



## Dr Sylvain OUDEYER



Associate professor at Rouen Normandy University (IUT or Rouen)

Heterocycles team

Tel : +33 (0)235522496

E-mail : [sylvain.oudeyer@univ-rouen.fr](mailto:sylvain.oudeyer@univ-rouen.fr)



### PROFESSIONAL EXPERIENCES

- 2015- Habilitation (HDR, associate professor) at Rouen Normandy University, France
- 2006-2015 Assistant professor at Rouen Normandy University
- 2005-2006 Postdoctoral Associate; Advisor: Prof. F. Marsais, INSA Rouen Normandy
- 2004-2005 Postdoctoral Associate; Advisor: Prof. H.-P. Husson, Paris Descartes University
- 2003-2004 Postdoctoral Associate; Advisor: Dr. J. Royer, Paris Descartes University

### EDUCATION

- 2000-2003 Ph.D. Organic Chemistry, UPEC, France.
- 1999-2000 M.S. Organic Chemistry, UPEC, France.

### ADMINISTRATIVE & INSTITUTIONAL RESPONSIBILITIES

- 2018- Vice-chairman of the Advisor Commission of faculty specialists (CCSE, section CNU 32) – University of Rouen, France.
- 2018- Member of the chemistry department council (IUT of Rouen)
- 2014- Member of the laboratory council (COBRA).

### RESEARCH INTERESTS

Organocatalysis ; Ion pairing catalysis ; Asymmetric catalysis ; Heterocyclic chemistry ; Axial chirality ; Organic electrochemistry

### SCIENTIFIC ACHIEVEMENTS

#### Academic record (h-index: 15)

37 publications, 4 book chapters, 4 invited lectures (academia & industry)

Complete list of publications available at HAL website (see above for clickable logo)

### SUPERVISION ACTIVITIES

Since 2006: supervision of 11 PhD students, 8 Master 2 students, 9 post-doctoral and several undergraduate students

### TEACHING ACTIVITIES

Analytical chemistry (pH, red-ox, chromatography...) at L1 and L2 level (IUT Rouen)

### EDITORIAL ACTIVITIES

2021: Guest Editor, [Special Issue of Catalysts](#) (IF: 3.520)

En septembre 2006, j'ai été nommé maître de conférences dans le groupe du Dr Vincent Levacher (Equipe Hétérocycles) au sein de l'UMR COBRA (UMR CNRS 6014). Historiquement, le groupe du Dr V. Levacher s'est intéressé à l'application de méthodes biomimétiques (modèle du NADH) pour le développement de nouvelles méthodologies de synthèse. Une des applications synthétiques possibles découlant des systèmes biologiques étant *l'organocatalyse* (ou la catalyse par des petites molécules organiques dans le but de mimer l'activité catalytique et la sélectivité des enzymes), le Dr Levacher s'est donc tourné, en 2005, vers la mise au point de nouveaux procédés organocatalysés. C'est donc dans ce contexte que j'ai intégré le groupe du Dr Levacher avec pour objectif de développer et de renforcer cette thématique.

## 1.) Utilisation de paires d'ions chirales en organocatalyse

### 1.1.) Introduction

Un certain nombre de transformations organocatalysées font appel à des intermédiaires ou des précurseurs ioniques. ***Dans certains cas, les deux partenaires de la paire d'ions interviennent de façon active dans le cycle catalytique selon un mode « coopératif ».***<sup>1</sup> Une des grandes familles de catalyseurs utilisés dans le domaine des paires d'ions coopératifs regroupe les ammoniums quaternaires chiraux associés à un anion possédant des propriétés de base de Lewis, de base de Brønsted ou de nucléophile de type fluorures, phénolates ou carboxylates. ***En ce qui nous concerne, les travaux que nous avons développés au cours de ces dernières années s'inscrivent dans le domaine de la protonation énantiosélective ou de la déprotonation impliquant principalement des phénolates, des fluorures ou des acétates d'ammoniums tertiaires ou quaternaires chiraux. Plus récemment, une application de ces catalyseurs en catalyse nucléophile impliquant des dérivés de l'acide de Meldrum a été initiée en collaboration avec le Dr J.-F. Brière (COBRA).***

