolé de 85% et une très bonne pureté du produit brut (> 95% par RMN ^{1}H). Dans la réaction-contrôle, en l'absence de glycine, une

faible quantité de produit d'aldolisation est observée. Une forte baisse du rendement isolé est observée, liée à la difficulté de séparation des deux composés.

Bien que nécessitant trois étapes, ce procédé séquentiel permet cependant de générer l'aldéhyde après une seule purification finale par chromatographie sur colonne.

D'autres aldéhydes ont été préparés par cette méthode. Les dérivés **86** et **87** ont été isolés avec des rendements de 37 et 42%. Ces faibles rendements sont dus à la forte volatilité de ces composés (Figure 32).



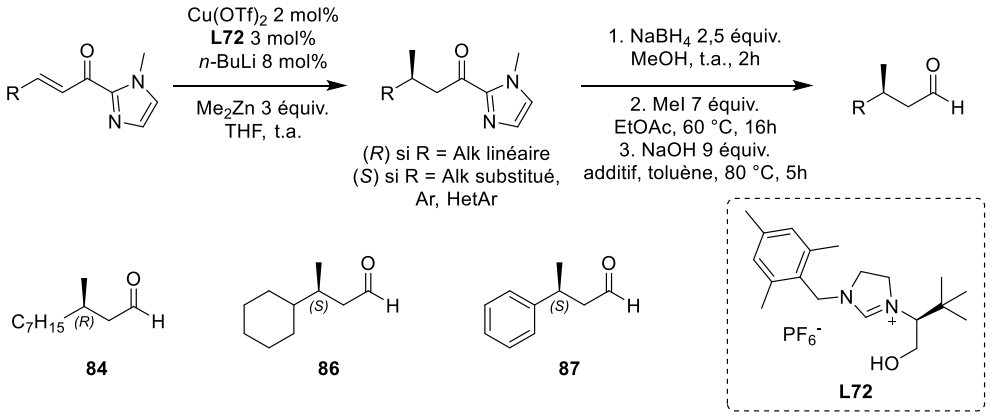
84, 85% **86**, 37% **87**, 42%

Figure 32 : Aldéhydes préparés

La synthèse de ces trois produits nous a :

- D'une part permis de prouver la transformabilité de la fonction acylimidazole en une fonction intéressante d'un point de vue synthétique ;
- Mais également permis de déterminer la stéréochimie des produits d'addition conjuguée.

En comparant les pouvoirs rotatoires des composés synthétisés avec ceux décrits dans la littérature, la stéréochimie des composés obtenus a pu être attribuée.[139,232,233] Par corrélation, la stéréochimie de tous les composés d'addition conjuguée avec le ligand **L72** a été ainsi déterminée (Tableau 19).



Composé	*Solvant*	*Pouvoir rotatoire obtenu*	*Pouvoir rotatoire décrit*
84	$CHCl_3$	$[\alpha]_D^{21}$ (c 0,7, 83% ee) = +2,3	$[\alpha]_D^{20}$ (c 1,2, 81% ee) = +3,5
86	EtOH	$[\alpha]_D^{21}$ (c 0,36, 91% ee) = +2,3	$[\alpha]_D^{22}$ (c 1,03, 91% ee) = +6,2
87	$CHCl_3$	$[\alpha]_D^{21}$ (c 0,4, 91% ee) = +17,5	$[\alpha]_D^{20}$ (c 0,25, 72% ee) = +18,4

Tableau 19 : Comparaison des pouvoirs rotatoires

c. Transformation en amine

A partir du processus de transformation en aldéhyde, une voie de synthèse pour obtenir des amines a été envisagée. En effet, le processus permet d'obtenir une imine intermédiaire. Celle-ci pourrait être réduite en amine. En place de la glycine, la benzylamine a été utilisée pour former l'imine intermédiaire (Schéma 135).

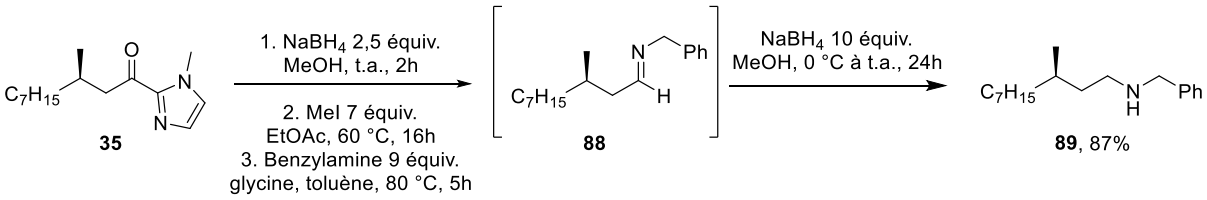


Schéma 135 : Transformation en amine

L'imine intermédiaire **88** est obtenue comme précédemment. Au lieu de réaliser une hydrolyse acide finale, les phases organiques et aqueuses sont séparées, la phase organique est lavée avec de la saumure, séchée avec du sulfate de magnésium et concentrée sous vide. Le résidu obtenu est aussitôt engagé dans une étape de réduction en présence de borohydrure de sodium, conduisant à la formation de l'amine **89** avec 87% de rendement.

Cette stratégie conduit à la synthèse d'amines γ-méthylées, structures originales dont la préparation peut se révéler fastidieuse, comme dans le cas de (*S*)-RC-33, composé ayant montré une activité contre la neurodégénération (Figure 33).[234]

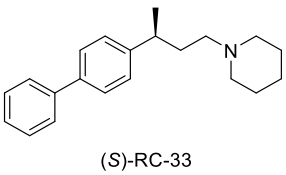


Figure 33 : Structure de (*S*)-RC-33

d. Transformation en ester et en amide de Weinreb

Il a également été étudié la possibilité de transformer la fonction acylimidazole en ester et en amide de Weinreb. Une réaction d'addition/élimination conduit aux deux fonctions, selon le nucléophile choisi, après transformation de l'imidazole en méthylimidazolium (Schéma 136).

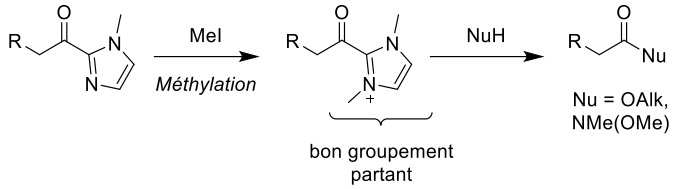


Schéma 136 : Transformation en ester et amide de Weinreb

La méthylation de l'imidazole a été réalisée avec le triflate de méthyle dans le dichlorométhane. C'est ce réactif de méthylation qui a été retenu au lieu de l'iodure de méthyle, d'après les observations faites par Evans.[235]

Après simple évaporation, le méthanol est ajouté pour obtenir l'ester méthylique **90** avec un très bon rendement de 84% (Schéma 137).

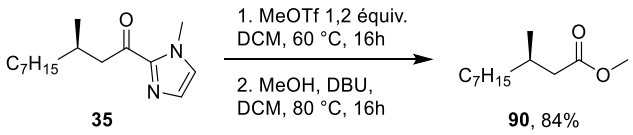


Schéma 137 : Transformation en ester méthylique

De manière similaire, l'amide de Weinreb correspondant a été préparé. Le même processus a été effectué en remplaçant le méthanol par l'hydrochlorure de *N*.*O*-diméthylhydroxylamine. L'amide de Weinreb **91** a été isolé avec un rendement non optimisé de 39% (Schéma 138).

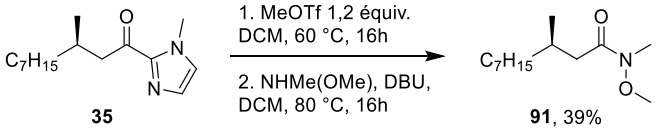


Schéma 138 : Transformation en amide de Weinreb

e. Transformation en cétone

La dernière transformation envisagée est une conversion de l'acylimidazole en méthylcétone.

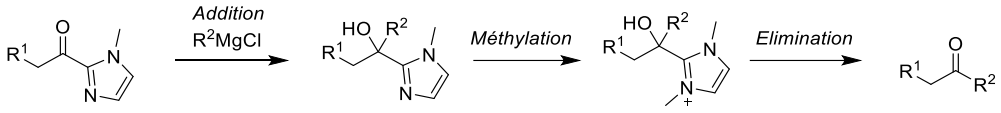


Schéma 139 : Transformation en cétone

Similairement à la transformation en aldéhyde, le processus consiste en l'addition d'un réactif de Grignard puis à la méthylation de l'imidazole pour générer un bon groupement partant. La cétone **92** est obtenue après élimination (Schéma 139).

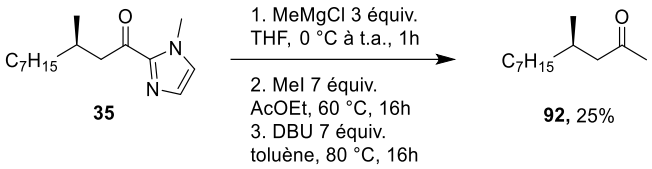


Schéma 140 : Transformation en méthylcétone

Le procédé a été appliqué dans le but d'obtenir une méthylcétone. Le réactif de Grignard utilisé pour cela est le chlorure de méthylmagnésium. Après méthylation et élimination, la méthylcétone est obtenue et isolée avec un faible rendement de 25% (Schéma 140). Cette réaction n'a pas été optimisée.

f. Conclusion

Il est donc possible d'accéder à différentes fonctions depuis un acylimidazole (Schéma 141). Toutes les transformations ont été réalisées à partir de conditions décrites dans la littérature et ont été appliquées sans optimisation.

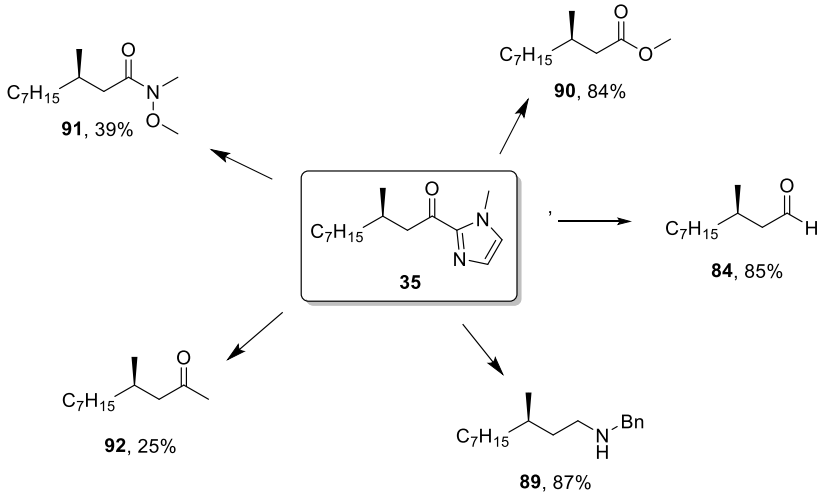


Schéma 141 : Transformations réalisées

La fonction acylimidazole est donc aisément transformable mais également source d'une très grande diversité permettant un large choix pour des applications potentielles en synthèse totale.

Plus particulièrement, nous allons illustrer les possibilités synthétiques de la transformation en aldéhyde et en cétone.

2. Applications synthétiques

a. Synthèse d'un composé odorant de la famille des ionones

Les ionones sont une famille des composés odorants très connus en parfumerie. Cette famille est composée de trois isomères, qui possèdent des propriétés olfactives différentes. Présents dans une multitude d'huiles essentielles, ils ont été synthétisés pour la première fois par Haarmann puis Merling.[236,237] Cette famille de composés, issus du citral, comprend de nombreux dérivés qui possèdent également des propriétés olfactives d'intérêt (Figure 34).

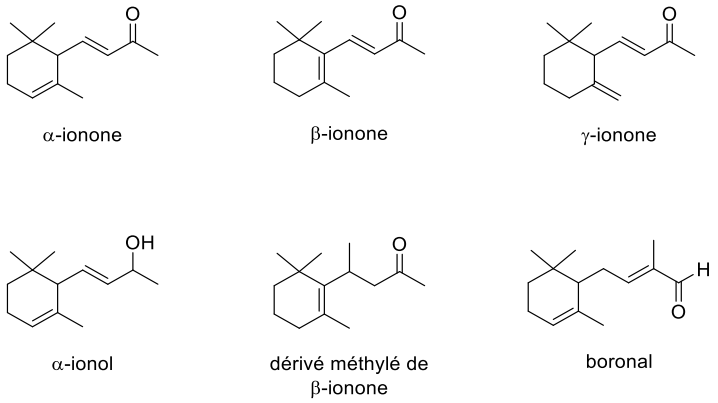


Figure 34 : Ionones et dérivés

Les différentes structures proposées nous ont conduits à imaginer un nouveau composé de cette famille en mettant en avant les possibilités de transformation de la fonction acylimidazole. L'objectif est de synthétiser la cible suivante (Figure 35).

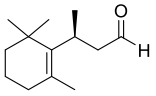


Figure 35 : Cible dérivée de la β-ionone

Pour cela, une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons a été effectuée à partir du cyclocitral commercial. Pour la première fois, la formation de l'isomère *Z* du produit a été observée, probablement dû au fort encombrement stérique de l'aldéhyde. Un mélange 77:23 d'isomère *E*/*Z* a été obtenu. Les

deux produits n'ayant pas pu être séparés, une réduction de l'amide de Weinreb en aldéhyde a été effectuée en présence d'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL-H) permettant de séparer les isomères *Z* et *E*. Ensuite, avec un procédé identique précédemment optimisé, le composé **94** a été obtenu. Il a conduit à l'acylimidazole α,β-insaturé **95** par oxydation. Le rendement global sur 4 étapes est de 14% (Schéma 142).

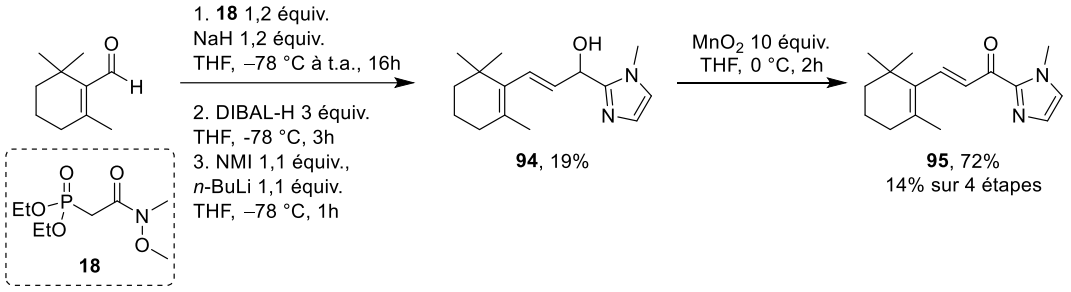


Schéma 142 : Préparation du produit d'ACA à partir du cyclocitral

A partir du substrat, l'ACA avec les conditions préalablement développées a permis d'obtenir **96** avec 83% de rendement et un excellent excès énantiomérique de 93%. La transformation de l'acylimidazole conduit à la formation de **97** avec 70% de rendement (Schéma 143). Le produit **97** est un aldéhyde qui possède une odeur fruitée et fleurie.

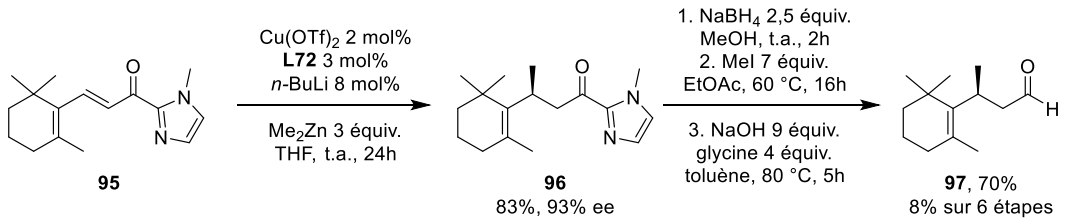


Schéma 143 : ACA et transformation en aldéhyde

b. Synthèse de la (+)-*ar*-turmérone

Une seconde cible a été envisagée : la (+)-*ar*-turmérone (ou (+)-aromatique turmérone). C'est l'un des nombreux produits naturels biologiquement actif issu de la plante *Curcuma longa*, connue et utilisée en Asie du Sud-Est en tant qu'aliment mais aussi en tant que médicament.[238] Cette plante est utilisée depuis des siècles dans la médecine chinoise.[239]

La structure de la molécule a été proposée pour la première fois par Rupe en 1936.[240] Mais il faut attendre 1964 pour que la stéréochimie exacte de la molécule soit attribuée, par isolement de produits de dégradation et caractérisation par leurs pouvoirs rotatoires.[241]

De nombreux isomères et dérivés de cette molécule ont ensuite été décrits et isolés. Les turmérones sont une petite sous-famille de composés parmi lesquelles l'*ar*-turmérone, la α-turmérone et la β-turmérone (Figure 36).

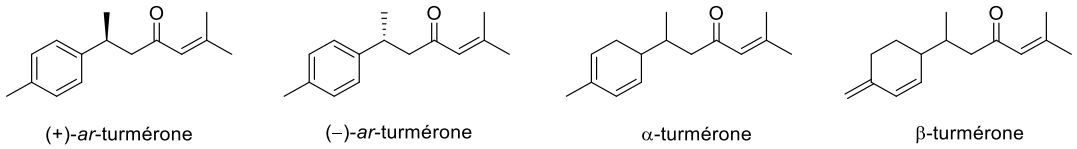


Figure 36 : Structure de composés de la famille des turmérones

Depuis une trentaine d'années, la (+)-*ar*-turmérone a montré une multitude d'actions pharmacologiques.[134,238,242–245]

Un grand nombre de voies de synthèse de l'*ar*-turmérone ont été décrites, mais le développement d'une stratégie énantiosélective est un challenge plus intéressant. Sept routes différentes ont été explorées à ce jour et la principale difficulté réside en le contrôle du seul centre stéréogène de la molécule.

On peut différencier les trois stratégies selon la déconnexion envisagée : le proton,[246,247] le méthyle[86,248] ou le fragment *para*-tolyle (Figure 37).[249–251]

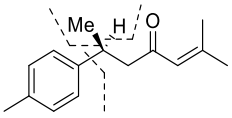


Figure 37 : Structure de la (+)-*ar*-turmérone et ses déconnexions possibles

La préparation de la (+)-*ar*-turmérone a donc été envisagée par une réaction d'ACA. Depuis le *para*-tolualdéhyde commercial, l'amine de Weinreb **98** et l'acylimidazole **99** ont été préparés comme précédemment décrit. La réaction d'ACA a ensuite été réalisée avec 4 mol% de cuivre, conformément aux observations faites (cf. Chapitre 2). Le produit d'addition conjuguée **100** a été obtenu avec un très bon rendement de 81% et un excellent excès énantiomérique de 91%. La fonction acylimidazole a ensuite été transformée en cétone après addition du Grignard adéquat, méthylation et élimination du noyau méthylimidazolium. La (+)-*ar*-turmérone **101** a été isolée avec un rendement de 61% sans érosion de l'excès énantiomérique. Le pouvoir rotatoire du produit obtenu est conforme au produit naturel décrit dans la littérature (Schéma 144).[247]

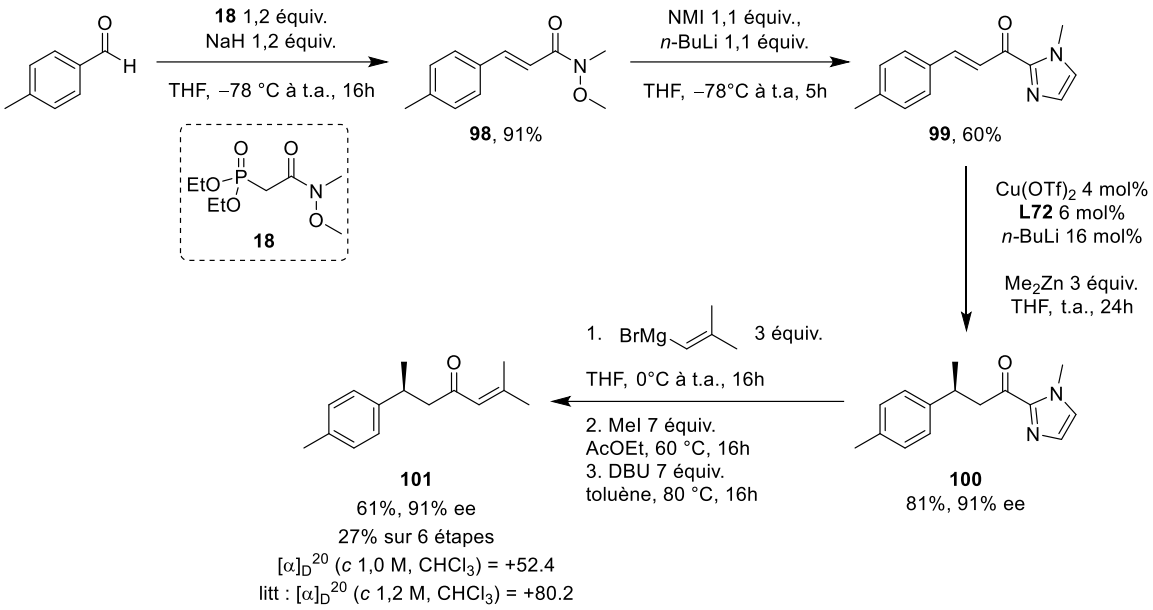


Schéma 144 : Préparation de la (+)-*ar*-turmérone

c. Conclusion

Ces exemples montrent l'intérêt des acylimidazoles grâce à leur conversion aisée en différentes fonctions. La méthodologie a été appliquée à la synthèse de deux cibles, l'une intéressante en parfumerie, l'autre pour l'industrie pharmaceutique. Elles ont été synthétisées avec succès avec d'excellents excès énantiomériques.

L'accès aisé aux aldéhydes ayant été démontré, nous nous sommes ensuite intéressés au développement d'un processus itératif, pour pouvoir idéalement accéder à des motifs polydéoxypropionates (Schéma 145).

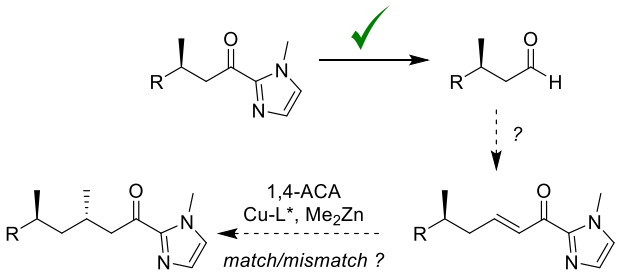


Schéma 145 : Projet de processus itératif d'ACA

3. Synthèse de motifs polydéoxypropionates

a. Introduction

Les motifs polydéoxypropionates sont présents dans de nombreux produits naturels, leur synthèse a été étudiée par plusieurs groupes de recherche.[24,25] Initialement, de nombreuses méthodes diastéréosélectives ont été envisagées telles que des additions conjuguées,[252–254] des substitutions allyliques[255] ou des alkylations d'énolates[256,257] sur des substrats portant des copules chirales.

Plus récemment, des réactions de carboalumination asymétrique catalysée au zirconium (ZACA, Schéma 146),[258,259] des réactions tandem de lithiation-borylation[260,261] et des hydrogénations asymétriques[262] ont ouvert l'accès à des motifs polydéoxypropionates de manière énantiosélective.

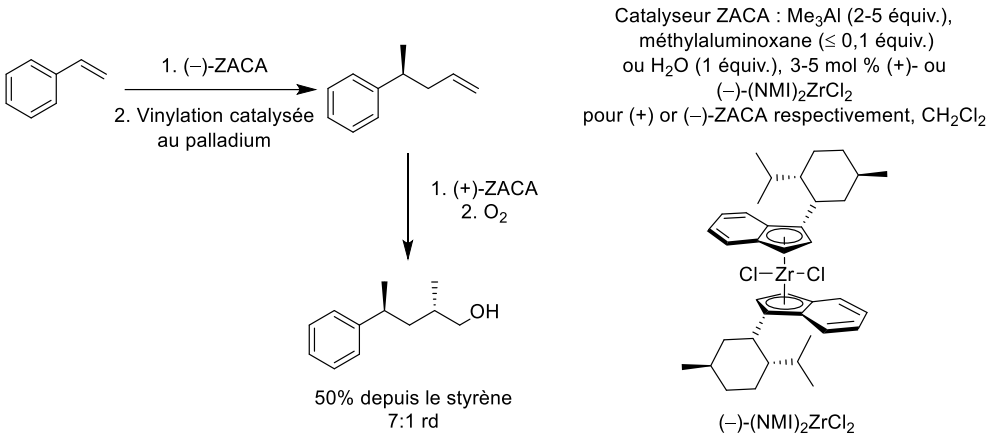


Schéma 146 : Réaction ZACA

La réaction d'addition conjuguée asymétrique est devenue une méthode de choix pour synthétiser des motifs polydéoxypropionates. La réaction d'addition 1,4 a été un point de départ pour synthétiser ces motifs (cf. Chapitre 2), mais la réaction d'addition 1,6 a permis la synthèse de motifs polydéoxypropionates via un processus d'additions séquentielles 1,6/1,4. Feringa s'est d'abord intéressé aux diénoates,[263] mais c'est en utilisant des thioesters α,β,γ,δ-insaturés qu'ils ont pu construire des motifs polydéoxypropionates (Schéma 147).[264]

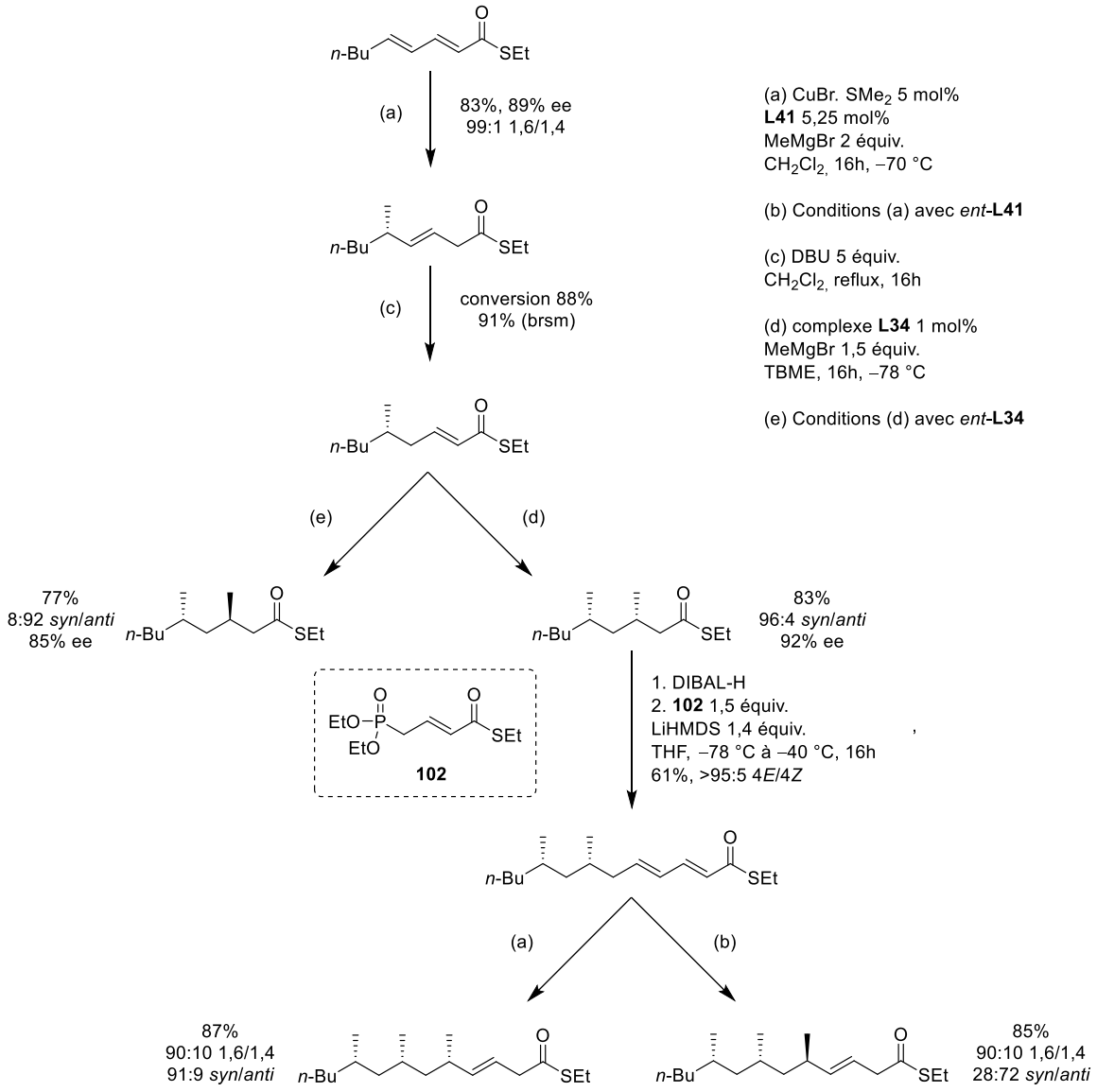


Schéma 147 : ACA séquentielles 1,6/1,4 décrites par Feringa

La stratégie consiste d'abord en une addition 1,6 régiosélective du bromure de méthylmagnésium catalysée par un complexe issu de la combinaison entre le bromure de cuivre (I) et le ligand chiral JosiPhos inversée **L41**. Elle est réalisée avec un très bon rendement, une excellente régiosélectivité et un très bon excès énantiomérique de 88%. Le produit d'addition 1,6 obtenu étant déconjugué, ils ont procédé à une étape de reconjugaison en utilisant une base, ici la DBU. L'étape de reconjugaison consiste à déplacer l'équilibre entre la forme déconjuguée et la forme conjuguée (cette dernière étant thermodynamiquement plus stable). La conversion est partielle (88%) : cette limitation étant généralement observée lors de l'étape de reconjugaison des processus séquentiels 1,6/1,4.[193] Le produit de cette réaction étant un nouveau thioester α,β-insaturé, ils ont pu accomplir une addition conjuguée asymétrique 1,4 catalysée cette fois par un complexe cuivre/JosiPhos **L34**, en utilisant le même nucléophile.

