



HAL
open science

TIPS-Diazoacétone : nouveau synthon pour l'élaboration de chaînes diazocarbonylées C-silylées – Application à la synthèse d'oxacycles silylés à 5 chaînons

Sigrid Gavelle

► To cite this version:

Sigrid Gavelle. TIPS-Diazoacétone : nouveau synthon pour l'élaboration de chaînes diazocarbonylées C-silylées – Application à la synthèse d'oxacycles silylés à 5 chaînons. Chimie organique. Le Mans Université, 2019. Français. NNT : 2019LEMA1034 . tel-02900288

HAL Id: tel-02900288

<https://theses.hal.science/tel-02900288>

Submitted on 16 Jul 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE DE DOCTORAT DE CHIMIE ORGANIQUE

LE MANS UNIVERSITE
COMUE UNIVERSITE BRETAGNE LOIRE

ECOLE DOCTORALE N° 596
Matière Molécules et Matériaux
Spécialité : Chimie Organique

Par

Sigrid GAVELLE

TIPS-Diazoacétone : nouveau synthon pour l'élaboration de chaînes diazocarbonylées C-silylées – Application à la synthèse d'oxacycles silylés à 5 chaînons.

Thèse présentée et soutenue à Le Mans, le 18/12/2019
Unité de recherche : Synthèse Organique
Thèse N° : 2019LEMA1034

Rapporteurs avant soutenance :

Gaëlle Blond
Isabelle Chataigner

Chargée de recherche, HDR, Université de Strasbourg
Professeure, Université de Rouen Normandie

Composition du Jury :

Jacques Maddaluno
Gaëlle Blond
Isabelle Chataigner
Anne-Sophie Castanet

Directeur de recherche, Université de Rouen Normandie
Chargée de recherche, HDR, Université de Strasbourg
Professeure, Université de Rouen Normandie
Professeure, Le Mans Université

Examinateur-Président du jury
Rapporteur
Rapporteur
Examinateur

Directrice de thèse
Catherine Gaulon-Nourry

Maître de conférences, Le Mans Université

Co-directeur de thèse
Gilles Dujardin

Directeur de recherche, Le Mans Université

Remerciements

Ce travail de thèse a été réalisé à l'Institut des Molécules et Matériaux du Mans (IMMM), dans l'équipe Synthèse Organique sous la direction du Dr. Catherine Gaulon-Nourry, Maître de Conférences, et Dr. Gilles Dujardin, Directeur de Recherche à Le Mans Université.

Je tiens à remercier le Pr. Isabelle Chataigner et le Dr. Gaëlle Blond d'avoir accepté de juger ce travail en tant que rapporteurs. Je remercie également le Dr. Jacques Maddaluno ainsi que le Pr. Anne-Sophie Castanet d'avoir accepté d'être examinateurs de ce travail de thèse.

Je souhaite remercier chaleureusement le Dr. Catherine Gaulon-Nourry et le Dr. Gilles Dujardin pour leur présence, leur gentillesse, leur soutien et leurs nombreux conseils tout au long de ce travail. Merci de m'avoir permis de réaliser cette thèse à vos côtés, je n'aurais pas pu espérer de meilleurs encadrants, tant sur le plan scientifique qu'humain (j'ai fait beaucoup d'envieux auprès des doctorants !). Je suis très fière d'avoir travaillé avec vous deux. Vous avez énormément cru en moi (certainement plus que moi-même) et vous m'avez amenée à me dépasser au laboratoire, pour les communications orales, pour la rédaction de la thèse et pour la préparation de la soutenance de thèse. Je vous en suis extrêmement reconnaissante. J'ai passé trois belles années à vos côtés. Merci à vous et bon courage pour ton HDR Catherine !!

Je remercie le Pr. Dr. Andreas Kirschning de m'avoir offert l'opportunité de venir au sein de son laboratoire à l'Université d'Hanovre en Allemagne pendant 1 mois pour réaliser la synthèse en flux continu de la diazoacétone. Je remercie également le Dr. Mona Oltmanns qui m'a aidée à réaliser ces expériences.

Je remercie le Pr. Arnaud Martel pour avoir réalisé les calculs de modélisation moléculaires nécessaires à la compréhension du mécanisme de la réaction d'aldolisation entre la TIPS-diazoacétone et différentes bases. Je le remercie également pour sa patience et sa disponibilité afin de m'expliquer le raisonnement, les calculs en eux-mêmes et leurs interprétations.

Je remercie le Dr. Jérôme Lhoste et le Dr. Annie Ribaud pour avoir réalisé les analyses de diffraction des rayons X sur les molécules synthétisées au cours de ce travail.

Je remercie également Corentin Jacquemoz et Sullivan Bricaud pour avoir réalisé les analyses RMN, ainsi qu'Alexandre Bénard, Emmanuelle Mebold et Patricia Gangnery pour avoir réalisé les analyses HRMS et HPLC.

Je souhaite remercier chaleureusement Anne-Caroline Chany et Frédéric Legros, ils m'ont tous les deux pris sous leur aile dès mon arrivée au laboratoire en master 1. J'ai passé de très bons moments avec eux, de mon premier stage de master à la fin de ma thèse. Grâce à leur bienveillance et leurs nombreux conseils j'ai pu évoluer en tant que personne et en tant que chimiste à leurs côtés.

Merci à Claire Cuyamendous & Mathilde Pantin pour leur bonne humeur extrêmement contagieuse au sein du laboratoire lors de ma deuxième année de thèse. Les minions et les licornes témoignent encore de votre passage chez SO...

Merci à Florian Rouzier & Romain Ligny, mes deux piliers du laboratoire qui m'ont soutenu au cours de la thèse et plus particulièrement en cette dernière année, à coup de blagues et de goûters. Sans vous, cette dernière année aurait été bien triste !

Je remercie également l'ensemble de l'équipe SO, avec qui il a toujours été très agréable d'échanger et de discuter (merci à ceux que je n'ai pas encore cités : Anne Boussonnière, Fabien Boeda, Morwenna Pearson-Long, Stéphane Guillarme, Arnaud Nourry, Mathieu Laurent, Philippe Bertus, Christine Saluzzo, Abdelrahman Hamdi, Thibaud Mabit, Imen Abid Walha, Ophélie Montiège, Axelle Berrou, Kim Uyen Li, Meng Liu et Elise Morales).

Je tiens également à remercier mes amis proches :

Juliette D., Estelle, Marie, Elisa,
Ludivine & Antoine, Marie & Louis, Marion,
Nadège & Romain, Nolwenn & Kyle,
Aurore & Seb, Audrey & Antoine,
Juliette S., Rosanne, Clémence,
Christopher & Laura,
Thomas, Batiste,
Kevin

Ils ont été des bouffées d'oxygène me permettant de relativiser face aux petits tracas du quotidien. Leur présence et leurs encouragements m'ont touchée.

Clémence, spéciale dédicace pour toi qui me supporte depuis la licence générale. J'ai tout partagé avec toi de ces années d'étude et de thèse, les bonnes et les mauvaises nouvelles, les échecs et surtout les réussites ! J'aurais été bien triste sans ma petite polymériste à mes côtés. Merci à toi !

Je tiens également à remercier ma famille, très présente malgré les kilomètres qui nous séparent. Ils m'ont toujours poussé à me dépasser, et j'en ferais de même pour mes 2 grandes sœurs Maud et Florence qui reprennent leurs études et/ou passent des concours. Merci à mes parents Pierre & Evelyne qui m'ont suivie et accompagnée tout au long de mes études et déménagements. Une mention spéciale pour mes 2 beaux-frères Antoine et Jean-Baptiste, avec qui j'ai pu m'exercer à la vulgarisation de la chimie. Sans oublier le coaching de dernière ligne droite de JB !

Enfin un grand merci à Alexis qui m'a toujours soutenu et a pris soin de moi au cours de ces 10 dernières années pendant mes études et pendant la thèse quitte à sacrifier son sommeil et quelques séances de cinéma MCU (désolée !). Sans lui, sa confiance et son soutien sans faille, je n'aurais jamais eu l'audace de reprendre mes études afin d'effectuer un doctorat en chimie organique. Merci à toi !

J'ai réalisé cette thèse dans d'excellentes conditions de travail au laboratoire SO, avec une équipe géniale (que ce soit mes encadrants ou mes collègues), des amis en or et une famille aimante. Encore merci à tous !

Sommaire

Introduction générale – présentation du projet	7
Chapitre 1 : L'extension de chaîne carbonée sur les composés diazocarbonylés – étude bibliographique.....	11
Introduction	11
I. Addition nucléophile de composés diazodicarbonylés sur divers électrophiles	12
1) Réaction promue par des acides de Lewis	12
a) Aldolisation <i>via</i> un énolate de bore	12
b) Aldolisation <i>via</i> un énolate de titane	13
c) Aldolisation <i>via</i> un éther d'énol silylé (système de Mukaiyama)	16
2) Réaction réalisée en milieu basique	18
II. Addition nucléophile de composés diazo(mono)carbonylés sur des aldéhydes ou des imines	20
1) Antécédents de la littérature	20
a) Réaction d'aldolisation sur des α -alkyl- α -diazocétones	20
b) Condensation de Darzens	22
c) Oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons.....	23
2) Travaux antérieurs de l'équipe	24
a) De la diazoacétone aux α -trialkylsilyl- α -diazocétones	24
b) Addition « diazo-side » de la TES-diazocétone 35 induite par un ion fluorure	27
.....	27
3) Changement du groupement silylé – notre projet	29
Chapitre 2 : Synthèse de la TIPS-diazocétone 2 : Développement d'une synthèse « one-pot » du précurseur diazoacétone 1 et essais en flux continu.....	31
Introduction	31
A. Synthèse de la diazoacétone 1	32
I. Bibliographie : comparaison des synthèses existantes de la diazoacétone 1 de façon séquentielle.....	32

1)	Synthèse de la diazodione 42 à partir de différents azotures	32
a)	Transfert de la fonction diazo à partir de l'azoture de tosyle 43	33
b)	Transfert de la fonction diazo à partir de l'azoture de <i>p</i> -carboxybenzènesulfonyle 46	34
c)	Transfert de la fonction diazo à partir de l'azoture de <i>p</i> -acétamidobenzenesulfonyle (<i>p</i> -ABSA 49)	34
d)	Transfert de la fonction diazo à partir de l'azoture de 3-nitro-4-méthylbenzènesulfonyle 52	35
e)	Sels de 2-azido-1,3-diméthylimidazolium 57	36
2)	Déacétylation de la diazodione, formation de la diazoacétone 1	37
3)	Travaux précédents de l'équipe – bilan	37
II.	Mise au point d'une synthèse « one-pot » de la diazoacétone 1	39
1)	Bibliographie : synthèses de diazoesters et diazoacétones « one-pot »	39
a)	Synthèse « one-pot » de diazoesters	39
b)	Synthèse « one-pot » de composés diazocarbonylés et diazoacétones	40
2)	Nos travaux : synthèse « one-pot » de la diazoacétone 1	41
a)	Résultats préliminaires à partir du chlorure de tosyle 45	41
b)	Synthèse « one-pot » de la diazoacétone à partir du chlorure de <i>N</i> -acétylsulfanyle 51	42
i.	Choix du catalyseur de transfert de phase et du mélange de solvants	43
ii.	Optimisation des conditions réactionnelles	48
iii.	Application de la méthode à la synthèse « one-pot » d'un diazoamide	48
iv.	Etude de solvants – compatibilité avec NaN ₃	49
v.	Synthèse comparée de la diazoacétone 1 avec plusieurs systèmes de solvants	50
vi.	Extension à la synthèse « one-pot » d'une α -diazo- β -hydroxycétone	52
III.	Synthèse en flux continu de la diazoacétone 1	53
1)	Principe et apport de la chimie en flux continu en termes de sécurité	53

2) Bibliographie – synthèse de composés diazocarbonylés en flux continu	54
a) Synthèse en flux continu de composés diazodicarbonylés	54
b) Synthèse en flux continu de diazo cétones	55
3) Nos travaux	55
a) 1 ^{ère} partie : synthèse du <i>p</i> -ABSA 49 en flux continu.....	56
b) 2 ^{ème} partie : synthèse de la diazoacétone 1 en flux continu à partir du <i>p</i> -ABSA 49	58
c) Optimisation de la synthèse en flux continu de la diazoacétone 1	60
Bilan des résultats.....	61
B. Silylation de la diazoacétone : accès aux trialkylsilyldiazoacétones	62
I. Bibliographie – synthèses des α -trialkylsilyl- α -diazoacétones	62
II. Résultats de l'équipe	62
Chapitre 3 : Etude de l'aldolisation « methyl-side » de la TIPS-diazoacétone 2 – aspects synthétiques et étude mécanistique	65
Introduction	65
I. Mise au point des paramètres de l'aldolisation avec LDA.....	65
1) Influence des températures de la réaction	66
2) Etude de la durée de la réaction.....	68
3) Quantité de base utilisée.....	69
4) Ajout d'un agent coordinant à la réaction	74
a) Ajout de bromure de lithium	74
b) Ajout d'hexaméthylphosphoramide	75
II. Réaction d'aldolisation sur la TIPS-diazoacétone 2 avec d'autres amidures.....	76
1) Réaction d'aldolisation sur la TIPS-diazoacétone 2 utilisant KHMDS	76
a) Aldolisations précédemment réalisées avec KHMDS	76
b) Aldolisation de la TIPS-diazoacétone 2 dans les conditions décrites par Taber	77
i. Ajout de LiBr à la réaction.....	77

ii.	KHMDS dans les conditions optimisées avec LDA	78
iii.	Ajout de TESCOI à la réaction	78
2)	Réaction d'aldolisation sur la TIPS-diazoacétone 2 utilisant LiHMDS.....	79
a)	Aldolisation dans les conditions optimisées par notre équipe	80
b)	Aldolisation dans les conditions décrites par Taber en remplaçant KHMDS par LiHMDS.....	80
III.	Etude mécanistique	82
1)	Deutération de l'anion formé au cours de la réaction	82
2)	Hypothèse mécanistique : addition nucléophile compétitive de LDA ?	83
3)	Réaction d'aldolisation sur la TIPS-diazoacétone avec LiTMP et <i>t</i> -BuLi.....	88
a)	Aldolisation « methyl-side » avec LiTMP	88
b)	Etude de l'aldolisation avec <i>t</i> -BuLi	89
4)	Eléments issus de la modélisation moléculaire	92
a)	Données de modélisation moléculaire avec LDA	92
b)	Données de modélisation avec LiTMP et KHMDS	95
c)	Bilan de l'étude mécanistique.....	96
IV.	Extension méthodologique à d'autres électrophiles.....	98
V.	Essais d'aldolisation <i>via</i> un énolate de bore : vers une extension asymétrique ? ..	102
1)	Aldolisation utilisant le système dicyclohexylchloroborane/triéthylamine	102
2)	Aldolisation utilisant le (-)-DIP-Cl	103
	Bilan des résultats – perspectives.....	104
	Chapitre 4 : Valorisation des diazoaldols – extension de chaîne « diazo-side » et formation d'oxacycles silylés à 5 chaînons.....	109
	Introduction	109
A.	Etude bibliographique	110
I.	Transformation de la position diazotée de composés α -trialkylsilyl- α -diazocarbonylés	
A5	110
1)	Formation de silylcétènes et applications.....	110

a)	Par voie photochimique	110
b)	Catalyse par un métal de transition.....	111
2)	Décomposition par voie thermique : passage par les diazocumulènes	114
a)	Formation des 1-oxa-2-sila-4-cyclopentènes.....	114
b)	Piégeage du diazocumulène intermédiaire par des dipolarophiles.....	115
3)	Bilan et comparaison avec les α -trialkylsilyl- α -diazoesters.....	117
II.	Dihydrofuran-3(2 <i>H</i>)-ones et γ -valérolactones silylées	118
1)	γ -valérolactones et α -silyl- γ -valérolactones	119
2)	Dihydrofuran-3(2 <i>H</i>)-ones et 2-trialkylsilyl-dihydrofuran-3(2 <i>H</i>)-ones	123
B.	Résultats	126
I.	Extension de chaîne carbonée « diazo-side ».....	126
1)	Etude préliminaire : addition « diazo-side » de la TIPS-diazoacétone 2	126
2)	Aldolisation séquentielle « methyl-side » puis « diazo-side » de la TIPS-diazoacétone 2	130
II.	Transformation sur la position diazotée	131
1)	Etude de la transformation du diazoaldol 3a	132
a)	Dédiazotation induite par activation thermique.....	132
b)	Dédiazotation induite par voie photochimique.....	132
c)	Dédiazotation induite par des métaux de transition.....	133
i.	Dédiazotation induite par l'acétate de rhodium	133
ii.	Dédiazotation catalysée par des complexes de cuivre	134
iii.	Utilisation de catalyseurs à base d'argent	136
d)	Dédiazotation induite par un acide de Brønsted	137
2)	Extension au diazoaldol C-TBS	139
a)	Préparation du diazoaldol C-TBS 40a	139
b)	Dédiazotation catalysée par les métaux de transition	140
i.	Dédiazotation induite par l'acétate de rhodium	140

ii. Déiazotation catalysée par des complexes de cuivre	140
Bilan des résultats – perspectives	142
Conclusion générale – perspectives du projet.....	145
Annexe 1	151
Annexe 2	152
Annexe 3	154
Experimental section	155
Liste des abréviations	207
Publications et communications.....	209
Bibliographie.....	211