### 1.2.) Application à la protonation énantiosélective d'énolates masqués

#### 1.2.1.) Protonation énantiosélective d'éthers d'énols silylés impliquant des paires d'ions coopératifs de type fluorures, carboxylates ou phénolates d'ammoniums tertiaires

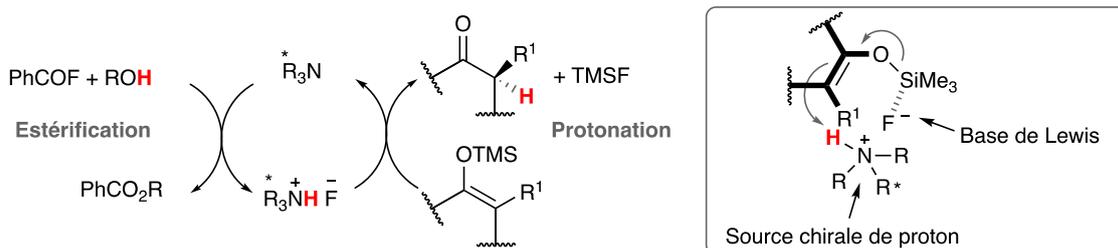
Les fluorures ou hydrogénéodifluorures d'ammoniums quaternaires chiraux ont été utilisés comme catalyseurs pour de nombreuses réactions d'additions asymétriques de divers nucléophiles silylés.<sup>2</sup> Il apparaît donc que l'association de dérivés du *Quinquina* et de HF pourrait fournir un système catalytique « coopératif » efficace dans l'optique de réaliser une réaction de protonation énantiosélective.<sup>3</sup> En effet, nous avons envisagé de tirer avantage de la forte affinité de l'ion fluorure vis-à-vis du silicium pour activer un éther d'énol silylé, l'ammonium tertiaire chiral servant de source

<sup>1</sup> Pour une revue, voir : Brière, J.-F.; Oudeyer, S.; Dalla, V.; Levacher, V. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1696.

<sup>2</sup> Pour une revue sur la synthèse et l'utilisation des fluorures d'ammoniums quaternaires chiraux, voir : Ooi, T.; Maruoka, K. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 526.

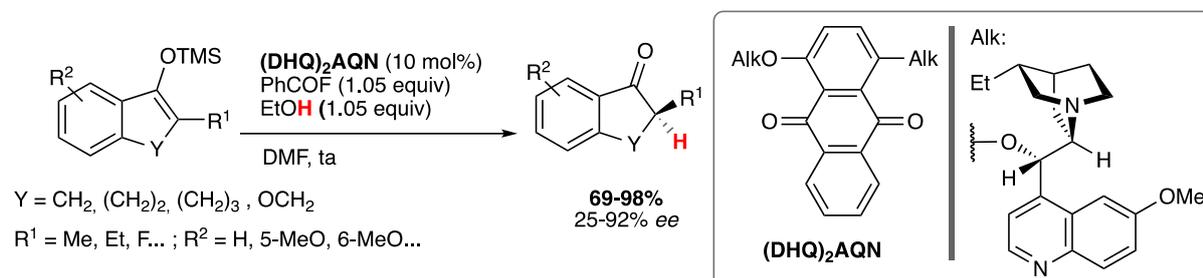
<sup>3</sup> Pour des revues sur la protonation énantiosélective, voir : a) Poisson, T.; Oudeyer, S.; Brière, J.-F.; Levacher, V., Organocatalyzed enantioselective protonation. In *Enantioselective Organocatalyzed Reactions I*, Mahrwald, R., Ed. Springer: Dordrecht Heidelberg London New York, 2011; pp 67. b) Claraz, A.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 2192. c) 10.1038/nchem.297Mohr, J. T.; Hong, A. Y.; Stoltz, B. M. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 359. d) For a recent review on asymmetric protonation reaction, see: Oudeyer, S.; Brière, J.-F.; Levacher, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6103.

chirale de proton. Ce mode d'activation spécifique de l'éther d'énol silylé aurait pour effet de maintenir la source de proton « chirale » à proximité immédiate du site de C-protonation.