Pour aller vers un processus itératif, ils ont employé la même stratégie que celle développée pour les thioesters α,β-insaturés, consistant en une réduction de la fonction thioester en aldéhyde puis en homologation de type Horner-Wadsworth-Emmons. Un nouveau système α,β,γ,δ-insaturé est généré, ainsi il est possible de réitérer la séquence addition 1,6/reconjugaison/addition 1,4.

b. Stratégie envisagée

Afin de construire des motifs polydéoxypropionates avec nos substrats acylimidazoles α,β-insaturés, nous exploiterons les résultats obtenus précédemment : dans la mesure où notre méthodologie ne permet pas de réaliser des additions 1,6 avec des acylimidazoles α,β,γ,δ-insaturés (cf. Chapitre 3), nous nous concentrerons sur une méthodologie d'additions 1,4 itératives : à partir d'un produit issu d'une 1ère ACA, une réaction d'homologation sera envisagée pour obtenir un nouvel accepteur de Michael qui subira une 2nde ACA (Schéma 148).

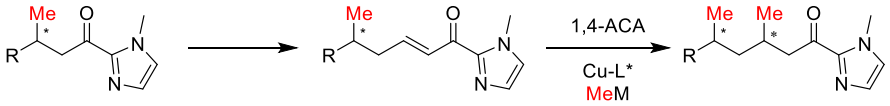


Schéma 148 : Stratégie envisagée

c. Preuve de concept

Le composé **84** a été utilisé comme point de départ. Il est issu de la transformation de la fonction acylimidazole de **35** en aldéhyde. Ce composé a été engagé dans une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons en utilisant des conditions similaires à celles employées pour la préparation des substrats (cf. Chapitre 2). L'acylimidazole α,β-insaturé **103** est obtenu avec un très bon rendement de 84% avec une excellente stéréochimie *E*/*Z*. Un contrôle par HPLC sur une phase stationnaire chirale a montré l'absence d'érosion de la pureté énantiomérique (Schéma 149).

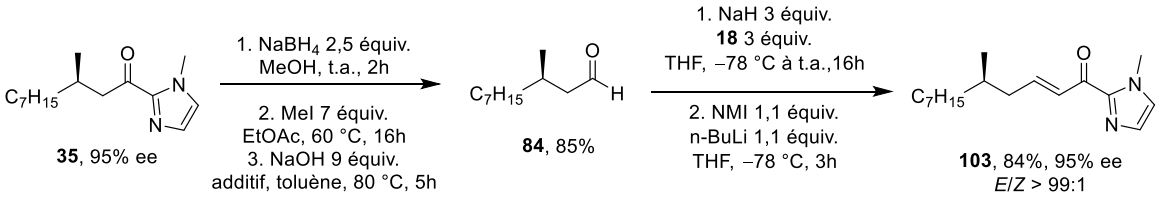


Schéma 149 : Génération d'un nouvel accepteur de Michael

Avec les conditions optimisées, la réaction d'ACA a été réalisée sur **103**. Elle a permis d'obtenir le composé **104** avec un très bon rendement de 69%. Un excellent ratio diastéréomérique 97:3 a été obtenu. Il a été déterminé par RMN ^{13}C, en se concentrant sur les signaux correspondant aux méthyles. La

stéréochimie du nouveau centre créé a été attribuée en accord avec les résultats obtenus précédemment et une configuration *syn* a été attribuée pour le système 1,3-diméthyle de **104** (Schéma 150).

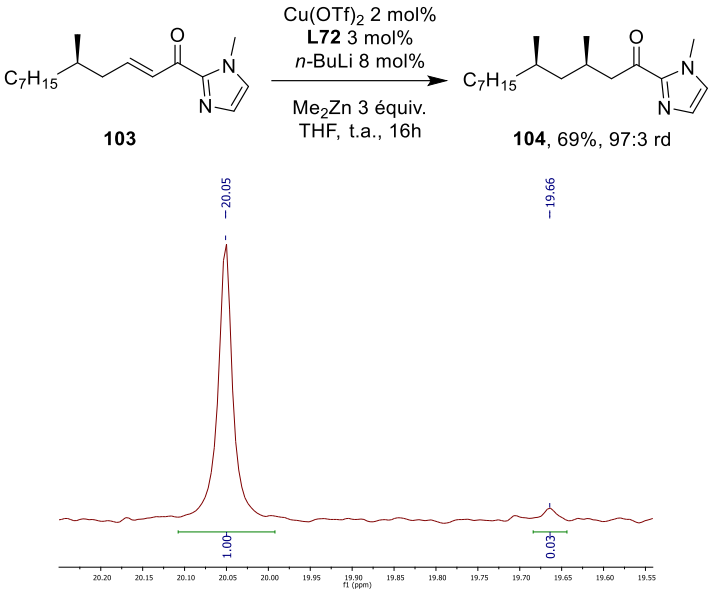


Schéma 150 : Seconde ACA et détermination de la diastéréosélectivité

Après avoir obtenu un premier fragment diméthyle 1,3, il semble intéressant d'étendre le processus à une chaîne plus longue et d'obtenir plus de diversité en préparant des motifs *syn* et *anti*.

d. Préparation de motifs diméthyles 1,3 *syn* et *anti*

Avant-propos : pour simplifier la numérotation des molécules, les règles suivantes ont été adoptées (Figure 38) :

- Toutes les molécules possédant le même squelette portent le même numéro de base ;
- Si la molécule possède un centre stéréogène défini, la stéréochimie est incluse dans le numéro en indiquant le numéro du carbone selon les règles de Cahn-Ingold-Prelog et le stéréodescripteur correspondant;[265]
- Si le centre est racémique, le numéro du centre n'est pas indiqué.

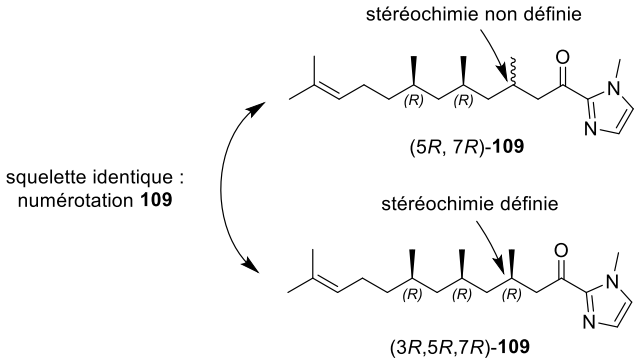


Figure 38 : Exemple de numérotation

Après avoir montré la faisabilité de la synthèse d'un motif *syn* par addition 1,4 itérative, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'un motif *anti,* qui a nécessité la synthèse du ligand *ent*-**L72** (Schéma 151). Ce ligand a été préparé de la même manière que précédemment (Chapitre 2, Schéma 109).

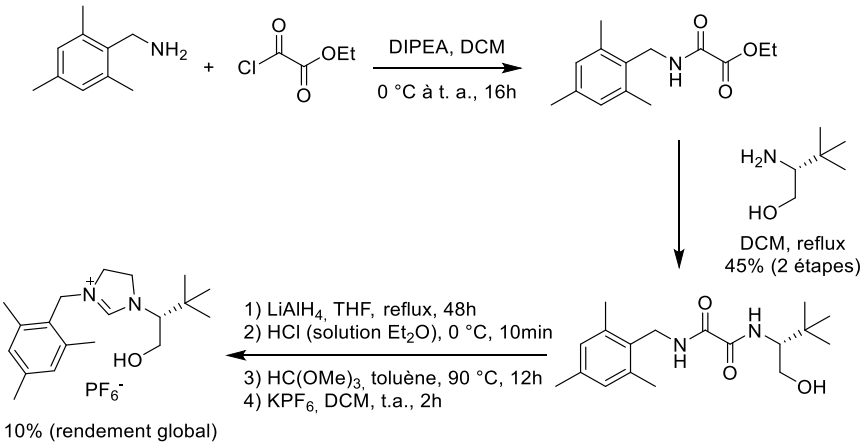


Schéma 151 : Synthèse du ligand *ent*-**L72**

Nous avons ensuite préparé des substrats acylimidazoles α,β-insaturés à partir des deux énantiomères du citronellal. Ce réactif présente l'avantage de pouvoir être engagé directement dans la préparation d'un acylimidazole α,β-insaturé et possède déjà un groupement méthyle stéréocontrôlé en position β de l'aldéhyde. Le composé racémique a également été préparé à partir du citronellal racémique.

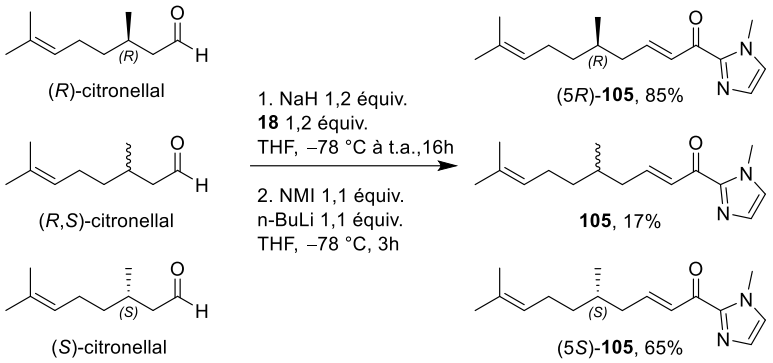


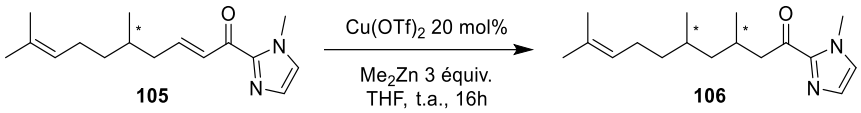
Schéma 152 : Préparation d'acylimidazoles α,β-insaturés à partir du citronellal

La pureté énantiomérique de (5*R*)-**105** et (5*S*)-**105** a été contrôlée et reste conforme à la pureté des aldéhydes correspondants fournis généreusement par Takasago®, avec respectivement 98 et 97% ee.

A partir de ces composés, plusieurs réactions d'ACA ont été réalisées :

- Sans ligand, afin d'obtenir un mélange de diastéréoisomères ;
- Avec **L72**, l'énantiomère (*R*) du ligand ;
- Avec *ent*-**L72**, l'énantiomère (*S*) du ligand.

L'intérêt d'effectuer les réactions sans ligand est obtenir un mélange de deux composés, en connaissant juste la stéréochimie du centre en position δ. Ces composés serviraient de référence pour la détermination des ratios diastéréomériques par HPLC.



Entrée	*Substrat*	*Produit*	*Rendement*	*Ratio syn/anti*
1	**105**	**106**	58%	60:40
2	(5*R*)-**105**	(5*R*)-**106**	67%	58:42
3	(5*S*)-**105**	(5*S*)-**106**	54%	60:40

Tableau 20 : Diastéréoisomères de référence pour les séparations par HPLC

Les différents produits ont été obtenus avec des rendements moyens. Le ratio *syn*/*anti* pour chaque composé a été déterminé par HPLC sur une phase stationnaire chirale (Tableau 20). Alors qu'il était attendu l'obtention d'un mélange *syn*/*anti* 50:50, la formation des composés *syn* semble favorisée (ce résultat a pu être affirmé grâce à la synthèse de tous les diastéréoisomères de **106**). Ce phénomène est dû aux interactions 1,5-*syn*-pentane et est en accord avec des calculs réalisés par Hoffmann.[266,267]

Ensuite, les substrats (5*R*)-**105** et (5*S*)-**105** ont été mis en réaction avec les deux énantiomères du ligand (Schéma 153).

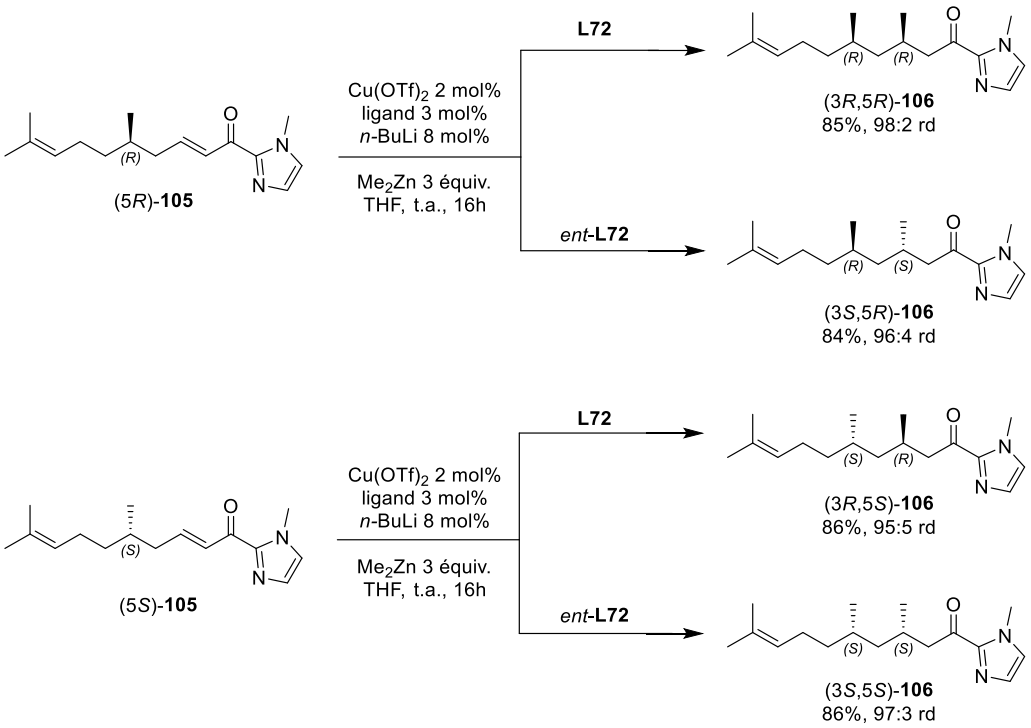
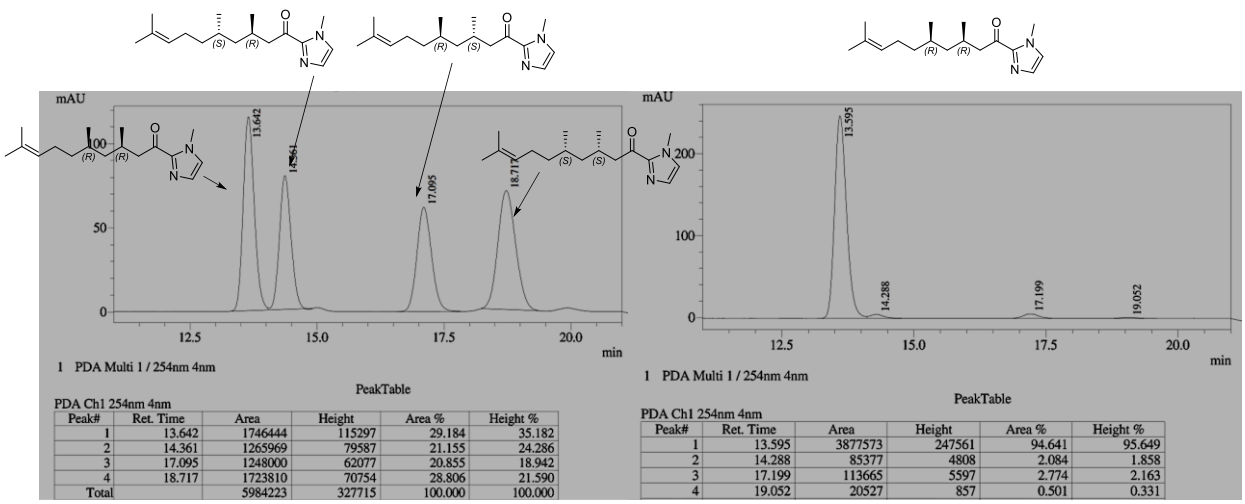


Schéma 153 : Synthèse des 4 diastéréoisomères de **106**

Le composé (5*R*)-**105** a permis d'accéder aux deux diastéréomères *syn* et *anti* avec de très bons rendements et de très bons excès diastéréomériques. Des résultats similaires ont été obtenus à partir de l'énantiomère (5*S*)-**105**. Les quatre diastéréomères du composé **106** ont donc été isolés avec des diastéréosélectivités très élevées. Elles ont pu être déterminées par HPLC sur une phase stationnaire chirale, notamment grâce à la possibilité de séparation des quatre diastéréomères du composé **106** précédemment préparés (Figure 39).



PeakTable

PDA Ch1 254nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	13.642	1746444	115297	29.184	35.182
2	14.361	1265969	79587	21.155	24.286
3	17.095	1248000	62077	20.855	18.942
4	18.717	1723810	70754	28.806	21.590
Total		5984223	327715	100.000	100.000

PeakTable

PDA Ch1 254nm 4nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	13.595	3877573	247561	94.641	95.649
2	14.288	85377	4808	2.084	1.858
3	17.199	113665	5597	2.774	2.163
4	19.052	20527	857	0.501	0.331

Figure 39 : Chromatogrammes HPLC de **106** et de (3*R*,5*R*)-**106**

La méthodologie ouvre l'accès à la synthèse de motifs diméthyles 1,3 avec de très bonnes diastéréosélectivités. L'utilisation des deux énantiomères du ligand permet de choisir la géométrie du nouveau centre, sans effet *match*/*mismatch*. Comme décrit précédemment, on peut appliquer le processus itératif à ces nouveaux composés.

e. Préparation de motifs triméthyles 1,3,5 *syn,syn* et *anti,anti*

Deux cibles ont été envisagées en appliquant le processus itératif à partir de (3*R*,5*R*)-**106** et (3*R*,5*S*)-**106**. Le premier composé mènera à un motif triméthyle 1,3,5 *syn,syn* ; l'autre composé mènera à un motif triméthyle 1,3,5 *anti,anti*.

Après conversion en aldéhyde **107**, un nouvel acylimidazole α,β-insaturé (5*R*,7*R*)-**108** est synthétisé en deux étapes. Une seconde addition conjuguée en présence du ligand **L72** conduit à la synthèse du composé *syn,syn* (3*R*,5*R,7R*)-**109** avec une excellente diastéréosélectivité de 97:3 (Schéma 154).

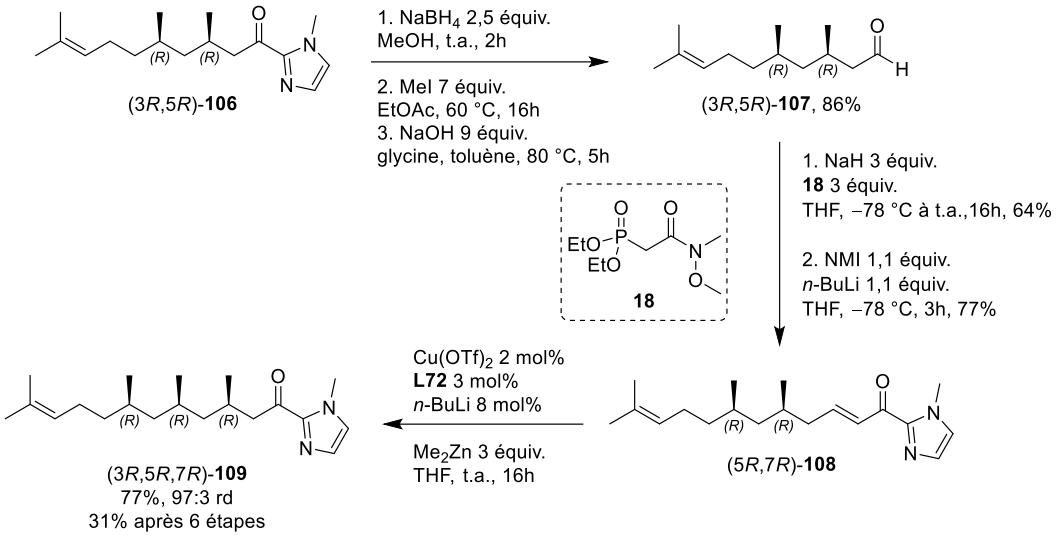


Schéma 154 : Synthèse du composé (3*R*,5*R*,7*R*)-**109**

Cette diastéréosélectivité a été évalué par HPLC sur une phase stationnaire chirale, après préparation du composé (5*R*,7*R*)-**109** (Schéma 155, Figure 40).

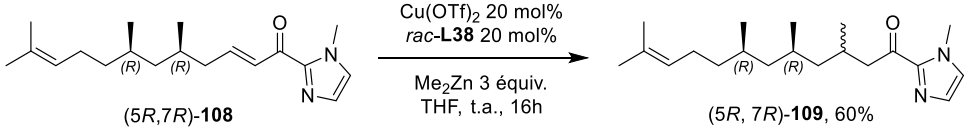


Schéma 155 : Préparation de (5*R*,7*R*)-**109**

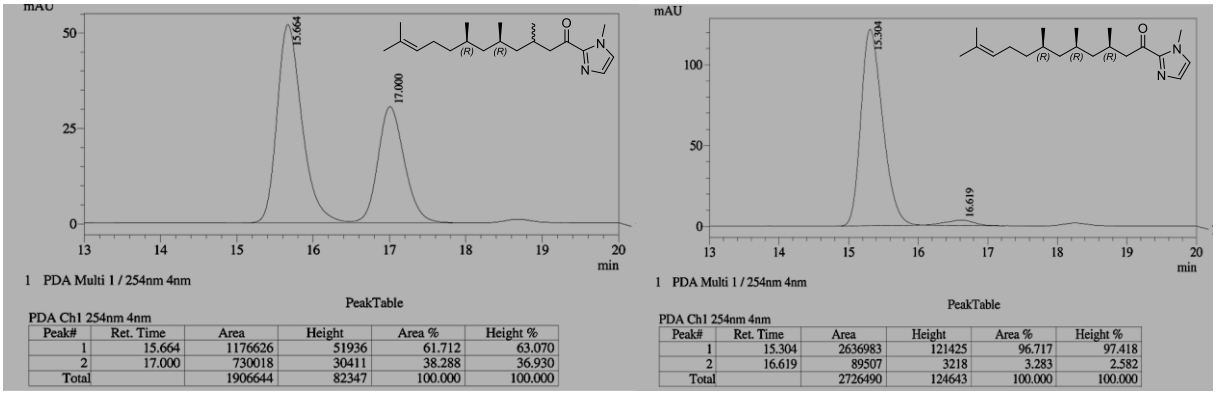


Figure 40 : Chromatogrammes de (5*R*,7*R*)-**109** et (3*R*,5*R*,7*R*)-**109**

La séquence a également été appliquée à partir de (3*R*,5*S*)-**106** (Schéma 156). Le composé *anti*,*anti* (3*S*,5*R,7S*)-**109** avec une excellente diastéréosélectivité de 96:4 et un rendement global de 28% après 6 étapes (Schéma 156).

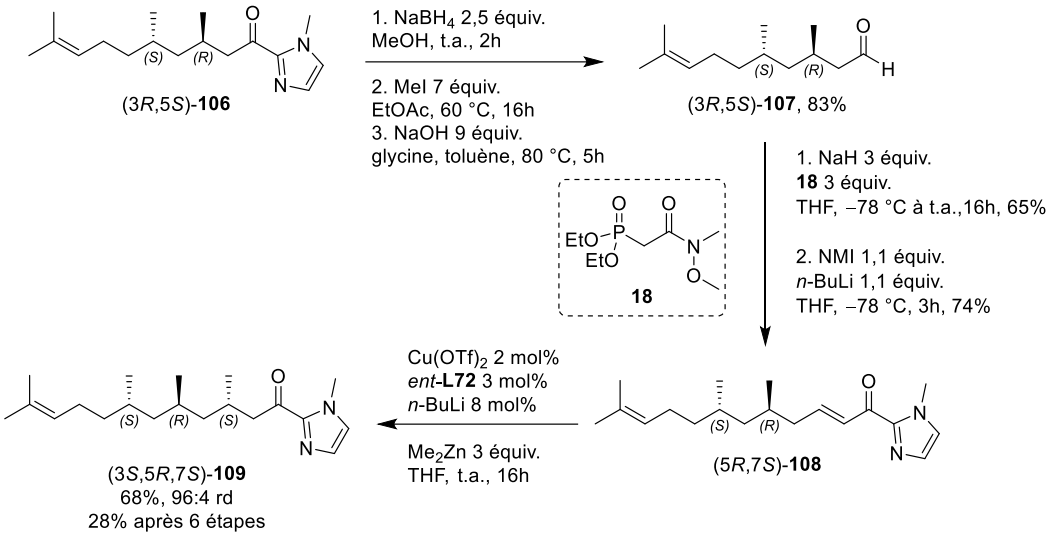


Schéma 156 : Synthèse du composé (3*S*,5*R*,7*S*)-**109**

Cette diastéréosélectivité a été évalué par HPLC sur une phase stationnaire chirale, après préparation du composé (5*R*,7*S*)-**109** (Schéma 157).

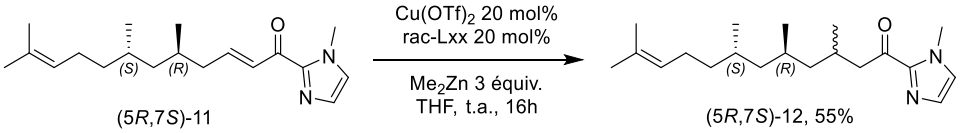


Schéma 157 : Synthèse du composé (5*R*,7*S*)-**109**

Deux motifs polydéoxypropionates ont donc été préparés avec des très bonnes diastéréosélectivités. Deux motifs différents *syn*,*syn* et *anti*,*anti* ont été synthétisés, montrant la versatilité de la méthodologie développée. Des rendements et diastéréosélectivités similaires ont été obtenus dans les deux cas. Aucun effet *match*/*mismatch* notable n'a été observé. Ces résultats très prometteurs laissent augurer la possibilité de réaliser la synthèse totale de produits naturels contenant des motifs polydéoxypropionates, avec des chaînes méthylées de longueur variable.

4. Détermination de la stéréochimie relative des motifs obtenus

Si, pour établir la configuration relative d'un diastéréoisomère, il est nécessaire à chaque fois de synthétiser tous les diastéréoisomères, cela représenterait un travail trop fastidieux. Il serait intéressant de développer des méthodes simples et empiriques pour pouvoir déterminer la stéréochimie relative de composés possédant plusieurs centres stéréogènes.

Les travaux ci-dessus ont permis la synthèse de divers fragments diméthyles 1,3 *syn* et *anti* avec un excellent contrôle de la stéréochimie. La synthèse de composés racémiques relatifs et les analyses par

HPLC ont permis de déterminer la stéréochimie relative et absolue des composés nouvellement synthétisés. Bien que très efficaces, ce procédé a nécessité la synthèse de tous les diastéréoisomères et un grand nombre d'analyses correspondantes. Il serait beaucoup plus pratique si des règles empiriques pouvaient être établies: en connaissant la stéréochimie absolue d'un centre et la stéréochimie relative de deux centres, il serait donc possible de déterminer la stéréochimie du second centre (Figure 41).

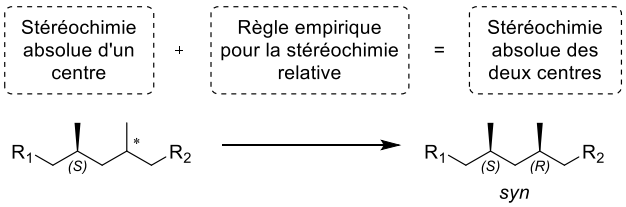


Figure 41 : Tactique pour déterminer la stéréochimie absolue d'un fragment diméthyle 1,3

Breit a montré, lors de la synthèse de divers fragments diméthyles 1,3, un lien entre la stéréochimie relative des méthyles obtenus *syn* ou *anti* et le déplacement chimique des protons situés entre les deux méthyles (Figure 42).[268]

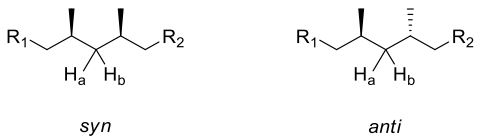


Figure 42 : Protons diastéréotopiques utiles à l'étude

Il a établi la méthodologie suivante :

- Identification des signaux par RMN ^{1}H des protons diastéréotopiques H_a et H_b ;
- Détermination des déplacements chimiques de ces protons avec une analyse HSQC, après détermination et attribution du carbone correspondant par RMN ^{13}C ;
- Calcul de la différence de déplacement chimique $\Delta\delta$ (en RMN ^{1}H) entre H_a et H_b, en valeur absolue : $\Delta\delta = \delta(H_a) - \delta(H_b)$

Les résultats obtenus lui ont permis d'établir les règles empiriques suivantes :

- Si $0.00 < \Delta\delta < 0.1$ ppm, la stéréochimie relative des méthyles est *anti* ;
- Si $\Delta\delta > 0.4$ ppm, la stéréochimie relative des méthyles est *syn* ;
- Si $0.1 < \Delta\delta < 0.4$, il n'est pas possible de conclure.

Ces règles ont donc été appliquées aux 4 diastéréoisomères de **106** (Figure 43).