Introduction générale – présentation du projet

Les composés α -diazocarbonylés **A** sont des intermédiaires de synthèse importants en chimie organique (Schéma 1). La décomposition de la fonction diazo promet en effet un large panel de réactions, comme les cycloadditions 1,3-dipolaires, les migrations 1,2 de groupements en α de la fonction diazo, les cyclopropanations, les insertions X-H (X = C, O, N, Si...) ou encore le réarrangement de Wolff.

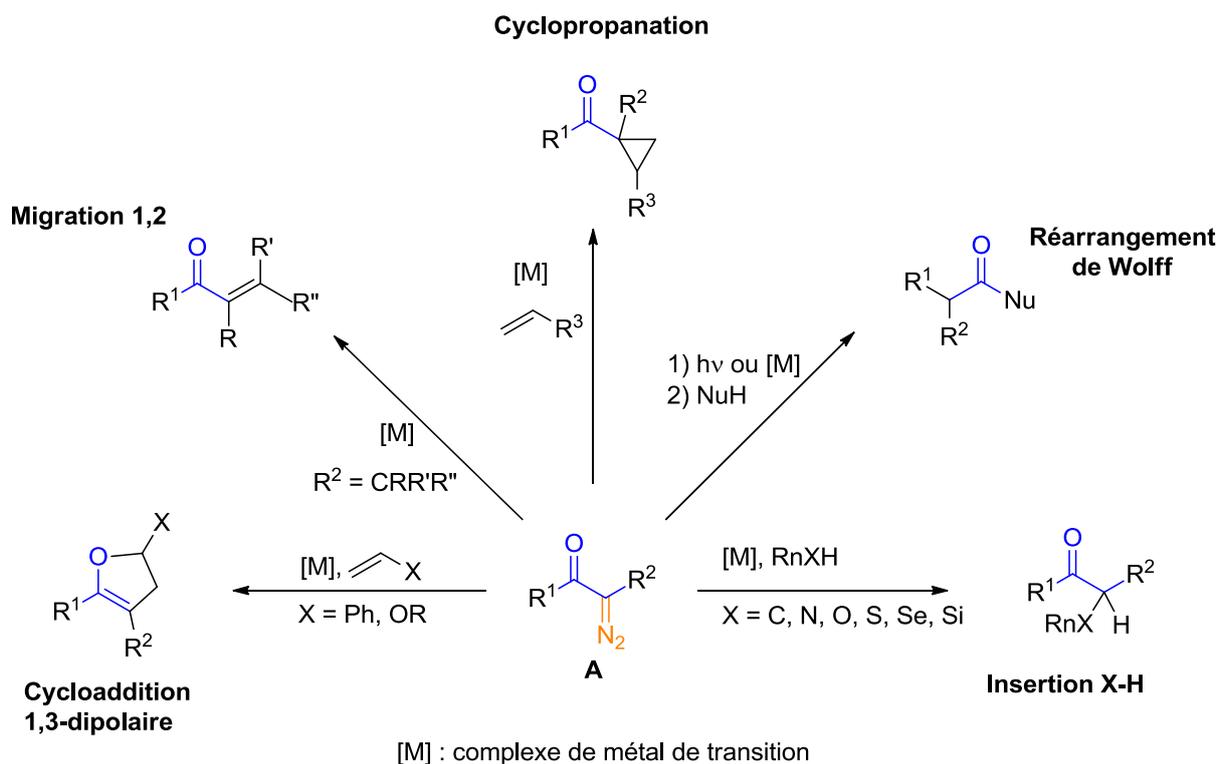


Schéma 1 : Transformations des composés diazocarbonylés via décomposition du diazo

Les composés α -trialkylsilyl- α -diazocétones (Schéma 1, **A**, $R^2 = \text{SiAlk}_3$) possèdent dans ce contexte un potentiel synthétique particulier pour accéder à des molécules silylées de structures diverses.

Il existe donc une large gamme de transformations synthétiques des motifs diazocarbonylés **A** via décomposition de la fonction diazo, mais comparativement peu de voies de synthèse pour y accéder. Le développement de synthèses efficaces pour accéder à ces composés hautement valorisables est donc un enjeu important.

Dans ce contexte, notre équipe étudie depuis plusieurs années l'utilisation des α -trialkylsilyl- α -diazocétone **A1** (Schéma 1, **A**, $R^1 = \text{Me}$) comme synthons diazotés à 3 atomes de carbone, pour élaborer efficacement des composés α -diazocarbonylés fonctionnalisés par extension de chaîne carbonée dite « methyl-side » ou « diazo-side » de façon contrôlée (Figure 1). L' α -triéthylsilyl- α -diazocétone (**A1**, $\text{Alk}_3 = \text{Et}_3$) a été particulièrement étudiée dans ce cadre.^{1,2}



Figure 1 : Les α -trialkylsilyl- α -diazocétone dans la construction de chaînes diazocarbonylées

Durant cette thèse, nous étudierons le potentiel synthétique de l' α -triisopropylsilyl- α -diazocétone **2** (TIPS-diazocétone, **A1**, $\text{Alk}_3 = i\text{-Pr}_3$) dans l'élaboration de chaînes α -triisopropylsilyl- α -diazocarbonylées inédites **3**, sur lesquelles seront envisagées soit l'extension de la chaîne carbonée du côté de la fonction diazo *via* rupture de la liaison C-Si, pouvant conduire aux composés **4**, soit la transformation de la fonction diazotée, pour accéder notamment à des hétérocycles oxygénés silylés originaux **5** et **6** (Schéma 2). Le travail réalisé sera décrit en quatre chapitres.

Un premier chapitre bibliographique décrira l'état de l'art dans le domaine de l'extension de chaîne carbonée sur des substrats diazocarbonylés ou diazodicarbonylés, en préservant la fonctionnalité diazo. Cette analyse bibliographique posera les bases et les enjeux de notre projet.

Le deuxième chapitre sera consacré à la synthèse du substrat TIPS-diazocétone **2**, particulièrement à l'optimisation de la synthèse de son précurseur diazocétone **1** (Schéma 2). Après une analyse bibliographique des méthodes existantes, la mise au point d'une nouvelle synthèse « one-pot » de la diazocétone **1** sera présentée, ainsi que l'étude de faisabilité de la transposition de la méthode en flux continu. Ceci constituera notre 1^{er} objectif (Schéma 2).

¹ Lancou, A.; Haroun, H.; Kundu, U. K.; Legros, F.; Zimmermann, N.; Mathé-Allainmat, M.; Lebreton, J.; Dujardin, G.; Gaulon-Nourry, C.; Gosselin, P. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9652-9657.

² Abid, I.; Gosselin, P.; Mathé-Allainmat, M.; Abid, S.; Dujardin, G.; Gaulon-Nourry, C. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (20), 9980-9988.

Dans un troisième chapitre, nous étudierons comment le synthon TIPS-diazoacétone **2** peut être inséré efficacement au sein d'une chaîne carbonée fonctionnalisée par réaction d'aldolisation « methyl-side » pour conduire à des diazoaldols C-silylés **3** originaux. Une étude approfondie des paramètres influençant le cours de la réaction d'aldolisation sera menée et les aspects mécanistiques seront discutés. Ce travail constituera notre 2^{ème} objectif (Schéma 2).

L'étude de transformations sur la position diazotée des diazoaldols C-silylés **3** formés fera l'objet du chapitre 4, après avoir rappelé les transformations existantes sur les composés α -trialkylsilyl- α -diazocarbonylés. L'étude sera orientée dans deux directions, sur les possibilités (i) d'extension de chaîne « diazo-side », induite par un ion fluorure, en respectant la fonction diazo (composé **4**); (ii) d'accès à de nouveaux hétérocycles à 5 chaînons C-silylés *via* réarrangement de Wolff (composé **5**) ou *via* une réaction d'insertion O-H intramoléculaire (composé **6**) (Schéma 2). Les transformations des diazoaldols **3** constitueront ainsi le 3^{ème} objectif de ce projet.

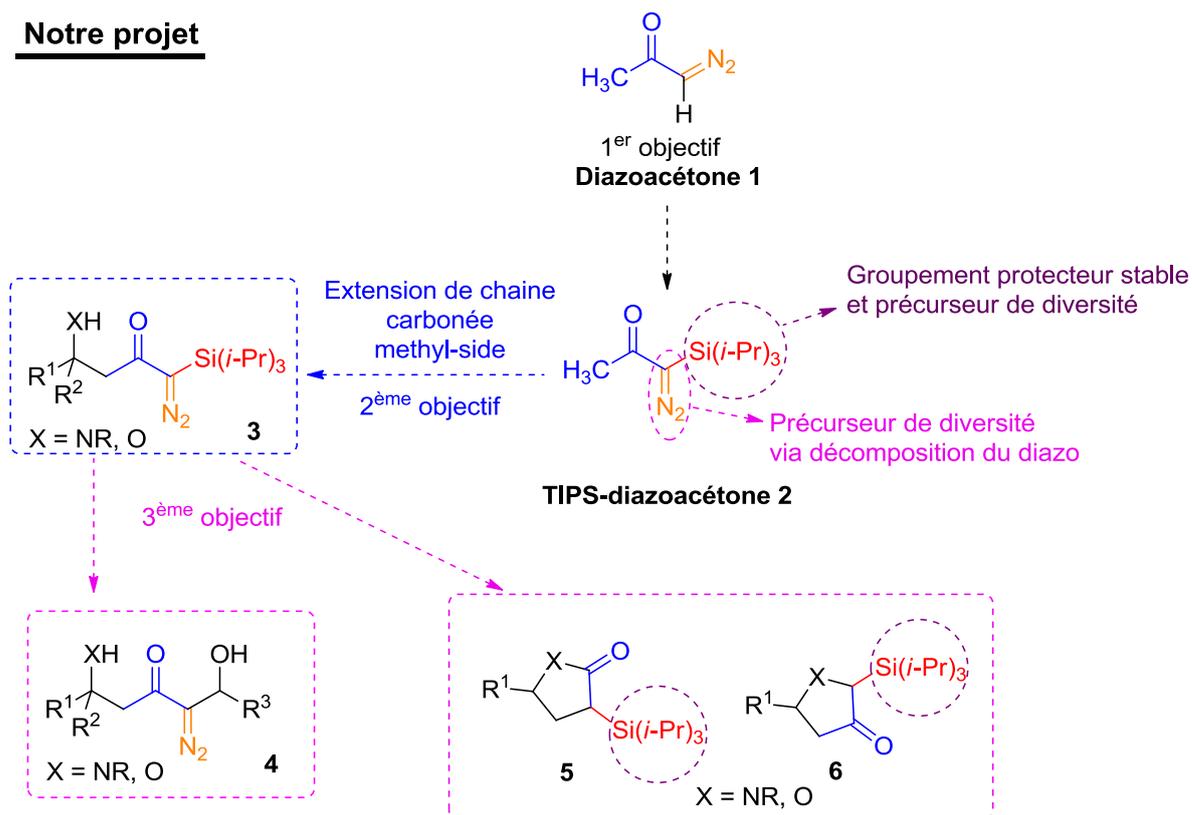


Schéma 2 : Travaux envisagés à partir de la TIPS-diazoacétone 2

Chapitre 1 : L'extension de chaîne carbonée sur les composés diazocarbonylés – étude bibliographique

Introduction

Les composés diazocarbonylés possèdent un fort potentiel synthétique *via* dédiazotation. A ce titre, plusieurs voies d'accès ont été développées pour accéder à des molécules diazocarbonylées diversement substituées de structure générale **A** (Schéma 3). Le groupement diazo peut tout d'abord être généré tardivement par diazotation d'une α -aminocétone **B** ou oxydation d'une α -cétohydrazone **C**. Mais la méthode de synthèse la plus répandue, beaucoup plus convergente, consiste à étendre la chaîne carbonée d'un motif diazocarbonylé simple **A2**, **A3** ou **A4**, obtenu par acylation du diazométhane ou par transfert de diazo. Dans le cas le plus fréquent, le composé diazocarbonylé de départ porte un hydrogène sur la position diazotée (composé **A2**). L'extension de chaîne s'effectue alors sur cette position azométhine, dite « diazo-side », la plus réactive, par addition nucléophile du carbone diazoté, le plus souvent préalablement déprotoné, sur divers électrophiles. En revanche si cette position diazotée est déjà substituée, (composés **A3** ou **A4**), l'extension de chaîne carbonée s'effectue par addition nucléophile « alkyl-side » sur un électrophile.