Ces sels d'ammoniums étant relativement difficiles à préparer et à stocker, nous avons cherché un moyen de générer *in situ* du HF. En nous appuyant sur des travaux précédents du laboratoire concernant une réaction de transprotection d'éthers d'énols silylés en benzoate d'énol<sup>4</sup> à partir de DMAP et de fluorure de benzoyle,<sup>5</sup> nous avons envisagé que le fluorure d'ammonium tertiaire pourrait être généré « sur demande » lors d'une réaction d'estérification entre un alcool et le fluorure de benzoyle catalysée par une amine tertiaire chirale selon le cycle catalytique ci-dessus.

Après une étude des paramètres de la réaction et des catalyseurs, nous avons accédé aux conditions optimisées décrites dans le suivant.<sup>6</sup> En utilisant l'éthanol comme alcool et le (DHQ)<sub>2</sub>AQN comme catalyseur dans des conditions douces (DMF, ta), différents dérivés de cétones cycliques aromatiques ont pu être obtenus avec des excès énantiomériques maximaux de 92%. La 2,2,6-triméthylcyclohexanone a pu être obtenue avec un excès énantiomérique correct de 58 % à condition de réaliser la réaction à -10°C.



Bien qu'étant efficace d'un point de vue stéréochimique, cette approche possède le désavantage de n'être pas très économique en atome (génération de PhCO<sub>2</sub>Et et TMSF comme sous-produits). Pour tenter de remédier à ce problème, nous avons envisagé d'autres sources de « nucléophiles protiques » (HX). Ainsi, il est connu dans la littérature que les énolates silylés peuvent être activés par des carboxylates<sup>7</sup> ou des phénolates.<sup>8</sup> En nous appuyant sur ces travaux, **nous avons envisagé une simplification du cycle catalytique précédent** où l'ammonium tertiaire serait généré directement par déprotonation d'un nucléophile protique (acides carboxyliques ou phénols) par une amine tertiaire

<sup>4</sup> Poisson, T.; Dalla, V.; Papamicaël, C.; Dupas, G.; Marsais, F.; Levacher, V. *Synlett* **2007**, 381.

<sup>5</sup> Pour plus d'information sur la synthèse et l'utilisation des fluorures d'acyles, voir : Levacher, V.; Oudeyer, S., Acetyl Fluoride - First Update. In *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd.: 2010; pp 1.

<sup>6</sup> a) Poisson, T.; Dalla, V.; Marsais, F.; Dupas, G.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7090. b) Poisson, T.; Gembus, V.; Dalla, V.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7704.

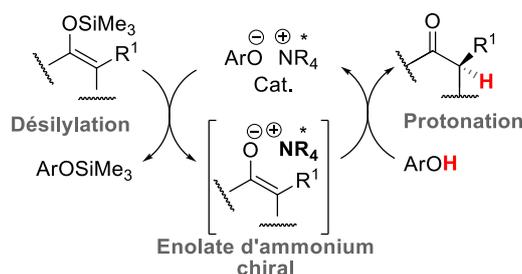
<sup>7</sup> Mermerian, A. H.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5604.

<sup>8</sup> Pour une revue, voir : Godemert, J.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *Chem. Cat. Chem.* **2015**, 10.1002/cctc.201500616.

chirale. Nous nous sommes tout d'abord intéressés au ***cas des acides carboxyliques comme source de proton***.<sup>6b,9</sup> Les conditions optimisées utilisant l'acide citrique comme source de proton et le (DHQ)<sub>2</sub>AQN comme catalyseur ont permis d'obtenir les mêmes dérivés de tétralone, indanone et chromanone avec de très bons rendements (> 90%) et des excès énantiomériques inférieurs à ceux obtenus précédemment avec l'approche impliquant la génération *in situ* de HF (27-75% *ee* vs 25-92% *ee*).<sup>6b</sup> En ce qui concerne ***l'utilisation de phénols comme source de proton***, une étude préliminaire réalisée sur la 2-Me tétralone nous a permis de voir que la réaction impliquant le guaiacol (2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH) et le (DHQ)<sub>2</sub>AQN comme catalyseur permettait d'obtenir un excès énantiomérique de 65% mais au détriment de 4 jours de réaction.<sup>6b</sup> Compte tenu des résultats obtenus, nous n'avons pas poussé plus en avant nos investigations concernant les phénols comme source de protons.