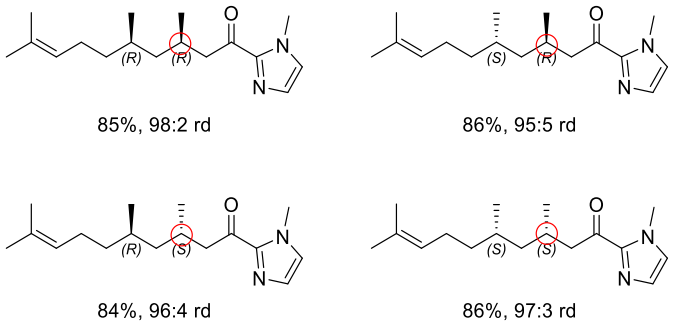


Figure 43 : Diastéréoisomères de **106**

L'analyse des spectres RMN ^{1}H, ^{13}C et HSQC ont permis d'obtenir les résultats suivants :

Entrée	*Diastéréoisomère*	*δ (Ha, ppm)*	*δ (Hb, ppm)*	*Δδ (ppm)*
1	(3*R*,5*R*)-**106**	1,29	1,15	0,14
2	(3*R*,5*S*)-**106**	1,28	1,14	0,14
3	(3*S*,5*R*)-**106**	1,31	1,18	0,13
4	(3*S*,5*S*)-**106**	1,34	1,08	0,22

Tableau 21 : Résultats obtenus par la méthode empirique de Breit

Toutes comprises entre 0,1 et 0,4 ppm, aucune valeur de Δδ obtenue ne permet de conclure quant à la stéréochimie relative des fragments diméthyles 1,3 obtenus (Tableau 21).

En revanche, on peut noter une allure différente des spectres RMN ^{1}H pour les motifs *syn* et *anti* (Figure 44). Dans le cas des motifs *syn* (*R*,*R*, n°1 et *S*,*S*, n°4), les signaux relatifs aux 4 protons (mis en évidence dans le schéma ci-dessous) sont divisés en deux massifs séparés. Dans le cas des motifs *anti* (*S*,*R*, n°2 et *R*,*S*, n°3), les signaux ne font généralement qu'un massif entre 1,1 et 1,4 ppm.

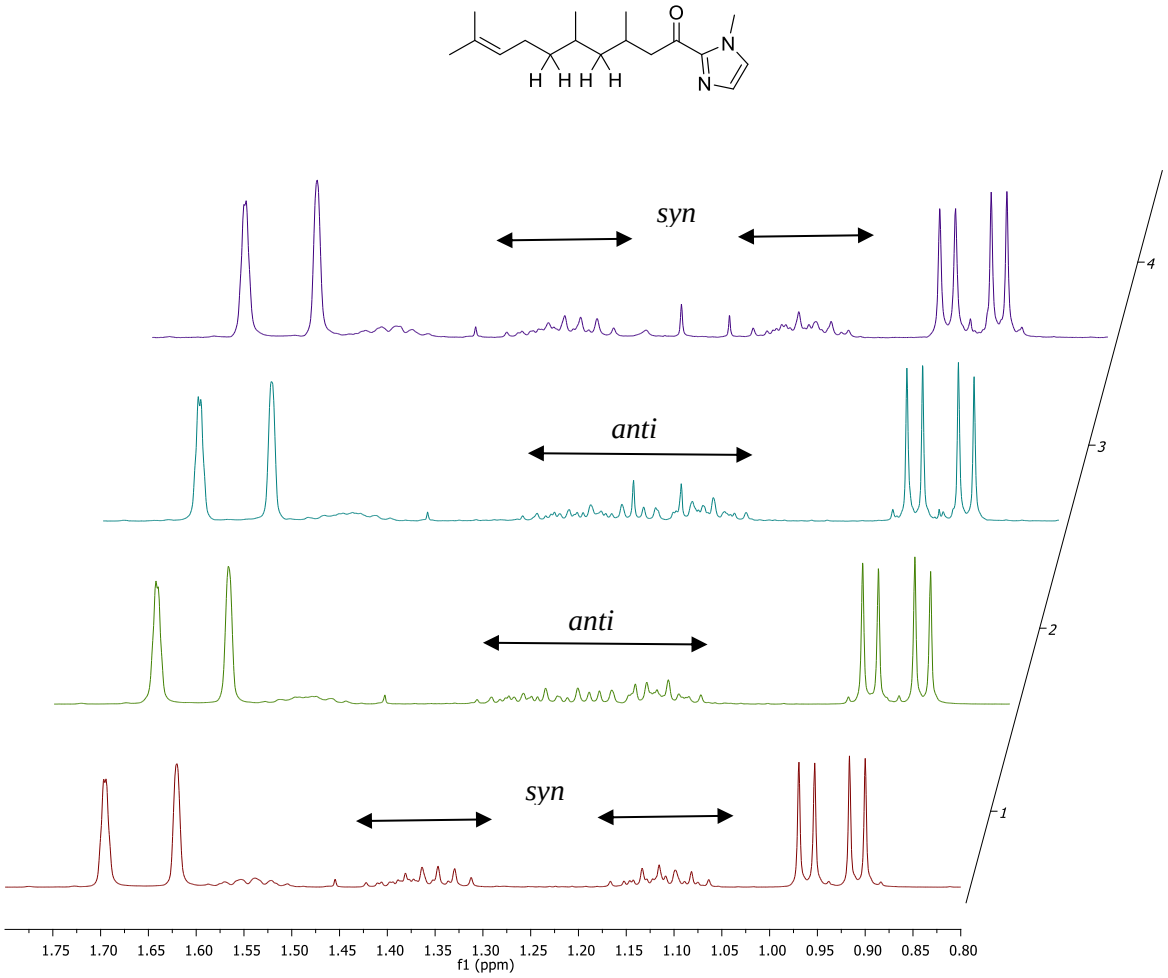


Figure 44 : Spectres RMN ^{1}H des quatre diastéréoisomères de **106** (0,80-1,80 ppm)

Une simple analyse RMN ^{1}H des composés **106** permet de différencier un motif *syn* d'un motif *anti*. L'analyse d'autres composés comparables permettrait de confirmer cette tendance.

5. Conclusion

Grâce à la transformation de la fonction acylimidazole en différentes fonctionnalités d'intérêt, plusieurs applications synthétiques ont pu être réalisées (Figure 45) :

- La synthèse d'un dérivé de la famille des ionones, composé nouveau présentant des propriétés olfactives. Ce composé pourra être considéré pour une évaluation de ses propriétés olfactives ;
- La synthèse de la (+)-*ar*-turmérone, composé d'intérêt pharmaceutique ;

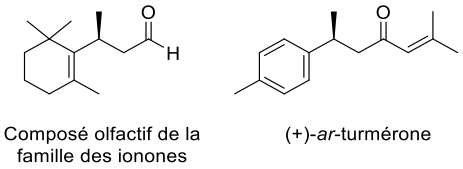


Figure 45 : Structure des composés synthétisés

La transformation de la fonction acylimidazole a également permis le développement d'un processus d'additions conjuguées 1,4 itératives. Cette stratégie permet la synthèse de fragments diméthyles 1,3 dont la stéréochimie est orientée par la nature du ligand choisi, il n'est pas observé d'effet *match*/*mismatch* issu de la stéréochimie intrinsèque du substrat. Des fragments diméthyles 1,3 et triméthyles 1,3,5 ont été ainsi synthétisés avec succès (Figure 46).

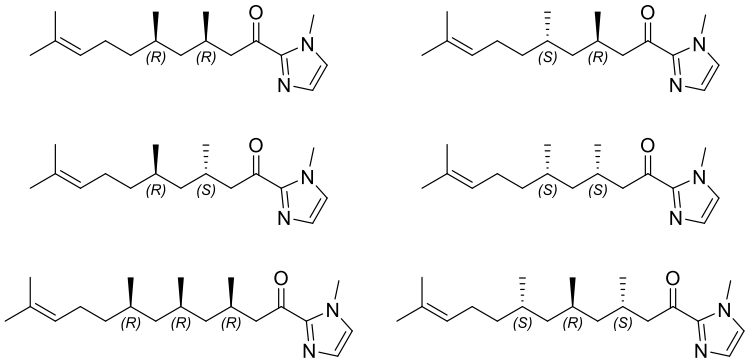


Figure 46 : Composés contenant des motifs polydéoxypropionates synthétisés

6. Experimental section – Chapter 4

a. Transformation of the imidazole moiety

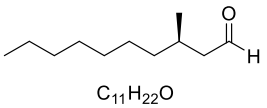
Transformations have been performed from combined samples of conjugate addition products with an enantiomeric excess of 83%.

i. Into aldehyde

General procedure F:

In a round bottom flask, sodium borohydride (2.50 equiv.) was added portionwise to a solution of the substrate (1.00 equiv.) in methanol (c = 0.125 M). The reaction was stirred at room temperature for 2 hours and monitored by TLC. After completion, water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was further washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum. The intermediate so obtained was dissolved with ethyl acetate (c = 0.05 M) and treated with methyl iodide (7.00 equiv.). The mixture was heated at 60°C for 16 hours, cooled down to room temperature and concentrated to dryness. The crude residue was taken up in toluene (c = 0.17 M), glycine (4.00 equiv.) and 2 M NaOH solution (9.00 equiv.) were added. The mixture was heated at 80°C for 5 hours. At 80 °C, 1 M HCl solution (9.00 equiv.) was added and the mixture was stirred until lightening of the aqueous phase (from cloudy to clear). Then the mixture was cooled down to room temperature and ethyl acetate was added. The organic layer was washed with an aqueous solution of 1M HCl and brine, dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography to afford the title compound.

(*S*)-3-Methyldecanal (84)[139]



$C_{11}H_{22}O$
170,29

The title compound (72.6 mg, 85%) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 98:2) as a colorless oil following the general procedure F from **35** (117 mg, 0.5 mmol).

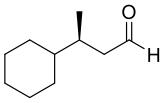
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.76 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, C**H**O), 2.39 (ddd, *J* = 16.0, 5.7, 2.1 Hz, 1H, C**H**CH'CHO), 2.22 (ddd, *J* = 16.0, 7.8, 2.6 Hz, 1H, CHC**H'**CHO), 2.11 – 1.99 (m, 1H, CH_3C**H**), 1.36 – 1.18 (m, 12H, C**H_2**), 0.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, C**H_3**CH), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, C**H_3**$(CH_2)_6$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 203.2 (**C**HO), 51.1 (**C**H_2CHO), 36.9 (**C**H_2CH(CH_3)CH_2), 31.8 (**C**H_2), 29.7 (**C**H_2), 29.3 (**C**H_2), 28.2 (CH_3**C**H), 27.0 (**C**H_2), 22.6 (**C**H_2), 20.0 (**C**H_3CH), 14.1 (**C**$H_3(CH_2)_6$) ppm;

$[\alpha]_D^{20}$ (*c* 0.7 M, $CHCl_3$): +2.3;

R_f : 0.60 (pentane/ Et_2O 95:5, $KMnO_4$). Stereochemistry was assigned by comparison with the optical rotatory sign. Stereochemistry of all conjugate addition products has been assigned by analogy.[139]

(*S*)-3-Cyclohexylbutanal (86)

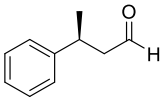


$C_{10}H_{18}O$
154,2530

The title compound (18.1 mg, 37 %) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 98:2) as a yellow oil following the procedure F from **41** (30 mg, 91% ee).

Its analytical data was in full accordance with the bibliographic data: $[\alpha]_D^{18}$ (*c* 0.26 M, EtOH): +2.3 , litt: $[\alpha]_D^{21}$ (*c* 1.0 M, EtOH, 91% ee): +8.3.[232]

(*S*)-3-Phenylbutanal (87)



$C_{10}H_{12}O$
148,2050

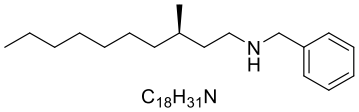
The title compound (20.0 mg, 42 %) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 95:5) as a yellow oil following the procedure F from **43** (23.4 mg, 91% ee).

Its analytical data was in full accordance with the bibliographic data: $[\alpha]_D^{18}$ (*c* 0.4 M, $CHCl_3$): +17.5, litt: $[\alpha]_D^{21}$ (*c* 1.0 M, $CHCl_3$, 72% ee): +18.4.[233]

ii. Into amine

In a round bottom flask, sodium borohydride (38 mg, 1.00 mmol, 2.50 equiv.) was added portionwise to a solution of **35** (101 mg, 0.40 mmol, 1.00 equiv.) in methanol (2 mL). The mixture was stirred at room temperature for 2 hours and monitored by TLC. Water was added, the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum. Ethyl acetate (3 mL) was added to the intermediate followed by methyl iodide (174 µL, 2.80 mmol, 7.00 equiv.). The mixture was heated at 60 °C for 16 hours, cooled down to room temperature and concentrated to dryness. The residue was taken up in toluene (2 mL), benzylamine (175 µL, 1.60 mmol, 4.00 equiv.) and 2 M NaOH solution (1 mL, 2.00 mmol, 5 equiv.) were then added. The mixture was heated at 80 °C for 5 hours and cooled down to room temperature. The organic layer was diluted with ethyl acetate, dried with brine and concentrated under vacuum. The residue was taken up in MeOH (2 mL) and sodium borohydride (151 mg, 4.00 mmol, 10.0 equiv.) was added at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 16 hours. Water was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (DCM/MeOH 98:2) to afford the title compound (91.2 mg, 87%) as a yellow oil.

(*R*)-*N*-Benzyl-3-methyldecan-1-amine (89)



$C_{18}H_{31}N$
261,45

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35 – 7.29 (m, 4H, 2 C**H**$_{meta}$+ 2 C**H**$_{ortho}$), 7.28 – 7.22 (m, 1H, C**H**$_{para}$), 3.80 (s, 2H, NC**H**$_2$C$_6$H$_5$), 2.74 – 2.57 (m, 2H, H$_2$C**H**$_2$NH), 1.71 (br s, 1H, N**H**), 1.52 (m, 2H, C**H**$_2$), 1.38 – 1.17 (m, 12H, C**H**$_2$), 1.17 – 1.02 (m, 1H, CH$_3$C**H**), 0.92 – 0.81 (m, 6H, C**H**$_3$(CH$_2$)$_6$ + C**H**$_3$CH) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 140.4 (**C**$_{IV,ar}$), 128.4 (2C, **C**H$_{meta}$), 128.1 (2C, **C**H$_{ortho}$), 126.9 (**C**H$_{para}$), 54.1 (NH**C**H$_2$), 47.4 (NH**C**H$_2$), 37.2 (**C**H$_2$), 37.1 (**C**H$_2$), 31.9 (**C**H$_2$), 30.9 (CH$_3$**C**H), 29.9 (**C**H$_2$), 29.3 (**C**H$_2$), 27.0 (**C**H$_2$), 22.7 (**C**H$_2$), 19.7 (**C**H$_3$CH), 14.1 (**C**H$_3$(CH$_2$)$_6$) ppm;

IR (cm^{-1}): 2594.9, 2923.3, 2853.5, 1454.2;

MS (ESI+): m/z 262.25 (100, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{18}H_{32}N$ $[M+H]^+$: 262.2535 found 262.2531 (1.5 ppm);

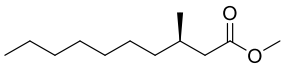
$[\alpha]_D^{20}$ (*c* 1.0 M, $CHCl_3$): –2.0;

R_f : 0.27 (DCM/MeOH 98:2, $KMnO_4$).

iii. Into methyl ester

In a round bottom flask, methyl triflate (113 µL, 0.98 mmol, 2.00 equiv.) was added dropwise to a solution of **35** (123 mg, 0.49 mmol, 1.00 equiv.) in DCM (2 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours, and quenched with MeOH (1 mL) and DBU (500 µL). The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and brine, dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (pentane/Et_2O 95:5) to afford the title compound (69.7 mg, 84%) as a colorless oil.

(*S*)-Methyl 3-methyldecanoate (90)



$C_{12}H_{24}O_2$
200,3220

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.66 (s, 3H, OC**H**$_3$), 2.30 (dd, *J* = 14.7, 6.0 Hz, 1H, C**H**CH'CO), 2.10 (dd, *J* = 14.7, 8.2 Hz, 1H, CHC**H'**CO), 1.99 – 1.89 (m, 1H, CH_3C**H**), 1.35 – 1.13 (m, 12H, CH_3(C**H**$_2$)$_6$), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, C**H**$_3$CH), 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, C**H**$_3$(CH_2)$_6$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ173.8 (**C**O), 51.3 (O**C**H_3), 41.6 (**C**H_2CO), 36.7 (**C**H_2), 31.8 (**C**H_2), 30.3 (CH_3**C**H), 29.7 (**C**H_2), 29.3 (**C**H_2), 26.9 (**C**H_2), 22.7 (**C**H_2), 19.7 (**C**H_3CH), 14.1 (**C**H_3) ppm;

IR (cm^{-1}): 2955.1, 2924.4, 1739.9;

MS (ESI+): m/z 201.19 (64, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{12}H_{24}O_2$ $[M+H]^+$: 201.1855 found 201.1855 (0 ppm);

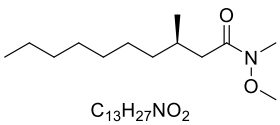
$[\alpha]_D^{20}$ (*c* 1.0 M, $CHCl_3$): +3.9;

R_f : 0.61 (pentane/diethyl ether 90:10, UV).

iv. Into Weinreb amide

In a round bottom flask, methyl triflate (91 µL, 0.80 mmol, 2.00 equiv.) was added dropwise to a solution of **35** (100 mg, 0.40 mmol, 1.00 equiv.) in DCM (2 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours and concentrated under vacuum. DCM (2 mL) was added, followed by *N*,*O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (78 mg, 2.00 equiv.) and DBU (119 µL, 2.00 equiv.). The reaction was run for 16 hours then quenched with water. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and brine, dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (pentane/Et_2O 80:20) to afford the title compound (35.6 mg, 39%) as a colorless oil.

(*R*)-*N*-Methoxy-*N*,3-dimethyldecanamide (91)



$C_{13}H_{27}NO_2$
229,36

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.61 (s, 3H, OC**H**$_3$), 3.12 (s, 3H, NC**H**$_3$), 2.32 (dd, *J* = 14.9, 5.8 Hz, 1H, C**H**CH'CO), 2.17 (dd, *J* = 14.8, 8.2 Hz, 1H, CHC**H**'CO), 1.99 – 1.88 (m, 1H, CH_3C**H**), 1.33 – 1.05 (m, 12H, C**H**$_2$), 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, C**H**$_3$CH), 0.81 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, C**H**$_3$CH$_2$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 174.3 (**C**O), 61.1 (O**C**H$_3$), 39.2 (**C**H$_2$CO) , 37.1 (**C**H$_2$), 32.0 (CH_3**C**H), 31.9 (**C**H$_2$), 29.8 (**C**H$_2$), 29.8 (N**C**H$_3$), 29.3 (**C**H$_2$), 27.0 (**C**H$_2$), 22.7 (**C**H$_2$), 19.9 (**C**H$_3$CH), 14.1 (**C**H$_3$CH$_2$) ppm;

IR (cm^{-1}): 2957.1, 2924.9, 2854.7, 1667.5, 1462.9, 1380.1, 1005.2;

MS (ESI+): m/z 230.21 (100, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{13}H_{28}NO_2$ $[M+H]^+$: 230.2120 found 230.2122 (0.9 ppm);

$[\alpha]_D^{21}$ (*c* 0.5 M, $CHCl_3$): −5.0;

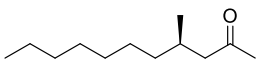
R_f : 0.21 (pentane/Et_2O 20:80, $KMnO_4$).

v. Into methyl ketone

General procedure G:

In a round bottom flask, Grignard reagent (3.00 equiv.) was added portionwise to a solution of the substrate (1.00 equiv.) in dry THF (*c* = 0.15 M) at 0 °C. The reaction was stirred at 0 °C for 10 minutes, warmed up to room temperature and stirred for additional between 2 and 16 hours and monitored by TLC. After reaction completion, the mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and extracted with ethyl acetate. The organic layer was separated, washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and brine, dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum. The intermediate so obtained was dissolved with ethyl acetate (*c* = 0.05 M) and treated with methyl iodide (7.00 equiv.). The reaction was heated at 60 °C for 16 hours, cooled down to room temperature and concentrated to dryness. The residue was taken up in dry toluene (*c* = 0.15 M), and DBU (7.00 equiv.) was added. The reaction was heated at 80 °C for 16 hours then cooled down to room temperature and ethyl acetate was added. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and brine, dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography

(*S*)-4-Methylundecan-2-one (92)



$C_{12}H_{24}O$
184,3230

The first addition was run for 2 hours. The title compound (20.9 mg, 25%) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 90:10) as a yellow oil following the general procedure G from **35** (113 mg, 0.45 mmol) using methyl magnesium chloride solution (3 M in THF).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.44 – 2.34 (m, 1H, C**H**CH'CO), 2.25 – 2.17 (m, 1H, CHC**H**'CO), 2.12 (s, 3H, COC**H**$_3$), 2.03 – 1.92 (m, 1H, CH_3C**H**), 1.34 – 1.19 (m, 11H, CH_3(C**H**$_2$)$_6$CH), 1.19 – 1.08 (m, 1H, CH_3(C**H**$_2$)$_6$CH), 0.87 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H, C**H**$_3$(CH_2)$_6$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 209.2 (**C**O), 51.3 (**C**H_2CO), 36.9 (**C**H_2), 31.8 (**C**H_2), 30.4 (CO**C**H_3), 29.7 (**C**H_2), 29.3 (**C**H_3CH), 29.3 (**C**H_2), 27.0 (**C**H_2), 22.6 (**C**H_2), 19.8 (**C**H_3CH), 14.1 (**C**H_3(CH_2)$_6$) ppm;

IR (cm^{-1}): 2956.2, 2924.3, 2854.5, 1716.7;

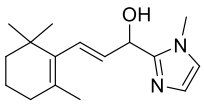
$[\alpha]_D^{20}$ (*c* 0.5 M, $CHCl_3$): +8.0;

R_f : 0.80 (pentane/diethyl ether 80:20, $KMnO_4$).

a. Synthetic applications

i. Ionone-like compound

(*E*)-1-(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-3-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)prop-2-en-1-ol (94)



$C_{16}H_{24}N_2O$
260,37

The title compound (474 mg, 19%) was isolated by column chromatography (eluent: DCM/MeOH 96:4) as a yellow oil following the general procedure B followed by reduction using DIBAL-H[269] and the general procedure A from cyclocitral (466 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.95 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 6.83 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 6.17 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, C**H**=CHCH(OH)), 5.67 (dd, *J* = 15.9, 6.7 Hz, 1H, CH=C**H**CH(OH)), 5.32 (dd, *J* = 6.7, 1.2 Hz, 1H, CH=CHC**H**(OH)), 3.67 (s, 3H, NC**H**$_3$), 1.97 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, C**H**$_2$C(CH_3)=C_{IV}), 1.66 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H, (C**H**$_3$)C=C)), 1.64 – 1.55 (m, 2H, C**H**$_2$), 1.47 – 1.41 (m, 2H, C**H**$_2$), 0.99 (d, *J* = 5.6 Hz, 6H, (C**H**$_3$)$_2$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 148.8 (**C**$_{IV,imid}$), 136.4 ((CH3)C_{IV}=**C**$_{IV}$), 132.4 (**C**H=CHCH(OH)), 129.4 (CH=**C**HCH(OH)), 129.4 ((CH3)**C**$_{IV}$=C_{IV}), 126.4 (**C**H$_{imid}$), 121.7 (**C**H$_{imid}$), 68.4 (**C**HOH), 39.4 (**C**H_2), 33.9 ((CH_3)C_{IV}=**C**$_{IV}$), 33.0 (N**C**H_3), 32.7 (**C**H_2), 28.7 ((**C**H_3)$_2$, 1 CH_3), 28.7 ((**C**H_3)$_2$, 1 CH_3), 21.4 (**C**H_2), 19.1 (**C**H_2) ppm;

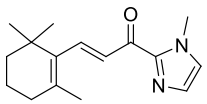
IR (cm^{-1}): 2926.3; 2863.6, 1496.2, 1455.9, 1411.2;

MS (ESI+): m/z 261.20 (100, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{16}H_{25}N_2O$ $[M+H]^+$: 261.1967 found 261.1966 (0.4 ppm);

R_f : 0.25 (DCM/MeOH 96:4, $KMnO_4$).

(*E*)-1-(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-3-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)prop-2-en-1-one (95)



$C_{16}H_{22}N_2O$
258,36

The title compound (325 mg, 72%) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 60:40) as a yellow solid following the general procedure C from the **94** (458 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71 – 7.58 (m, 1H, C**H**=CHCO), 7.48 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, CH=C**H**CO), 7.18 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.04 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 4.08 (s, 3H, NC**H**$_3$), 2.10 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, C**H**$_2$), 1.87 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H, (C**H**$_3$)C_{IV}=C_{IV}), 1.68 – 1.59 (m, 2H, C**H**$_2$), 1.53 – 1.47 (m, 2H, C**H**$_2$), 1.14 (s, 6H, (C**H**$_3$)$_2C_{IV}$)) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 180.9 (**C**O), 144.2, (**C**$_{IV,imid}$), 143.0 (**C**H=CHCO), 137.6 ((CH$_3$)C_{IV}=**C**$_{IV}$), 136.6 ((CH$_3$)**C**$_{IV}$=C_{IV}), 129.1 (**C**H$_{imid}$), 126.9 (**C**H$_{imid}$), 126.3 (CH=**C**HCO), 40.0 (**C**H$_2$), 36.3 (N**C**H$_3$), 34.2 ((CH$_3$)$_2$**C**$_{IV}$), 33.9 (**C**H$_2$), 28.9 (2C, (**C**H$_3$)$_2C_{IV}$), 21.9 ((**C**H$_3$)C_{IV}=C_{IV}), 18.9 (**C**H$_2$) ppm;

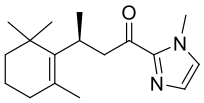
IR (cm^{-1}): 2952.3, 2929.5, 2865.4, 1654.1, 1577.8, 1458.7, 1402.5;

MS (ESI+): m/z 259.18 (100, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{16}H_{23}N_2O$ $[M+H]^+$: 259.1810 found 259.1811 (0.4 ppm) ;

R_f = 0.51 (pentane/Et_2O 40:60, UV).

1-(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-3-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)butan-1-one (96)



$C_{17}H_{26}N_2O$
274,40

Reaction was run for 2 hours. The title compound (114 mg, 83%, 93% ee) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a yellow oil following the general procedure E1 from **95** (129 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.13 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.01 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 4.01 (s, 3H, NC**H**$_3$), 3.76 – 3.65 (m, 1H, CH_3C**H**), 3.12 – 2.98 (m, 2H, C**H**$_2$CO), 1.96 – 1.82 (m, 2H, C**H**$_2$), 1.76 (s, 3H, C**H**$_3C_{IV}$), 1.55 – 1.46 (m, 2H, C**H**$_2$), 1.42 – 1.35 (m, 2H, C**H**$_2$), 1.18 (d, J = 7.2 Hz, 3H, C**H**$_3$CH), 1.04 (s, 3H, (C**H**$_3)_2C_{IV}$, 1 C**H**$_3$), 0.96 (s, 3H, (C**H**$_3)_2C_{IV}$, 1 C**H**$_3$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 192.9 (**C**O), 143.3 (**C**$_{IV,imid}$), 141.4 (CH_3**C**$_{IV}$=C_{IV}), 128.8 (**C**H$_{imid}$), 128.2 (CH_3C_{IV}=**C**$_{IV}$), 126.7 (**C**H$_{imid}$), 45.5 (**C**H_2CO), 40.1 (**C**$H_2(CH_3)_2$**C**$_{IV}$), 36.2 (($CH_3)_2$**C**$_{IV}$), 36.1 (N**C**H_3), 34.2 (**C**H_2C_{IV}=C_{IV}), 28.9 (CH_3**C**H), 28.0 ((**C**$H_3)_2C_{IV}$, 1 CH_3), 27.7 ((**C**$H_3)_2C_{IV}$, 1 CH_3), 21.7 (**C**H_3CH), 20.1 (**C**H_3CH), 19.4 (**C**$H_2CH_2C_{IV}$=C_{IV}) ppm;

IR (cm^{-1}): 2927.5, 2866.4, 1670.9, 1407.0;

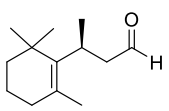
MS (ESI+): m/z 275.21 (100, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{17}H_{26}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 275.2123 found 275.2120 (1.1 ppm);

chiral **HPLC** (Chiralcel OJ-H column, *n*-hexane/*i*-PrOH 98:2, 1.0 mL/min): major 5.3 min, minor 6.6 min;

R_f : 0.41 (pentane/diethyl ether 40:60, $KMnO_4$).