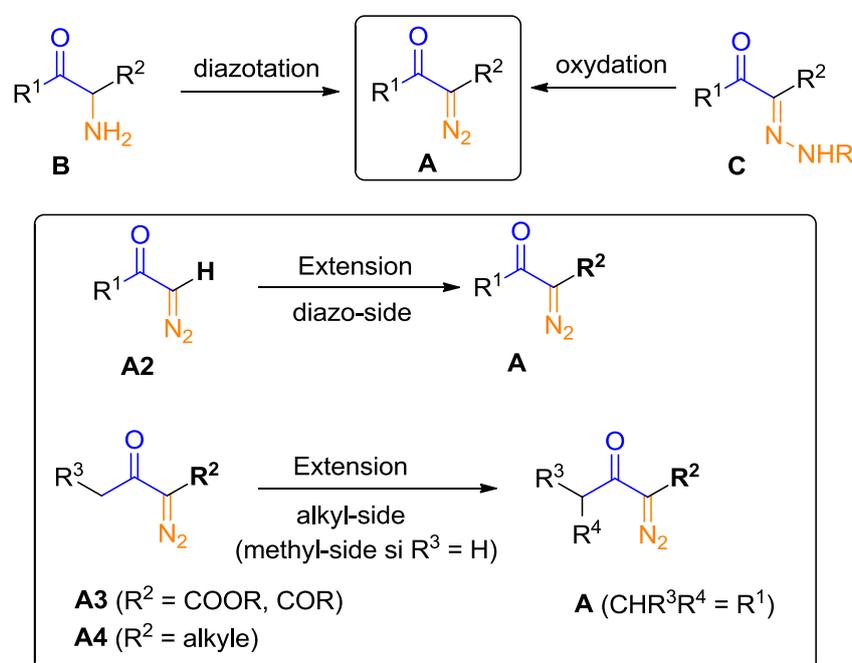


Schéma 3 : Voies d'élaboration des composés diazocarbonylés

L'étude bibliographique suivante concernera principalement les travaux d'extension de chaîne « alkyl-side » menés par addition nucléophile d'énolates ou d'éthers d'énol silylés issus de composés diazodicarbonylés **A3** ou diazo(mono)carbonylés **A4** sur des électrophiles. L'intérêt synthétique des chaînes diazocarbonylées fonctionnalisées obtenues sera précisé, notamment dans le cadre de la formation d'hétérocycles originaux *via* décomposition du groupement diazo.

I. Addition nucléophile de composés diazodicarbonylés sur divers électrophiles

Les composés diazodicarbonylés de structure générale **A3** (Schéma 3) sont les substrats les plus étudiés car le groupement diazo est stabilisé par des groupements électroattracteurs en position α et α' . Plusieurs réactions d'aldolisation et d'addition nucléophile sur les imines ont ainsi été réalisées dans des conditions basiques ou en utilisant un acide de Lewis dans des conditions qui respectent la fonctionnalité diazo.

1) Réaction promue par des acides de Lewis

Les réactions d'aldolisation ou d'addition nucléophile sur des imines à partir de substrats diazodicarbonylés sont rapportées *via* 3 types d'intermédiaires : des énolates de bore, des énolates de titane et des éthers d'énol silylés.

a) Aldolisation *via* un énolate de bore

Un des premiers exemples d'aldolisation de composé diazodicarbonylé impliquant un acide de Lewis a été rapporté par l'équipe de Calter en 1997.^{3a} L'aldolisation est réalisée *via* l'énolate de bore du 2-diazo-3-oxobutanoate d'alkyle **7a**, généré par le système $\text{PhBCl}_2/\text{Et}_3\text{N}$. Cette méthodologie de synthèse des diazoaldols **8a** a été développée pour accéder à des tétrahydrofuranones substituées **9a** par insertion O-H catalysée au rhodium (II) (Schéma 4, (a)).

³ (a) Calter, M. A.; Sugathapala, P. M.; Zhu, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3837-3840. (b) Calter, M. A.; Zhu, C. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1415-1419.

Plus récemment, l'équipe de Doyle a décrit la synthèse diastéréosélective de diazoaldols **8b** avec de bons rendements en utilisant le système $\text{Bu}_2\text{BOTf}/i\text{Pr}_2\text{NEt}$, à partir du 2-diazo-3-oxopentanoate de méthyle **7b** (Schéma 4, (b)).⁴

Ces deux exemples sont les seuls à notre connaissance mettant en jeu des énolates de bore sur des substrats diazodicarbonylés pour synthétiser des diazoaldols.

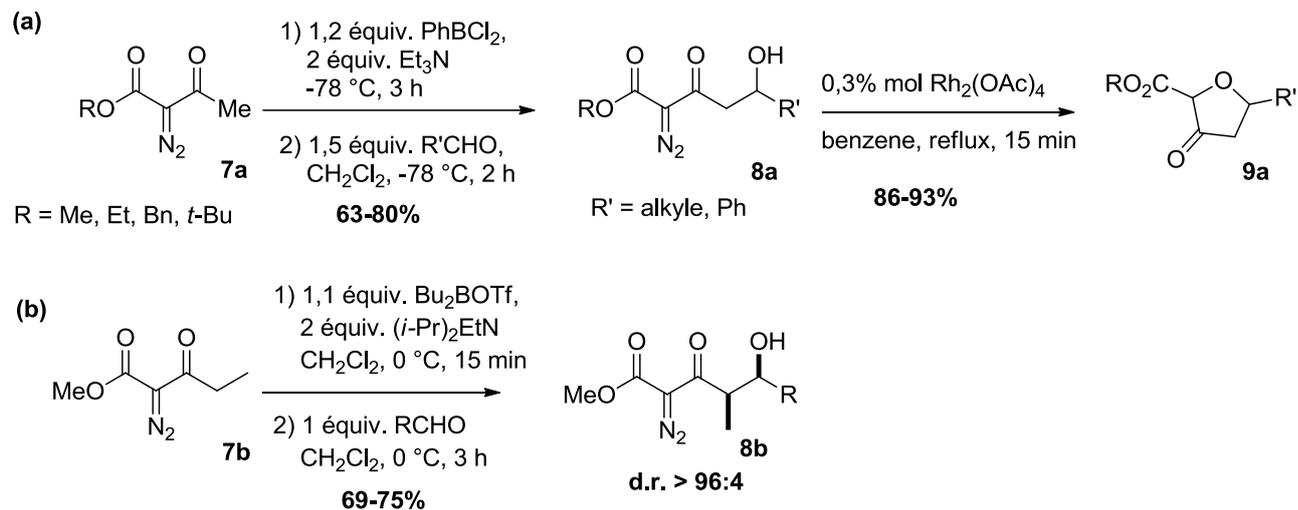


Schéma 4 : Synthèses de diazoaldols via un énolate de bore

b) Aldolisation via un énolate de titane

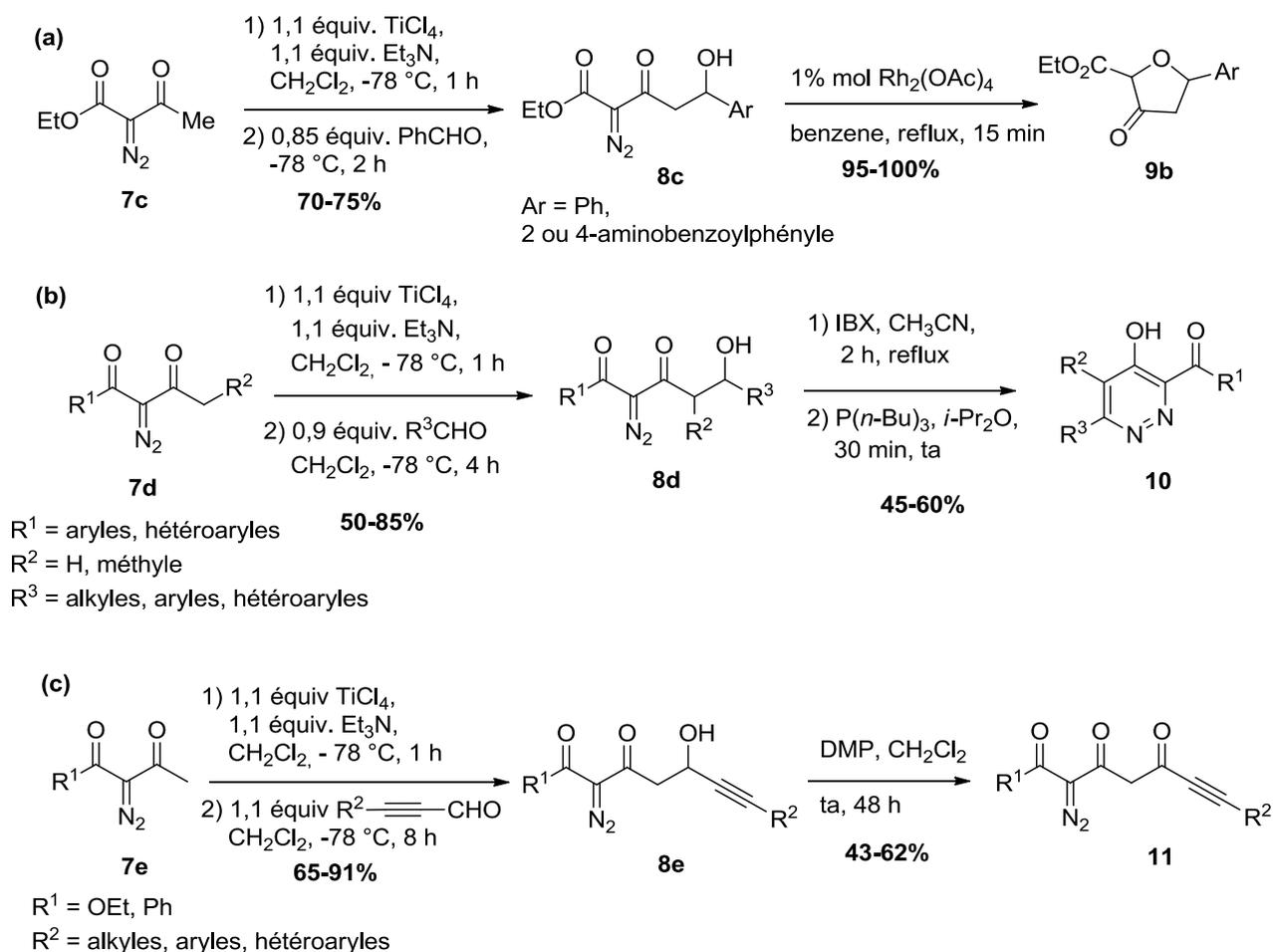
En 1999, Calter et coll. ont décrit la synthèse des diazoaldols **8c** via des énolates de titane.^{3b} Ces diazoaldols **7c** sont également transformés en tétrahydrofuranones **9b** par insertion O-H catalysée au rhodium (II) à partir des diazoaldols synthétisés (Schéma 5, (a)).

Cette méthode a ensuite été reprise pour synthétiser des intermédiaires diazoaldols **8d** dans le cadre de la synthèse des pyridazines **10** par Bel Abed et coll. (Schéma 5, (b)).⁵ Les diazoaldols **7e** ont également été synthétisés via des énolates de titane par les équipes de Wang et Deng, en tant que précurseurs d'ynones **11** (Schéma 5, (c)) permettant d'accéder au squelette γ -pyranone par fonctionnalisation de la position diazotée.⁶

⁴ Zhou, L.; Doyle, M. P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 796-799.

⁵ (a) Bel Abed, H.; Mammoliti, O.; Bande, O.; Van Lommen, G.; Herdewijn, P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7845-7858. (b) Bel Abed, H.; Mammoliti, O.; Bande, O.; Van Lommen, G.; Herdewijn, P. *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 7159-7166.

⁶ (a) Deng, G.; Wang, F.; Lu, S.; Cheng, B. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4651-4653. (b) Wang, F.; Lu, S.; Chen, B.; Zhou, Y.; Yang, Y.; Deng, G. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6248-6251. (c) Zhang, J.; Deng, G.; Wang, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 3979-3986.


 Schéma 5 : Synthèse et valorisation des diazoaldols **8** obtenus via des énolates de titane

A partir de 2002, l'équipe de Wang s'inspire de l'aldolisation décrite par Calter,^{3b} et l'optimise pour l'étendre à des électrophiles moins réactifs que des aldéhydes, tels que des cétones et des imines (Schéma 6). Pour la cétoaldolisation, après avoir formé l'énolate de titane **12a**, la cétone est ajoutée en solution avec 1 équivalent de $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ afin d'augmenter son électrophilie et la réaction est conduite à une température plus élevée ($-23\text{ }^\circ\text{C}$: carboglace/ CCl_4).^{7a} Pour réaliser une addition de type Mannich,^{7c,d} l'imine est activée par 1,1 équivalent de TiCl_4 avant d'être additionnée sur l'énolate de titane **12a**, formé à partir du substrat diazodicarbonylé **7f** (Schéma 6). La réaction fournissant les dérivés δ -tosylaminés **14a** est conduite à $-78\text{ }^\circ\text{C}$.

⁷ (a) Deng, G.; Tian, X.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 587–589. (b) Liao, M.; Dong, S.; Deng, G.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4537–4540. (c) Deng, G.; Jiang, N.; Ma, Z.; Wang, J. *Synlett* **2002**, *11*, 1913–1915. (d) Dong, C.; Deng, G.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5560–5564. (e) Deng, G.; Tian, X.; Qu, Z.; Wang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2773–2776.

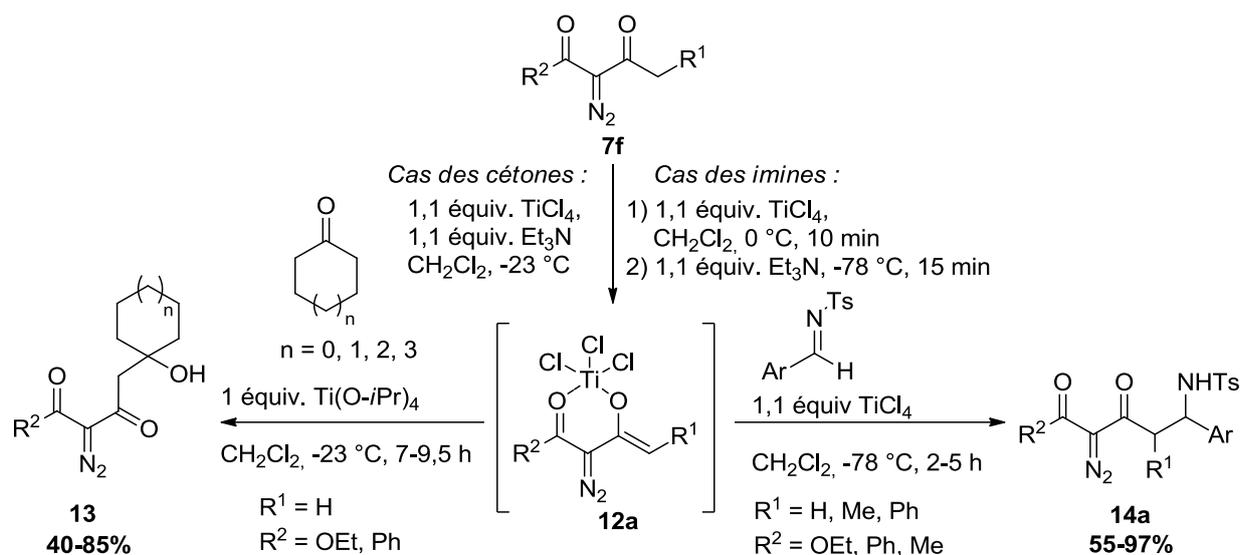


Schéma 6 : Cétoalisation^{7a} et addition de type Mannich^{7c,d} sur des diazoénolates de titane **12a**

De manière très générale, ces deux types d'additions montrent de meilleurs résultats avec les substrats α -diazob- β -cétoesters qu'avec les substrats diazodicétoniques. Ces composés ont par la suite été dédiazotés en conditions photochimiques ou métallo-catalysées par l'acétate de rhodium pour accéder à des hétérocycles oxygénés ou azotés *via* réarrangement de Wolff ou insertion O-H intramoléculaire.^{7b,d}

L'équipe de Wang a également décrit la réaction d'addition nucléophile de l'énolate de titane issu du substrat diazodicarbonylé **7g** sur des énonés, activées par un acide de Lewis.^{7e} La régiosélectivité de l'addition (1,2 ou 1,4) est régie par la nature de l'acide de Lewis choisi. L'aldol **15** issu de l'addition 1,2 est obtenu majoritairement en présence de $\text{Ti(O-}i\text{Pr)}_4$ alors que le produit d'addition 1,4 (**16**) est majoritaire en présence de TiCl_4 ou SnCl_4 (Schéma 7). L'hypothèse rationalisant ces résultats est la formation d'un complexe dimérique avec TiCl_4 ou SnCl_4 (Schéma 7), rendu possible par la présence des atomes de chlore qui servent de ponts entre les deux atomes métalliques. La géométrie du complexe formé favorise fortement l'addition 1,4. Au contraire, lorsque $\text{Ti(O}i\text{Pr)}_4$ est utilisé, le complexe dimérique ne peut pas se former et l'addition 1,2 attendue est majoritaire.