### 1.2.2.) Protonation énantiosélective d'éthers d'énols silylés impliquant des paires d'ions coopératifs de type phénolates d'ammoniums quaternaires

Nous venons de voir que 1) les phénolates pouvaient être utilisés comme base de Lewis pour activer des éthers d'énols silylés et 2) les phénols étaient des sources de protons efficaces. Nous avons dès lors envisagé de combiner ces deux informations pour établir un nouveau cycle catalytique qui permettrait la protonation énantiosélective d'énolates silylés. En effet, il apparaît possible d'utiliser des phénolates d'ammonium quaternaires chiraux comme base de Lewis pour l'activation d'énolates silylés générant ainsi dans le milieu un énolate d'ammonium chiral qui pourrait être protoné par un phénol ce qui permettrait de régénérer le phénolate et ainsi de compléter le cycle catalytique.



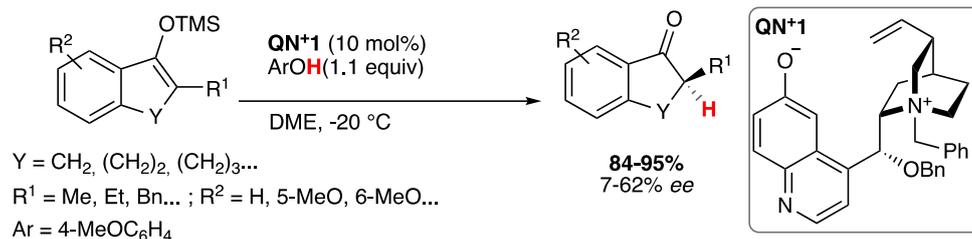
Malheureusement, les excès énantiomériques n'ont jamais dépassé les 43% quel que soit les séries de catalyseurs dérivés des alcaloïdes du *Quinquina* (Cinchonine, Cinchonidine, Quinine, Quinidine) et les substituants portés par les catalyseurs.<sup>10</sup> ***Nous nous sommes donc tournés vers des catalyseurs de type bêtaïne qui pourrait permettre d'envisager un transfert de proton pseudo-intramoléculaire et ainsi améliorer les excès énantiomériques.*** Ce type de catalyseurs basé sur une architecture binaphtylique a été développé récemment par Ooi *et al.*<sup>11</sup> L'inconvénient de ces catalyseurs est leur synthèse fastidieuse (plus de 10 étapes à partir du BINOL). Nous avons donc synthétisé des bêtaïnes plus simples basées sur une architecture d'alcaloïdes du *Quinquina*.<sup>10</sup> En utilisant ces bêtaïnes comme catalyseur, une augmentation de l'excès énantiomérique de 8% a pu être observée par rapport aux phénolates d'ammoniums précédent. Après optimisation des conditions, des excès énantiomériques corrects ont pu être obtenus principalement en série tétralone (51-62% *ee*), les autres séries

<sup>9</sup> Poisson, T.; Oudeyer, S.; Dalla, V.; Marsais, F.; Levacher, V. *Synlett* **2008**, 2447.

<sup>10</sup> Claraz, A.; Landelle, G.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7693.

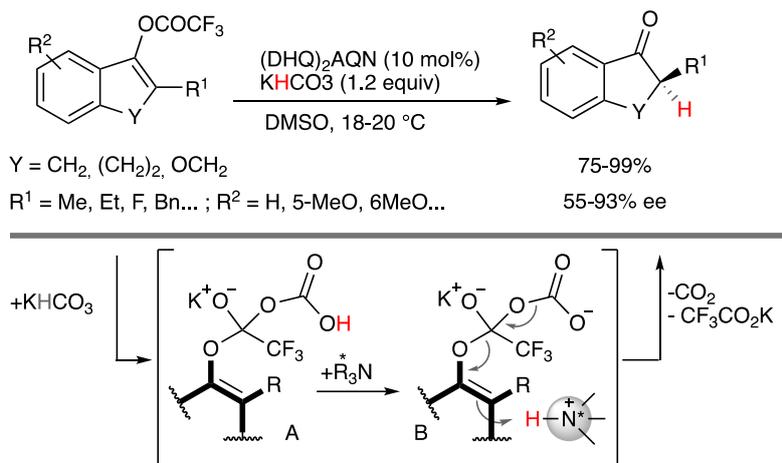
<sup>11</sup> Pour des exemples d'utilisation de bêtaïnes à chiralité axiale, voir : a) Uruguchi, D.; Koshimoto, K.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10878. b) Uruguchi, D.; Koshimoto, K.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6972.

conduisant à des excès beaucoup plus faibles (benzosubérone, cyclohexanone : 34-44% *ee* et indanone : 7% *ee*).