(*S*)-3-(2,6,6-Trimethylcyclohex-1-en-1-yl)butanal (97)



$C_{13}H_{22}O$
194,32

The title compound (53.1 mg, 70%, 93% ee) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 98:2) as a colorless oil following the general procedure F from **96** (108 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.72 (dd, *J* = 2.4, 1.9 Hz, 1H, C**H**O), 3.01 – 2.90 (m, 1H, CH_3C**H**), 2.76 (ddd, *J* = 16.7, 9.8, 2.6 Hz, 1H, C**H**CH'CO), 2.56 (ddd, *J* = 16.7, 4.6, 1.6 Hz, 1H, CHC**H**'CO), 1.98 – 1.80 (m, 2H, C**H**$_2$), 1.66 (s, 3H, C**H**$_3$C=C), 1.55 – 1.46 (m, 2H, C**H**$_2$), 1.44 – 1.37 (m, 2H, C**H**$_2$), 1.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, C**H**$_3$CH), 1.03 (s, 3H, (C**H**$_3$)$_2$C, 1 CH_3), 0.98 (s, 3H, (C**H**$_3$)$_2$C, 1 CH_3) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) : δ 202.7 (**C**HO), 140.7 (CH_3C_{IV}=**C**$_{IV}$), 128.6 (CH_3C_{IV}=**C**$_{IV}$), 50.9 (**C**H_2CHO), 40.0 (**C**H_2), 36.1 ((**C**H_3)$_2C_{IV}$), 34.2 (**C**H_2), 28.1 ((**C**H_3)$_2C_{IV}$, 1 C), 28.0 ((**C**H_3)$_2C_{IV}$, 1 C), 27.6 (CH_3**C**H), 21.4 (**C**H_3C_{IV}=C_{IV}), 20.4 (**C**H_3CH), 19.4 (**C**H_2) ppm;

IR (cm^{-1}): 2960.2, 2928.3, 2868.0, 2830.2, 1727.4;

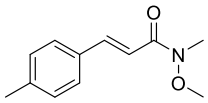
HRMS (APCI) m/z: Calcd for $C_{13}H_{23}O$ $[M+H]^+$: 194.1741 found 195.1724 (8.7 ppm);

$[\alpha]_D^{20}$ (*c* 1.1 M, $CHCl_3$): +26.1;

R_f : 0.65 (pentane/Et_2O 95:5, $KMnO_4$).

ii. (+)-*ar*-turmerone

(*E*)-*N*-Methoxy-*N*-methyl-3-*p*-tolylacrylamide (98)[215]



$C_{12}H_{15}NO_2$
205,25

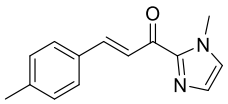
The title compound (1.87 g, 91%) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a yellow oil following the general procedure B from *para*-tolualdehyde (1.18 mL).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71 (d, J = 15.8 Hz, 1H, C**H**=CHCO), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H, $(CH_3)CCHCH_{ar}$), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2H, $(CH_3)CCH_{ar}$), 6.99 (d, J = 15.8 Hz, 1H, CH=C**H**CO), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.31 (s, 3H, NCH_3), 2.37 (s, 3H, $C_{IV,ar}CH_3$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 167.0 (**C**O), 143.3 (**C**H=CHCO), 140.0 ($C_{IV,imid}$), 132.3 ($C_{IV,ar}$), 129.4 (2C, $(CH_3)CCHCH_{ar}$), 127.9 (2C, $(CH_3)CCH_{ar}$), 114.6 (CH=**C**HCO), 61.7 (OCH_3), 32.4 (NCH_3), 21.3 ((CH_3)C) ppm;

R_f : 0.35 (pentane/Et_2O 40:60, $KMnO_4$).

(*E*)-1-(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-3-(*p*-tolyl)prop-2-en-1-one (99)



$C_{14}H_{14}N_2O$
226,28

The title compound (1.23 g, 60%) was isolated by recrystallization (pentane/DCM) as a yellow solid following the general procedure D from **98** (1.85 g).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.03 (d, J = 16.0 Hz, 1H, C**H**=CHCO), 7.80 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CH=C**H**CO), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H, 2 C$\mathbf{H}_{ar}$), 7.24 – 7.17 (m, 3H, 2 C$\mathbf{H}_{ar}$ + C$\mathbf{H}_{imid}$), 7.06 (s, 1H, C$\mathbf{H}_{imid}$), 4.08 (s, 3H, NC$\mathbf{H}_3$), 2.37 (s, 3H, C$\mathbf{H}_3C_{ar}$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 180.5 (**C**O), 143.4 (**C**$_{IV,imid}$), 143.4 (**C**H=CHCO), 140.9 (**C**$_{IV,ar}$), 132.1 (CH_3**C**$_{IV,ar}$), 129.5 (2C, $CH_3C_{IV,ar}$CH**C**H), 129.1 (**C**H$_{imid}$), 128.7 (2C, $CH_3C_{IV,ar}$**C**H), 127.1 (**C**H$_{imid}$), 121.7 (CH=**C**HCO), 36.2 (N**C**H_3), 21.4 (**C**$H_3C_{IV,ar}$) ppm ;

IR (cm^{-1}): 2935.8, 1653.7, 1614.7, 1606.2, 1513.4, 1415.7, 1376.8;

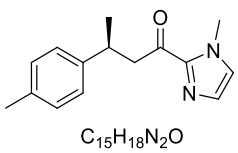
MS (ESI+): m/z 227.12 (100, $[M+H]^+$) ;

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{14}H_{15}N_2O$ $[M+H]^+$: 227.1184 found 227.1183 (0.4 ppm);

mp: 82-84 °C;

R_f : 0.32 (pentane/Et_2O 40:60, $KMnO_4$).

(*S*)-1-(1-Methyl-1*H*-imidazol-2-yl)-3-(*p*-tolyl)butan-1-one (100)



$C_{15}H_{18}N_2O$
242,32

Reaction was run for 24 hours. The title compound (91.9 mg, 81%, 91% ee) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a colorless oil following the general procedure E2 from **99** (129 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H, C**H**$_{ar}$), 7.12 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.08 (d, J = 7.9 Hz, 2H, C**H**$_{ar}$), 6.98 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 3.93 (s, 3H, NC**H**$_3$), 3.57 – 3.32 (m, 3H, (CH_3)C**H**C**H**$_2$CO), 2.29 (s, 3H, C**H**$_3$C$_{IV,ar}$), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 3H, C**H**$_3$CH) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 191.8 (**C**O), 143.4 (**C**$_{IV,imid}$), 143.2 (**C**$_{IV,Ph}$), 135.5 (CH_3**C**$_{IV,Ph}$), 129.0 (2C, **C**H$_{ar}$), 128.9 (**C**H$_{imid}$), 126.8 (3C, 2 **C**H$_{ar}$ + **C**H$_{imid}$)*, 46.9 (**C**H_2CO), 36.1 (N**C**H_3), 35.1 (CH_3**C**H), 22.5 (**C**H_3CH), 20.9 (**C**H_3C_{ar}) ppm ;

IR (cm^{-1}): 2960.0, 1670.2, 1514.5, 1403.5;

MS (ESI+): m/z 243.15 (100, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+) m/z: Calcd for $C_{15}H_{19}N_2O$ $[M+H]^+$: 243.1497 found 243.1497 (0 ppm);

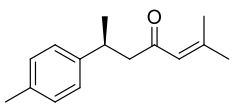
chiral **HPLC** (Chiralcel OJ-H column, *n*-hexane/*i*-PrOH 80:20, 1.0 mL/min) : major 13.8 min, minor 21.6 min;

$[\alpha]_D^{20}$ (*c* 1.0 M, $CHCl_3$): +7.0;

R_f : 0.33 (pentane/Et_2O 40:60, $KMnO_4$).

*superposed peaks, confirmed by HSQC

***ar*-Turmerone (101)**[86,247]



$C_{15}H_{20}O$
216,32

The title compound (52.5 mg, 61%, 91% ee) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 95:5) as a colorless oil following the general procedure G from **100** (98 mg) using 2-methyl-1-propenylmagnesium bromide solution (0.5 M in THF).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.14 – 7.06 (m, 4H, C**H**$_{ar}$), 6.05 – 6.00 (m, 1H, C**H**=C_{IV}), 3.29 (dq, *J* = 13.7, 6.9 Hz, 1H, CH_3C**H**), 2.71 (dd, *J* = 15.7, 6.1 Hz, 1H, C**H**CH'CO), 2.61 (dd, *J* = 15.7, 8.3 Hz, 1H, CHC**H**'CO), 2.31 (s, 3H, C**H**$_3C_{ar}$), 2.11 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H, CH=C(C**H**$_3$)(CH_3)), 1.86 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H, CH=C(CH_3)(**C**H_3)), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, C**H**$_3$CH) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 199.8 (**C**O), 155.0 (CH=**C**$_{IV}$), 143.6 (**C**$_{IV,Ar}$), 135.5 (CH_3**C**$_{IV,Ar}$), 129.1 (2C, **C**H$_{ar}$), 126.6 (2C, **C**H$_{ar}$), 124.0 (**C**H=C_{IV}), 52.6 (**C**H_2), 35.2 (CH_3**C**H), 27.6 (1C, CH=C(**C**H_3)$_2$), 21.9 (**C**H_3CH), 20.9 (**C**$H_3C_{IV,ar}$), 20.6 (1C, CH=C(**C**H_3)$_2$) ppm;

chiral **HPLC** (Chiralcel OJ-H column, *n*-hexane/*i*-PrOH 99.5:0.5, 1.0 mL/min): major 10.6 min, minor 13.3 min;

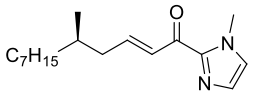
$[\alpha]_D^{20}$ (*c* 1.0 M, $CHCl_3$): +52.4;

R_f : 0.41 (pentane/Et_2O 95:5, $KMnO_4$).

b. Iteration

i. Iteration: proof of concept

(*R*,*E*)-5-Methyl-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)dodec-2-en-1-one (103)



$C_{17}H_{28}N_2O$
276,42

The title compound (143 mg, 84%, 95% ee) was isolated by column chromatography (eluent: toluene/Et_2O 95:5) as a yellow oil following the general procedures B (using 3 equiv. of phosphonate and sodium hydride) and D from **84** (168 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40 (d, J = 15.6 Hz, 1H, CH=C**H**CO), 7.17 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.12 (dt, J = 15.4, 7.5 Hz, 1H, C**H**=CHCO), 7.03 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 4.05 (s, 3H, NC**H**$_3$), 2.38 – 2.27 (m, 1H, C**H**CH'CH=CH), 2.21 – 2.09 (m, 1H, CHC**H**'CH=CH), 1.65 (m, 1H, CH_3C**H**), 1.39 – 1.10 (m, 12H, C**H**$_2$), 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 3H, C**H**$_3$CH), 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H, C**H**$_3$(CH_2)$_6$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ180.6 (**C**O), 147.9 (**C**H=CHCO), 143.8 (**C**$_{IV,imid}$), 129.1 (**C**H$_{imid}$), 127.2 (CH=**C**HCO), 127.0 (**C**H$_{imid}$), 40.1 (**C**H_2CH=CH), 36.8 (**C**H_2), 36.3 (N**C**H_3), 32.8 (CH_3**C**H), 31.9 (**C**H_2), 29.8 (**C**H_2), 29.3 (**C**H_2), 27.1 (**C**H_2), 22.6 (**C**H_2), 19.7 (**C**H_3CH), 14.1 (**C**H_3(CH_2)$_6$) ppm;

IR (cm^{-1}): 2955.5, 2923.5, 2853.8, 1665.9, 1618.6, 1406.0;

MS (ESI+): m/z 277.23 (100, $[M+H]^+$);

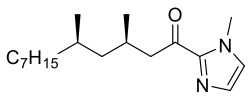
HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{17}H_{28}N_2O$ $[M+H]^+$: 277.2280 found 277.2278 (0.7 ppm);

chiral **HPLC** (Chiralcel OJ-H column, *n*-hexane/*i*-PrOH 99.5:0.5, 1.0 mL/min) : major 9.2 min, minor 10.7 min;

$[\alpha]_D^{20}$ (*c* 1.1 M, $CHCl_3$): −7.5;

R_f : 0.41 (pentane/Et_2O 60:40, $KMnO_4$).

(3*R*,5*R*)-3,5-Dimethyl-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)dodecan-1-one (104)



$C_{18}H_{32}N_2O$
292,47

Reaction was run for 16 hours. The title compound (93.1 mg, 69%, 97:3 dr) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 70:30) as a light yellow oil following the general procedure E1 from **103** (126 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.12 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.00 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 4.00 (s, 3H, NC**H**$_3$), 3.03 (dd, *J* = 16.0, 5.4 Hz, 1H, C**H**CH'CO), 2.95 (dd, *J* = 16.0, 8.3 Hz, 1H, C**H**CH'CO), 2.34 – 2.19 (m, 1H, CH_3C**H**), 1.56 – 1.44 (m, 1H, CH_3C**H**), 1.39 – 1.15 (m, 12H, C**H$_2$**), 1.06 (dt, *J* = 14.1, 7.2 Hz, 2H, C**H$_2$**), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, C**H**$_3$CH), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, C**H**$_3$CH), 0.86 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, C**H**$_3$CH) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 193.3 (**C**O), 143.5 (**C**$_{IV,imid}$), 128.8 (**C**H$_{imid}$), 126.7 (**C**H$_{imid}$), 46.0 (**C**H_2CO), 45.0 (CH**C**H_2CH), 36.8 (**C**H_2), 36.2 (N**C**H_3), 31.9 (**C**H_2), 30.1 (CH_3**C**H), 29.9 (**C**H_2), 29.4 (**C**H_2), 27.1 (CH_3C**H**), 26.9 (**C**H_2), 22.7 (**C**H_2), 20.6 (**C**H_3CH), 20.1 (**C**H_3CH), 14.1 (**C**$H_3(CH_2)_6$) ppm ;

IR (cm^{-1}): 2955.5, 2923.7, 2853.6, 1672.5, 1406.6;

MS (ESI+): m/z 293.26 (100, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{18}H_{33}N_2O$ $[M+H]^+$: 293.2593 found 293.2593 (0 ppm);

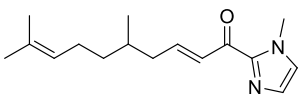
chiral **HPLC** (Chiralcel OJ-H column, *n*-hexane/*i*-PrOH 99.5:0.5, 0.5 mL/min) : major 10.3 min, minors 11.5, 12.3 min (one diastereoisomer undetectable);

$[\alpha]_D^{20}$ (*c* 1.0 M, $CHCl_3$): –12;

R_f : 0.35 (pentane/Et_2O 60:40, $KMnO_4$).

ii. Preparation of substrates

(*E*)-5,9-Dimethyl-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)deca-2,8-dien-1-one (105)



$C_{16}H_{24}N_2O$
260,37

The title compound (420 mg, 17%) was isolated by column chromatography (eluent: toluene/Et_2O 90:10) as a yellow oil following the general procedures B and D from citronellal (1.80 mL).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.42 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, C**H**=CHCO), 7.18 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.12 (dt, *J* = 15.3, 7.5 Hz, 1H, CH=C**H**CO), 7.04 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 5.08 (dddd, *J* = 7.1, 5.7, 2.8, 1.4 Hz, 1H, $(CH_3)_2$C=C**H**), 4.05 (s, 3H, NC**H**$_3$), 2.39 – 2.29 (m, 1H, C**H**H'CH=CHCO), 2.22 – 2.12 (m, 1H, CH**H**'CH=CHCO), 2.08 – 1.91 (m, 2H, C**H**$_2$), 1.76 – 1.65 (m, 1H, C**H**$_2$), 1.68 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, (C**H**$_3$)$_2$C=CH), 1.60 (s, 3H, (C**H**$_3$)$_2$C=CH), 1.45 – 1.34 (m, 1H, C**H**$_2$), 1.27 – 1.16 (m, 1H, C**H**$_2$), 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, (**C**H$_3$)CH) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 180.4 (**C**O), 147.6 (C**H**=CHCO), 143.6 (**C**$_{IV,imid}$), 131.2 ($(CH_3)_2$**C**=CH), 129.0 (**C**H$_{imid}$), 127.2 (CH=**C**HCO), 126.9 (**C**H$_{imid}$), 124.4 $(CH_3)_2$C=**C**H), 40.0 (**C**H$_2$), 36.8 (**C**H$_2$), 36.2 (N**C**H$_3$), 32.3 ((CH$_3$)**C**H), 25.6 (**C**H$_2$), 25.4 ((**C**H$_3$)$_2$C=CH), 19.5 (**C**H$_3$)$_2$C=CH), 17.5 ((**C**H$_3$)CH) ppm;

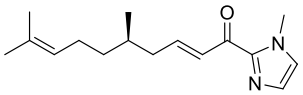
IR (cm^{-1}): 2960.4, 2914.1, 1665.0, 1617.1, 1404.8;

MS (ESI+): m/z 261.20 (100, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{16}H_{25}N_2O$ $[M+H]^+$: 261.1967 found 261.1964 (1.1 ppm);

R_f = 0.46 (pentane/Et_2O 40:60, UV).

(*R*,*E*)-5,9-Dimethyl-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)deca-2,8-dien-1-one ((5*R*)-105)



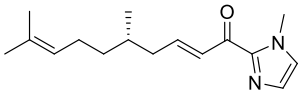
$C_{16}H_{24}N_2O$
260,37

The title compound (2.21 g, 89%) was isolated by column chromatography (eluent: toluene/Et_2O 90:10) as a yellow oil following the general procedures B and D from (*R*)-citronellal (1.80 mL).

Same description as (*E*)-5,9-Dimethyl-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)deca-2,8-dien-1-one.

Enantiopurity has been controlled by chiral HPLC (Chiralcel OJ-H column, *n*-hexane/*i*-PrOH 99.5:0.5, 1.0 mL/min): major 12.2 min, minor 13.2 min: 98% ee.

(*S*,*E*)-5,9-Dimethyl-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)deca-2,8-dien-1-one ((5*S*)-105)



$C_{16}H_{24}N_2O$
260,37

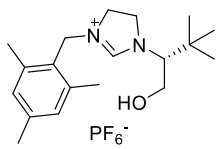
The title compound (1.71 g, 86%) was isolated by column chromatography (eluent: toluene/Et_2O 90:10) as a yellow oil following the general procedure D from (*S*)-citronellal (1.80 mL).

Same description as (*E*)-5,9-Dimethyl-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)deca-2,8-dien-1-one.

Enantiopurity has been controlled by chiral HPLC (Chiralcel OJ-H column, *n*-hexane/*i*-PrOH 99.5:0.5, 1.0 mL/min): major 13.2 min, minor 12.9 min: 97% ee.

iii. Iteration: citronellal derivatives

(*R*)-1-(1-Hydroxy-3,3-dimethylbutan-2-yl)-3-(2,4,6-trimethylbenzyl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ium hexafluorophosphate (*ent*-L72)



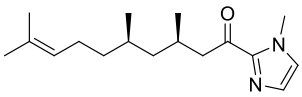
$C_{19}H_{31}F_6N_2OP$
448,43

The compound has been synthesized using the same procedure as **L72** as yellow solid (178 mg, 10% over four steps).

Same description as (*s*)-1-(1-Hydroxy-3,3-dimethylbutan-2-yl)-3-(2,4,6-trimethylbenzyl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ium hexafluorophosphate (**L72**)

$[\alpha]_D^{20}$ (*c* 0.4 M, $CHCl_3$): −18.2.

(3*R*,5*R*)-3,5,9-Trimethyl-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)dec-8-en-1-one ((3*R*,5*R*)-106)



$C_{17}H_{28}N_2O$
276,42

Reaction was run for 16 hours. The title compound (118 mg, 85%, 98:2 dr) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a yellow oil following the general procedure from the **(5*R*)-105** (130 mg) and **L72**.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.12 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.00 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 5.12 – 5.06 (m, 1H, $(CH_3)_2C$=C**H**), 4.00 (s, 3H, NC**H**$_3$), 3.03 (dd, *J* = 16.0, 5.4 Hz, 1H, C**H**CH'CO), 2.95 (dd, *J* = 16.0, 8.3 Hz, 1H, CHC**H**'CO), 2.35 – 2.19 (m, 1H, C**H**CH_3), 2.08 – 1.85 (m, 2H, $(CH_3)_2C$=CHC**H**$_2$), 1.67 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H, (C**H**$_3)_2C$=CH, CH_3 *cis*), 1.60 (s, 3H, (C**H**$_3)_2C$=CH, CH_3 *trans*), 1.57 – 1.48 (m, 1H, C**H**CH_3), 1.41 – 1.28 (m, 2H, (CH_3)CHC**H**$_2$CH(CH_3)), 1.15 – 1.03 (m, 2H, $(CH_3)_2C$=CHCH_2C**H**$_2$), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CHC**H**$_3$), 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CHC**H**$_3$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 193.2 (**C**O), 143.5 (**C**$_{IV,imid}$), 130.9 $(CH_3)_2$**C**=CH**)**, 128.8 (**C**H$_{imid}$), 126.7 (**C**H$_{imid}$), 124.9 $(CH_3)_2$C=**C**H**)**, 46.0 (**C**H_2CO), 44.9 (**C**H_2CH$(CH_3)CH_2$CO), 36.8 (**C**H_2), 36.2 (N**C**H_3), 29.8 (CH_3**C**H), 27.1 (CH_3**C**H), 25.7 ((**C**$H_3)_2$C=CH, CH_3 *trans*), 25.3 (**C**H_2), 20.6 (**C**HCH_3), 19.9 (CH**C**H_3), 17.6 ((**C**$H_3)_2$C=CH, CH_3 *cis*) ppm;

IR (cm^{-1}): 2958.7, 2913.4, 1738.5, 1671.6, 1405.5;

MS (ESI+): m/z 277.23 (100, $[M+H]^+$);

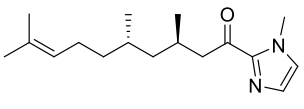
HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{17}H_{29}N_2O$ $[M+H]^+$: 277.2280 found 277.2277 (1.1 ppm);

chiral **HPLC** (Chiralcel OJ-H column, *n*-hexane/*i*-PrOH 99.5:0.5, 0.5 mL/min): major diastereoisomer 13.6 min, minors 14.3, 17.2, 19.0 min;

$[\alpha]_D^{20}$ (*c* 1.1 M, $CHCl_3$): –14.0;

R_f : 0.35 (pentane/Et_2O 60:40, $KMnO_4$).

(3*R*,5*S*)-3,5,9-Trimethyl-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)dec-8-en-1-one ((3*R*,5*S*)-106)



$C_{17}H_{28}N_2O$
276,42

Reaction was run for 16 hours. The title compound (119 mg, 86%, 95:5 dr) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a yellow oil following the general procedure E1 from **(5*S*)-105** (130 mg) and **L72**.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.12 (d, J = 0.8 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.01 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 5.13 – 5.05 (m, 1H, $(CH_3)_2C$=C**H**), 4.00 (s, 3H, NC**H**$_3$), 3.07-2.95 (m, 2H, C**H**$_2$CO), 2.33 – 2.19 (m, 1H, C**H**CH_3), 2.05 – 1.87 (m, 2H, C**H**$_2$), 1.67 (d, J = 0.9 Hz, 3H, (C**H**$_3)_2$C=CH, CH_3 *cis*), 1.59 (s, 3H, (C**H**$_3)_2$C=CH, CH_3 *trans*), 1.36 – 1.19 (m, 3H, C**H**CH_3 + C**H**$_2$), 1.19 – 1.09 (m, 2H, C**H**$_2$), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CHC**H**$_3$), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CHC**H**$_3$) ppm;

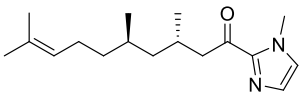
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 193.1 (**C**O), 143.5 (**C**$_{IV,imid}$), 130.9 $(CH_3)_2$**C**=CH), 128.8 (**C**H$_{imid}$), 126.7 (**C**H$_{imid}$), 124.9 $(CH_3)_2$C=**C**H), 46.9 (**C**H_2CO), 44.5 (**C**H_2CH$(CH_3)CH_2$CO), 37.7 (**C**H_2), 36.2 (N**C**H_3), 29.7 (CH_3**C**H), 27.0 (CH_3**C**H), 25.7 ((**C**$H_3)_2$C=CH, CH_3 *trans*), 25.5 (**C**H_2), 19.6 (**C**H_3CH), 19.3 (**C**H_3CH), 17.6 ((**C**$H_3)_2$C=CH, CH_3 *cis*) ppm;

chiral **HPLC** (Chiralcel OJ-H column, *n*-hexane/*i*-PrOH 99.5:0.5, 0.5 mL/min): major diastereoisomer 14.3 min, minors 13.6, 17.2, 19.0 min;

$[\alpha]_D^{20}$ (*c* 1.3 M, $CHCl_3$): +19.4 ;

R_f : 0.35 (pentane/Et_2O 60:40, $KMnO_4$).

(3*S*,5*R*)-3,5,9-Trimethyl-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)dec-8-en-1-one ((3*S*,5*R*)-106)



$C_{17}H_{28}N_2O$
276,42

Reaction was run for 16 hours. The title compound (117 mg, 84%, 96.5:3.5 dr) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a yellow oil following the general procedure E1 from **(5*R*)-105** (130 mg) and *ent*-**L72**.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.12 (d, J = 0.9 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.01 (d, J = 0.4 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 5.08 (dddd, J = 7.1, 5.7, 2.8, 1.4 Hz, 1H, $(CH_3)_2C$=C**H**), 4.00 (s, 3H, NC**H**$_3$), 3.03 – 2.97 (m, 2H, C**H**$_2$CO), 2.32 – 2.19 (m, 1H, C**H**CH_3), 2.06 – 1.86 (m, 2H, $(CH_3)_2C$=CHC**H**$_2$), 1.67 (d, J = 1.0 Hz, 3H, $(CH_3)_2C$=CH, CH_3 *cis*), 1.59 (s, 3H, $(CH_3)_2C$=CH, CH_3 *trans*), 1.58 – 1.46 (m, 1H, C**H**CH_3), 1.36 – 1.10 (m, 4H, $(CH_3)_2C$=$CHCH_2CH_2$ + $(CH_3)CHCH_2CH(CH_3)$), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CHC**H**$_3$), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CHC**H**$_3$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 193.1 (**C**O), 143.4 (**C**$_{IV,imid}$), 131.0 $(CH_3)_2$**C**=CH), 128.8 (**C**H$_{imid}$), 126.8 (**C**H$_{imid}$), 124.9 $(CH_3)_2C$=**C**H), 46.9 (**C**H_2CO), 44.4 (**C**$H_2CH(CH_3)CH_2CO$), 37.8 (**C**H_2), 36.2 (N**C**H_3), 29.7 (CH_3**C**H), 27.0 (CH_3**C**H), 25.7 ((**C**$H_3)_2C$=CH, CH_3 *trans*), 25.5 (**C**H_2), 19.6 (**C**HCH_3), 19.2 (CH**C**H_3), 17.6 ((**C**$H_3)_2C$=CH, CH_3 *cis*) ppm;

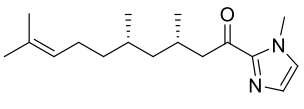
IR (cm^{-1}): 2958.7, 2913.4, 1738.5, 1671.6, 1405.5;

chiral **HPLC** (Chiralcel OJ-H column, *n*-hexane/*i*-PrOH 99.5:0.5, 0.5 mL/min): major diastereoisomer 17.1 min, minors 13.6, 14.3, 19.0 min;

$[\alpha]_D^{21}$ (*c* 1.1 M, $CHCl_3$): +4.0 ;

R_f : 0.35 (pentane/Et_2O 60:40, $KMnO_4$).

(3*S*,5*S*)-3,5,9-Trimethyl-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)dec-8-en-1-one ((3*S*,5*S*)-106)



$C_{17}H_{28}N_2O$
276,42

Reaction was run for 16 hours. The title compound (119 mg, 86%, 96.5:3.5 dr) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a yellow oil following the general procedure from **(5*S*)-105** (130 mg) and *ent*-**L72**.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.13 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.01 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 5.13 – 5.05 (m, 1H, $(CH_3)_2C$=C**H**), 4.00 (s, 3H, NC**H**$_3$), 3.04 (dd, J = 16.1, 5.5 Hz, 1H, C**H**CH'CO), 2.96 (dd, J = 15.9, 8.3 Hz, 1H, CHC**H**'CO), 2.32 – 2.21 (m, 1H, C**H**CH_3), 1.93 (ddd, J = 21.5, 15.2, 6.8 Hz, 2H, $(CH_3)_2C$=CHC**H**$_2$), 1.67 (d, J = 0.8 Hz, 3H, (C**H**$_3)_2C$=CH, CH_3 *cis*), 1.60 (s, 3H, (C**H**$_3)_2C$=CH, CH_3 *trans*), 1.57 – 1.47 (m, 1H, C**H**CH_3), 1.41 – 1.28 (m, 2H, (CH_3)CHC**H**$_2$CH(CH_3)), 1.15 – 1.03 (m, 2H, $(CH_3)_2C$=CHCH$_2$C**H**$_2$), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CHC**H**$_3$), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CHC**H**$_3$) ppm;

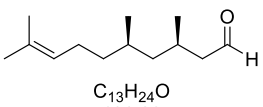
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 193.2 (**C**O), 143.4 (**C**$_{IV,imid}$), 131.0 $(CH_3)_2$**C**=CH), 128.8 (**C**H$_{imid}$), 126.8 (**C**H$_{imid}$), 124.9 $(CH_3)_2C$=**C**H), 46.0 (**C**H_2CO), 44.8 (**C**H_2CH$(CH_3)CH_2$CO), 36.8 (**C**H_2), 36.2 (N**C**H_3), 29.8 (CH_3**C**H), 27.1 (CH_3**C**H), 25.7 ((**C**$H_3)_2C$=CH, CH_3 *trans*), 25.4 (**C**H_2), 20.6 (**C**H_3CH), 19.9 (**C**H_3CH), 17.6 ((**C**$H_3)_2C$=CH, CH_3 *cis*) ppm;

chiral **HPLC** (Chiralcel OJ-H column, *n*-hexane/*i*-PrOH 99.5:0.5, 0.5 mL/min): major diastereoisomer 18.9 min, minors 13.6, 14.3, 17.2 min;

$[\alpha]_D^{21}$ (*c* 0.6 M, $CHCl_3$): +4.9 ;

R_f : 0.35 (pentane/Et_2O 60:40, $KMnO_4$).

(3*R*,5*R*)-3,5,9-Trimethyldec-8-enal ((3*R*,5*R*)-107)



$C_{13}H_{24}O$
196,33

The title compound (66 mg, 86%) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 98:2) as a yellow oil following the general procedure F from **(3*R*,5*R*)-106** (109 mg).