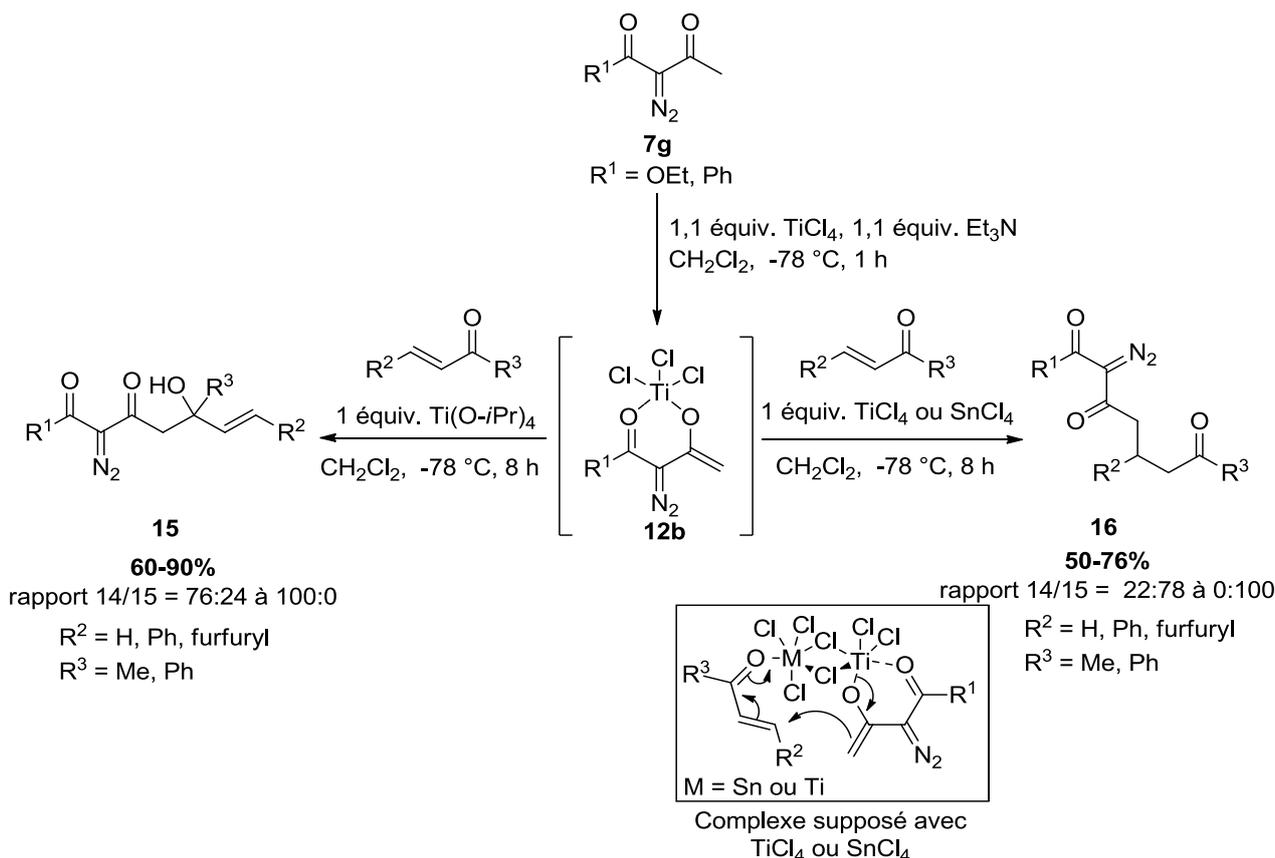


Schéma 7 : Addition nucléophile régiosélective 1,2 ou 1,4 du diazoénolate de titane **12b** sur des énones

Ces réactions ont été étendues à des énones cycliques avec une excellente régiosélectivité, qui est dépendante du 2^{ème} équivalent d'acide de Lewis choisi ($\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$: produit d'addition 1,2 ; TiCl_4 : produit d'addition 1,4).

c) Aldolisation *via* un éther d'énol silylé (système de Mukaiyama)

Les aldéhydes pyridiniques contenant un azote dont le caractère base de Lewis peut perturber la réaction d'aldolisation *via* un énolate de titane, l'équipe de Calter a mis au point la synthèse des diazoaldols **8h** dans les conditions de Mukaiyama⁸ *via* la formation de l'éther d'énol triméthylsilylé. (Schéma 8, (a)).^{3b} L'éther d'énol silylé, qui n'est pas isolé, est généré par le système $\text{TMSOTf}/\text{Et}_3\text{N}$ dans le dichlorométhane à 0°C , avant ajout d'une solution contenant l'aldéhyde et d'un excès de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, dans le dichlorométhane à -78°C .

⁸ Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503-7509.

L'équipe de Doyle a par la suite décrit une réaction d'aldolisation de type Mukaiyama sur l'éther d'énol silylé **17a**, catalysée par le triflate de scandium avec de très bons rendements (Schéma 8 (b)).^{9a} L'intérêt de ces conditions réside dans le fait d'utiliser une faible quantité du sel de lanthanide (2% mol) et de pouvoir conduire la réaction à température ambiante. Les diazoaldols **18a** obtenus se sont révélés être de bons précurseurs des cyclobutanones fonctionnalisées **19**, générées de façon diastéréosélective *via* décomposition du groupement diazo catalysée à l'acétate de rhodium. Ces conditions catalytiques en acide de Lewis ont été appliquées à des imines de type benzylidène aniline avec des rendements similaires, permettant d'obtenir des produits d'addition de type Mannich.^{9a}

En parallèle de ces travaux, l'équipe de Doyle a développé l'extension asymétrique de cette méthodologie à partir de l'éther d'énol silylé **17b**^{9b} (Schéma 8, (c)). L'utilisation du système AgF-(S)-BINAP a permis d'obtenir les diazoaldols **18b** avec de bonnes énantiosélectivités.

Les conditions de la réaction d'aldolisation de type Mukaiyama ont ensuite été optimisées. Après avoir remplacé le triflate de scandium par le triflate de zinc, peu onéreux et très efficace sur des cétones conjuguées,^{9c} l'équipe de Doyle a développé des conditions permettant de mener la réaction d'aldolisation en un seul pot, directement à partir du substrat diazodicarbonylé **7i** (Schéma 8, (d)).⁴ Le système mis au point (Zn(OTf)₂/2,6-lutidine/TBSOTf) a été appliqué à des aldéhydes aliphatiques, aromatiques et conjugués avec d'excellents rendements, produisant des précurseurs de furanes originaux *via* oxydation de la position diazotée.^{9d}

⁹ (a) Doyle, M. P.; Kundu, K.; Russell, A. E, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5171-5174. (b) Kundu, K.; Doyle, M. P. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 574-577. (c) Liu, Y.; Zhang, Y.; Jee, N.; Doyle, M. P. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1605-1608. (d) Truong, P.; Xu, X.; Doyle, M. P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2093-2096.

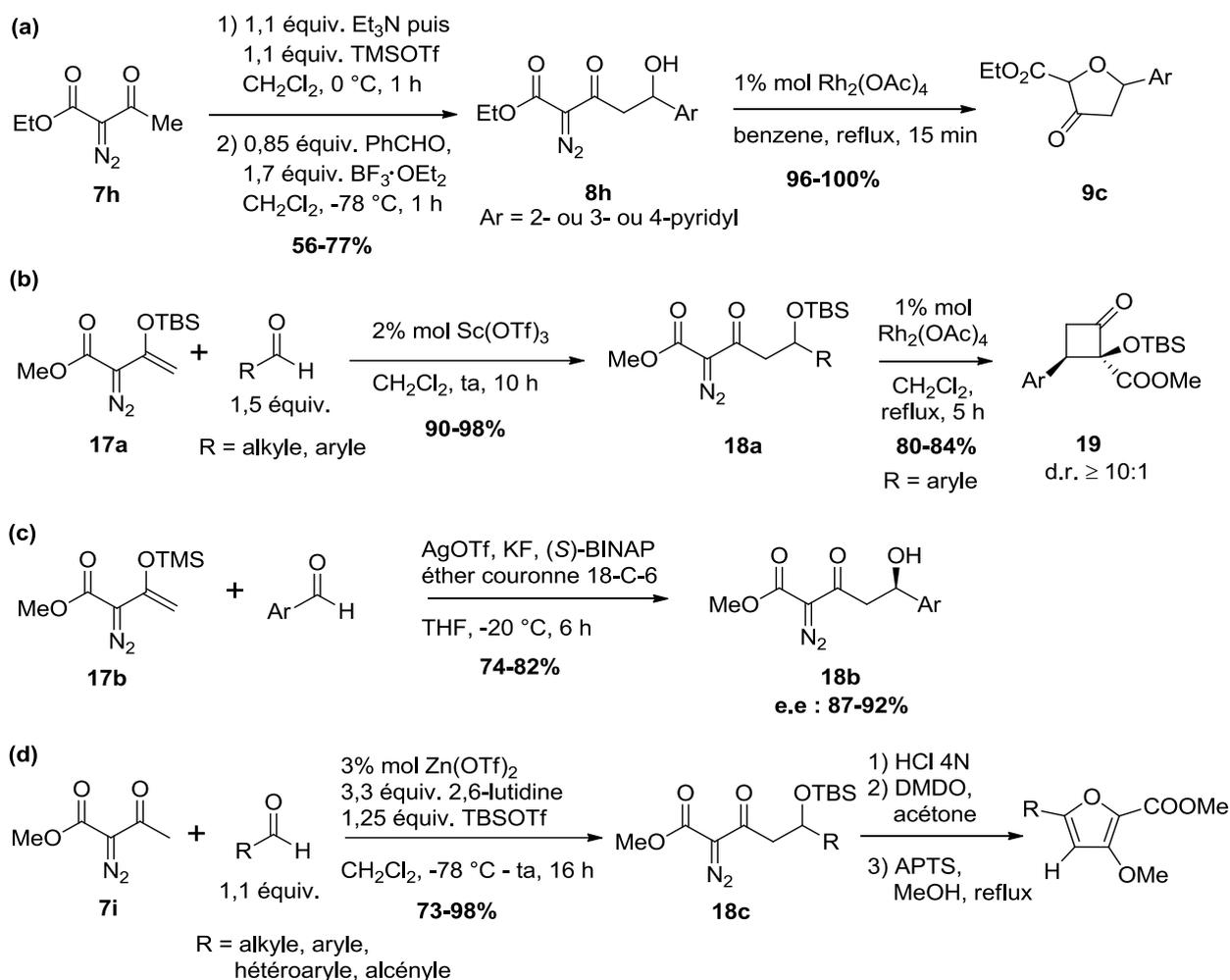


Schéma 8 : Aldolisations de type Mukaiyama sur des substrats diazodicarbonylés

2) Réaction réalisée en milieu basique

Après avoir décrit la synthèse des δ -(*N*-tosyl)amino- β -oxo- α -diazocarbonyle **14a** via une addition de type Mannich entre un énolate de titane **12a** et des *N*-tosylimines (Schéma 6), l'équipe de Wang a développé une voie d'accès diastéréosélective à ce type de composés en utilisant une *N*-sulfinylimine chirale énantio pure **20** (Schéma 9).¹⁰ Plusieurs essais d'aldolisation de type Mukaiyama avaient d'abord été tentées sur l'éther d'énol *tert*-butyl diméthylsilylé issu du substrat **7j**, en présence de divers acides de Lewis. Seule la réaction catalysée par TBSOTf avait conduit au produit d'addition attendu avec un faible rendement, non optimisable. Au contraire, en formant l'énolate métallique du composé **7j** par action de 2 équivalents de la base forte non nucléophile LiHMDS et en travaillant dans CH₂Cl₂, l'addition

¹⁰ Dong, C.; Mo, F.; Wang J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1971-1974.

nucléophile sur l'imine chirale énantiopure **20** a conduit au produit attendu avec un bon rendement et une excellente diastéréosélectivité (Schéma 9). Il faut noter qu'une absence totale de réactivité a été observée avec *t*-BuOK et LDA tandis que le *t*-butyllithium a permis d'obtenir un faible rendement de 25% et un bon excès diastéréoisomérique de 91:9. Les produits d'addition **14b** synthétisés constituent des intermédiaires de synthèse pour accéder en quelques étapes aux 2-oxo et 3-oxopyrrolidines **21a** et **21b** énantiopures.

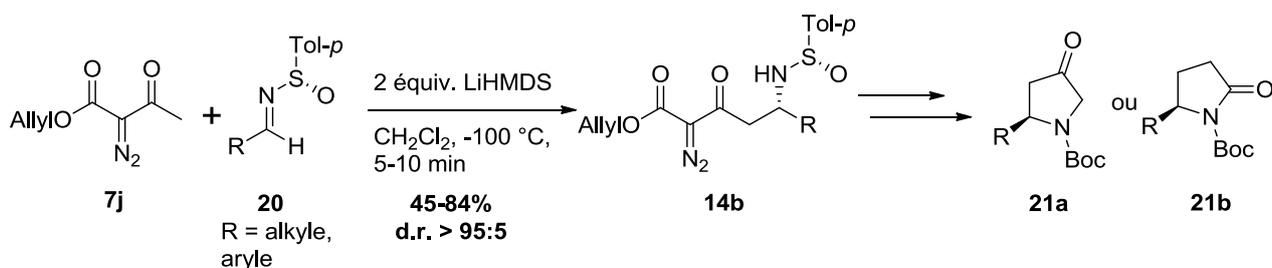


Schéma 9 : Aldolisation de substrats diazodicarbonylés en présence de LiHMDS

L'équipe de Padwa a décrit l'aldolisation de composés diazodicarbonylés **7k** particuliers, portant un azoture ou un groupement phényle en position α de la cétone (Schéma 10) en présence de la base organique DABCO.^{11a} La réaction est effectuée à température ambiante, en présence de 1 équivalent de base et d'un large excès d'acétaldéhyde ou benzaldéhyde, électrophiles utilisés également comme solvant. De bons rendements sont obtenus, mais des sous-produits sont observés lors des aldolisations avec le substrat diazodicarbonylé **7k**, issus notamment de réactions de crotonisation ou décarboxylation, suivies éventuellement d'une addition « diazo-side ». Ces diazoaldols constituent des précurseurs de furan-3-ones **9c** et 2-azidofuran-3-ones **9d**.^{11b,11c}

¹¹ (a) Padwa, A.; Sa', M. M.; Weingarten, M. D. *Tetrahedron* **1997**, 53, 2371-2386. (b) Padwa, A.; Sa', M. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5087-5090.