### 1.2.3.) Protonation énantiosélective de trifluoroacétates d'énols impliquant des paires d'ions coopératifs de type fluorures, carboxylates ou phénolates d'ammoniums tertiaires

Alors que les énolates d'esters ont été largement utilisés dans des processus d'hydrolyse enzymatique,<sup>12</sup> leurs utilisations dans des processus chimiques de protonation énantiosélective n'était pas connu lorsque nous avons commencé ce travail. En nous inspirant du mécanisme d'hydrolyse des esters d'énols par les estérases, nous avons envisagé d'utiliser un hydrogénocarbonate alcalin comme « source de proton nucléophile » capable 1) de générer un énolate par addition nucléophile sur l'acétate et 2) de fournir un proton qui serait transféré de manière énantiosélective par l'intermédiaire d'une base chirale. En appliquant les conditions optimales à divers trifluoroacétates d'énols, nous avons étudié le domaine d'application de cette méthodologie.



Des excès énantiomériques allant jusqu'à 93% ont pu être obtenus en série tétralone (55-93% *ee*) alors que les séries indanone et chromanone ont conduit à des excès énantiomériques légèrement plus faibles allant respectivement de 69 à 73% et de 73 à 80%.<sup>13</sup>

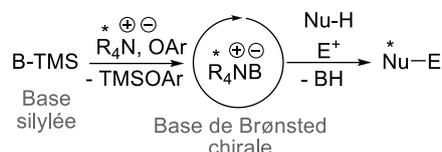
### 1.3.) Application aux réactions de déprotonation

Dans la littérature, il est connu que la combinaison entre un acétate alcalin et du BSA (*N,O*-bis triméthylsilylacétamide) permet de générer *in situ* un amidure alcalin possédant de bonnes propriétés

<sup>12</sup> Pour des exemples de réactions d'hydrolyse enzymatique d'esters d'énols, voir: a) Matsumoto, K.; Tsutsumi, S.; Ihori, T.; Ohta, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9614. b) Hirata, T.; Shimoda, K.; Kawano, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1063. c) Sakai, T.; Matsuda, A.; Tanaka, Y.; Korenaga, T.; Ema, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1929.

<sup>13</sup> Claraz, A.; Leroy, J.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6457.

de base de Brønsted.<sup>14</sup> Le même type d'approche a été utilisé très récemment pour générer des amidures d'ammoniums racémiques à partir des couple Me<sub>4</sub>NF/Me<sub>2</sub>NTMS<sup>15</sup> ou Me<sub>4</sub>NF/BSA.<sup>16</sup> Nous avons donc envisagé de mettre à profit notre expérience dans la préparation des phénolates d'ammonium quaternaires chiraux pour développer une version asymétrique de cette approche.



Il convient de noter que plus récemment l'utilisation directe de phénolates d'ammoniums quaternaires chiraux comme catalyseurs de type base Brønsted a aussi pu être réalisée avec succès dans le cadre d'une réaction de Henry soulignant la grande flexibilité catalytique de ces outils.<sup>17</sup>

### 1.3.1.) Réaction énantiosélective d'aldolisation vinylogue directe de furanone

Pour tester la faisabilité de notre approche nous nous sommes intéressés à la réaction d'aldolisation vinylogue directe de dérivés de la (5*H*)-furan-2-one. En effet, le squelette  $\gamma$ -butenolide est largement répandu dans les molécules naturelles<sup>18</sup> et a donc, par conséquent, été l'objet de nombreuses études concernant sa fonctionnalisation.<sup>19</sup> Cependant, à notre connaissance, seulement 3 réactions impliquant des organocatalyseurs ont été décrites jusqu'alors faisant intervenir des guanidines à chiralité axiale<sup>20</sup>, des thiourées<sup>21</sup> ou des squaramides<sup>21b,22</sup> dérivés des alcaloïdes du *Quinquina*. De plus, ces approches s'avèrent principalement limitées aux aldéhydes aromatiques puisqu'un seul exemple impliquant un aldéhyde aliphatique, le cyclohexylcarboxaldéhyde, a été décrit.<sup>21</sup>

Nous avons choisi l'addition de la (5*H*)-furan-2-one sur le benzaldéhyde pour former le produit (après hydrolyse du dérivé silylé correspondant) comme réaction modèle pour étudier les différents paramètres que sont le catalyseur, le solvant, la température, la source de base silylée.<sup>23</sup> A l'aide ces conditions optimisées, nous avons étudiés le domaine d'application de cette méthodologie.