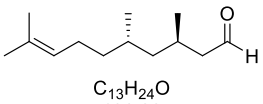
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.69 (t, J = 2.2 Hz, 1H, C**H**O), 5.06 – 4.98 (m, 1H, C_{IV}=C**H**), 2.39 – 2.25 (m, 1H, C**H**), 2.20 – 2.04 (m, 1H, C**H**), 1.97 – 1.78 (m, 2H, C**H**), 1.62 (d, J = 1.0 Hz, 3H, (C**H**$_3$)$_2$C=CH, CH_3 *trans*), 1.54 (s, 3H, (C**H**$_3$)$_2$C=CH, CH_3 *cis*), 1.41 (dt, J = 13.9, 6.8 Hz, 1H, C**H**), 1.33 – 1.23 (m, 2H, C**H**), 1.23 – 1.14 (m, 2H, C**H**), 1.12 – 0.95 (m, 2H, C**H**), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 3H, C**H**$_3$CH), 0.81 (d, J = 6.6 Hz, 3H, C**H**$_3$CH) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 203.1 (**C**O), 131.2 (CH$_3$)$_2$**C**=CH), 124.7 (CH$_3$)$_2$C=**C**H), 50.9 (**C**H$_2$CO), 44.7 (**C**H$_2$CH(CH$_3$)CH$_2$CO), 36.7 (**C**H$_2$), 29.6 (CH$_3$**C**H), 25.7 (CH$_3$**C**H), 25.7 ((**C**H$_3$)$_2$C=CH, CH_3 *trans*), 25.3 (**C**H$_2$), 20.6 (**C**H$_3$CH), 19.9 (**C**H$_3$CH), 17.6 ((**C**H$_3$)$_2$C=CH, CH_3 *cis*) ppm;

R_f : 0.38 (pentane/Et_2O 98:2, $KMnO_4$).

No further characterization has been performed due to the instability of the compound; the compound has been used for next step as soon as possible.

(3*R*,5*S*)-3,5,9-Trimethyldec-8-enal ((3*R*,5*S*)-107)



$C_{13}H_{24}O$
196,33

The title compound (63.6 mg, 83%) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 98:2) as a yellow oil following the general procedure F from **(3*R*,5*S*)-106** (108 mg).

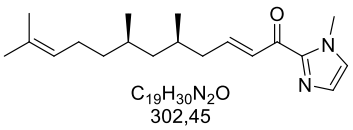
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.75 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, C**H**O), 5.15 – 5.04 (m, 1H, C_{IV}=C**H**), 2.34 (ddd, *J* = 15.8, 5.7, 2.0 Hz, 1H, C**H**), 2.23 (ddd, *J* = 15.8, 7.5, 2.5 Hz, 1H, C**H**), 2.15 (td, *J* = 13.9, 6.4 Hz, 1H, C**H**), 1.96 (tt, *J* = 14.8, 7.3 Hz, 2H, C**H**), 1.68 (s, 3H, (C**H**$_3$)$_2$C=CH, CH_3 *trans*), 1.60 (s, 3H, (C**H**$_3$)$_2$C=CH, CH_3 *cis*), 1.58 – 1.43 (m, 1H, C**H**), 1.37 – 1.01 (m, 4H, C**H**), 0.92 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, C**H$_3$**CH), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, C**H$_3$**CH) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 203.1 (**C**O), 131.2 (CH_3)$_2$**C**=CH), 124.7 (CH_3)$_2$C=**C**H), 51.8 (**C**H_2CO), 44.4 (**C**H_2CH(CH_3)CH_2CO), 37.6 (**C**H_2), 29.6 (CH_3**C**H), 25.7 (CH_3**C**H), 25.6 ((**C**H_3)$_2$C=CH, CH_3 *trans*), 25.4 (**C**H_2), 19.6 (**C**H_3CH), 19.2 (**C**H_3CH), 17.6 ((**C**H_3)$_2$C=CH, CH_3 *cis*) ppm;

R_f : 0.38 (pentane/Et_2O 60:40, $KMnO_4$).

No further characterization has been performed due to the instability of the compound; the compound has been used for next step as soon as possible.

(5*R*,7*R*,*E*)-5,7,11-Trimethyl-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)dodeca-2,10-dien-1-one ((5*R*,7*R*)-108)



$C_{19}H_{30}N_2O$
302,45

The title compound (46.4 mg, 77%) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a colorless oil following the general procedures B+D from **(3*R*,5*R*)-107** (56.5 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.41 (dt, *J* = 15.5, 1.3 Hz, 1H, C**H**=CH), 7.17 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.12 (dt, *J* = 15.4, 7.5 Hz, 1H, CH=C**H**), 7.04 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 5.12 – 5.04 (m, 1H, C_{IV}=C**H**), 4.05 (s, 3H, NC**H**$_3$), 2.39 – 2.28 (m, 1H, C**H**), 2.09 (dtd, *J* = 9.1, 7.9, 1.2 Hz, 1H, C**H**), 2.06 – 1.85 (m, 2H, C**H**), 1.85 – 1.72 (m, 1H, C**H**), 1.67 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H, (C**H**$_3$)$_2$C=CH, CH_3 *trans*), 1.59 (s, 3H, (C**H**$_3$)$_2$C=CH, CH_3 *cis*), 1.52 (td, *J* = 13.6, 6.9 Hz, 1H, C**H**), 1.40 – 1.23 (m, 2H, C**H**), 1.07 (dddd, *J* = 25.9, 20.8, 11.1, 6.5 Hz, 2H, C**H**), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, C**H$_3$**CH), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, C**H$_3$**CH) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 180.5 (**C**O), 147.8 (**C**H=CHCO), 143.7 (**C**$_{IV,imid}$), 131.1 (CH$_3$)$_2$**C**=CH), 129.1 (**C**H$_{imid}$), 127.2 (CH=**C**HCO), 127.0 (**C**H$_{imid}$), 124.9 (CH$_3$)$_2$C=**C**H), 44.7 (**C**H$_2$CH=CHCO), 39.9 (**C**H$_2$), 36.8 (**C**H$_2$), 36.3 (N**C**H$_3$), 30.1 (CH$_3$**C**H), 29.7 (CH$_3$**C**H), 25.7 ((**C**H$_3$)$_2$C=CH, CH_3 *trans*), 25.4 (**C**H$_2$), 20.2 (**C**H$_3$CH), 20.0 (**C**H$_3$CH), 17.6 ((**C**H$_3$)$_2$C=CH, CH_3 *cis*) ppm;

IR (cm^{-1}): 2958.6, 2913.7, 1667.1, 1619.7, 1407.8;

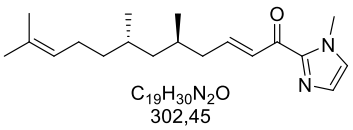
MS (ESI+): m/z 303.24 (100, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{19}H_{31}N_2O$ $[M+H]^+$: 303.2436 found 303.2438 (0.7 ppm);

$[\alpha]_D^{24}$ (*c* 2.0 M, $CHCl_3$): +12.0;

R_f : 0.32 (pentane/Et_2O 60:40, $KMnO_4$).

(5*R*,7*S*,*E*)-5,7,11-Trimethyl-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)dodeca-2,10-dien-1-one ((5*R*,7*R*)-108)



$C_{19}H_{30}N_2O$
302,45

The title compound (44.8 mg, 74%) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a colorless oil following the general procedures B+D from **(3*R*,5*S*)-107** (55.9 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.41 (dt, *J* = 15.5, 1.3 Hz, 1H, C**H**=CH), 7.17 (s, 1H, C$\mathbf{H}_{imid}$), 7.12 (dt, *J* = 15.4, 7.5 Hz, 1H, CH=C**H**), 7.04 (s, 1H, C$\mathbf{H}_{imid}$), 5.09 (dddd, *J* = 7.1, 5.8, 2.8, 1.4 Hz, 1H, C_{IV}=C**H**), 4.05 (s, 3H, NC$\mathbf{H}_3$), 2.34 – 2.24 (m, 1H), 2.22 – 2.11 (m, 1H, C**H**), 2.08 – 1.87 (m, 2H, C**H**), 1.84 – 1.72 (m, 1H, C**H**), 1.68 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, (C$\mathbf{H}_3$)$_2$C=CH, CH_3 *trans*), 1.60 (s, 3H, (C$\mathbf{H}_3$)$_2$C=CH, CH_3 *cis*), 1.50 (dd, *J* = 13.3, 7.7 Hz, 1H, C**H**), 1.35 – 1.21 (m, 2H, C**H**), 1.21 – 1.07 (m, 2H, C**H**), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, C$\mathbf{H_3}$CH), 0.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, C$\mathbf{H_3}$CH) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 180.5 (**C**O), 147.8 (**C**H=CHCO), 143.7 (**C**$_{IV,imid}$), 131.1 (CH_3)$_2$**C**=CH), 129.1 (**C**H$_{imid}$), 127.3 (CH=**C**HCO), 127.0 (**C**H$_{imid}$), 124.9 (CH_3)$_2$C=**C**H), 44.7 (**C**H_2CH=CHCO), 39.9 (**C**H_2), 36.8 (**C**H_2), 36.3 (N**C**H_3), 30.1 (CH_3**C**H), 29.7 (CH_3**C**H), 25.7 ((**C**H_3)$_2$C=CH, CH_3 *trans*), 25.4 (**C**H_2), 20.2 (**C**H_3CH), 20.0 (**C**H_3CH), 17.6 ((**C**H_3)$_2$C=CH, CH_3 *cis*) ppm;

IR (cm^{-1}): 2959.1.0, 2913.5, 1666.4, 1617.1, 1407.0;

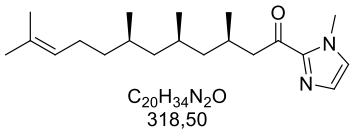
MS (ESI+): m/z 303.24 (100, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{19}H_{31}N_2O$ $[M+H]^+$: 303.2436 found 303.2438 (0.7 ppm);

$[\alpha]_D^{24}$ (*c* 2.0 M, $CHCl_3$): –10.0;

R_f : 0.32 (pentane/Et_2O 60:40, $KMnO_4$).

(3*R*,5*R*,7*R*)-3,5,7,11-Tetramethyl-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)dodec-10-en-1-one ((3*R*,5*R*,7*R*)-109)



Reaction was run for 16 hours. The title compound (37.5 mg, 77%) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a yellow oil following the general procedure E1 using **L72**, dimethylzinc (375 µL) from **(5*R*,7*R*)-108** (46.4 mg, 0.153 mmol).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.13 (d, J = 0.9 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.01 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 5.12 – 5.05 (m, 1H, $(CH_3)_2C$=C**H**), 4.00 (s, 3H, NC**H**$_3$), 3.02 (dd, J = 18.0, 7.5 Hz, 1H, C**H**CH'CO), 2.96 (dd, J = 18.0, 10.4 Hz, 1H, CHC**H**'CO), 2.33 – 2.21 (m, 1H, C**H**CH_3), 2.06 – 1.81 (m, 2H, C**H**$_2$), 1.68 (d, J = 1.0 Hz, 3H, (C**H**$_3)_2$C=CH, CH_3 *cis*), 1.60 (s, 3H, (C**H**$_3)_2$C=CH, CH_3 *trans*), 1.65 – 1.53 (m, 1H, C**H**CH_3), 1.53 – 1.43 (m, 1H, C**H**CH_3), 1.37 – 1.17 (m, 4H, C**H**$_2$), 1.08 – 0.97 (m, 2H, C**H**$_2$), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CHC**H**$_3$), 0.86 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CHC**H**$_3$), 0.84 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CHC**H**$_3$) ppm ;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ193.3 (**C**O), 143.5 (**C**$_{IV,imid}$), 130.9 $(CH_3)_2$**C**=CH), 128.8 (**C**H$_{imid}$), 126.8 (**C**H$_{imid}$), 125.0 $(CH_3)_2$C=**C**H), 45.7 (**C**H_2CO), 45.1 (**C**H_2), 45.0 (**C**H_2), 36.5 (**C**H_2), 36.2 (N**C**H_3), 29.6 (CH_3**C**H), 27.5 (CH_3**C**H), 27.1 (CH_3**C**H), 25.7 ((**C**$H_3)_2$C=CH, CH_3 *trans*), 25.4 (**C**H_2), 20.8 (**C**H_3CH), 20.5 (**C**H_3CH), 20.4 (**C**H_3CH), 17.6 ((**C**$H_3)_2$C=CH, CH_3 *cis*) ppm;

IR (cm^{-1}): 2956.0, 2914.4, 1672.9, 1459.6, 1406.9;

chiral **HPLC** (Chiralcel IC column, *n*-hexane/*i*-PrOH 99.5:0.5, 1.0 mL/min): major diastereoisomer 15.3 min, minor 16.6 min;

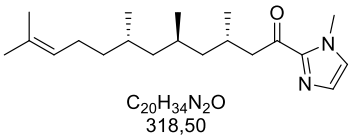
MS (ESI+): m/z 319.27 (100, $[M+H]^+$);

HRMS (ESI+) m/z: Calcd for $C_{17}H_{29}N_2O$ $[M+H]^+$: 319.2749 found 319.2750 (0.3 ppm);

$[\alpha]_D^{21}$ (*c* 1.1 M, $CHCl_3$): –3.9;

R_f : 0.35 (pentane/Et_2O 60:40, $KMnO_4$).

(3*S*,5*R*,7*S*)-3,5,7,11-Tetramethyl-1-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)dodec-10-en-1-one ((3*S*,5*R*,7*S*)-109)



Reaction was run for 16 hours. The title compound (31.9 mg, 68%) was isolated by column chromatography (eluent: pentane/Et_2O 40:60) as a yellow oil following the general procedure E1 using *ent*-**L72**, dimethylzinc (375 µL) from **(5*R*,7*S*)-108** (44.8 mg).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.12 (d, J = 0.6 Hz, 1H, C**H**$_{imid}$), 7.00 (s, 1H, C**H**$_{imid}$), 5.09 (t, J = 7.1 Hz, 1H, $(CH_3)_2C$=C**H**), 4.00 (s, 3H, NC**H**$_3$), 3.07 – 2.95 (m, 2H, C**H**$_2$CO), 2.34 – 2.20 (m, 1H, C**H**CH_3), 2.08 – 1.85 (m, 2H, C**H**$_2$), 1.67 (s, 3H, (C**H**$_3)_2$C=CH, CH_3 *cis*), 1.59 (s, 3H, (C**H**$_3)_2$C=CH, CH_3 *trans*), 1.65 – 1.53 (m, 1H, C**H**CH_3), 1.53 – 1.44 (m, 1H, C**H**CH_3), 1.33 – 1.20 (m, 2H, C**H**$_2$), 1.20 – 0.97 (m, 4H, C**H**$_2$), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CHC**H**$_3$), 0.82 (d, J = 6.5 Hz, 6H, 2 CHC**H**$_3$) ppm;

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 193.1 (**C**O), 143.5 (**C**$_{IV,imid}$), 131.0 $(CH_3)_2$**C**=CH), 128.8 (**C**H$_{imid}$), 126.8 (**C**H$_{imid}$), 125.0 $(CH_3)_2$C=**C**H), 46.9 (**C**H_2CO), 45.4 (**C**H_2), 45.3 (**C**H_2), 37.8 (**C**H_2), 36.2 (N**C**H_3), 29.6 (CH_3**C**H), 27.4 (CH_3**C**H), 27.1 (CH_3**C**H), 25.7 ((**C**$H_3)_2$C=CH, CH_3 *trans*), 25.5 (**C**H_2), 19.7 (**C**H_3CH), 19.5 (**C**H_3CH), 19.2 (**C**H_3CH), 17.6 ((**C**$H_3)_2$C=CH, CH_3 *cis*) ppm;

IR (cm^{-1}): 2958.4, 2922.1, 1673.5, 1462.6, 1407.5, 1378.1;

chiral **HPLC** (Chiralcel OJ-H column, *n*-hexane/*i*-PrOH 99.5:0.5, 0.5 mL/min): major diastereoisomer 12.2 min, minor 12.7 min;

$[\alpha]_D^{21}$ (*c* 1.0 M, $CHCl_3$): –1.4;

R_f : 0.35 (pentane/Et_2O 60:40, $KMnO_4$).

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

1. Bilan des travaux réalisés

a. Rappel des objectifs

Dans le cadre d'une collaboration soutenue par l'ANR, une partie du projet proposait le développement d'une nouvelle méthodologie d'introduction de groupements méthyles par addition conjuguée asymétrique ainsi que l'application de cette méthodologie en synthèse totale de produits naturels.

La stratégie consistait d'abord à choisir un accepteur de Michael de manière judicieuse : il devait permettre d'effectuer des additions conjuguées asymétriques de groupements méthylés avec des excès énantiomériques élevés. De plus, le produit obtenu devait pouvoir être facilement transformé afin de générer un nouvel accepteur de Michael : une nouvelle addition conjuguée devant alors mener à la préparation d'un motif diméthyle 1,3 stéréocontrôlé (Schéma 158) En effet, les motifs polyméthyles 1,3 stéréocontrôlés, appelés aussi motifs polydéoxypropionates, sont présents dans de très nombreux produits naturels.

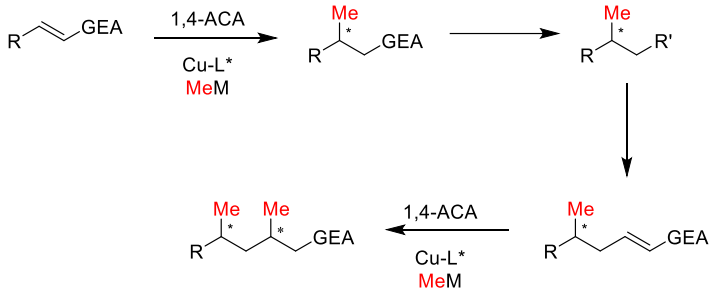


Schéma 158 : Stratégie envisagée

En outre, la transformation aisée du groupement électroattracteur en différentes fonctionnalités devrait permettre l'application de la méthodologie à la synthèse de petites molécules contenant des groupements méthyles de stéréochimie définie.

b. Méthodologie de synthèse

i. Additions 1,4 sur des acylimidazoles α,β-insaturés

Une grande partie des travaux effectués a été consacrée au développement d'une méthodologie de synthèse pour introduire des groupements méthylés de manière asymétrique. Au travers d'une étude bibliographique, la réaction d'addition conjuguée asymétrique semble être un très bon moyen d'atteindre nos objectifs.

Grâce à l'utilisation de substrats nouveaux et surtout grâce au développement de nouvelles familles de ligands, des progrès exceptionnels en ACA ont été réalisés. Nos travaux s'inscrivent dans cette lignée en proposant l'utilisation d'une famille d'accepteurs de Michael : les acylimidazoles α,β-insaturés.

Ces composés, utilisés depuis quelques décennies, ont fait leur preuve grâce à leur excellente compatibilité avec des métaux comme le cuivre. Une réaction d'addition conjuguée asymétrique du diméthylzinc sur des acylimidazoles α,β-insaturés a été développée avec succès, grâce à un système catalytique cuivre-NHC. De très bons rendements et excès énantiomériques ont été obtenus sur un large panel de substrats (Schéma 159).

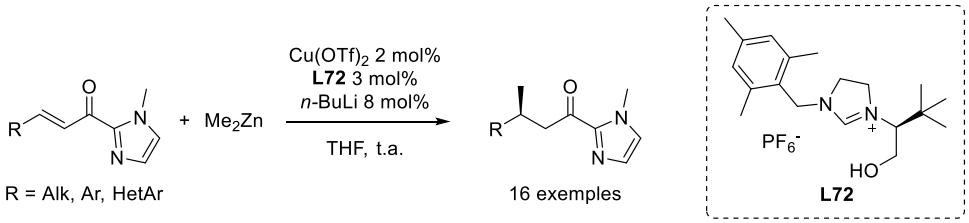


Schéma 159 : Réaction d'ACA 1,4

Des calculs DFT ont permis de mieux comprendre la réactivité du substrat, en particulier l'influence du noyau imidazole sur la réaction. La réaction a été effectuée avec de substrats similaires et des études théoriques ont montré que la paire libre de l'azote était un élément déterminant dans la réactivité du substrat.

ii. Additions 1,4 régiosélectives sur des acylimidazoles polyinsaturés

La réaction d'addition 1,4 sur des acylimidazoles α,β-insaturés a été par la suite étendue à des acylimidazoles polyinsaturés.

La méthodologie développée appliquée aux acylimidazoles polyinsaturés a permis d'obtenir des produits d'addition 1,4 de manière hautement régiosélective et énantiosélective sur un large panel de substrats (Schéma 160).

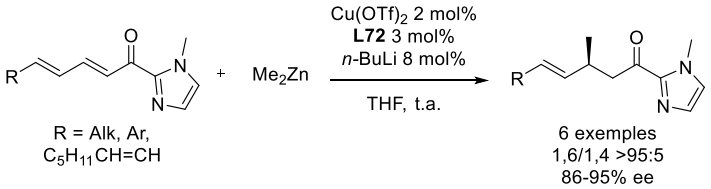


Schéma 160 : Réaction d'ACA 1,4 régiosélective

Ces résultats expérimentaux remarquables ont été appuyés par des calculs théoriques montrant que la régiosélectivité 1,4 était favorisée et liée à la présence de l'imidazole qui joue un rôle majeur dans ce processus.

iv. Transformation de la fonction acylimidazole

Etre capable de transformer la fonction acylimidazole était une étape essentielle du projet pour une application potentielle de la méthodologie en synthèse totale.

Les travaux menés ont permis de transformer la fonction acylimidazole en aldéhyde, en ester, en cétone, en amine ainsi qu'en amide de Weinreb (Schéma 161).

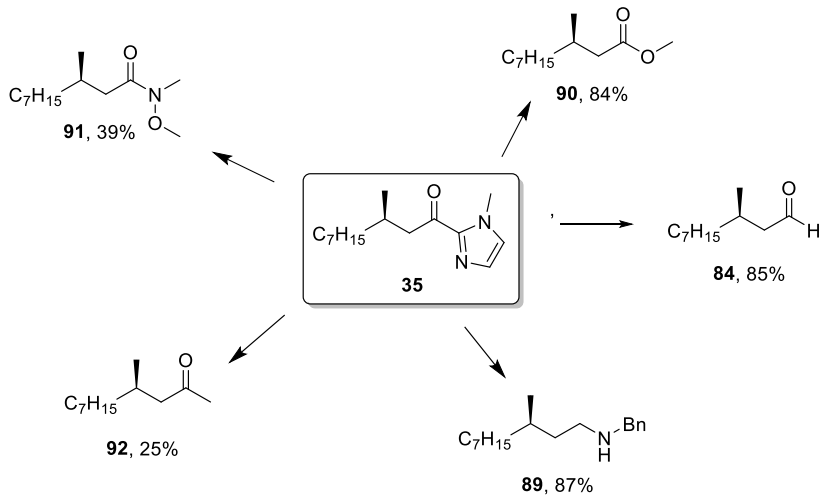


Schéma 161 : Transformations de la fonction acylimidazole

La transformation en aldéhyde a également permis de déterminer la stéréochimie des produits d'addition conjuguée obtenus.

iii. Développement d'un processus itératif

A partir d'un acylimidazole β-méthylé, il a été envisagé de générer un nouvel accepteur de Michael afin de procéder à une nouvelle addition conjuguée. La transformation aisée de l'acylimidazole en aldéhyde a rendu cette stratégie envisageable.

L'aldéhyde généré a donc été engagé dans une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons puis l'amide de Weinreb a été transformé en acylimidazole.

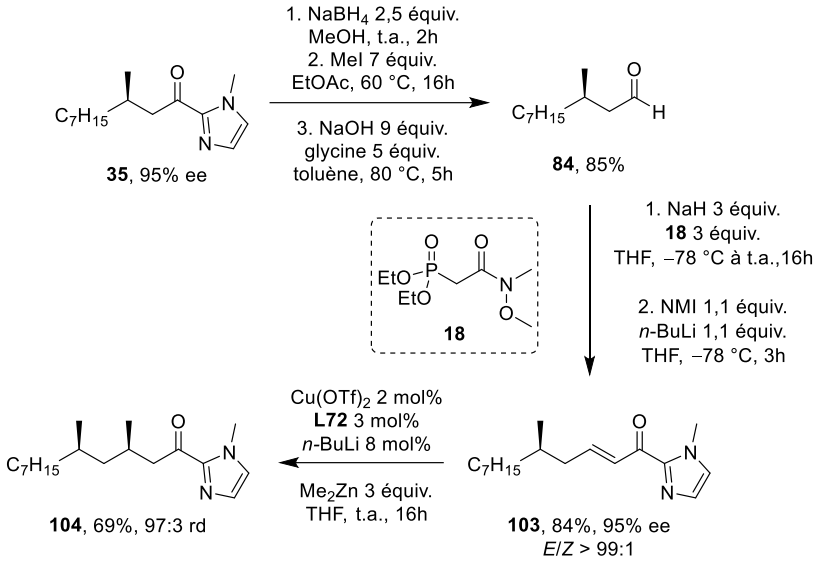


Schéma 162 : Premier motif diméthyle 1,3 synthétisé

On accède donc à un nouvel accepteur de Michael : après une nouvelle addition conjuguée un système diméthyle 1,3 stéréocontrôlé est obtenu, avec une excellente diastéréosélectivité (Schéma 162). Les travaux ont donc mené au développement d'un processus itératif d'additions conjuguées 1,4.

c. Applications synthétiques

i. Synthèse de molécules contenant un seul méthyle stéréocontrôlé

La transformation de la fonction acylimidazole a permis la préparation de petites molécules possédant un centre β-méthylé stéréogène.

La première cible synthétisée est un composé odorant de la famille des ionones, le second composé préparé est l'*ar*-turmérone, connue pour ses nombreuses propriétés pharmacologiques. Les deux composés ont été préparés avec de bons rendements globaux et d'excellents excès énantiomériques (Figure 47).

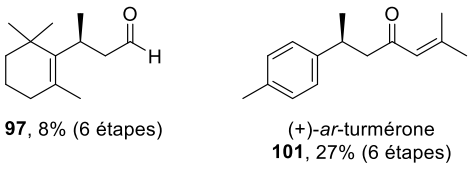


Figure 47 : Produits synthétisés

ii. Synthèse de motifs polydéoxypropionates

En utilisant les deux énantiomères du citronellal, il a été préparé divers substrats acylimidazoles α,β-insaturés portant déjà un groupement méthylé stéréocontrôlé. Ces substrats ont été engagés en ACA avec le système précédemment développé en utilisant les deux énantiomères du ligand NHC, **L72** et *ent*-**L72**. Les quatre diastéréoisomères du composé **106** ont été isolés avec de très bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités (Schéma 163).

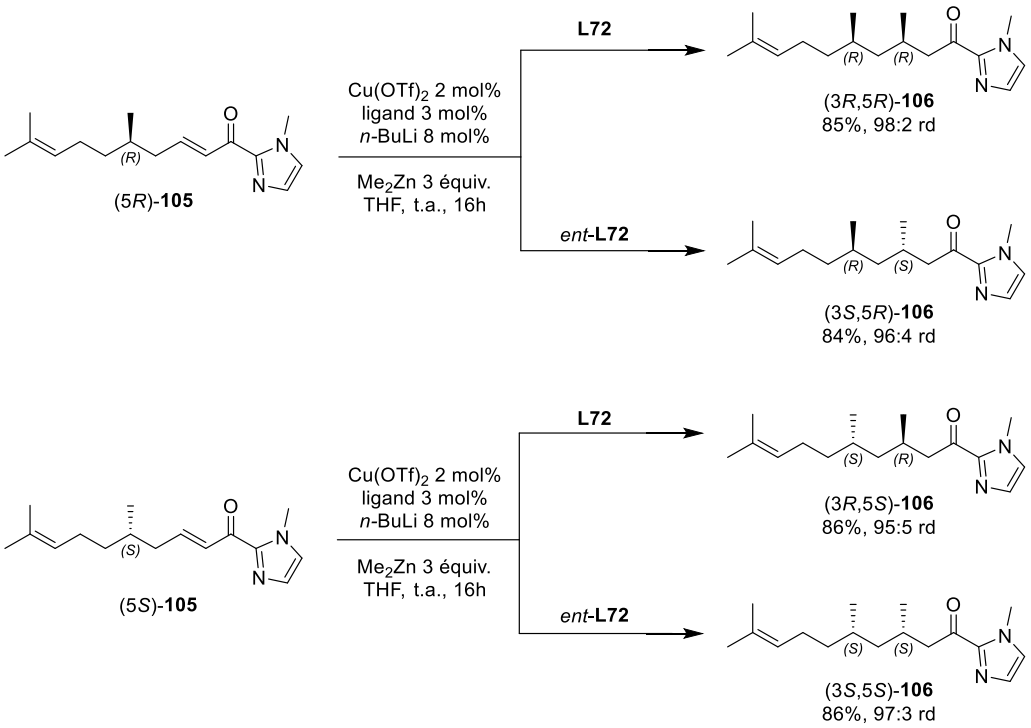


Schéma 163 : Préparation des 4 diastéréoisomères de **106**

Des motifs *syn* et *anti* ont été obtenus et aucun effet *match*/*mismatch* n'a été observé.

Le processus itératif a ensuite été appliqué à deux diastéréoisomères de **106** conduisant à la synthèse des motifs triméthyles *syn*,*syn* et *anti*,*anti* avec d'excellentes diastéréosélectivités. Toutes les diastéréosélectivités ont pu être déterminées par HPLC, apportant une grande précision à nos résultats. Un panel de composés comportant des motifs polydéoxypropionates avec des géométries variables a donc été synthétisé (Figure 48).