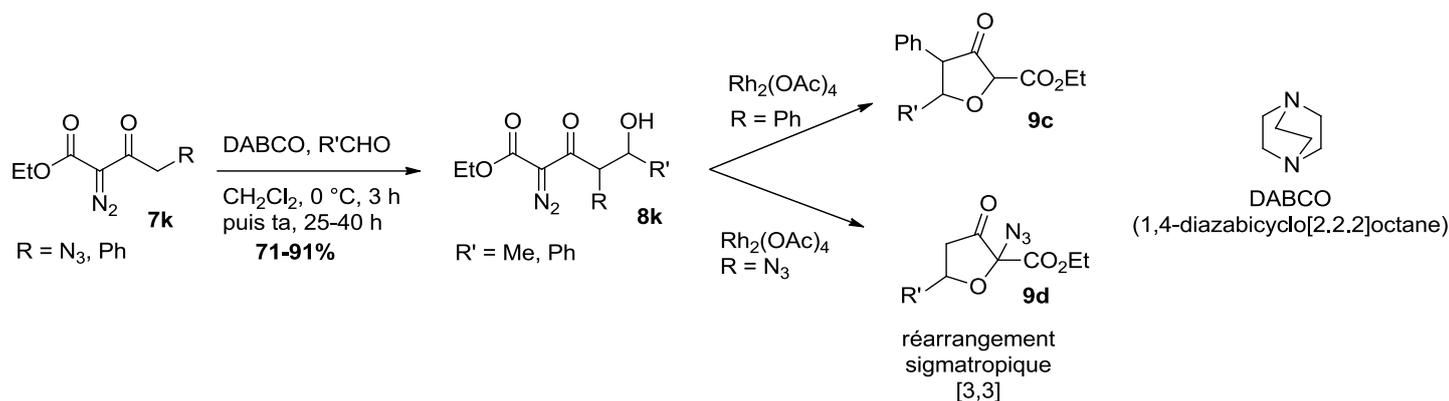


Schéma 10 : Aldolisation de substrats diazodicarbonylés avec une base faible

II. Addition nucléophile de composés diazo(mono)carbonylés sur des aldéhydes ou des imines

Les exemples d'addition de nucléophiles issus de composés diazo(mono)carbonylés (**A4**) sur des aldéhydes ou des imines sont moins nombreux que ceux menés à partir de substrats diazodicarbonylés (**A3**), et sont menés exclusivement en milieu basique. Ceci peut s'expliquer par la plus grande facilité des composés diazo(mono)carbonylés à subir la décomposition du groupement diazo en milieu acide.

1) Antécédents de la littérature

a) Réaction d'aldolisation sur des α -alkyl- α -diazocétones

L'équipe de Taber a décrit les seuls exemples d'addition nucléophile « methyl-side » à partir de substrats α -alkyl- α -diazocétones, dans le cadre des synthèses totales d'isoprostanes¹² et de la (-)-prostaglandine E₂¹³ (Schéma 11). Une réaction d'aldolisation a ainsi été développée entre l'énolate de potassium du substrat diazocarbonylé **22** et des aldéhydes conjugués. Deux protocoles ont successivement été mis en place. Le premier (Schéma 11, (a)) a mis en jeu la formation de l'énolate de potassium par action d'une quantité stœchiométrique de KHMDS à

¹² (a) Taber, D. F.; Herr, R. J.; Gleave, D. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 194-198. (b) Taber, D.F.; Kanai, K. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 11767-11782. (c) Taber, D.; Kanai, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7983-7987. (d) Taber, D. F.; Jiang, Q. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1876-1884. (e) Taber, D.; Xu, M.; Hartnett, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13121-13126.

¹³ Taber, D.; Gu, P. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 5904-5907.

basse température, suivie de l'addition de l'aldéhyde préalablement mis en solution dans le THF avec un léger excès de LiBr, dont le rôle est d'activer l'électrophile.^{12a} Après silylation du diazoaldol brut **23a**, un faible rendement en diazoaldol silylé **23b** a été obtenu (**38%** sur 2 étapes, Schéma 11, (a)).

En considérant le faible rendement et le manque de reproductibilité observés avec ce protocole, l'équipe de Taber a mis au point un deuxième protocole, dans lequel le bromure de lithium est remplacé par le chlorure de triéthylsilyle (TESCl) (Schéma 11, (b)).^{12b} Un mélange des diazoaldols silylé **23c** et désilylé **23a** a ainsi été formé (**23c:23a** = 4:1) avec un rendement global nettement supérieur de **65%**. Le TESCl joue ici deux rôles : activer l'aldéhyde et silyler *in situ* l'aldolate issu de la réaction.

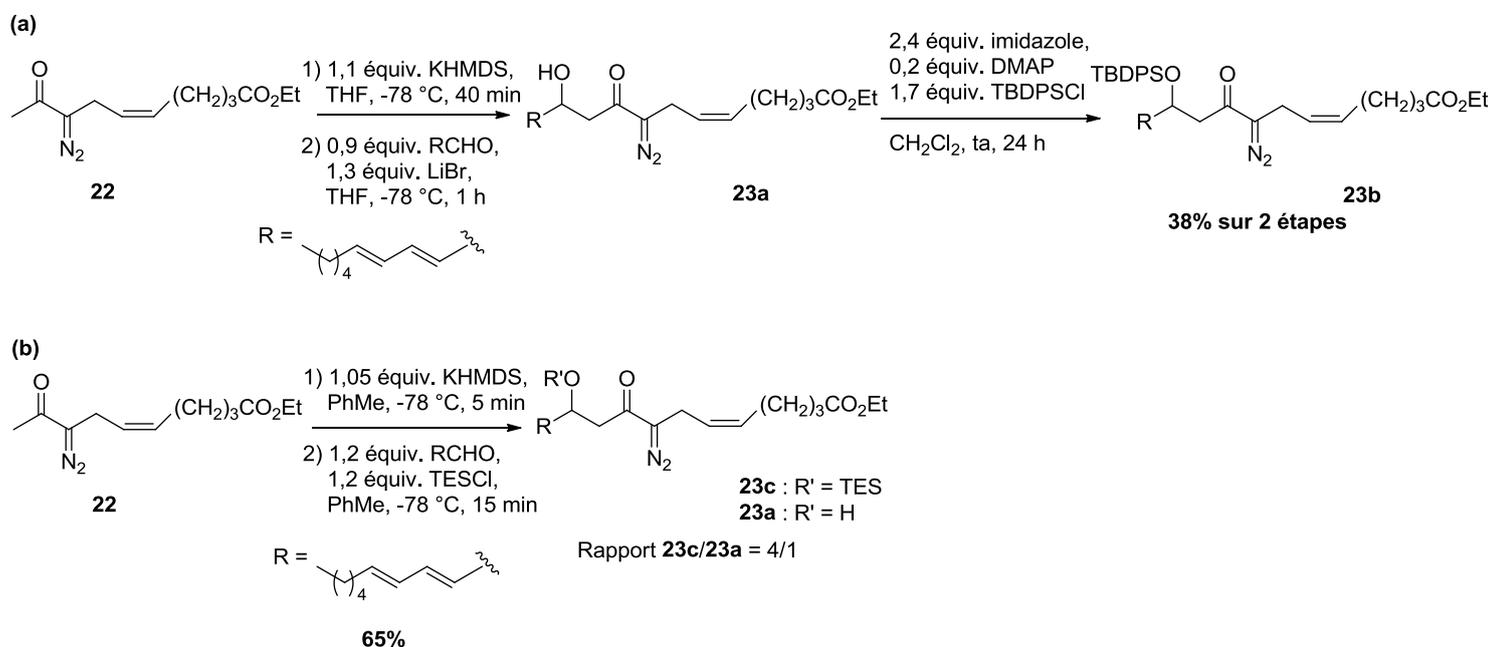


Schéma 11 : Aldolisation « methyl-side » d' α -alkyl- α -diazocétone réalisée par l'équipe de Taber

b) Condensation de Darzens

L'équipe de Woolsey¹⁴ a étudié la condensation de Darzens entre la 3-chloro-1-diazopropanone **24** et différents aldéhydes non énolisables en présence d'hydroxyde de sodium (Schéma 12). La diazocétone terminale **24** possède deux positions énolisables, (« diazo-side » et « chloromethyl-side »). Il a été montré *via* une étude de deutération (D₂O, Na₂CO₃) que l'hydrogène porté par le carbone diazoté est le plus acide. L'addition nucléophile de l'anion généré par la base sur un aldéhyde devrait donc théoriquement avoir lieu « diazo-side » de manière classique sur les diazocétones terminales. Pourtant, en présence d'un équivalent de base, le diazoépoxyde **25**, issu de la condensation de Darzens « chloromethyl-side », est obtenu exclusivement (Schéma 12). En revanche, si la base est introduite en excès (deux équivalents), en présence d'un large excès de benzaldéhyde, deux produits sont observés : l'époxydiazocétone **25** et le produit de double addition **26**. Il faut noter que si le chlore est plus éloigné de la cétone (en position γ), seul le produit d'aldolisation « diazo-side » est observé.

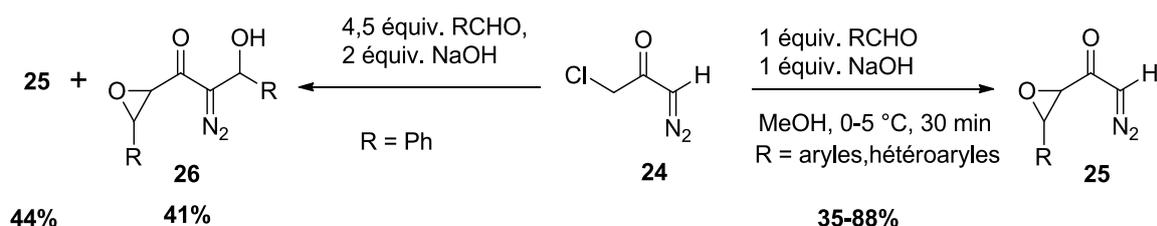


Schéma 12 : Condensation de Darzens sur la 3-chloro-1-diazopropanone

Un mécanisme a été proposé pour rationaliser ces résultats (Schéma 13). Une réaction équilibrée d'aldolisation a lieu sur la diazocétone **24**. La formation du diazoaldol **27** issu de l'aldolisation « diazo-side » est plus rapide que la formation de **28** issu de l'attaque « chloromethyl-side ». Bien que la concentration à l'équilibre en diazoaldol **28** soit faible, l'équilibre est déplacé par la formation irréversible de l'époxydiazocétone **25**. Une partie du composé **25** obtenu pourrait aussi provenir de la formation du double aldol **29**, qui est transformé de façon irréversible en produit **26**, lequel subit la rétroaldolisation « diazo-side » pour conduire au produit **25**. Avec 2 équivalents de soude et un large excès de benzaldéhyde, la réaction de rétro-aldolisation est beaucoup moins favorable et un mélange des composés **25** et **26** est obtenu.

¹⁴ Woolsey, N. F.; Khalil, M. H. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3521-3528.

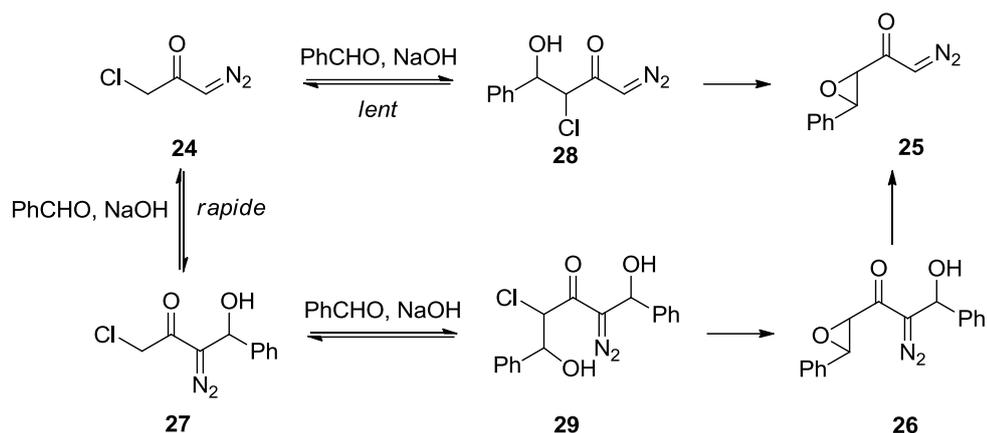


Schéma 13 : Mécanisme supposé pour la formation des époxydiazocétones 25 et 26

c) Oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons

L'équipe de Burtoloso a développé la synthèse de diazocétones terminales α - β -insaturées **31** ou **33** par la méthodologie HWE (Horner-Wadsworth-Emmons),¹⁵ en contrôlant la géométrie (*E*)^{15a} ou (*Z*)^{15b} de la double liaison formée par l'utilisation de diazocétophosphonates différemment substitués (Schéma 14). Les diazocétophosphonates **30** et **32** ont été préparés en deux étapes à partir des acides phosphorylacétiques correspondants par homologation (1. chlorure d'oxalyle ; 2. diazométhane). Contrairement à la diazoacétone chlorée **24** (Schéma 12), les hydrogènes situés en α du groupement phosphonate et du groupement carbonyle sont plus acides que l'hydrogène en position azométhine. C'est dans cette position pseudo « methyl-side » que la déprotonation sous contrôle cinétique des diazocétophosphonates **30** et **32** a lieu.

Pour la synthèse des oléfines (*E*),^{15a} les conditions de Horner-Wadsworth-Emmons ont été optimisées, permettant d'obtenir les diazocétones α - β -insaturées avec de bons rendements à partir d'une large gamme d'aldéhydes et une sélectivité (*E*) totale (Schéma 14 (a)). L'utilisation de 2 équivalents de diazocétophosphonate et de base NaH est nécessaire pour obtenir des rendements optimaux et éviter que l'aldolisation « diazo-side » ait lieu après avoir formé le produit **31** en présence d'aldéhydes très réactifs.

¹⁵ (a) Pinho, V. D.; Burtoloso, A. C. B. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 289–292. (b) Rosset, I. G.; Burtoloso, A. C. B. *J. Org. Chem.* **2013**, 78 (18), 9464-9470.

Le diazocétosphonate **32**, substitué par des groupements phényle, est utilisé pour synthétiser les diazocétones α - β -insaturées (Z)^{15b} selon la méthodologie développée par Ando¹⁶ (Schéma 14, (b)). Les groupements aryles présents sur le phosphonate favorisent l'adduit cinétique et donc la formation de l'oléfine (Z). Les oléfines ont été également obtenues avec de bons rendements et une sélectivité variable (Z:E = 10:0 à 6:4).