<sup>14</sup> Pour un exemple, voir: Bourgeois, D.; Craig, D.; King, N. P.; Mountford, D. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 618.

<sup>15</sup> Inamoto, K.; Okawa, H.; Taneda, H.; Sato, M.; Hirono, Y.; Yonemoto, M.; Kikkawa, S.; Kondo, Y. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9771.

<sup>16</sup> Haufe, G.; Suzuki, S.; Yasui, H.; Terada, C.; Kitayama, T.; Shiro, M.; Shibata, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12275.

<sup>17</sup> Godemert, J.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 3184.

<sup>18</sup> Pour une sélection d'exemples, voir : a) Negishi, E.-I.; Kotora, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6707. b) Fukushima, T.; Tanaka, M.; Gohbara, M.; Fujimori, T. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 625. c) Murakami, T.; Morikawa, Y.; Hashimoto, M.; Okuno, T.; Harada, Y. *Org. Lett.* **2003**, *6*, 157. d) Li, Y.; Zhang, D.-M.; Li, J.-B.; Yu, S.-S.; Li, Y.; Luo, Y.-M. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 616.

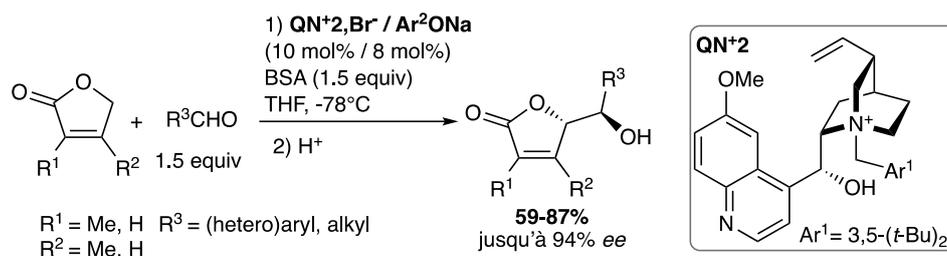
<sup>19</sup> Pour des revues traitant des réactions d'aldolisation vinylogue impliquant les dérivés de (5*H*)-furan-2-one, voir : a) Casiraghi, G.; Battistini, L.; Curti, C.; Rassa, G.; Zanardi, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3076. b) Pansare, S. V.; Paul, E. K. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8770. c) Bisai, V. *Synthesis* **2012**, 1453. d) Miao, Z.; Chen, F. *Synthesis* **2012**, 2506.

<sup>20</sup> Ube, H.; Shimada, N.; Terada, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1858.

<sup>21</sup> a) Yang, Y.; Zheng, K.; Zhao, J.; Shi, J.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5382. b) Pansare, S. V.; Paul, E. K. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1027.

<sup>22</sup> Pansare, S. V.; Paul, E. K. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2119.

<sup>23</sup> Claraz, A.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 841.



En présence de benzaldéhyde, les meilleurs résultats ont été obtenus lorsque la furanone est substituée en position 3 par un méthyle. Nous avons donc conservé ce motif pour l'étude des différents aldéhydes. Il apparaît que nos conditions sont relativement générales puisque de bons rendements, diastéréosélectivités et excès énantiomériques ont pu être obtenus en série aromatique, hétéroaromatique et même aliphatique, ce qui constituait jusqu'alors, une des limitations de la littérature. **Le meilleur résultat a été obtenu en série aliphatique avec le pivaldéhyde (94% ee).** Outre la grande diversité fonctionnelle tolérée, cette approche présente un autre avantage qui réside dans le cycle catalytique. En effet, la dernière étape du cycle catalytique consiste en la silylation du produit d'addition sous sa forme alcoolate, soit par le phénol silylé, soit par le BSA ce qui a pour but de 1) régénérer le phénolate (ou l'amidure) de manière à pouvoir initier un nouveau cycle catalytique et 2) protéger le produit d'addition contre les réactions de retro-aldolisation qui sont connues pour se produire en condition basique.<sup>24</sup>

### 1.3.2.) Réaction de désymétrisation énantiosélective de cyclohexanones substituées en position 4 par silylation

Comme nous venons de le voir, la combinaison d'un phénolate d'ammonium quaternaire et de BSA permet la génération *in situ* d'amidures d'ammonium chiraux qui peuvent être utilisés dans une séquence de déprotonation/silylation. Nous avons envisagé de tirer parti de ce cycle catalytique pour développer un procédé de déprotonation énantiosélective de cétones substituées en position 4 par formation des éthers d'énols silylés correspondants.