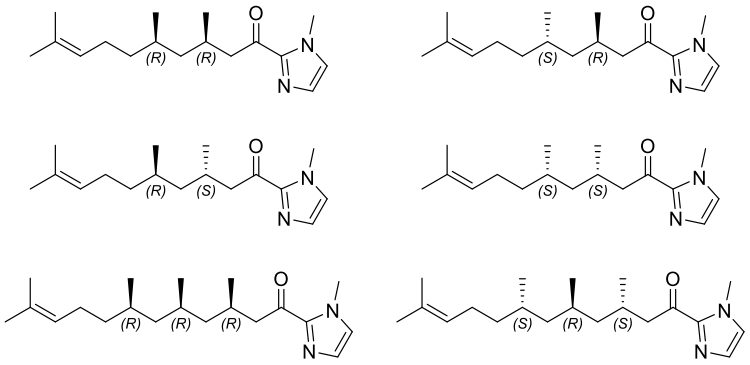


Figure 48 : Composés contenant des motifs polydéoxypropionates synthétisés

2. Perspectives envisagées

a. Méthodologie de synthèse : additions de nucléophiles borés

Possédant désormais une meilleure connaissance de la réactivité des acylimidazoles α,β-insaturés, il a été envisagé par le groupe Mauduit d'additionner d'autres nucléophiles que le diméthylzinc. Une attention particulière a été portée sur les dérivés silylés et borés. Plus particulièrement, le bis(pinacolato)diborane, B_2pin_2, est un réactif bon marché et simple d'utilisation. Une réaction de borylation énantiosélective conduirait à la synthèse d'acylimidazoles β-borés chiraux qui, par oxydation de Brown, mèneraient à des acylimidazoles β-hydroxylés chiraux.

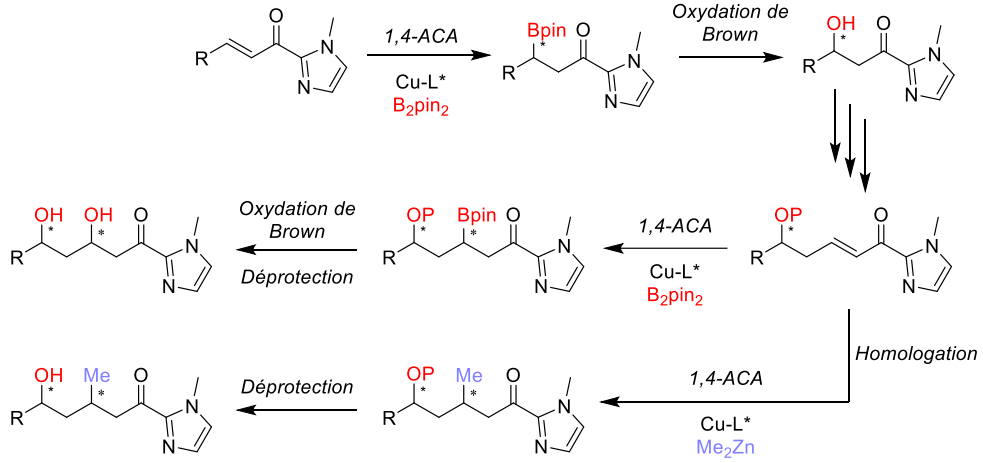


Schéma 164 : Stratégies envisageables grâce à une ACA 1,4 de Bpin

Ces travaux, actuellement en cours de développement, pourront bénéficier des connaissances acquises sur les acylimidazoles : transformation de la fonction acylimidazole en diverses fonctionnalités, réaction d'homologation afin de développer un processus itératif. Ce dernier conduira à la synthèse de motifs polyols 1,3 stéréocontrôlés, présent dans de très nombreux produits naturels (Schéma 164).

De plus, une multitude de fonctionnalités peuvent être obtenues à partir d'esters boroniques : plus particulièrement, les travaux d'Aggarwal ont montré la possibilité d'accéder à des alcènes, des amines, des alcynes, des fluoroalkyles… à partir d'esters boroniques chiraux, sans érosion de l'énantiosélectivité.[270–274] On pourra envisager ces mêmes transformations sur les acylimidazoles β-hydroxylés chiraux (Schéma 165).

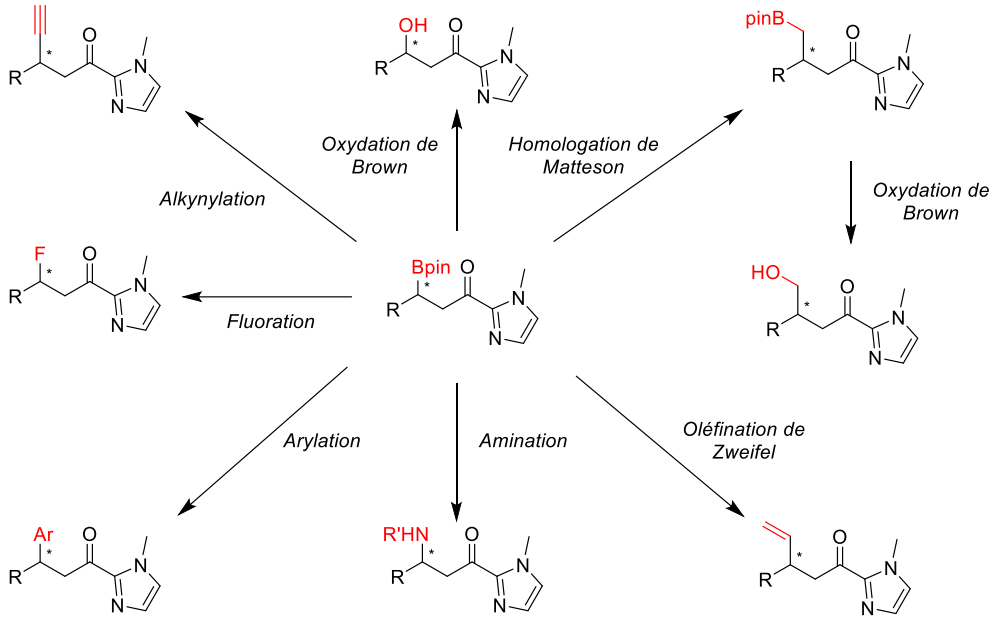


Schéma 165 : Transformation de la fonction boronate

Ultérieurement, il pourra être envisagé une combinaison des deux méthodologies afin de construire des structures alternant méthyles et alcools stéréocontrôlés (Schéma 166). L'utilisation de ces méthodologies ouvrira l'accès à la synthèse de produits naturels contenant des motifs polydéoxypropionates et polyols.

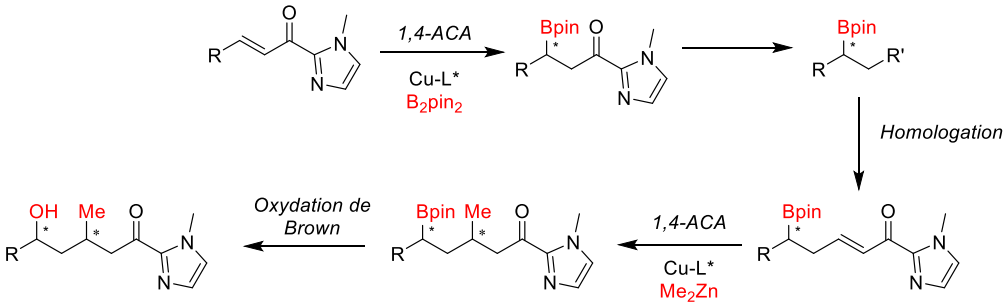


Schéma 166 : Combinaison des méthodologies d'ACA de méthyle et Bpin

b. Application synthétique : synthèse formelle de l'acide plakinique A

Rinehart a décrit pour la première fois en 1983 la structure de l'acide plakinique A.[275] Cette molécule fait partie d'une large famille de composés cytotoxiques marins isolés des éponges du genre *Plakortis* et *Plakinastrella*. D'un point de vue structurel, ces composés sont remarquables pour leur fonction 1,2-dioxolane. Cette fonctionnalité représente un défi important comme en attestent les synthèses totales décrites des divers composés de la famille.

La structure de l'acide plakinique A a été déterminée mais plusieurs publications sont en désaccord quant à sa stéréochimie (Figure 49).

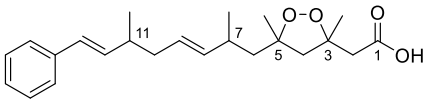


Figure 49 : Structure de l'acide plakinique A

Dussault a proposé une stéréochimie de l'acide plakinique à partir d'analyses RMN et de détermination de pouvoirs rotatoires de plusieurs diastéréoisomères synthétisés.[276] Mais une manque de corrélation entre les valeurs de pouvoirs rotatoires d'un diastéréoisomère synthétisé et du produit naturel les a mené à suggérer une structure différente, par modification de la stéréochimie du carbone C_{11} (Figure 50).

Figure 50 : Différentes structures de l'acide plakinique A

En s'appuyant sur ces travaux, Hoveyda a proposé une synthèse formelle de l'acide plakinique A, en choisissant un diastéréoisomère particulier (Schéma 167).[277]

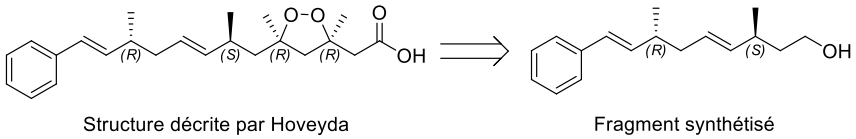


Schéma 167 : Rétrosynthèse de l'acide plakinique A selon Hoveyda

La publication attribue une stéréochimie différente de l'acide plakinique A. Il serait donc possible de synthétiser le même type de fragment que celui de Hoveyda, en se basant sur la structure initialement proposée par Dussault (Figure 51).

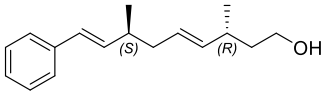


Figure 51 : Fragment à synthétiser

On pourrait notamment utiliser la réaction d'addition conjuguée asymétrique 1,4 régiosélective pour une synthèse très efficace de ce fragment.

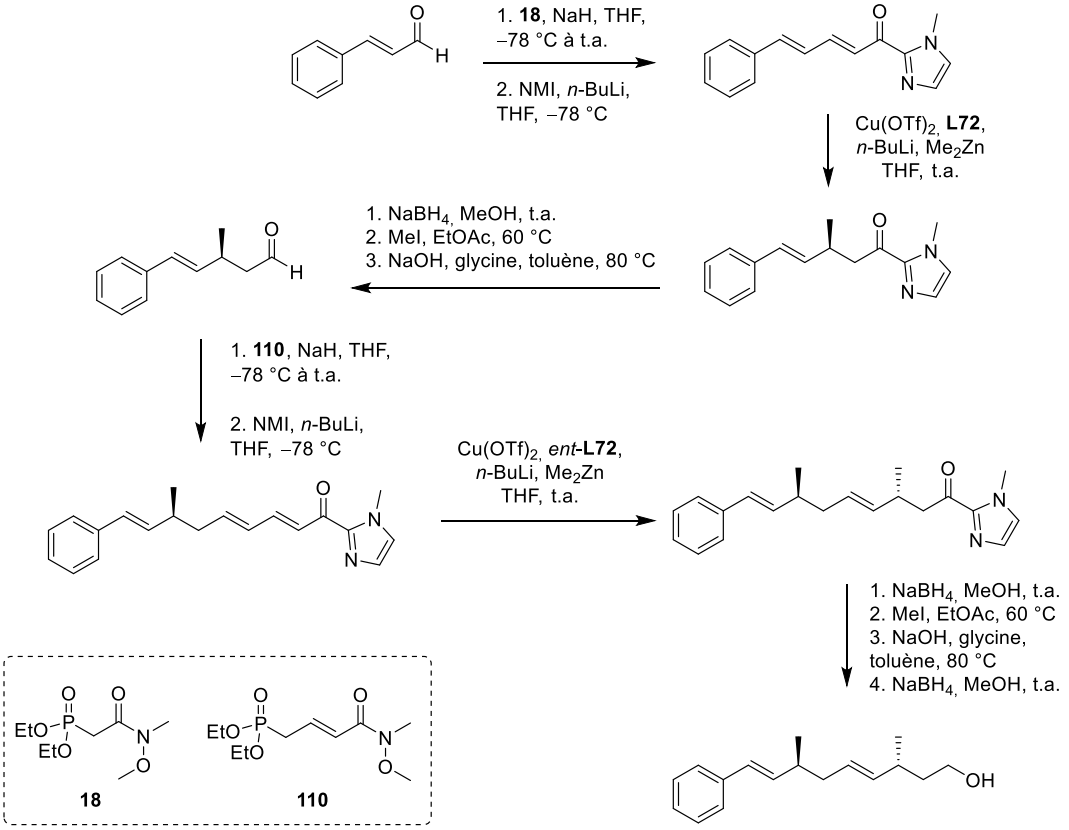


Schéma 168 : Synthèse formelle de l'acide plakinique A

L'introduction des deux méthyles s'effectueraient par addition conjuguée 1,4 régiosélective sur des dérivés acylimidazoles α,β,γ,δ-insaturés, nous permettant ainsi d'appliquer deux fois notre méthodologie précédemment développée. La chiralité des centres stéréogènes créés pourra être choisie en fonction de l'énantiomère du ligand envisagé (Schéma 168).

ANNEXES

1. Références

(1) Hostettmann, K.; Chen, S.; Marston, A.; Stuppner, H. *Handbook of Chemical and Biological Plant Analytical Methods*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, KGaA, 2014.
(2) Rai, M.; Carpinella, M. C. In *Advances in Phytomedicine*; Elsevier, 2006.
(3) Khan, M. T. H.; Ather, A. In *Advances in Phytomedicine*; Elsevier, 2006.
(4) Rizzo, S.; Wakchaure, V.; Waldmann, H. In *Natural Products in Medicinal Chemistry*; Hanessian, S., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2014; pp 43–80.
(5) Newman, D. J.; Cragg, G. M. In *Natural Products in Medicinal Chemistry*; Hanessian, S., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2014; pp 1–42.
(6) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79* (3), 629–661.
(7) Klayman, D. L. *Science* **1985**, *228* (4703), 1049–1055.
(8) Graham, I. A.; Besser, K.; Blumer, S.; Branigan, C. A.; Czechowski, T.; Elias, L.; Guterman, I.; Harvey, D.; Isaac, P. G.; Khan, A. M.; Larson, T. R.; Li, Y.; Pawson, T.; Penfield, T.; Rae, A. M.; Rathbone, D. A.; Reid, S.; Ross, J.; Smallwood, M. F.; Segura, V.; Townsend, T.; Vyas, D.; Winzer, T.; Bowles, D. *Science* **2010**, *327* (5963), 328–331.
(9) Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E.; Coggon, P.; McPhail, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93* (9), 2325–2327.
(10) Riondel, J.; Jacrot, M.; Picot, F.; Beriel, H.; Mouriquand, C.; Potier, P. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1986**, *17* (2), 137–142.
(11) Rodríguez, A. D.; Ramírez, C. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64* (1), 100–102.
(12) Cesati, R. R.; de Armas, J.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (1), 96–101.
(13) Kobayashi, M.; Son, B.; Kido, M.; Kyogoku, Y.; Kitagawa, I. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1983**, *31* (6), 2160–2163.
(14) Alexakis, A.; March, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (25), 8753–8757.
(15) Dijk, E. W.; Panella, L.; Pinho, P.; Naasz, R.; Meetsma, A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Tetrahedron* **2004**, *60* (43), 9687–9693.
(16) Schmid, F.; Baro, A.; Laschat, S. *Synthesis* **2016**, early view, doi : 10.1055/s-0035-1562540.
(17) Kuwahara, Y.; Yen, L. T. M.; Tominaga, Y.; Matsumoto, K.; Wada, Y. *Agric. Biol. Chem.* **1982**, *46* (9), 2283–2291.
(18) Fletcher, M. T.; Chow, S.; Lambert, L. K.; Gallagher, O. P.; Cribb, B. W.; Allsopp, P. G.; Moore, C. J.; Kitching, W. *Org. Lett.* **2003**, *5* (26), 5083–5086.
(19) Chow, S.; Fletcher, M. T.; Lambert, L. K.; Gallagher, O. P.; Moore, C. J.; Cribb, B. W.; Allsopp, P. G.; Kitching, W. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (5), 1808–1827.
(20) Ishiwata, H.; Nemoto, T.; Ojika, M.; Yamada, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (17), 4710–4711.
(21) Ishiwata, H.; Sone, H.; Kigoshi, H.; Yamada, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (17), 4712–4713.
(22) Hiroyuki, I.; Hiroki, S.; Hideo, K.; Kiyoyuki, Y. *Tetrahedron* **1994**, *50* (45), 12853–12882.
(23) Matcha, K.; Madduri, A. V. R.; Roy, S.; Ziegler, S.; Waldmann, H.; Hirsch, A. K. H.; Minnaard, A. J. *ChemBioChem* **2012**, *13* (17), 2537–2548.
(24) Hanessian, S.; Giroux, S.; Mascitti, V. *Synthesis* **2006**, *7*, 1057–1076.
(25) ter Horst, B.; Feringa, B. L.; Minnaard, A. J. *Chem. Commun.* **2010**, *46* (15), 2535–2547.
(26) Roos, G. *Key Chiral Auxiliary Applications*; Elsevier, 2014.
(27) Rossiter, B. E.; Swingle, N. M. *Chem. Rev.* **1992**, *92* (5), 771–806.
(28) Komnenos, T. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1883**, *218* (2), 145–167.
(29) Michael, A. *J. Für Prakt. Chem.* **1887**, *35* (1), 349–356.
(30) Claisen, L. *J. Für Prakt. Chem.* **1887**, *35* (1), 413–415.
(31) Cordova, A. *Catalytic Asymmetric Conjugate Reactions*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, KGaA, 2010.

(32) Woodward, S. In *Copper-Catalyzed Asymmetric Synthesis*; Alexakis, A., Krause, N., Woodward, S., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2014; pp 3–32.
(33) Alexakis, A.; Frutos, J.; Mangeney, P. *Tetrahedron Asymmetry* **1993**, *4* (12), 2427–2430.
(34) Bennett, S. M. W.; Brown, S. M.; Muxworthy, J. P.; Woodward, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (9), 1767–1770.
(35) Feringa, B. L.; Badorrey, R.; Peña, D.; Harutyunyan, S. R.; Minnaard, A. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101* (16), 5834–5838.
(36) Auer, G.; Weiner, B.; Oestreich, M. *Synthesis* **2006**, *13*, 2113–2116.
(37) Lee, J.-E.; Yun, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (1), 145–147.
(38) Maksymowicz, R. M.; Roth, P. M. C.; Fletcher, S. P. *Nat. Chem.* **2012**, *4* (8), 649–654.
(39) Zhao, G.-L.; Córdova, A. In *Catalytic Asymmetric Conjugate Reactions*; Córdova, A., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2010; 145–167.
(40) Garrec, K.; Fletcher, S. P. *Org. Lett.* **2016**, *18* (15), 3814–3817.
(41) Alexakis, A.; Krause, N.; Woodward, S. In *Copper-Catalyzed Asymmetric Synthesis*; Alexakis, A., Krause, N., Woodward, S., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2014; 33–68.
(42) Alexakis, A.; Bäckvall, J. E.; Krause, N.; Pàmies, O.; Diéguez, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (8), 2796–2823.
(43) Feringa, B. L.; Naasz, R.; Imbos, R.; Arnold, L. A. In *Modern Organocopper Chemistry*; Krause, N., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH, 2002; 224–258.
(44) Germain, N.; Alexakis, A. *Chem. – Eur. J.* **2015**, *21* (23), 8597–8606.
(45) Kretchmer, R. A. *J. Org. Chem.* **1972**, *37* (17), 2744–2747.
(46) Leyendecker, F.; Jesser, F.; Ruhland, B. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22* (37), 3601–3604.
(47) Feringa, B. L.; Pineschi, M.; Arnold, L. A.; Imbos, R.; de Vries, A. H. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36* (23), 2620–2623.
(48) Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem. Rev.* **1993**, *93* (6), 2117–2188.
(49) Lee, K.; Brown, M. K.; Hird, A. W.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (22), 7182–7184.
(50) Huttenloch, O.; Spieler, J.; Waldmann, H. *Chem. – Eur. J.* **2001**, *7* (3), 671–675.
(51) Degrado, S. J.; Mizutani, H.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (4), 755–756.
(52) Brown, M. K.; Degrado, S. J.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (33), 5306–5310.
(53) Knöbel, A. K. H.; Escher, I. H.; Pfaltz, A. *Synlett* **1997**, *12* (12), 1429–1431.
(54) Kawamura, K.; Fukuzawa, H.; Hayashi, M. *Org. Lett.* **2008**, *10* (16), 3509–3512.
(55) Gou, S.; Ye, Z.; Shi, L.; Qing, D.; Zhang, W.; Wang, Y. *Appl. Organomet. Chem.* **2010**, *24* (7), 517–522.
(56) Zhao, Q.-L.; Wang, L.-L.; Xing, A.-P. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21* (24), 2993–2998.
(57) Arduengo, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (1), 361–363.
(58) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34* (1), 18–29.
(59) Fraser, P. K.; Woodward, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (14), 2747–2749.
(60) Alexakis, A.; Benhaim, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002* (19), 3221–3236.
(61) Clavier, H.; Coutable, L.; Guillemin, J.-C.; Mauduit, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16* (5), 921–924.
(62) Clavier, H.; Coutable, L.; Toupet, L.; Guillemin, J.-C.; Mauduit, M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690* (23), 5237–5254.
(63) Rix, D.; Labat, S.; Toupet, L.; Crévisy, C.; Mauduit, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, *2009* (13), 1989–1999.
(64) Hird, A. W.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (43), 14988–14989.
(65) Brown, M. K.; May, T. L.; Baxter, C. A.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (7), 1097–1100.
(66) Naito, J.; Kuwahara, S.; Watanabe, M.; Decatur, J.; Bos, P. H.; Van Summeren, R. P.; Horst, B. T.; Feringa, B. L.; Minnaard, A. J.; Harada, N. *Chirality* **2008**, *20* (9), 1053–1065.
(67) Casas-Arce, E.; ter Horst, B.; Feringa, B. L.; Minnaard, A. J. *Chem. – Eur. J.* **2008**, *14* (14), 4157–4159.
(68) Cox, J. S.; Chen, B.; McNeil, M.; Jacobs, W. R. *Nature* **1999**, *402* (6757), 79–83.

(69) Bulic, B.; Lücking, U.; Pfaltz, A. *Synlett* **2006**, *2006* (7), 1031–1034.
(70) Ziegler, K.; Martin, H. Preparation of organic aluminum compounds. US2786860 (A), March 26, 1957.
(71) Drissi-Amraoui, S. *Synlett* **2015**, *26* (10), 1424–1425.
(72) Liang, L.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13* (13), 1393–1396.
(73) Alexakis, A.; Albrow, V.; Biswas, K.; d'Augustin, M.; Prieto, O.; Woodward, S. *Chem. Commun.* **2005**, *22*, 2843–2845.
(74) Fuchs, N.; d'Augustin, M.; Humam, M.; Alexakis, A.; Taras, R.; Gladiali, S. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16* (19), 3143–3146.
(75) Palais, L.; Mikhel, I. S.; Bournaud, C.; Micouin, L.; Falciola, C. A.; Vuagnoux-d'Augustin, M.; Rosset, S.; Bernardinelli, G.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (39), 7462–7465.
(76) Müller, D.; Guénée, L.; Alexakis, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013* (28), 6335–6343.
(77) Palais, L.; Alexakis, A. *Chem. – Eur. J.* **2009**, *15* (40), 10473–10485.
(78) Kehrli, S.; Martin, D.; Rix, D.; Mauduit, M.; Alexakis, A. *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16* (32), 9890–9904.
(79) López, F.; Harutyunyan, S. R.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (40), 12784–12785.
(80) Kacprzynski, M. A.; Kazane, S. A.; May, T. L.; Hoveyda, A. H. *Org. Lett.* **2007**, *9* (16), 3187–3190.
(81) Fleming, I.; Henning, R.; Parker, D. C.; Plaut, H. E.; Sanderson, P. E. J. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1995**, No. 4, 317–337.
(82) Hajra, A.; Yoshikai, N.; Nakamura, E. *Org. Lett.* **2006**, *8* (18), 4153–4155.
(83) Roma, A. D.; Ruffo, F.; Woodward, S. *Chem. Commun.* **2008**, *42*, 5384–5386.
(84) Lega, M.; Margalef, J.; Ruffo, F.; Pàmies, O.; Diéguez, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2013**, *24* (17), 995–1000.
(85) Endo, K.; Ogawa, M.; Shibata, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (13), 2410–2413.
(86) Endo, K.; Hamada, D.; Yakeishi, S.; Shibata, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (2), 606–610.
(87) López, F.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40* (3), 179–188.
(88) Wang, S.-Y.; Ji, S.-J.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (2), 276–277.
(89) Magnin-Lachaux, M.; Tan, Z.; Liang, B.; Negishi, E. *Org. Lett.* **2004**, *6* (9), 1425–1427.
(90) Chin, Y.-J.; Wang, S.-Y.; Loh, T.-P. *Org. Lett.* **2009**, *11* (16), 3674–3676.
(91) Wang, S.-Y.; Chin, Y.-J.; Loh, T.-P. *Synthesis* **2009**, *2009* (21), 3557–3564.
(92) Donohoe, T. J.; Basutto, J. A.; Bower, J. F.; Rathi, A. *Org. Lett.* **2011**, *13* (5), 1036–1039.
(93) Lagoutte, R.; Šebesta, P.; Jiroš, P.; Kalinová, B.; Jirošová, A.; Straka, J.; Černá, K.; Šobotník, J.; Cvačka, J.; Jahn, U. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19* (26), 8515–8524.
(94) Brown, M. K.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (39), 12904–12906.
(95) Liang, L.; Su, L.; Li, X.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (38), 7217–7220.
(96) Krapcho, A. P. *Synthesis* **1982**, *1982* (10), 805–822.
(97) Schuppan, J.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* **2004**, *7*, 792–793.
(98) Superchi, S.; Marchitiello, V.; Pisani, L.; Scafato, P. *Chirality* **2011**, *23* (9), 761–767.
(99) Des Mazery, R.; Pullez, M.; López, F.; Harutyunyan, S. R.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (28), 9966–9967.
(100) Fukuyama, T.; Tokuyama, H. *Aldrichimica Acta* **2004**, *37*, 101–109.
(101) Maciá Ruiz, B.; Geurts, K.; Fernández-Ibáñez, M. Á.; ter Horst, B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2007**, *9* (24), 5123–5126.
(102) Howell, G. P.; Fletcher, S. P.; Geurts, K.; ter Horst, B.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (46), 14977–14985.
(103) van Zijl, A. W.; Szymanski, W.; López, F.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (18), 6994–7002.
(104) Huang, Y.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (1), 29–31.
(105) Geerdink, D.; Buter, J.; Beek, T. A. van; Minnaard, A. J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10* (1), 761–766.

(106) Geerdink, D.; Horst, B. ter; Lepore, M.; Mori, L.; Puzo, G.; Hirsch, A. K. H.; Gilleron, M.; Libero, G. de; Minnaard, A. J. *Chem. Sci.* **2013**, *4* (2), 709–716.
(107) Fodran, P.; Minnaard, A. J. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11* (40), 6919–6928.
(108) Vintonyak, V. V.; Maier, M. E. *Org. Lett.* **2008**, *10* (6), 1239–1242.
(109) Vintonyak, V. V.; Kunze, B.; Sasse, F.; Maier, M. E. *Chem. – Eur. J.* **2008**, *14* (35), 11132–11140.
(110) Hartmann, E.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (35), 6195–6198.
(111) Mulder, M. P. C.; Fodran, P.; Kemmink, J.; Breukink, E. J.; Kruijtzer, J. A. W.; Minnaard, A. J.; Liskamp, R. M. J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (37), 7491–7502.
(112) Keshipeddy, S.; Reeve, S. M.; Anderson, A. C.; Wright, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (28), 8983–8990.
(113) Lee, J. C. H.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (16), 5544–5545.
(114) *Synthesis and Application of Organoboron Compounds*; Fernández, E., Whiting, A., Eds.; Topics in Organometallic Chemistry; Springer International Publishing, 2015.
(115) Molander, G. A.; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40* (4), 275–286.
(116) Gremaud, L.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (3), 794–797.
(117) Gremaud, L.; Palais, L.; Alexakis, A. *Chim. Int. J. Chem.* **2012**, *66* (4), 196–200.
(118) Goncalves-Contal, S.; Gremaud, L.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (48), 12701–12704.
(119) Luchaco-Cullis, C. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (28), 8192–8193.
(120) Nef, J. U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *280* (2–3), 263–291.
(121) Duursma, A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (13), 3700–3701.
(122) Mampreian, D. M.; Hoveyda, A. H. *Org. Lett.* **2004**, *6* (16), 2829–2832.
(123) Wu, J.; Mampreian, D. M.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (13), 4584–4585.
(124) Polet, D.; Alexakis, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (9), 1529–1532.
(125) Tissot, M.; Alexakis, A. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19* (34), 11352–11363.
(126) Vuagnoux-d'Augustin, M.; Alexakis, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007* (35), 5852–5860.
(127) Zeng, X.; Gao, J. J.; Song, J. J.; Ma, S.; Desrosiers, J.-N.; Mulder, J. A.; Rodriguez, S.; Herbage, M. A.; Haddad, N.; Qu, B.; Fandrick, K. R.; Grinberg, N.; Lee, H.; Wei, X.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (45), 12153–12157.
(128) Garcia, P.; Germain, N.; Woodward, S.; Alexakis, A. *Synlett* **2015**, *26* (7), 901–906.
(129) Wilsily, A.; Lou, T.; Fillion, E. *Synthesis* **2009**, *12*, 2066–2072.
(130) Pineschi, M.; Moro, F. D.; Gini, F.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* **2004**, *10*, 1244–1245.
(131) Cottet, P.; Müller, D.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2013**, *15* (4), 828–831.
(132) Hird, A. W.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42* (11), 1276–1279.
(133) Goldys, A. M.; McErlean, C. S. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012* (10), 1877–1888.
(134) Yue, G. G. L.; Chan, B. C. L.; Hon, P.-M.; Lee, M. Y. H.; Fung, K.-P.; Leung, P.-C.; Lau, C. B. S. *Food Chem. Toxicol.* **2010**, *48* (8–9), 2011–2020.
(135) Hallock, Y. F.; II, J. H. C.; Boyd, M. R. *Nat. Prod. Lett.* **1998**, *11* (2), 153–160.
(136) Esquivias, J.; Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (18), 7451–7454.
(137) Llamas, T.; Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (18), 3329–3332.
(138) Desrosiers, J.-N.; Bechara, W. S.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10* (11), 2315–2318.
(139) Palais, L.; Babel, L.; Quintard, A.; Belot, S.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2010**, *12* (9), 1988–1991.
(140) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*; OUP Oxford, 2012.
(141) Alexakis, A.; Berlan, J.; Besace, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27* (9), 1047–1050.
(142) Chuit, C.; Foulon, J. P.; Normant, J. F. *Tetrahedron* **1980**, *36* (16), 2305–2310.
(143) Goncalves-Contal, S.; Gremaud, L.; Palais, L.; Babel, L.; Alexakis, A. *Synthesis* **2016**, *48* (19), 3301–3308.
(144) Staab, H. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1* (7), 351–367.
(145) Ohta, S.; Hayakawa, S.; Nishimura, K.; Okamoto, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25* (30), 3251–3254.
(146) Ohta, S.; Hayakawa, S.; Okamoto, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25* (49), 5681–5684.