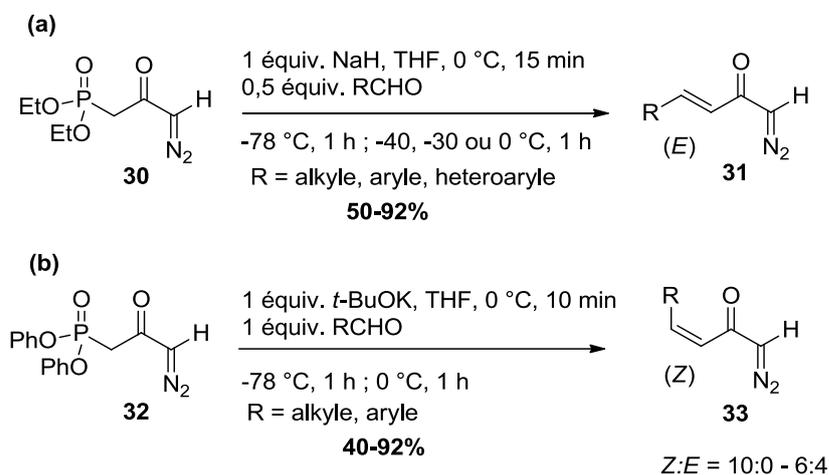


Schéma 14 : Synthèse de diazocétones α - β -insaturées de géométrie Z ou E

2) Travaux antérieurs de l'équipe

a) De la diazoacétone aux α -trialkylsilyl- α -diazocétones

Notre équipe a étudié pour la première fois le potentiel de la diazoacétone **1** en tant que bis-*pronucléophile* 1,3, afin de mettre au point une séquence inédite de bis-aldolisation avec deux aldéhydes distincts¹ (Schéma 15). L'intérêt de cette nouvelle approche résidait dans l'incorporation de la diazoacétone **1** au sein d'une chaîne carbonée de façon très convergente par extension de chaîne « methyl-side » et « diazo-side », permettant d'accéder à des produits de double aldolisation diversement substitués **4**, précurseurs de diversité dans la position diazotée.

De premiers essais ont été menés dans l'équipe, visant à réaliser de façon séquentielle une addition « diazo-side » puis « methyl-side » sur la diazoacétone **1** en milieu basique, en cohérence avec l'acidité supérieure de l'hydrogène porté par le carbone diazotée (Schéma 15). Tandis que l'addition « diazo-side » a conduit efficacement, dans les conditions basiques

¹⁶ Kaori, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1934-1939.

décrites par Pellicciari (1,2 équivalent de LDA à basse température),¹⁷ aux α -diazob- β -hydroxycétones **34**, ces diazoaldols se sont avérés sensibles à la rétroaldolisation lors de la seconde aldolisation « methyl-side » réalisée dans les conditions décrites par Taber.^{12b} Les résultats obtenus se sont avérés ainsi très substrat-dépendants.

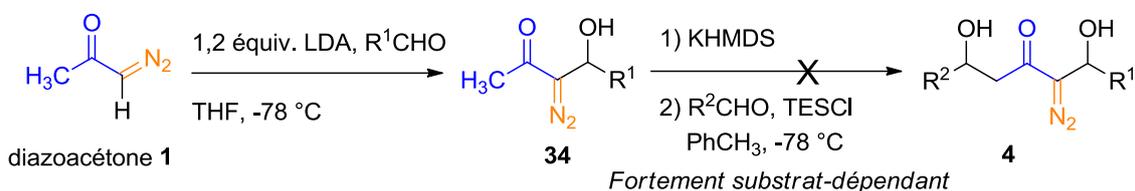


Schéma 15 : Essais de double addition séquentielle « diazo-side » puis « methyl-side » sur la diazoacétone **1**

Il apparaissait donc nécessaire de réaliser l'addition « diazo-side », conduisant au diazoaldol le plus fragile en milieu basique, après l'aldolisation « methyl-side ». Pour cela, le prérequis était de masquer efficacement la réactivité de la position diazotée en remplaçant son hydrogène acide par un groupement protecteur temporaire. Le groupement triéthylsilyle a été choisi, de façon à être suffisamment stable pour permettre l'aldolisation « methyl-side » et suffisamment labile pour être facilement retiré après la réaction (Schéma 16). L' α -triéthylsilyl- α -diazocétone **35** (TES-diazocétone), connue jusqu'alors comme précurseur de cétène silylé,¹⁸ a ainsi été utilisée pour la première fois en aldolisation. Alors que des rendements faibles ont été obtenus en utilisant le système de Taber (KHMDS/TESCI),^{12b} l'utilisation de deux équivalents de LDA a permis de réaliser efficacement l'aldolisation « methyl-side » entre la TES-diazocétone **35** et divers aldéhydes (Annexe 1).¹ Un mélange des diazoaldols silylé et désilylé est ainsi obtenu, qu'une simple méthanolyse à température ambiante permet de désilyler complètement pour conduire aux diazoaldols **36** avec des rendements corrects. L'addition « diazo-side » a ensuite été réalisée sur le diazoaldol **36** en utilisant 1,25 équivalent de LDA, dans les conditions de Pellicciari¹⁷ pour fournir les bis-aldols **4** (Schéma 16). Les diazoaldols **4** ont par la suite permis d'obtenir les motifs 5-hydroxy- β -dicétoniques originaux **37**

¹⁷ (a) Pellicciari, R.; Castagnino, E.; Corsano, S. *J. Chem. Res. (S)* **1979**, 76-77. (b) Pellicciari, R.; Castagnino, E.; Fringuelli, R.; Corsano, S. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 481-484. (c) Pellicciari, R.; Sisani, E.; Fringuelli, R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4039-4042. (d) Pellicciari, R.; Fringuelli, R.; Sisani, E.; Curini, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 2566-2569.

¹⁸ Brückmann, R.; Schneider, K.; Maas, G. *Tetrahedron* **1989**, 45, 5517-5530.

correspondants par migration 1,2-*H* en présence d'une quantité catalytique d'acétate de rhodium.

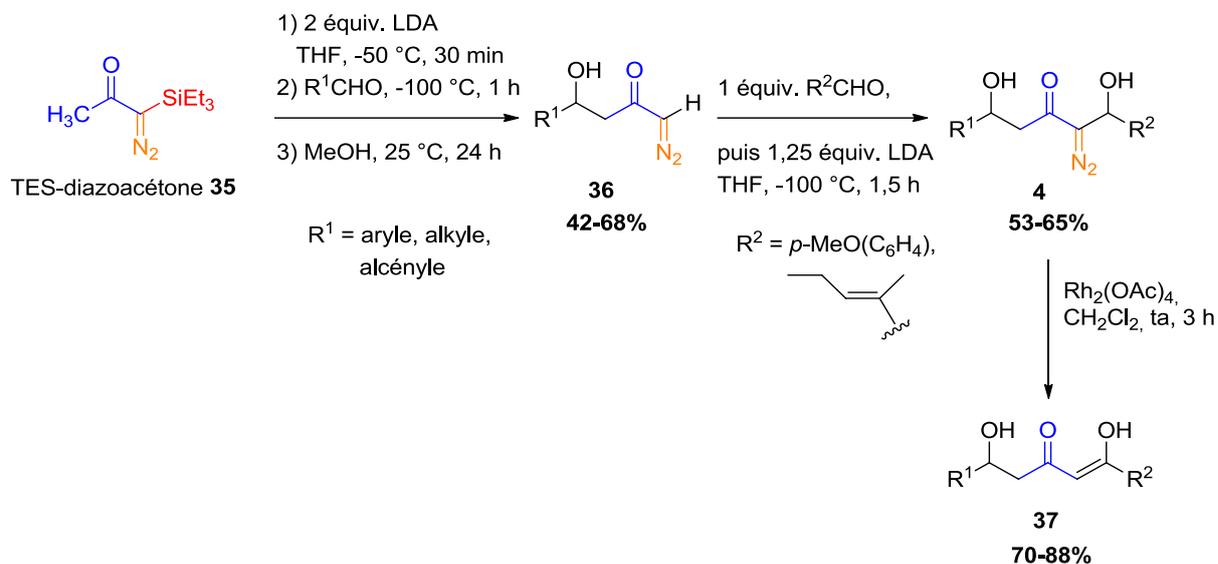


Schéma 16 : Double addition séquentielle « methyl-side » puis « diazo-side » pour la synthèse des diazodiols **4**

Une caractéristique importante de cette méthodologie de double aldolisation séquentielle sur la TES-diazoacétone **35** en présence de LDA est la possibilité de réaliser l'addition « diazo-side » sur des aldéhydes fortement encombrés et sensibles en milieu acide. Cette méthodologie a été appliquée dans notre équipe à l'élaboration convergente de nouveaux analogues de Péloruside A en utilisant l'aldéhyde **O2** pour l'aldolisation « methyl-side » et l'aldéhyde **E0** pour l'addition diazo-side (Schéma 17).¹⁹

¹⁹ Chany, A.-C.; Legros, F.; Haroun, H.; Kumar Kundu, U.; Biletski, B.; Torlak, S.; Mathé-Allainmat, M.; Lebreton, J.; Macé, A.; Carboni, B.; Renoux, B.; Gosselin P.; Dujardin, G.; Gaulon-Nourry C. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2988-2992.

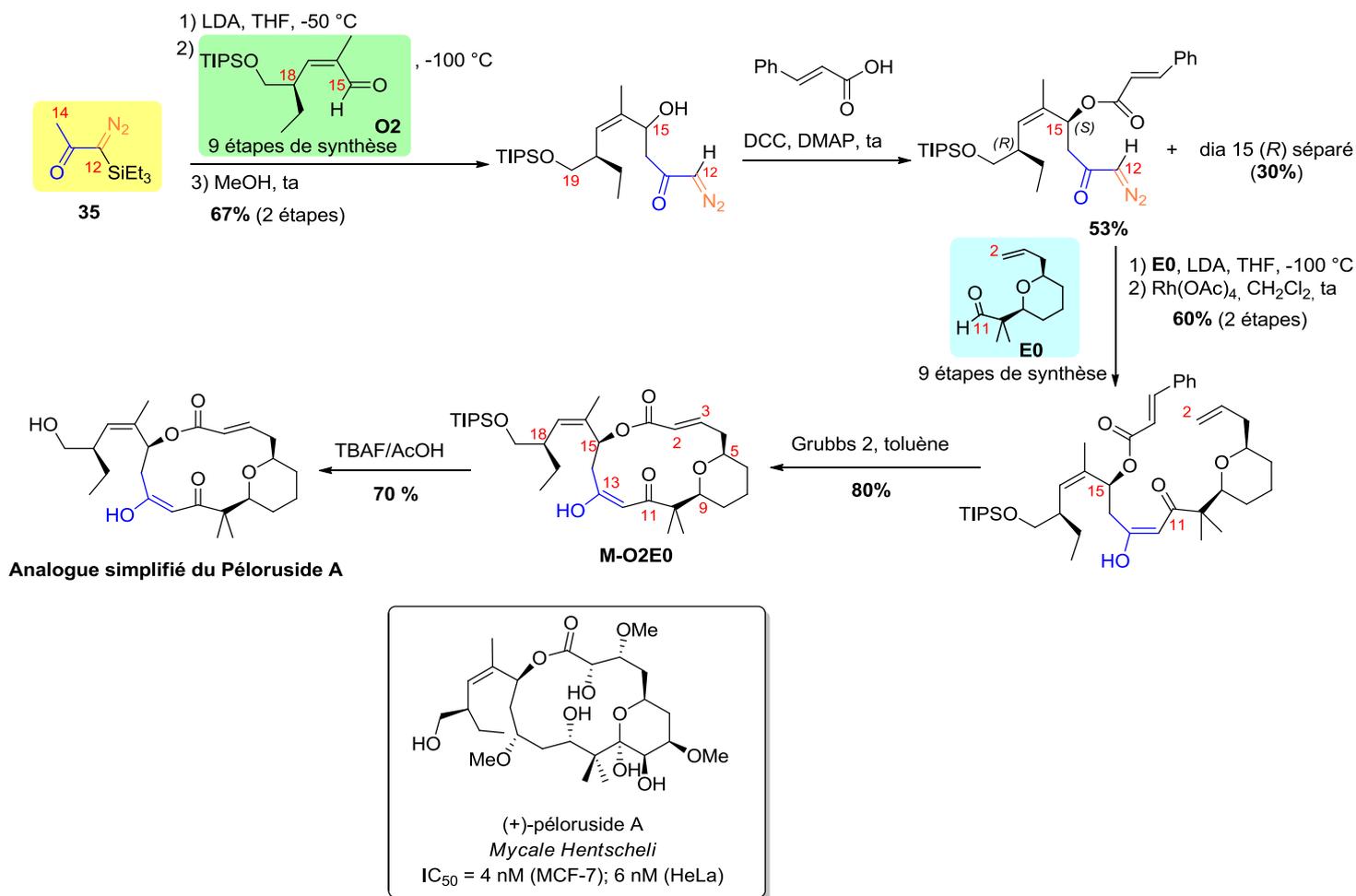


Schéma 17 : Application de la méthodologie de double addition séquentielle à la synthèse de nouveaux analogues du Péloruside A.

b) Addition « diazo-side » de la TES-diazoacétone **35** induite par un ion fluorure

Le potentiel synthétique de la TES-diazoacétone **35** a été élargi par la mise en place de son addition « diazo-side » sur divers aldéhydes, induite de manière douce par un ion fluorure (Schéma 18).² Cette approche, inédite sur les diazoétones silylées, a permis d'obtenir des diazoaldols **34** diversement substitués avec de bons rendements, selon deux protocoles (Annexe 2). La réaction peut être menée en deux étapes, en utilisant une quantité catalytique de TBAF (*Protocole a*). Dans ce cas, l'aldolisation est suivie d'une désilylation par Et₃N·3HF. La réaction peut également être conduite en présence de 0,5 équivalent de TBAF (*Protocole b*), produisant directement l'aldol désilylé **34**.

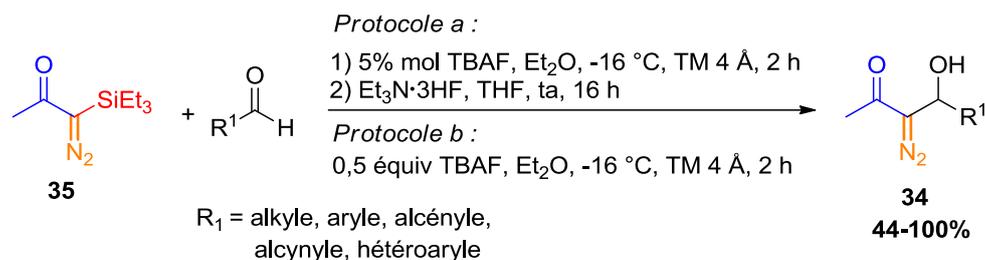


Schéma 18 : Addition « diazo-side » de la TES-diazoacétone induite par un ion fluorure²

Dans un contexte où aucun exemple d'aldolisation énantiosélective de diazoacétone, silylée ou non, n'avait été rapporté, l'extension asymétrique de cette approche a été étudiée, en collaboration avec le Dr. D. Cahard de l'Université de Rouen, en utilisant un fluorure d'ammonium chiral (Schéma 19). De nombreux essais d'optimisation ont été conduits sur le benzaldéhyde en utilisant des dérivés d'alcaloïdes de Cinchona. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le chlorure d'ammonium chiral **38**, dans des conditions de transfert de phase solide-liquide pour former le fluorure correspondant. Les diazoaldols **34a** et **34'a** ont ainsi été obtenus avec une énantiosélectivité modérée de 30-35%.