Les réactions de désymétrisation impliquant des procédés métallo- ou organocatalysés ont largement été décrites dans la littérature.<sup>25</sup> Parmi les différents substrats testés, les cétones prochirales ont fait l'objet de nombreuses études.<sup>26</sup> Cependant, la plupart des réactions de désymétrisation de cétones pro-chirales par formation d'énolates silylés mettent en œuvre des procédés impliquant des quantités stœchiométriques d'amidures de lithium ou de magnésium chiraux. A notre connaissance, un seul procédé catalytique impliquant des conditions réactionnelles compliquées [amine bidentate chirale (30 mol%), amidure de lithium tridentate achirale (2.4 equiv.), HMPA (2.4 equiv.) et DABCO (1.5 equiv.), THF,  $-78^\circ\text{C}$ ] a été décrit pour conduire aux énolates silylés avec des excès allant jusqu'à 76%.<sup>27</sup>

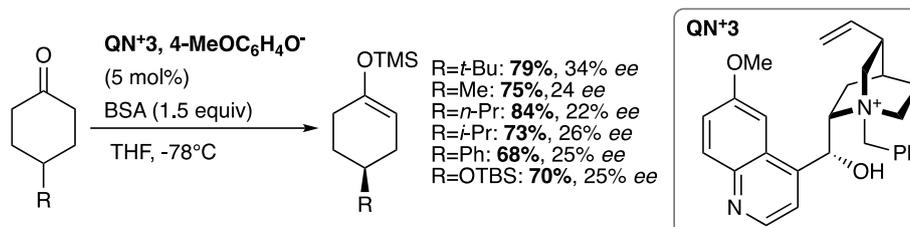
<sup>24</sup> For selected examples, see: Ooi, T.; Kameda, M.; Taniguchi, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9685.

<sup>25</sup> Pour des revues récentes, voir : a) CAPLUS AN 1999:447070 (Journal; General Review) Willis, M. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1765. b) Diaz de Villegas, M. D.; Galvez, J. A.; Etayo, P.; Badorrey, R.; Lopez-Ram-de-Viu, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5564. c) CAPLUS AN 2012:1622747 (Journal; General Review; Online Computer File) Enriquez-Garcia, A.; Kuendig, E. P. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7803. d) Rodriguez-Docampo, Z.; Connon, S. J. *Chem. Cat. Chem.* **2012**, *4*, 151.

<sup>26</sup> Voir les références citées dans l'article : Claraz, A.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 764.

<sup>27</sup> For the only other catalytic example using chiral lithium amide catalyst (30 mol%), see: Yamashita, T.; Sato, D.; Kiyoto, T.; Kumar, A.; Koga, K. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16987.

Nous sommes donc repartis des conditions optimisées pour la réaction précédente et nous avons de nouveau effectué une étude des paramètres. Là encore la série Quinine s'est révélée supérieure aux autres séries, les meilleurs résultats ayant été obtenus avec le 4-MeO-phénolate de *N*-benzylquininium (QN<sup>+</sup>3, Cl<sup>-</sup>). **Il est à noter que le système est relativement efficace puisque la réaction est réalisée en seulement 2h avec seulement 5 mol% de catalyseurs.** Malheureusement, malgré les efforts déployés, les excès énantiomériques obtenus restent modestes et ne dépassent pas 34%. Comme précédemment la réaction fonctionne de la même manière si le phénolate d'ammonium est généré *in situ* ou par métathèse ionique. De plus, il convient de signaler que des manipulations de contrôle nous ont permis de privilégier une étape de silylation impliquant plutôt le phénol silylé que le BSA.