(147) Ohta, S.; Hayakawa, S.; Michiue, T.; Okamoto, M.; Hatakeyama, S. *Heterocycles* **1988**, *27* (2), 457.
(148) Evans, D. A.; Fandrick, K. R.; Song, H.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (25), 8942–8943.
(149) Evans, D. A.; Song, H.-J.; Fandrick, K. R. *Org. Lett.* **2006**, *8* (15), 3351–3354.
(150) Evans, D. A.; Fandrick, K. R.; Song, H.-J.; Scheidt, K. A.; Xu, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (32), 10029–10041.
(151) Huo, H.; Fu, C.; Harms, K.; Meggers, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (8), 2990–2993.
(152) Shen, X.; Huo, H.; Wang, C.; Zhang, B.; Harms, K.; Meggers, E. *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21* (27), 9720–9726.
(153) Wang, C.; Chen, L.-A.; Huo, H.; Shen, X.; Harms, K.; Gong, L.; Meggers, E. *Chem. Sci.* **2015**, *6* (2), 1094–1100.
(154) Myers, M. C.; Bharadwaj, A. R.; Milgram, B. C.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (42), 14675–14680.
(155) Reed, L. J. *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7* (2), 40–46.
(156) Bauke Albada, H.; Rosati, F.; Coquière, D.; Roelfes, G.; Liskamp, R. M. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011* (9), 1714–1720.
(157) Bauke Albada, H.; Soulimani, F.; Wechhuysen, B. M.; Liskamp, R. M. J. *Chem. Commun.* **2007**, *2007*, 4895–4897.
(158) Ohmiya, H.; Yoshida, M.; Sawamura, M. *Org. Lett.* **2011**, *13* (3), 482–485.
(159) Yoshida, M.; Ohmiya, H.; Sawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (29), 11896–11899.
(160) Tyson, E. L.; Farney, E. P.; Yoon, T. P. *Org. Lett.* **2012**, *14* (4), 1110–1113.
(161) Balme, G.; Bouyssi, D.; Monteiro, N. In *Multicomponent Reactions*; Zhu, J., Bienaymé, H., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2005; pp 224–276.
(162) Guan, X.-Y.; Yang, L.-P.; Hu, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (12), 2190–2192.
(163) Xu, X.; Hu, W.-H.; Doyle, M. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (28), 6392–6395.
(164) Allais, C.; Liéby-Muller, F.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354* (13), 2537–2544.
(165) Bowater, R. P.; Waller, Z. A. In *eLS*; John Wiley & Sons, Ltd, 2001.
(166) Roelfes, G.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (21), 3230–3232.
(167) Coquière, D.; Feringa, B. L.; Roelfes, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (48), 9308–9311.
(168) Boersma, A. J.; Feringa, B. L.; Roelfes, G. *Org. Lett.* **2007**, *9* (18), 3647–3650.
(169) Boersma, A. J.; Feringa, B. L.; Roelfes, G. *Angew. Chem.* **2009**, *121* (18), 3396–3398.
(170) Boersma, A. J.; Coquière, D.; Geerdink, D.; Rosati, F.; Feringa, B. L.; Roelfes, G. *Nat. Chem.* **2010**, *2* (11), 991–995.
(171) Megens, R. P.; Roelfes, G. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8* (6), 1387.
(172) Zhao, H.; Shen, K. *RSC Adv.* **2014**, *4* (96), 54051–54059.
(173) Rosati, F.; Roelfes, G. *ChemCatChem* **2011**, *3* (6), 973–977.
(174) Dijk, E. W.; Boersma, A. J.; Feringa, B. L.; Roelfes, G. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8* (17), 3868.
(175) Park, S.; Ikehata, K.; Watabe, R.; Hidaka, Y.; Rajendran, A.; Sugiyama, H. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (84), 10398.
(176) Mohan, U.; Burai, R.; McNaughton, B. R. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11* (14), 2241.
(177) Megens, R. P.; Roelfes, G. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (51), 6366.
(178) Wang, J.; Benedetti, E.; Bethge, L.; Vonhoff, S.; Klussmann, S.; Vasseur, J.-J.; Cossy, J.; Smietana, M.; Arseniyadis, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (44), 11546–11549.
(179) Benedetti, E.; Duchemin, N.; Bethge, L.; Vonhoff, S.; Klussmann, S.; Vasseur, J.-J.; Cossy, J.; Smietana, M.; Arseniyadis, S. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (28), 6076–6079.
(180) David Wilson, W.; Tanious, F.; Fernandez-Saiz, M.; Ted Rigl, C. In *Drug-DNA Interaction Protocols*; Fox, K., Ed.; Methods in Molecular Biology™; Springer New York, 1997; 219–240.
(181) Duchemin, N.; Benedetti, E.; Bethge, L.; Vonhoff, S.; Klussmann, S.; Vasseur, J.-J.; Cossy, J.; Smietana, M.; Arseniyadis, S. *Chem. Commun.* **2016**, *52* (55), 8604–8607.
(182) Biffi, G.; Tannahill, D.; McCafferty, J.; Balasubramanian, S. *Nat. Chem.* **2013**, *5* (3), 182–186.
(183) Gomez, D.; Paterski, R.; Lemarteleur, T.; Shin-Ya, K.; Mergny, J.-L.; Riou, J.-F. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279* (40), 41487–41494.

(184) Wang, C.; Jia, G.; Li, Y.; Zhang, S.; Li, C. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (95), 11161–11163.
(185) Coquière, D.; Bos, J.; Beld, J.; Roelfes, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (28), 5159–5162.
(186) Agustiandari, H.; Lubelski, J.; Saparoea, H. B. van den B. van; Kuipers, O. P.; Driessen, A. J. M. *J. Bacteriol.* **2008**, *190* (2), 759–763.
(187) Agustiandari, H.; Peeters, E.; de Wit, J. G.; Charlier, D.; Driessen, A. J. M. *Microbiology* **2011**, *157* (5), 1519–1530.
(188) Drienovská, I.; Rioz-Martínez, A.; Draksharapu, A.; Roelfes, G. *Chem. Sci.* **2015**, *6* (1), 770–776.
(189) Coudray, L.; de Figueiredo, R. M.; Duez, S.; Cortial, S.; Dubois, J. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2009**, *24* (4), 972–985.
(190) Barthes, N.; Grison, C. *Bioorganic Chem.* **2012**, *40*, 48–56.
(191) Paul, R.; Anderson, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82* (17), 4596–4600.
(192) Kim, D. E.; Choi, C.; Kim, I. S.; Jeulin, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Jeong, N. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349* (11–12), 1999–2006.
(193) Magrez-Chiquet, M.; Morin, M. S. T.; Wencel-Delord, J.; Drissi Amraoui, S.; Baslé, O.; Alexakis, A.; Crévisy, C.; Mauduit, M. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19* (41), 13663–13667.
(194) Rosini, C.; Franzini, L.; Raffaelli, A.; Salvadori, P. *Synthesis* **1992**, *1992* (6), 503–517.
(195) Tissot, M.; Poggiali, D.; Hénon, H.; Müller, D.; Guénée, L.; Mauduit, M.; Alexakis, A. *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18* (28), 8731–8747.
(196) Germain, N.; Magrez, M.; Kehrli, S.; Mauduit, M.; Alexakis, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012* (27), 5301–5306.
(197) Larsson, P.-F.; Norrby, P.-O.; Woodward, S. In *Copper-Catalyzed Asymmetric Synthesis*; Alexakis, A., Krause, N., Woodward, S., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2014; 325–352.
(198) Kotora, M.; Betík, R. In *Catalytic Asymmetric Conjugate Reactions*; Córdova, A., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2010; pp 71–144.
(199) Jahier-Diallo, C.; Morin, M. S. T.; Queval, P.; Rouen, M.; Artur, I.; Querard, P.; Toupet, L.; Crévisy, C.; Baslé, O.; Mauduit, M. *Chem. – Eur. J.* **2015**, *21* (3), 993–997.
(200) Krout, M. R.; Mohr, J. T.; Stoltz, B. M. *Org. Synth.* **2009**, *86*, 181–204.
(201) Takahashi, Y.; Yamamoto, Y.; Katagiri, K.; Danjo, H.; Yamaguchi, K.; Imamoto, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (22), 9009–9012.
(202) Alexakis, A.; Benhaim, C.; Rosset, S.; Humam, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (19), 5262–5263.
(203) Nakamura, E.; Mori, S.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (21), 4900–4910.
(204) Mori, S.; Nakamura, E. *Chem. – Eur. J.* **1999**, *5* (5), 1534–1543.
(205) Mori, S.; Nakamura, E. In *Modern Organocopper Chemistry*; Krause, N., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH, 2002; 315–346.
(206) Bertz, S. H.; Ogle, C. A.; Rastogi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (5), 1372–1373.
(207) von Rekowski, F.; Koch, C.; Gschwind, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (32), 11389–11395.
(208) Yoshikai, N.; Nakamura, E. *Chem. Rev.* **2012**, *112* (4), 2339–2372.
(209) Bos, P. H.; Maciá, B.; Fernández-Ibáñez, M. Á.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8* (1), 47–49.
(210) Willemsen, J. S.; Megens, R. P.; Roelfes, G.; van Hest, J. C. M.; Rutjes, F. P. J. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014* (14), 2892–2898.
(211) Wu, H.; Radomkit, S.; O'Brien, J. M.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (19), 8277–8285.
(212) Shintani, R.; Kimura, T.; Hayashi, T. *Chem. Commun.* **2005**, *25*, 3213–3214.
(213) Kojima, S.; Hidaka, T.; Ohba, Y. *Heteroat. Chem.* **2004**, *15* (7), 515–523.
(214) Pace, V.; Castoldi, L.; Holzer, W. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (15), 7764–7770.
(215) Newcomb, M.; Choi, S.-Y.; Toy, P. H. *Can. J. Chem.* **1999**, *77* (5–6), 1123–1135.
(216) De Simone, F.; Andrès, J.; Torosantucci, R.; Waser, J. *Org. Lett.* **2009**, *11* (4), 1023–1026.
(217) Krishnamurthy, S. *J. Chem. Educ.* **1982**, *59* (7), 543.

(218) Mauduit, M.; Baslé, O.; Clavier, H.; Crévisy, C.; Denicourt-Nowicki, A. In *Comprehensive Organic Synthesis II (Second Edition)*; Elsevier: Amsterdam, 2014; 189–341.
(219) Csákÿ, A. G.; Herrán, G. de la; Murcia, M. C. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39* (11), 4080–4102.
(220) Schmid, T. E.; Drissi-Amraoui, S.; Crévisy, C.; Baslé, O.; Mauduit, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11* (1), 2418–2434.
(221) May, T. L.; Brown, M. K.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (38), 7358–7362.
(222) Tissot, M.; Müller, D.; Belot, S.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2010**, *12* (12), 2770–2773.
(223) Ma, Z.; Xie, F.; Yu, H.; Zhang, Y.; Wu, X.; Zhang, W. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (46), 5292–5294.
(224) Wu, X.; Xie, F.; Ling, Z.; Tang, L.; Zhang, W. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358* (15), 2510–2518.
(225) Canisius, J.; Mobley, T. A.; Berger, S.; Krause, N. *Chem. – Eur. J.* **2001**, *7* (12), 2671–2675.
(226) Hartog, T. den; Huang, Y.; Fañanás-Mastral, M.; Meuwese, A.; Rudolph, A.; Pérez, M.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *ACS Catal.* **2015**, *5* (2), 560–574.
(227) Magrez-Chiquet, M. Thèse : Alkylations asymétriques catalysées au cuivre mettant en jeu des systèmes polyéniques conjugués, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes, 2013.
(228) Ley, S. V.; Cox, L. R.; Meek, G.; Metten, K.-H.; Piqué, C.; Worrall, J. M. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1997**, No. 22, 3299–3314.
(229) Kokotos, G.; Hsu, Y.-H.; Burke, J. E.; Baskakis, C.; Kokotos, C. G.; Magrioti, V.; Dennis, E. A. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (9), 3602–3610.
(230) García, J. M.; González, A.; Kardak, B. G.; Odriozola, J. M.; Oiarbide, M.; Razkin, J.; Palomo, C. *Chem. – Eur. J.* **2008**, *14* (29), 8768–8771.
(231) Ohta, S.; Hayakawa, S.; Nishimura, K.; Okamoto, M. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1987**, *35* (3), 1058–1069.
(232) Ouellet, S. G.; Tuttle, J. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (1), 32–33.
(233) Fañanás-Mastral, M.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (38), 13152–13153.
(234) Rossi, D.; Pedrali, A.; Gaggeri, R.; Marra, A.; Pignataro, L.; Laurini, E.; Dal Col, V.; Fermeglia, M.; Pricl, S.; Schepmann, D.; Wünsch, B.; Peviani, M.; Curti, D.; Collina, S. *ChemMedChem* **2013**, *8* (9), 1514–1527.
(235) Evans, D. A.; Fandrick, K. R. *Org. Lett.* **2006**, *8* (11), 2249–2252.
(236) Merling, G.; Welde, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1909**, *366* (1–2), 119–216.
(237) *Common Fragrance and Flavor Materials: Preparation, Properties and Uses*; Surburg, H., Panten, J., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2016.
(238) Negi, P. S.; Jayaprakasha, G. K.; Jagan Mohan Rao, L.; Sakariah, K. K. *J. Agric. Food Chem.* **1999**, *47* (10), 4297–4300.
(239) Chinese Pharmacopoeia Commission. Chemical Industry Press, 2005; pp 260–261.
(240) Rupe, H.; Gassmann, A. *Helv. Chim. Acta* **1936**, *19* (1), 569–581.
(241) Honwad, V. K.; Rao, A. S. *Tetrahedron* **1964**, *20* (12), 2921–2925.
(242) Aratanechemuge, Y.; Komiya, T.; Moteki, H.; Katsuzaki, H.; Imai, K.; Hibasami, H. *Int. J. Mol. Med.* **2002**.
(243) Lee, H. S. *Bioresour. Technol.* **2006**, *97* (12), 1372–1376.
(244) Singh, G.; Kapoor, I. P. S.; Singh, P.; de Heluani, C. S.; de Lampasona, M. P.; Catalan, C. A. N. *Food Chem. Toxicol.* **2010**, *48* (4), 1026–1031.
(245) Park, S. Y.; Jin, M. L.; Kim, Y. H.; Kim, Y.; Lee, S. J. *Int. Immunopharmacol.* **2012**, *14* (1), 13–20.
(246) Fuganti, C.; Serra, S.; Dulio, A. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1999**, No. 3, 279–282.
(247) Nave, S.; Sonawane, R. P.; Elford, T. G.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (48), 17096–17098.
(248) Mori, K. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16* (3), 685–692.
(249) Kitahara, T.; Furusho, Y.; Mori, K. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1993**, *57* (7), 1137–1140.
(250) Mao, J.; Liu, F.; Wang, M.; Wu, L.; Zheng, B.; Liu, S.; Zhong, J.; Bian, Q.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (50), 17662–17668.
(251) Sato, T.; Kawara, T.; Nishizawa, A.; Fujisawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21* (35), 3377–3380.
(252) Oppolzer, W.; Moretti, R.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27* (39), 4713–4716.

(253) Hanessian, S.; Yang; Giroux, S.; Mascitti, V.; Ma, J.; Raeppel, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (45), 13784–13792.
(254) Williams, D. R.; Nold, A. L.; Mullins, R. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (16), 5374–5382.
(255) Herber, C.; Breit, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (33), 5267–5269.
(256) Evans, D. A.; Dow, R. L.; Shih, T. L.; Takacs, J. M.; Zahler, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (13), 5290–5313.
(257) Abiko, A.; Moriya, O.; Filla, S. A.; Masamune, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34* (7), 793–795.
(258) Kondakov, D. Y.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (43), 10771–10772.
(259) Negishi, E. *Arkivoc* **2011**, *8*, 34–53.
(260) Burns, M.; Essafi, S.; Bame, J. R.; Bull, S. P.; Webster, M. P.; Balieu, S.; Dale, J. W.; Butts, C. P.; Harvey, J. N.; Aggarwal, V. K. *Nature* **2014**, *513* (7517), 183–188.
(261) Balieu, S.; Hallett, G. E.; Burns, M.; Bootwicha, T.; Studley, J.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (13), 4398–4403.
(262) Zhou, J.; Burgess, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (7), 1129–1131.
(263) den Hartog, T.; Harutyunyan, S. R.; Font, D.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (2), 398–401.
(264) den Hartog, T.; Jan van Dijken, D.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21* (11–12), 1574–1584.
(265) Prelog, V.; Helmchen, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21* (8), 567–583.
(266) Hoffmann, R. W.; Göttlich, R. *Liebigs Ann.* **1997**, *1997* (10), 2103–2111.
(267) Hoffmann, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39* (12), 2054–2070.
(268) Schmidt, Y.; Breit, B. *Org. Lett.* **2010**, *12* (10), 2218–2221.
(269) Ramanathan, M.; Tan, C.-J.; Chang, W.-J.; Tsai, H.-H. G.; Hou, D.-R. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11* (23), 3846–3854.
(270) Sonawane, R. P.; Jheengut, V.; Rabalakos, C.; Larouche-Gauthier, R.; Scott, H. K.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (16), 3760–3763.
(271) Leonori, D.; Aggarwal, V. K. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47* (10), 3174–3183.
(272) Sandford, C.; Rasappan, R.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (32), 10100–10103.
(273) Wang, Y.; Noble, A.; Myers, E. L.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (13), 4270–4274.
(274) Odachowski, M.; Bonet, A.; Essafi, S.; Conti-Ramsden, P.; Harvey, J. N.; Leonori, D.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (30), 9521–9532.
(275) Phillipson, D. W.; Rinehart, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105* (26), 7735–7736.
(276) Dai, P.; Trullinger, T. K.; Liu, X.; Dussault, P. H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (6), 2283–2292.
(277) Shi, Y.; Jung, B.; Torker, S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (28), 8948–8964.

2. Index des schémas

Schéma 1 : Déconnexion possible d'un centre méthylé stéréogène ..... - 4 -
Schéma 2 : Réaction possible pour obtenir un centre méthylé stéréogène ..... - 4 -
Schéma 3 : Compétition entre addition 1,4 et addition 1,2 ..... - 4 -
Schéma 4 : Stratégies possibles en addition conjuguée ..... - 5 -
Schéma 5 : Paramètres de la réaction d'ACA catalysée au cuivre ..... - 6 -
Schéma 6 : Réaction d'ACA catalysée au cuivre de nucléophiles méthylés ..... - 7 -
Schéma 7 : Addition conjuguée asymétrique non catalytique d'un réactif de Grignard ..... - 8 -
Schéma 8 : Premier exemple d'ACA catalytique en cuivre du diméthylzinc ..... - 8 -
Schéma 9 : ACA décrite par Waldmann ..... - 9 -
Schéma 10 : ACA du diméthylzinc en présence de ligands peptidiques ..... - 9 -
Schéma 11 : Panel de ligands utilisé en ACA du Me_2Zn sur la cyclohexénone ..... - 10 -
Schéma 12 : NHC utilisé en ACA du diméthylzinc sur la cyclohexénone ..... - 10 -
Schéma 13 : ACA sur des β-cétoesters insaturés ..... - 11 -
Schéma 14 : ACA sur des γ-cétoesters insaturés en présence d'un complexe Ag-NHC ..... - 11 -
Schéma 15 : ACA et synthèse totale de la (*S*,*S*)-clavukérine A ..... - 12 -
Schéma 16 : ACA et synthèse totale de la (−)-pumiliotoxine C ..... - 12 -
Schéma 17 : Premier exemple d'ACA du triméthylaluminium ..... - 13 -
Schéma 18 : Exemples d'ACA du triméthylaluminium en présence de ligands phosphorés ..... - 14 -
Schéma 19 : Création de centres quaternaires en ACA du Me_3Al ..... - 14 -
Schéma 20 : Comparaison phosphoramidites-ligands SimplePhos ..... - 15 -
Schéma 21 : Ligands SimplePhos en ACA du triméthylaluminium ..... - 15 -
Schéma 22 : Premier exemple d'ACA de réactifs de Grignard – Ligands testés ..... - 15 -
Schéma 23 : NHC en ACA de réactifs de Grignard ..... - 16 -
Schéma 24 : Préparation de $Cp_2ZrMeCl$ ..... - 16 -
Schéma 25 : ACA du méthylzirconocène sur des énones cycliques ..... - 17 -
Schéma 26 : Premier exemple d'ACA catalytiques sur des énones linéaires ..... - 17 -
Schéma 27 : ACA et synthèse totale de l'érogorgiaène ..... - 18 -
Schéma 28 : ACA sur une énone β-silylée ..... - 18 -
Schéma 29 : Panel de ligands testés en ACA sur les énones linéaires ..... - 19 -
Schéma 30 : ACA du diméthylzinc sur une chalcone décrit par Shibata ..... - 19 -
Schéma 31 : ACA sur des énones β-substituées et β,β-disubstituées ..... - 20 -
Schéma 32 : ACA sur la chalcone en présence d'un ligand NHC décrit par Katsuki ..... - 20 -
Schéma 33 : ACA du chlorure de méthylzirconocène sur des énones acycliques ..... - 21 -

Schéma 34 : Premier exemple d'ACA de réactifs de Grignard avec un complexe cuivre-ligand préformé ..... - 21 -
Schéma 35 : ACA du bromure de méthylmagnésium sur un ester α,β-insaturé ..... - 21 -
Schéma 36 : Processus itératif décrit par Loh ..... - 22 -
Schéma 37 : ACA du diméthylzinc sur une lactone par Hoveyda ..... - 23 -
Schéma 38 : Comparaison ACA et ACA/aldolisation/rétro-aldolisation ..... - 23 -
Schéma 39 : ACA du diméthylzinc sur une lactone par Chan ..... - 23 -
Schéma 40 : ACA du diméthylzinc sur un malonate ..... - 24 -
Schéma 41 : Premier exemple d'ACA sur des thioesters α,β-insaturés ..... - 24 -
Schéma 42 : Processus itératif de synthèse de motifs polydéoxypropionates ..... - 25 -
Schéma 43 : Réaction tandem ACA-aldolisation ..... - 25 -
Schéma 44 : Effet de la substitution en γ en ACA ..... - 26 -
Schéma 45 : ACA sur des boronylthioesters α,β-insaturés décrit par Hall ..... - 27 -
Schéma 46 : ACA sur des α-cétoesters β,γ-insaturés ..... - 27 -
Schéma 47 : ACA sur des α-cétoamides β,γ-insaturés ..... - 28 -
Schéma 48 : Transformation de la fonction cétoamide en amide et application en synthèse totale ..... - 28 -
Schéma 49 : ACA sur des nitroalcènes cycliques ..... - 29 -
Schéma 50 : ACA sur des acétals de nitropropène ..... - 30 -
Schéma 51 : Premier exemple d'ACA du diméthylzinc sur des nitroalcènes linéaires ..... - 30 -
Schéma 52 : ACA du diméthylzinc sur des nitroalcènes linéaires trisubstitués ..... - 30 -
Schéma 53 : ACA du triméthylaluminium sur des nitroalcènes ..... - 31 -
Schéma 54 : ACA du triméthylaluminium sur des nitroalcènes ..... - 31 -
Schéma 55 : ACA du diméthylzinc sur des (*Z*)-nitroalcènes ..... - 32 -
Schéma 56 : ACA du diméthylzinc sur des alkylidènecycloalcanones ..... - 32 -
Schéma 57 : ACA du diméthylzinc sur des acides de Meldrum ..... - 33 -
Schéma 58 : ACA du triméthylaluminium sur un lactame α,β-insaturé par Feringa ..... - 33 -
Schéma 59 : ACA du triméthylaluminium sur des lactames α,β-insaturés par Alexakis ..... - 34 -
Schéma 60 : ACA du diméthylzinc sur une *N*-acyl oxazolidinone α,β-insaturée ..... - 34 -
Schéma 61 : ACA du Me_2Zn sur un *N*-acylpyrrole α,β-insaturé et synthèse de l'*ar*-turmérone ..... - 35 -
Schéma 62 : ACA sur des sulfonylpyridinylcétimines ..... - 35 -
Schéma 63 : ACA sur une sulfone α,β-insaturée ..... - 36 -
Schéma 64 : ACA du diméthylzinc sur des énals ..... - 36 -
Schéma 65 : ACA du bromure de méthylmagnésium sur des énals ..... - 37 -
Schéma 66 : ACA du triméthylaluminium sur un énal ..... - 37 -
Schéma 67 : Addition conjuguée asymétrique 1,4 d'un nucléophile méthylé ..... - 39 -

Schéma 68 : Transformation du groupement électroattracteur ..... - 39 -
Schéma 69 : Mise en place du processus itératif ..... - 40 -
Schéma 70 : Réactions de Friedel-Crafts décrites par Evans ..... - 42 -
Schéma 71 : Réaction de Friedel-Crafts décrites par Meggers ..... - 42 -
Schéma 72 : Préparation du complexe L48 ..... - 43 -
Schéma 73 : Contrôle de la stéréosélectivité dans la réaction de Friedel-Crafts décrite par Meggers - 43 -
Schéma 74 : Addition organocatalysée d'anions carbonyles ..... - 44 -
Schéma 75 : Addition de Michael catalysée au cuivre ..... - 45 -
Schéma 76 : Premier exemple non-asymétrique d'addition d'alkylboranes décrite par Ohmiya ..... - 45 -
Schéma 77 : Version énantiosélective de l'addition d'alkylboranes ..... - 46 -
Schéma 78 : Réaction de Diels-Alder décrite par Liskamp ..... - 46 -
Schéma 79 : Cycloaddition [3+2] avec une nitrone ..... - 47 -
Schéma 80 : Photocycloadditions [2+2] décrite par Yoon ..... - 47 -
Schéma 81 : RMC décrite par Hu ..... - 48 -
Schéma 82 : Réaction de Mukaiyama-Michael décrite par Hu ..... - 48 -
Schéma 83 : Formation de pyridine par RMC ..... - 49 -
Schéma 84 : Premiers résultats de catalyse à l'ADN sur les acylimidazoles α,β-insaturés ..... - 50 -
Schéma 85 : Réaction de *syn*-hydratation par catalyse Cu-ADN ..... - 51 -
Schéma 86 : Réactions de Michael et de Friedel-Crafts décrites par Arseniyadis et Smietana ..... - 52 -
Schéma 87 : Réaction de Friedel-Crafts catalysée par un complexe Cu-ADN-G ..... - 54 -
Schéma 88 : Réaction de Diels-Alder catalysée par un complexe Cu-ADN-G ..... - 54 -
Schéma 89 : Catalyse enzymatique décrite par Roelfes ..... - 55 -
Schéma 90 : Assemblage supramoléculaire en réaction de Friedel-Crafts ..... - 55 -
Schéma 91 : ACA de groupements méthylés sur des acylimidazoles α,β-insaturés ..... - 56 -
Schéma 92 : Perte d'énantiosélectivité en ACA ..... - 56 -
Schéma 93 : Synthèse d'acylimidazoles α,β-insaturés par aldolisation/crotonisation ..... - 57 -
Schéma 94 : Synthèse d'acylimidazoles α,β-insaturés par addition/oxydation ..... - 57 -
Schéma 95: Substrats préparés par addition/oxydation ..... - 58 -
Schéma 96 : Synthèse d'acylimidazoles α,β-insaturés par addition/élimination ..... - 58 -
Schéma 97 : Syn*thèse de l'ylure décrite par Evans ..... - 59 -
Schéma 98 : Tentatives de synthèse de 15 ..... - 59 -
Schéma 99 : Rétrosynthèse d'un acylimidazole α,β-insaturé ..... - 60 -
Schéma 100 : Synthèse du phosphonate 18 ..... - 60 -
Schéma 101 : Substrats préparés par réaction de HWE/addition ..... - 61 -