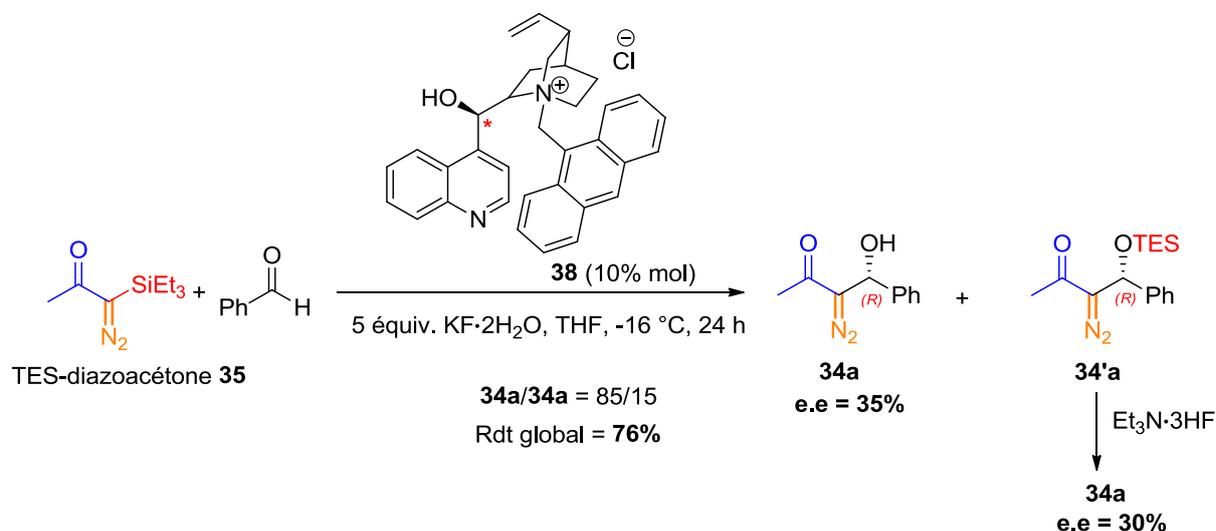


Schéma 19 : Essais d'extension asymétrique de l'addition « diazo-side » utilisant un fluorure d'ammonium chiral

3) Changement du groupement silylé – notre projet

L'étude bibliographique précédente a montré l'intérêt de construire des composés β -hydroxy ou β -amino diazocarbonylés par extension « alkyl-side » sur un composé diazocarbonylé. Ces produits d'aldolisation ou de réaction de type Mannich constituent en effet des intermédiaires de synthèse importants pour élaborer notamment des hétérocycles originaux ou réaliser une extension de chaîne carbonée « diazo-side ». A ce titre, l'accès à des structures β -hydroxy ou β -amino diazocarbonylés inédites est toujours recherché.

Pour les besoins de la double aldolisation séquentielle « methyl-side » puis « diazo-side » mise en place dans l'équipe¹ (Schéma 16), l'accès à la forme C-déprotégée **36** du diazoaldol intermédiaire était requis. Dans ce contexte synthétique précis, l'utilisation de la TES-diazoacétone **35** s'est révélée très favorable puisque (i) une désilylation partielle est observée dans les conditions de l'aldolisation « methyl-side » après traitement final standard et (ii) une déprotection efficace a été mise au point par méthanolyse du produit brut dans des conditions douces.

En revanche, dans un contexte synthétique élargi, il apparaissait important d'étudier le remplacement du groupement TES par un groupement silylé plus robuste (Schéma 21). Lors d'une étude préliminaire dans l'équipe, les conditions d'aldolisation « methyl-side » utilisées sur la TES-diazoacétone **35** ont donc été appliquées à la TBS-diazoacétone **39** (Schéma 20).²⁰ Les diazoaldols C-silylés **40** ont ainsi été obtenus avec des rendements compris entre 48 et 68% (Annexe 3).

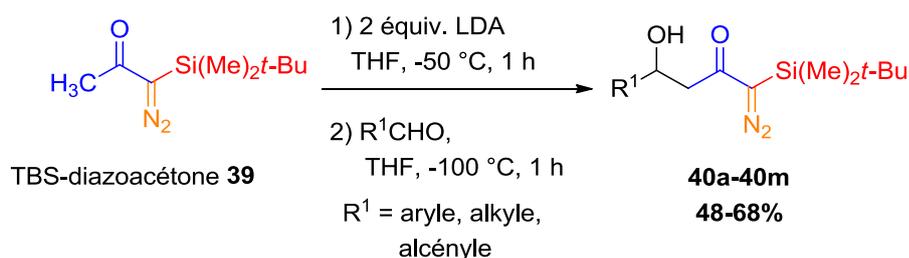


Schéma 20 : Aldolisation « methyl-side » de la TBS-diazoacétone **39** avec divers aldéhydes

²⁰ Travaux de thèse non publiés d'Anthony Lancou, IMMM, Le Mans Université.

Cependant, il a été noté une certaine instabilité de la TBS-diazoacétone **39** et une tendance des aldols obtenus à se désilyler lors de la purification. C'est pourquoi nous avons envisagé dans ce projet de thèse d'étudier le comportement du groupement TIPS (Schéma 21).

L'objectif que nous nous sommes fixés est d'accéder à des composés β -hydroxy ou β -amino diazocarbonylés C-silylés stables et originaux **3** par réaction d'aldolisation ou réaction de type Mannich « methyl-side » sur l' α -triisopropylsilyl- α -diazoacétone **2** (TIPS-diazoacétone). Plus qu'un simple groupement protecteur de la position diazotée, ce groupement triisopropylsilyle constituerait un élément de structure intéressant pour réaliser une extension de chaîne « diazo-side » induite par un ion fluorure ou pour accéder *via* décomposition du diazo, à des molécules C-silylées inédites. A ce titre, la faisabilité de la cyclisation des diazoaldols **3** (avec $X = O$) en tétrahydrofuran-2-ones silylées **5** et tétrahydrofuran-3-ones silylées **6** originales sera étudiée, par voies photochimique ou acido-catalysée.

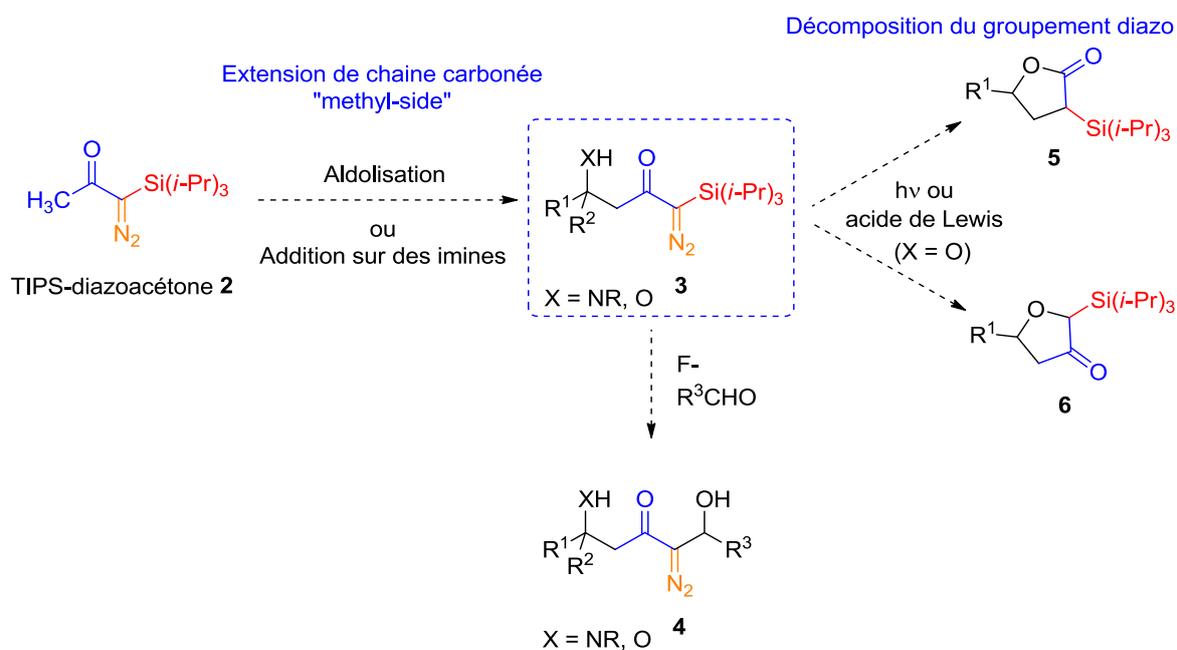


Schéma 21 : Notre projet : accès à des C-silyldiazoaldols originaux et étude de leur transformation vers des structures silylées inédites

Chapitre 2 : Synthèse de la TIPS-diazoacétone **2** : Développement d'une synthèse « one-pot » du précurseur diazoacétone **1** et essais en flux continu

Introduction

Les α -trialkylsilyl- α -diazoacétones, sont de petits synthons à trois atomes de carbone à la fois diazotés et C-silylés (Schéma 22). La première méthode développée pour leur préparation mettait en jeu la réaction entre des dérivés trialkylsilylmercuriques, de type $[\text{R}_3\text{Si}]_2\text{Hg}$ et le dérivé diazomercurique de la diazoacétone (Schéma 22, voie (a)).²¹ Une méthode beaucoup moins toxique a été développée ensuite par l'équipe de Maas, qui met en jeu la C-silylation de la diazoacétone **1** par un triflate de trialkylsilyle en présence de base de Hünig (Schéma 22, voie (b)), avec de bons rendements globaux.²² C'est la méthode exclusivement utilisée à l'heure actuelle pour synthétiser les trialkylsilyldiazoacétones. Il est donc important de pouvoir accéder à la diazoacétone **1** à l'échelle de plusieurs grammes par une méthode efficace.

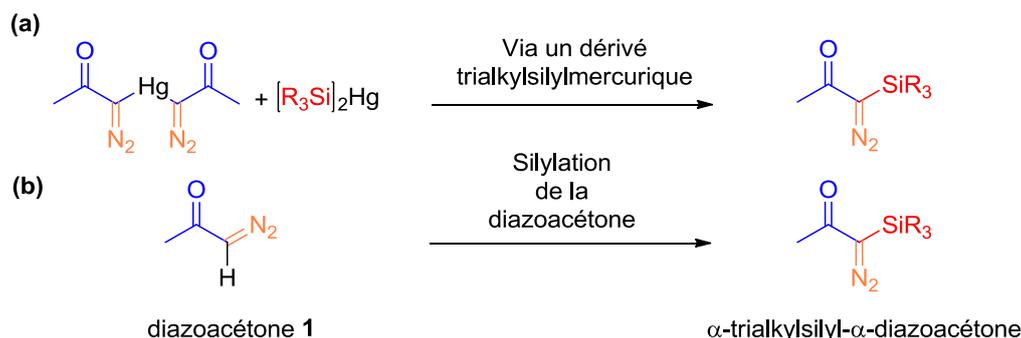


Schéma 22 : Principales voies de synthèse des α -trialkylsilyl- α -diazoacétones

Ce chapitre sera organisé en deux parties : (i) la synthèse optimisée de la diazoacétone **1** en travaillant en un seul pot puis en flux continu et (ii) la silylation de la diazoacétone **1** pour obtenir la TIPS-diazoacétone **2** par la méthode de Maas.²²

²¹ Kruglaya, O. A.; Fedot'eva, I. B.; Fedot'ev, B.V.; Kalikhman, I. D.; Brodskaya, E. I.; Vyazankin, N. S. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *142*, 155-164.

²² Brückmann, R.; Maas, G. *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 635-641.

A. Synthèse de la diazoacétone **1**

I. Bibliographie : comparaison des synthèses existantes de la diazoacétone **1** de façon séquentielle

Les deux voies de synthèse de la diazoacétone **1** sont soit l'acylation du diazométhane (Schéma 23, voie (a))²³ soit le transfert de diazo à partir d'un azoture organique (Schéma 23, voie (b)).²⁴ La voie (a) fait intervenir le chlorure d'acétyle et le diazométhane,²⁵ qui est une molécule hautement instable et très explosive. La voie (b) comporte un peu moins de risques en mettant en jeu le transfert de la fonction diazo sur l'acétylacétone **41** à partir d'un azoture organique de la diazodione intermédiaire **42**²⁴ suivi d'une déacétylation.²⁶ Pour nos recherches, nous avons privilégié la voie (b) pour synthétiser la diazoacétone **1**.

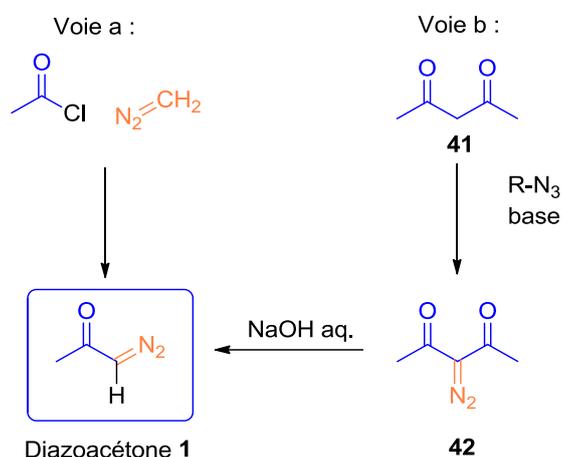


Schéma 23 : Voies de synthèse de la diazoacétone **1** utilisant le diazométhane ou un azoture organique

1) Synthèse de la diazodione **42** à partir de différents azotures

La 3-diazopentan-2,4-dione **42** est obtenue à partir de l'acétylacétone et d'un azoture *via* un transfert de la fonction diazo en milieu basique (Schéma 24), selon un protocole initialement décrit par l'équipe de Regitz en 1964.²⁴ Cette méthode de synthèse est très présente dans la littérature pour accéder à des composés diazodicarbonylés. Deux types d'azoture sont principalement utilisés : les azotures d'arènesulfonyle et les sels de 2-azido-1,3-

²³ (a) Mckerverey, M. A.; Ratananukul, P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 117-120. (b) Smith, J. A. I.; Wang, J.; Nguyen-Mau, S-M.; Lee, V.; Sintim, H. O. *Chem. Commun.* **2009**, 7033-7035. (c) Zhao, Q.; Liu, S.; Li, Y.; Wang, Q. *J. Agric. Food. Chem.* **2009**, 57, 2849-2855.

²⁴ Regitz, M. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1964**, 676, 101-109.

²⁵ Proctor, L. D.; Warr, A. *J. Org. Process Res. Dev.* **2002**, 6, 884-892.

²⁶ Hendrickson, J. B.; Wolf, W. A. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 3610-3618.

diméthylimidazolium. Au cours de ces réactions, un coproduit sulfonamide issu de l'azoture est toujours obtenu.

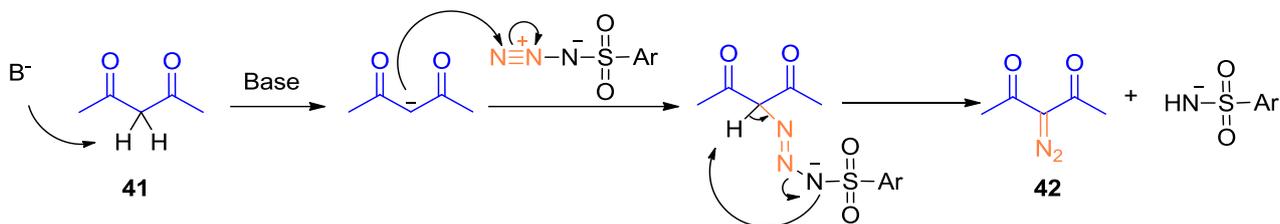


Schéma 24 : Mécanisme du transfert de la fonction diazo à partir d'un azoture organique et d'une espèce dicarboxylée

a) Transfert de la fonction diazo à partir de l'azoture de tosyle **43**

Regitz a été le premier à synthétiser la 3-diazo-2,4-pentanedione **42** à partir de l'azoture de tosyle **43** (TsN_3) et d'acétylacétone commerciale **41**. L'acétylacétone formée en présence de carbonate de potassium réagit par addition nucléophile sur l'azoture de tosyle (TsN_3), permettant d'obtenir la diazodione **42** après élimination du coproduit sulfonamide.