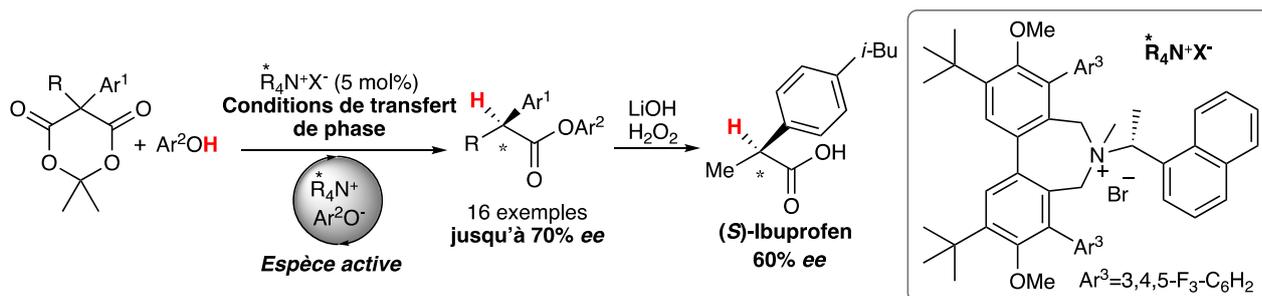
#### 1.4.) Application en catalyse nucléophile

Récemment dans le cadre d'une collaboration avec le Dr Jean-François Brière (COBRA, Rouen), nous avons étudié l'utilisation des paires d'ions phénolates d'ammoniums quaternaires chirales comme catalyseur nucléophile dans plusieurs réactions impliquant des dérivés disubstitués de l'acide de Meldrum.<sup>28,29</sup>

En effet, l'acide de Meldrum possède deux fonctions carbonyles fortement électrophiles qui peuvent subir l'addition nucléophile de la partie phénolates de la paire d'ions phénolates d'ammoniums quaternaires chirale de manière à initier une réaction de fragmentation avec perte d'acétone formant ainsi un acétal de cétène possédant un contre-ion ammonium chiral après décarboxylation. Nous avons ainsi pu, dans un premier temps, piéger cet acétal de cétènes chiral par une réaction de protonation énantioselective en introduisant un phénol dans le milieu, le phénolate étant généré dans des conditions de transfert de phase en utilisant une quantité catalytique de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> utilisé comme base minérale solide.<sup>28</sup> Le phénol permet en outre, après avoir servi de source de proton, de régénérer la partie phénolate du catalyseur. En appliquant cette stratégie, nous avons pu obtenir 16 esters phénoliques possédant un centre stéréogène en position alpha avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 70%. De manière à montrer l'utilité de cette approche, nous avons pu réaliser la synthèse du (*S*)-ibuprofen avec un rendement de 70% et un excès énantiomérique de 60% après saponification de la fonction ester en présence de lithine.

<sup>28</sup> Legros, F.; Martzel, T.; Brière, J.-F.; Oudeyer, S.; Levacher, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 1975.

<sup>29</sup> Martzel, T.; Annibaleto, J.; Levacher, V.; Brière, J.-F.; Oudeyer, S. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 361, 995.



Nous avons ensuite développé une variante intramoléculaire de cette approche où le phénol est directement porté par le dérivé disubstitué de l'acide de Meldrum.<sup>29</sup> Après une première étape de génération *in situ* du phénol par désilylation en milieu acide, le phénolate est généré par déprotonation à l'aide d'un catalyseur chiral de type amine tertiaire qui initie la séquence d'addition nucléophile/fragmentation/décarboxylation permettant de générer un énolate de dihydrocoumarine qui est ensuite protoné de façon énantiosélective par l'ammonium tertiaire chiral régénérant ainsi le catalyseur et fournissant des dihydrocoumarines énantioenrichies avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 85%. Une extrapolation de cette approche à une réaction de chloration énantiosélective a pu être mise en place en introduisant une trichloroquinolinone comme source de chlore électrophile. Des 2-chloro dihydrocoumarines ont ainsi pu être obtenues avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 58%. Il faut aussi mentionner que ces produits sont obtenus avec des quantités non négligeables de produits issus d'une réaction de protonation concurrentielle à hauteur de 20% en moyenne. Malgré tout, ces travaux constituent seulement le deuxième exemple de réaction de chloration électrophile énantiosélective organocatalysée publié à ce jour.