Schéma 102 : Paramètres de la réaction d'ACA ..... - 62 -
Schéma 103 : Réaction étudiée pour le choix du ligand..... - 64 -
Schéma 104 : Premier résultat avec un ligand NHC ..... - 69 -
Schéma 105 : Structure générale des ligands alkoxy-NHC..... - 69 -
Schéma 106 : Chromatogrammes HPLC de la séparation dans les meilleures conditions ..... - 71 -
Schéma 107 : ACA avec le NHC L73..... - 71 -
Schéma 108 : Conditions optimisées..... - 72 -
Schéma 109 : Synthèse du ligand L72 ..... - 73 -
Schéma 110 : Réaction d'ACA sur les acylimidazoles α,β-insaturés..... - 74 -
Schéma 111 : ACA sur un dérivé du furane..... - 76 -
Schéma 112 : Mécanisme d'ACA décrit par Alexakis..... - 81 -
Schéma 113 : Mécanisme d'ACA sur les acylimidazoles α,β-insaturés..... - 82 -
Schéma 114 : Synthèse de dérivés des acylimidazoles α,β-insaturés ..... - 84 -
Schéma 115 : Régiosélectivité en ACA ..... - 133 -
Schéma 116 : Premier exemple d'ACA 1,4 régiosélective ..... - 134 -
Schéma 117 : ACA 1,4 régiosélective sur des alcénylcyclohexénones..... - 135 -
Schéma 118 : ACA sur des énynones..... - 135 -
Schéma 119 : ACA sur des nitroénynes et nitrodiènes ..... - 136 -
Schéma 120 : Exemple d'ACA 1,4 régiosélective sur un cétoester et un cétoamide α,β,γ,δ-insaturés ... - 136 -
Schéma 121 : ACA 1,4 régiosélective sur des diénones linéaires..... - 136 -
Schéma 122 : ACA 1,4 régiosélective sur des alkyldiénones ..... - 137 -
Schéma 123 : Synthèse d'acylimidazole α,β,γ,δ-insaturé par addition/oxydation..... - 137 -
Schéma 124 : Préparation de l'amide de Weinreb dérivé de l'acide sorbique ..... - 137 -
Schéma 125 : Amides de Weinreb polyinsaturés préparés..... - 138 -
Schéma 126 : Acylimidazoles polyinsaturés préparés ..... - 138 -
Schéma 127 : Régiosélectivité en ACA sur les acylimidazoles α,β,γ,δ-insaturés ..... - 139 -
Schéma 128 : Mécanisme simplifié d'addition 1,6 proposé par Mauduit ..... - 143 -
Schéma 129 : Mécanisme proposé pour les arylcétones α,β,γ,δ-insaturées..... - 144 -
Schéma 130 : Mécanisme adapté aux acylimidazoles α,β,γ,δ-insaturés..... - 146 -
Schéma 131 : ACA 1,4 régiosélectives sur les acylimidazoles polyinsaturés..... - 148 -
Schéma 132 : Transformation de la fonction acylimidazole ..... - 167 -
Schéma 133 : Transformation en aldéhyde ..... - 168 -
Schéma 134 : Tactique de protection *in situ* de l'aldéhyde proposée par Ohta..... - 168 -
Schéma 135 : Transformation en amine..... - 170 -

Schéma 136 : Transformation en ester et amide de Weinreb ..... - 171 -
Schéma 137 : Transformation en ester méthylique ..... - 171 -
Schéma 138 : Transformation en amide de Weinreb ..... - 171 -
Schéma 139 : Transformation en cétone ..... - 172 -
Schéma 140 : Transformation en méthylcétone ..... - 172 -
Schéma 141 : Transformations réalisées ..... - 172 -
Schéma 142 : Préparation du produit d'ACA à partir du cyclocitral ..... - 174 -
Schéma 143 : ACA et transformation en aldéhyde ..... - 174 -
Schéma 144 : Préparation de la (+)-*ar*-turmérone ..... - 176 -
Schéma 145 : Projet de processus itératif d'ACA ..... - 176 -
Schéma 146 : Réaction ZACA ..... - 177 -
Schéma 147 : ACA séquentielles 1,6/1,4 décrites par Feringa ..... - 178 -
Schéma 148 : Stratégie envisagée ..... - 179 -
Schéma 149 : Génération d'un nouvel accepteur de Michael ..... - 179 -
Schéma 150 : Seconde ACA et détermination de la diastéréosélectivité ..... - 180 -
Schéma 151 : Synthèse du ligand *ent*-L72 ..... - 181 -
Schéma 152 : Préparation d'acylimidazoles α,β-insaturés à partir du citronellal ..... - 182 -
Schéma 153 : Synthèse des 4 diastéréoisomères de 106 ..... - 183 -
Schéma 154 : Synthèse du composé (3*R*,5*R*,7*R*)-109 ..... - 185 -
Schéma 155 : Préparation de (5*R*,7*R*)-109 ..... - 185 -
Schéma 156 : Synthèse du composé (3*S*,5*R*,7*S*)-109 ..... - 186 -
Schéma 157 : Synthèse du composé (5*R*,7*S*)-109 ..... - 186 -
Schéma 158 : Stratégie envisagée ..... - 221 -
Schéma 159 : Réaction d'ACA 1,4 ..... - 222 -
Schéma 160 : Réaction d'ACA 1,4 régiosélective ..... - 222 -
Schéma 161 : Transformations de la fonction acylimidazole ..... - 223 -
Schéma 162 : Premier motif diméthyle 1,3 synthétisé ..... - 224 -
Schéma 163 : Préparation des 4 diastéréoisomères de 106 ..... - 225 -
Schéma 164 : Stratégies envisageables grâce à une ACA 1,4 de Bpin ..... - 226 -
Schéma 165 : Transformation de la fonction boronate ..... - 227 -
Schéma 166 : Combinaison des méthodologies d'ACA de méthyle et Bpin ..... - 227 -
Schéma 167 : Rétrosynthèse de l'acide plakinique A selon Hoveyda ..... - 228 -
Schéma 168 : Synthèse formelle de l'acide plakinique A ..... - 229 -

3. Index des figures

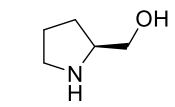
Figure 1 : Structure du taxol et de l'artémisinine ..... - 1 -
Figure 2 : Structures de trois produits naturels contenant des groupements méthyles ..... - 2 -
Figure 3 : Structures générales des motifs polypropionate et polydéoxypropionate ..... - 3 -
Figure 4 : Produits naturels contenant des motifs polydéoxypropionates ..... - 3 -
Figure 5 : Variété de composés organométalliques nucléophiles utilisés en ACA catalysées au cuivre . - 6 -
Figure 6 : Structure de différentes cétones cycliques α,β-insaturées ..... - 8 -
Figure 7 : Composés préparés par ACA du diméthylzinc sur des énones cycliques ..... - 13 -
Figure 8 : Composés préparés par Loh et Donohoe ..... - 22 -
Figure 9 : Produits naturels synthétisés par la méthode de Loh et Jahn ..... - 22 -
Figure 10 : Composés préparés par la méthode de Feringa ..... - 26 -
Figure 11 : Familles de ligands les plus utilisés en ACA de nucléophiles méthylés ..... - 38 -
Figure 12 : Structure des acyl *N*-méthylimidazoles α,β-insaturés ..... - 40 -
Figure 13 : Structure d'acylimidazoles ..... - 41 -
Figure 14 : Structure des acylimidazoles α,β-insaturés ..... - 41 -
Figure 15 : Structure de l'ADN ..... - 49 -
Figure 16 : Exemple d'intercalation de l'ADN avec les dérivés de Hoechst 33258 ..... - 53 -
Figure 17 : Structure d'ADN G-quadruplexe ..... - 53 -
Figure 18 : Comparaison des structures quadruplexe en présence d'ions alcalins ..... - 54 -
Figure 19 : Panel de ligands NHC testés ..... - 70 -
Figure 20 : Dérivés alkyles en ACA ..... - 74 -
Figure 21 : Limitations de la méthodologie ..... - 77 -
Figure 22 : Produits obtenus par ACA ..... - 79 -
Figure 23 : Milieu réactionnel après addition du *n*-butyllithium (gauche) et après addition du diméthylzinc (droite) ..... - 82 -
Figure 24 : Etat de transition ..... - 83 -
Figure 25 : Substrats sans azote possédant une paire libre d'électrons ..... - 85 -
Figure 26 : Dérivés céto/sulfone-pyridine/imidazole ..... - 85 -
Figure 27 : Additions conjuguées sur un substrat diénique ..... - 133 -
Figure 28 : Produits d'ACA sur des diénones et déplacements RMN ^{1}H caractéristiques ..... - 139 -
Figure 29 : Produits d'ACA 1,4 régiosélective ..... - 142 -
Figure 30 : Formation des complexes π – Cas des arylcétones α,β,γ,δ-insaturées ..... - 145 -
Figure 31 : Formation des complexes π – Cas des acylimidazoles α,β,γ,δ-insaturés ..... - 147 -
Figure 32 : Aldéhydes préparés ..... - 169 -

Figure 33 : Structure de (*S*)-RC-33 ..... - 170 -
Figure 34 : Ionones et dérivés ..... - 173 -
Figure 35 : Cible dérivée de la β-ionone ..... - 173 -
Figure 36 : Structure de composés de la famille des turmérones ..... - 175 -
Figure 37 : Structure de la (+)-*ar*-turmérone et ses déconnexions possibles ..... - 175 -
Figure 38 : Exemple de numérotation ..... - 181 -
Figure 39 : Chromatogrammes HPLC de 106 et de (3*R*,5*R*)-106 ..... - 184 -
Figure 40 : Chromatogrammes de (5*R*,7*R*)-109 et (3*R*,5*R*,7*R*)-109 ..... - 185 -
Figure 41 : Tactique pour déterminer la stéréochimie absolue d'un fragment diméthyle 1,3 ..... - 187 -
Figure 42 : Protons diastéréotopiques utiles à l'étude ..... - 187 -
Figure 43 : Diastéréoisomères de 106 ..... - 188 -
Figure 44 : Spectres RMN ^{1}H des quatre diastéréoisomères de 106 (0,80-1,80 ppm) ..... - 189 -
Figure 45 : Structure des composés synthétisés ..... - 190 -
Figure 46 : Composés contenant des motifs polydéoxypropionates synthétisés ..... - 190 -
Figure 47 : Produits synthétisés ..... - 224 -
Figure 48 : Composés contenant des motifs polydéoxypropionates synthétisés ..... - 226 -
Figure 50 : Structure de l'acide plakinique A ..... - 228 -
Figure 51 : Différentes structures de l'acide plakinique A ..... - 228 -
Figure 52 : Fragment à synthétiser ..... - 229 -

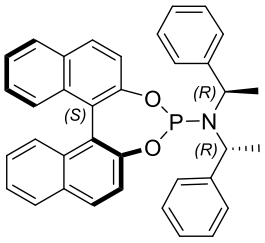
4. Index des tableaux

Tableau 1 : Comparatif de prix de différents réactifs méthylés organométalliques ..... - 7 -
Tableau 2 : Réactivité du substrat en conditions simples ..... - 62 -
Tableau 3 : Premiers tests d'ACA ..... - 63 -
Tableau 4 : Choix du nucléophile ..... - 64 -
Tableau 5 : ACA avec des ligands binaphtylphosphines ..... - 65 -
Tableau 6 : ACA avec des ligands phosphines bidentates ..... - 66 -
Tableau 7 : ACA avec des ligands *N,N* et *N,P* bidentates ..... - 67 -
Tableau 8 : ACA avec des ligands phosphoramidites ..... - 67 -
Tableau 9 : ACA avec des ligands ferrocènes ..... - 68 -
Tableau 11 : ACA sur des dérivés aromatiques ..... - 74 -
Tableau 12 : ACA sur des dérivés aromatiques ..... - 75 -
Tableau 13 : ACA sur le dérivé *tert*-butyle ..... - 76 -
Tableau 14 : Réactivité de différents nucléophiles ..... - 77 -
Tableau 15 : Effet de la charge catalytique et de l'échelle de la réaction ..... - 78 -
Tableau 16 : Evaluation des dérivés des acylimidazoles α,β-insaturés en ACA ..... - 84 -
Tableau 17 : ACA sur des acylimidazoles α,β,γ,δ-insaturés ..... - 140 -
Tableau 18 : ACA sur des acylimidazoles α,β,γ,δ-insaturés ..... - 141 -
Tableau 19 : Transformation en aldéhyde avec ou sans glycine ..... - 168 -
Tableau 20 : Comparaison des pouvoirs rotatoires ..... - 170 -
Tableau 21 : Diastéréoisomères de référence pour les séparations par HPLC ..... - 182 -
Tableau 22 : Résultats obtenus par la méthode empirique de Breit ..... - 188 -

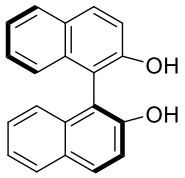
5. Index des ligands



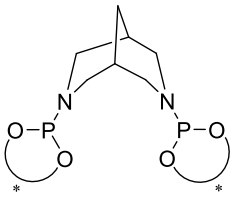
(*S*)-L1



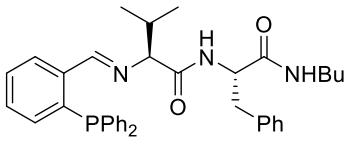
(*S*,*R*,*R*)-L2



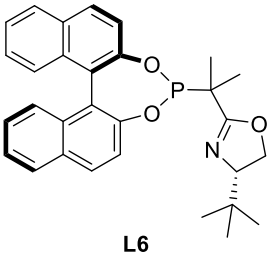
(*S*)-L3



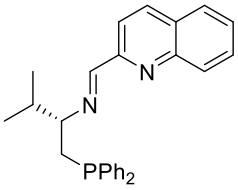
L4



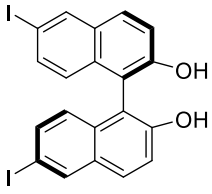
L5



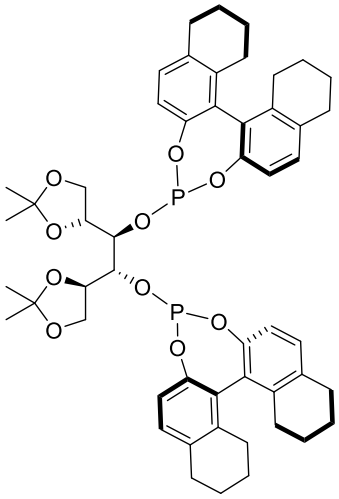
L6



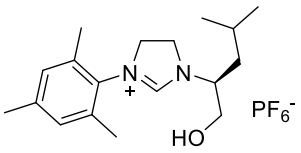
L7



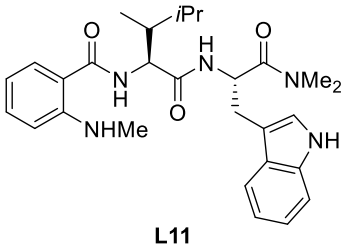
L8



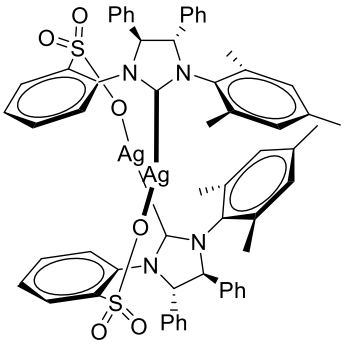
L9



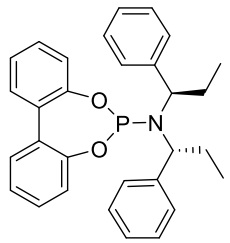
L10



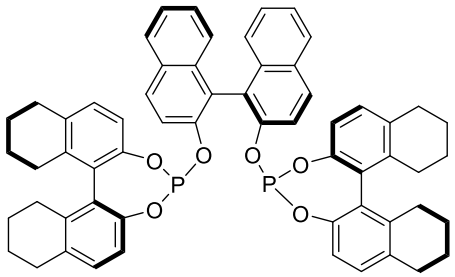
L11



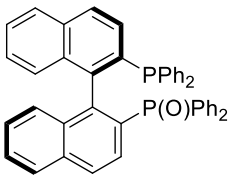
complexe L12



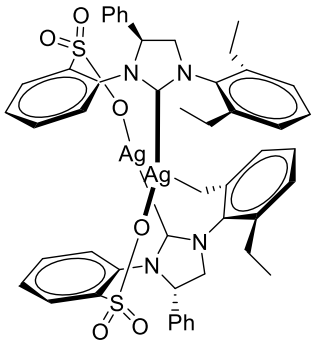
(*R*,*R*)-L13



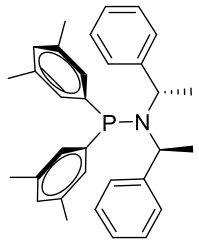
L14



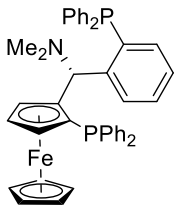
L15



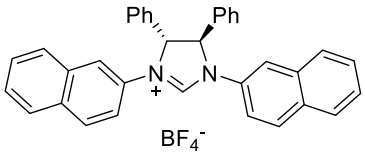
complexe Ag-NHC L16



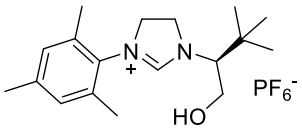
L17



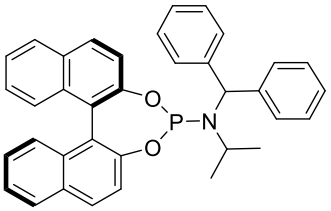
L18 TaniaPhos



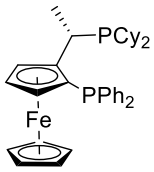
L19



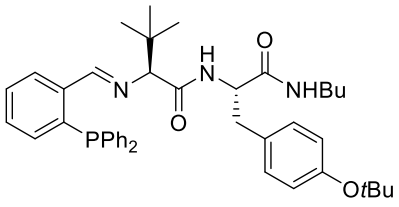
L20



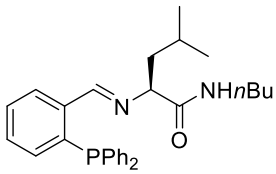
(***R***)-**L21**



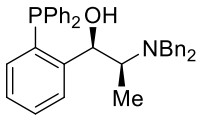
L22 JosiPhos



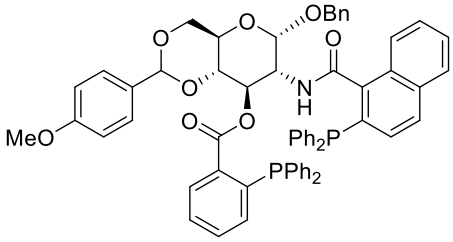
L23



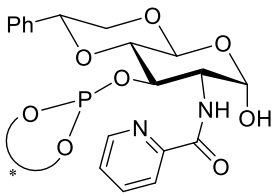
L24



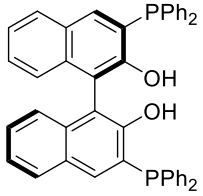
L25



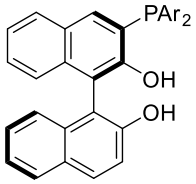
L26



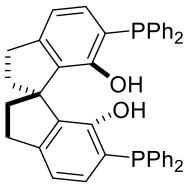
L27



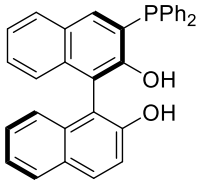
L28



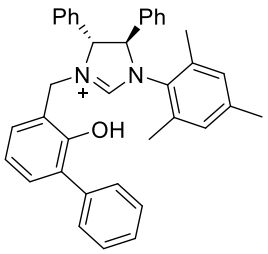
L29
Ar = 3,5-$(CF_3)_2C_6H_3$



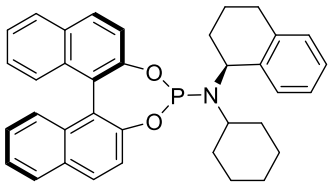
L30



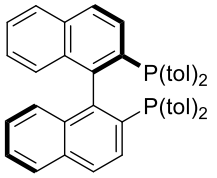
L31



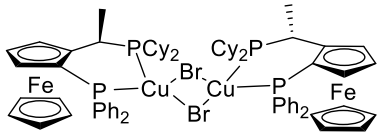
L32



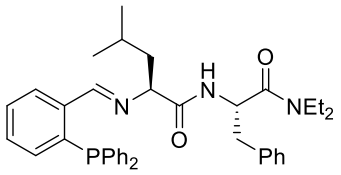
L33



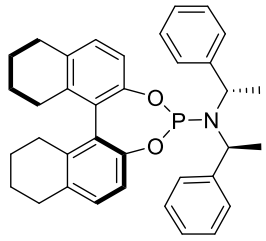
(***R***)-**L35**



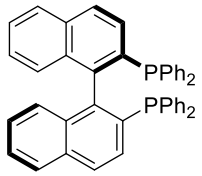
L34



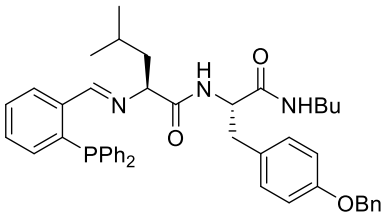
L36



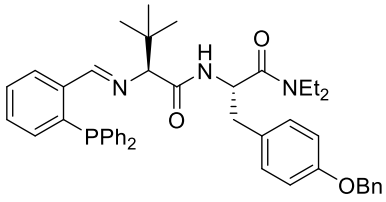
L37



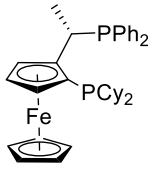
(*R*)-**L38**



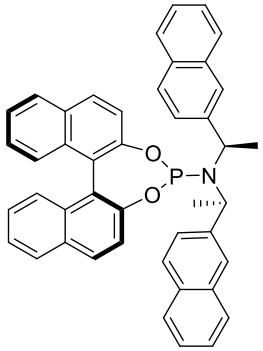
L39



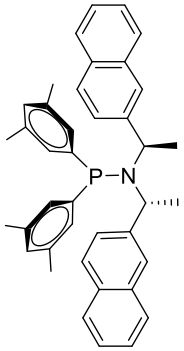
L40



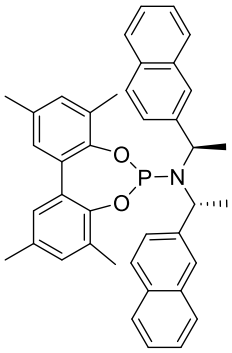
L41 JosiPhos inversée



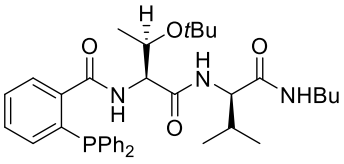
L42



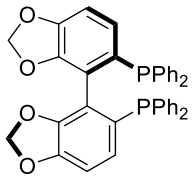
L43



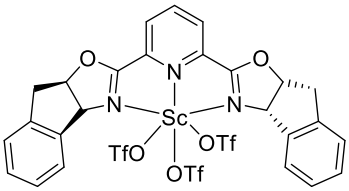
L44



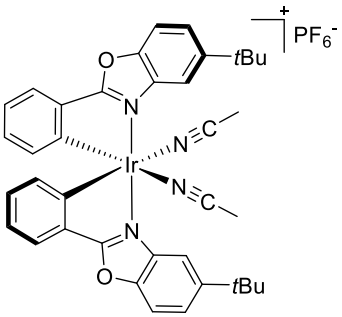
L45



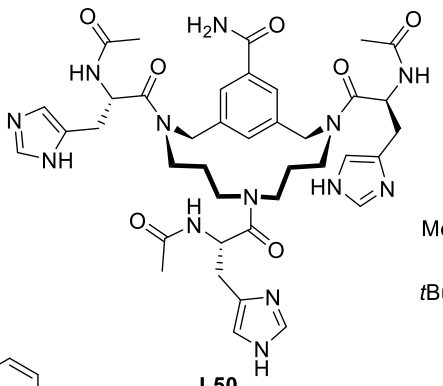
(*R*)-**L46**



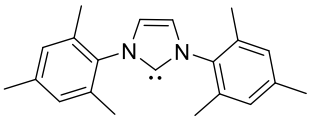
L47



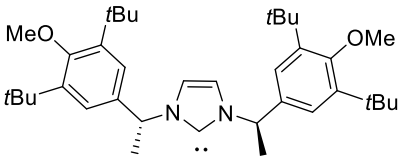
L48



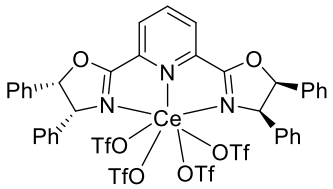
L50



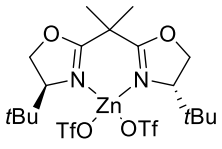
L51 IMes



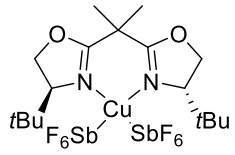
L52



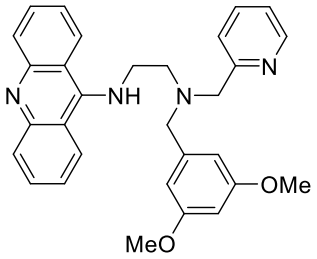
complexe **L53**



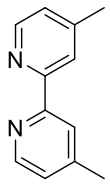
complexe **L54**



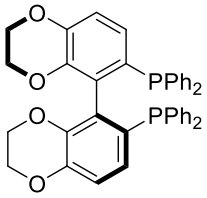
complexe **L55**



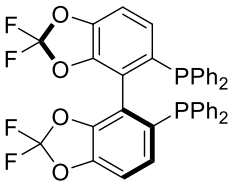
L56



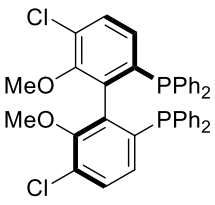
L57



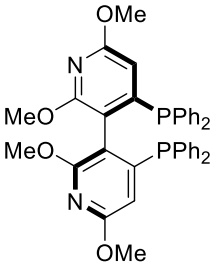
(***S***)-**L58**



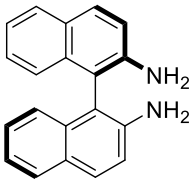
(***S***)-**L59**



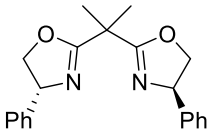
(***R***)-**L60**



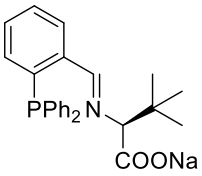
(***R***)-**L61**



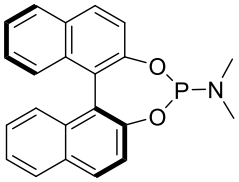
(***R***)-**L62**



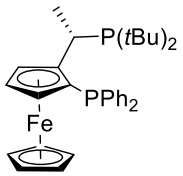
L63



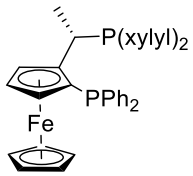
(***L***)-**64**



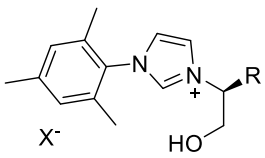
(***S***)-**L65**



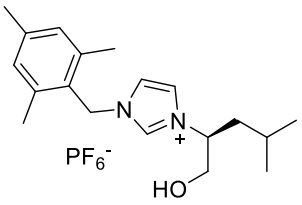
L66



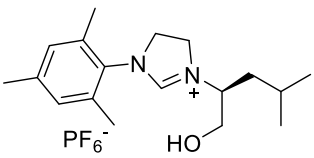
L67



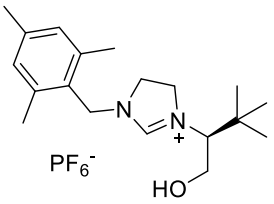
L68, R = *i*Pr, X = PF_6
L69, R = *i*Bu, X = Cl



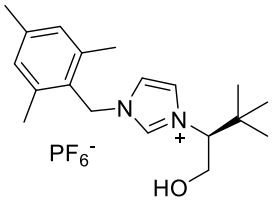
L70



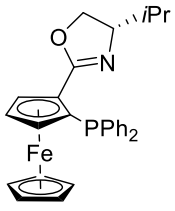
L71



L72



L73



L74

RESUME

De nouvelles méthodologies en catalyse asymétrique au cuivre ont été développées. D'une part, une réaction d'addition conjuguée asymétrique 1,4 du diméthylzinc sur des acylimidazoles α,β-insaturés catalysée par un complexe cuivre-NHC a été mise au point, avec une excellente énantiosélectivité. Cette réaction a été étendue à des acylimidazoles $\alpha,\beta,\gamma,\delta$-insaturés : les produits d'addition 1,4 ont été obtenus de manière hautement régio- et énantio-sélective. Cette sélectivité originale (1,4 vs 1,6) a pu être rationnalisée par des calculs DFT. La transformation de la fonction acylimidazole a ensuite ouvert l'accès à un processus itératif d'additions conjuguées. Cette stratégie a conduit à la synthèse de motifs polydéoxypropionates : la versatilité de cette méthodologie a été illustrée grâce à la synthèse de motifs *syn*,*syn* et *anti*,*anti* avec une excellente diastéréosélectivité. Différentes applications en synthèse de produits naturels et bioactifs ont permis d'illustrer le potentiel de cette méthodologie.

Mots clés : catalyse asymétrique, cuivre, additions conjuguées asymétriques, motifs polydéoxypropionates

ABSTRACT

New methodologies in asymmetric copper catalysis have been developed. First, a reaction of 1,4-asymmetric conjugate addition of dimethylzinc on α,β-unsaturated acylimidazoles catalysed by a copper-NHC complex has been developed, with an excellent enantioselectivity. This reaction has been extended to $\alpha,\beta,\gamma,\delta$-unsaturated acylimidazoles : 1,4-addition products have been obtained with high regio- and enantio-selectivity. This original selectivity (1,4 vs 1,6) has rationalized by DFT calculations. The transformation of the acylimidazole moiety led us to an iterative process of conjugate additions. This strategy has guided us towards the synthesis of polydeoxypropionate motifs: the versatility of the methodology has been illustrated via the synthesis of *syn*,*syn* and *anti*,*anti* motifs with high diastereoselectivities. Different applications in natural and bioactive product synthesis allowed us to illustrate the potential of this methodology.

Keywords: asymmetric catalysis, copper, asymmetric conjugate additions, polydeoxypropionate motifs