En 2011, l'équipe de Rodriguez²⁷ a apporté une amélioration notable des conditions de purification du produit de transfert de Regitz à partir de l'azoture de tosyle **43**. En réalisant une double purification (sur gel de silice puis sur alumine basique pour retenir le co-produit sulfonamide **44**), des rendements satisfaisants et reproductibles ont été obtenus. La diazodione **42** a été ainsi isolée avec 83% de rendement (Schéma 25).

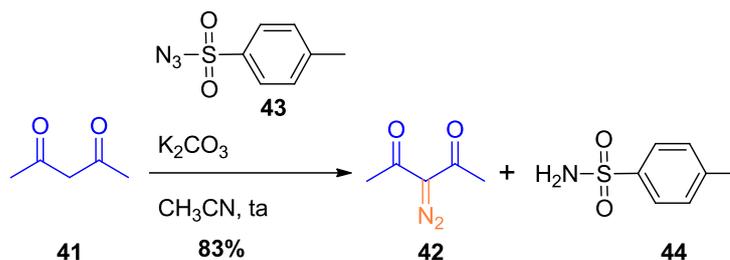


Schéma 25 : Transfert de la fonction diazo sur l'acétylacétone avec TsN_3 dans les conditions décrites par Rodriguez et al.²⁷

Les inconvénients majeurs de l'azoture de tosyle **43** sont : (i) sa dangerosité : toxique et très explosif, il doit être manipulé et conservé avec précaution, (ii) la difficulté à éliminer le coproduit sulfonamide après que le transfert de diazo ait eu lieu.

²⁷ Presset, M.; Mailhol, D.; Coquerel, Y.; Rodriguez, J. *Synthesis*, **2011**, 16, 2549-2552.

b) Transfert de la fonction diazo à partir de l'azoture de *p*-carboxybenzènesulfonyle **46**

Après avoir rencontré des difficultés à séparer le *p*-toluènesulfonamide des diazodiones synthétisées, Hendrickson et Wolf²⁶ ont remplacé l'azoture de tosylé par l'azoture de *p*-carboxybenzènesulfonyle **46**. L'acide carboxylique est déprotoné par la base triéthylamine introduite en excès et l'anion résultant est soluble dans l'acétonitrile. Lorsque le dicarbone est additionné, le sel d'ammonium **47** du coproduit *p*-carboxybenzènesulfonamide précipite dans l'acétonitrile. Ce coproduit est ensuite facilement éliminé par filtration. La diazodione **42** a ainsi été synthétisée avec 83% de rendement (Schéma 26).

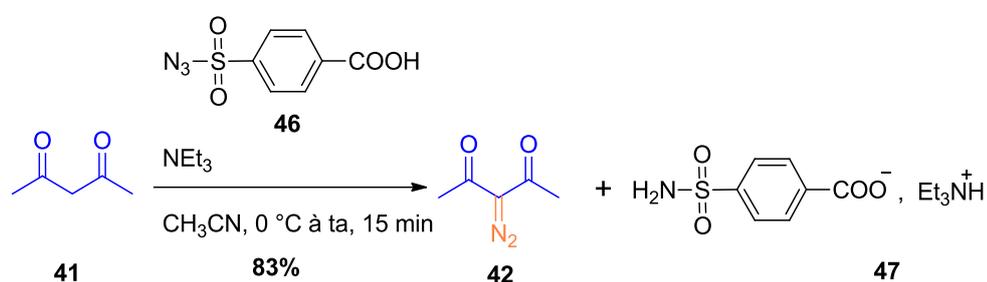


Schéma 26 : Transfert de la fonction diazo sur l'acétylacétone avec l'azoture de *p*-carboxybenzènesulfonyle **46**

En revanche, le coût de cet azoture commercial est élevé si l'on veut travailler sur grande échelle.

c) Transfert de la fonction diazo à partir de l'azoture de *p*-acétamidobenzenesulfonyle (*p*-ABSA **49**)

L'équipe de Smith²⁸ a décrit la synthèse de plusieurs composés diazodicarbonylés en utilisant comme agent de transfert de diazo l'azoture de *p*-acétamidobenzenesulfonyle **49** (*p*-ABSA) en 1987. Le coproduit sulfonamide formé est trituré dans un mélange de solvant éther de pétrole/éther : 1/1 et est éliminé par filtration. Comme dans le cas précédent, l'élimination du coproduit (ici le 4-acétamidobenzenesulfonamide **50**) est donc beaucoup plus simple de mise en œuvre que l'élimination du *p*-toluènesulfonamide **44** résultant de l'utilisation du TsN₃ **43**.

²⁸ Baum, J. S.; Shook, D. A.; Davies, H. M. L.; Smith, H. D. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 1709-1716.

Plus récemment, l'équipe de Johnson²⁹ a étendu cette réaction à l'acétylacétone **41** pour former la 3-diazo-2,4-pentanedione **42** (Schéma 27) d'après les travaux de l'équipe de Smith.²⁸

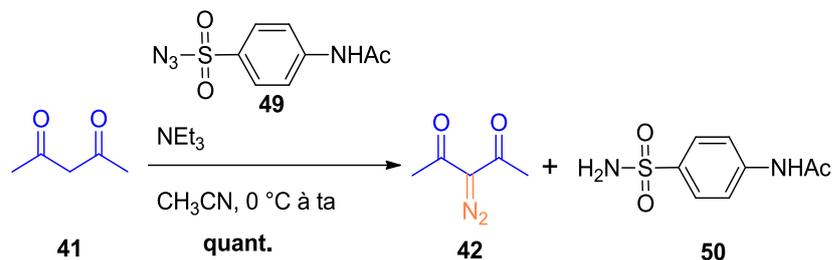


Schéma 27 : Transfert de la fonction diazo sur l'acétylacétone avec le *p*-ABS

L'utilisation du *p*-ABS **49** comme source d'azoture pour le transfert de Regitz est une bonne alternative à l'utilisation d'autres molécules plus explosives comme l'azoture de tosyloxy **43**. Cet azoture est donc beaucoup plus sûr d'emploi et a permis d'obtenir des rendements quantitatifs en diazodione **42**.

d) Transfert de la fonction diazo à partir de l'azoture de 3-nitro-4-méthylbenzènesulfonyle **52**

L'azoture de 3-nitro-4-méthylbenzènesulfonyle **52** a également été utilisé pour la synthèse des composés diazodicarbonylés, dont la diazodione **42** (Schéma 28).³⁰ Le procédé reste le même, le coproduit sulfonamide est filtré en fin de réaction pour isoler les composés diazodicarbonylés. La diazodione **42** a été isolée avec 65% de rendement.

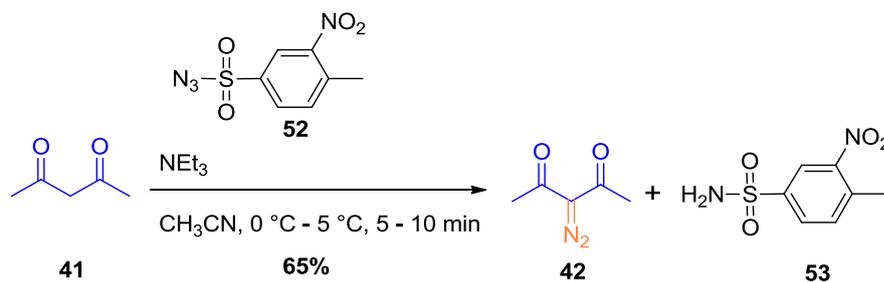


Schéma 28 : Transfert de la fonction diazo sur l'acétylacétone avec l'azoture de 3-nitro-4-méthylbenzènesulfonyle **52**

²⁹ Sharpe, R. J.; Malinowski, J. T.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17990-17998.

³⁰ Zakharova, V. M.; Hennig, L.; Nikolaev, V. A. *Synthesis*, **2005**, *17*, 2871-2874.

L'azoture de 3-nitro-4-méthyl-benzènesulfonyle **52** est l'azoture de sulfonyle ayant donné le rendement le plus bas parmi tous les azotures de sulfonyles précédemment mentionnés.

e) Sels de 2-azido-1,3-diméthylimidazolium **57**

Pour s'affranchir de la formation du coproduit sulfonamide et simplifier la purification de la diazodione **42**, l'équipe de Kitamura³¹ a décrit la synthèse de composés diazocarbonylés en deux étapes à partir du chlorure d'imidazolium **55** ou de la *N*-aminoguanidine **56** (Schéma 29). A partir de ces deux substrats, le chlorure de 2-azido-1,3-diméthylimidazolium **57** (ADMC) est formé *in-situ*. L'ADMC **57** peut ensuite réagir dans des réactions de diazotations avec divers substrats dicarbonylés. Le co-produit formé lors du transfert de diazo est la guanidine **58**, transformée en 2-imidazolidinone **59** lors de l'hydrolyse, qui est facilement éliminée en phase aqueuse. La diazodione **42** est obtenue avec des rendements supérieurs à 90% à partir des précurseurs de l'ADMC **55** et **56**.

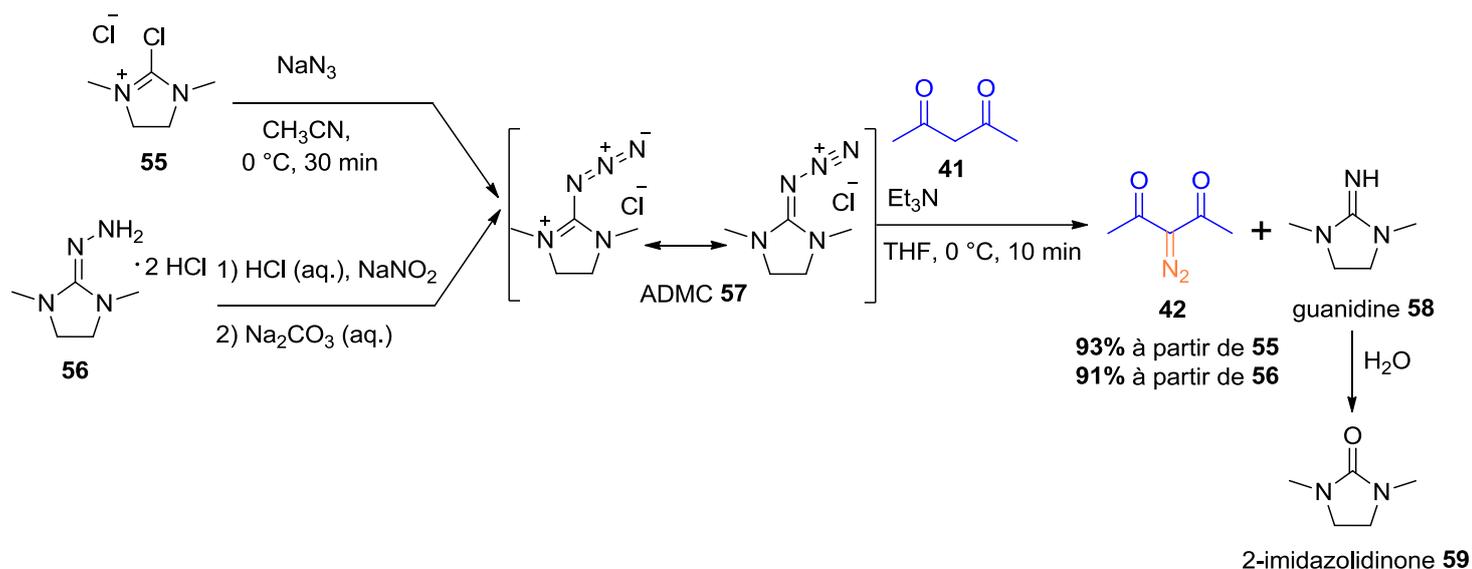


Schéma 29 : Synthèse de la diazodione **42** via la formation *in-situ* de l'ADMC **57**

Les deux précurseurs de départ **55** et **56** étant sensibles à l'humidité et difficiles à manipuler, l'équipe de Kitamura a alors tenté d'isoler et de conserver l'ADMC **57** pour rendre plus aisée l'utilisation de ce réactif. L'ADMC **57** s'est également avéré très hygroscopique, ne permettant pas non plus de le conserver.

³¹ Kitamura, M.; Tashiro, N.; Okauchi, T. *Synlett*, **2009**, 18, 2943-2944.

2) Déacétylation de la diazodione, formation de la diazoacétone **1**

La déacétylation de la diazodione **42** a été initialement décrite par Hendrickson et Wolf.²⁶ Elle consiste en une coupure alcaline induite par l'attaque d'une des deux fonctions cétones par l'ion hydroxyde permettant d'obtenir la diazoacétone **1** (Schéma 30).

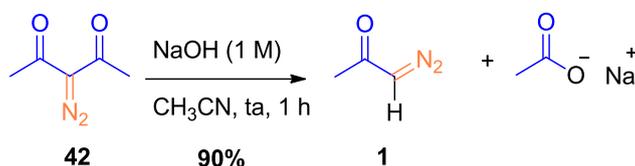


Schéma 30 : Déacétylation de la diazodione **42** décrite par Hendrickson et Wolf

3) Travaux précédents de l'équipe – bilan

Lors des travaux précédents de l'équipe dans le domaine des diazoacétones silylées, l'étape de déacétylation de la diazodione **42** a été améliorée en modifiant le solvant et en augmentant la durée de la réaction (Schéma 31).¹

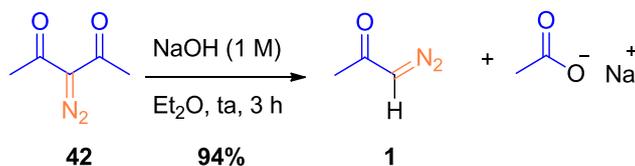


Schéma 31 : Déacétylation de la diazodione **42**

La diazodione **42** précurseur de la diazoacétone **1**, a été précédemment synthétisée dans l'équipe *via* transfert de diazo à partir de plusieurs azotures, commerciaux ou préparés à partir de leurs précurseurs commerciaux (Schéma 32). La nature de l'azoture a été changée à plusieurs reprises pour travailler avec les espèces les plus stables possibles.

L'ADMC **57** qui présentait l'avantage d'être formé *in-situ* à partir de son précurseur,³¹ a permis de synthétiser la diazoacétone **1** avec 56% de rendement sur 3 étapes (à partir du chlorure d'imidazolium) (Schéma 32).¹ Ce faible rendement est lié à la difficulté d'éliminer l'urée formée au cours de la réaction. Il a également été mis en évidence que le chlorure d'imidazolium commercial **55** s'hydrolysait et formait l'urée **59**, menant à des rendements non reproductibles en diazodione **42**. Cet azoture a été écarté au profit des azotures d'arènesulfonamide.

L'azoture de tosyl, préparé à partir de son précurseur chlorure de tosyl, a été beaucoup utilisé par notre équipe pour synthétiser la diazodione **42**, avec des rendements globaux de l'ordre de 74% pour les 2 étapes (transfert de la fonction diazo et déacétylation) (Schéma 32).²

Le *p*-ABSA **49** a également été utilisé au sein de notre équipe pour synthétiser la diazodione **42**. Un rendement quantitatif est obtenu pour le transfert de la fonction diazo, conduisant à un excellent rendement en diazoacétone **1** de 94% sur 2 étapes (Schéma 32).

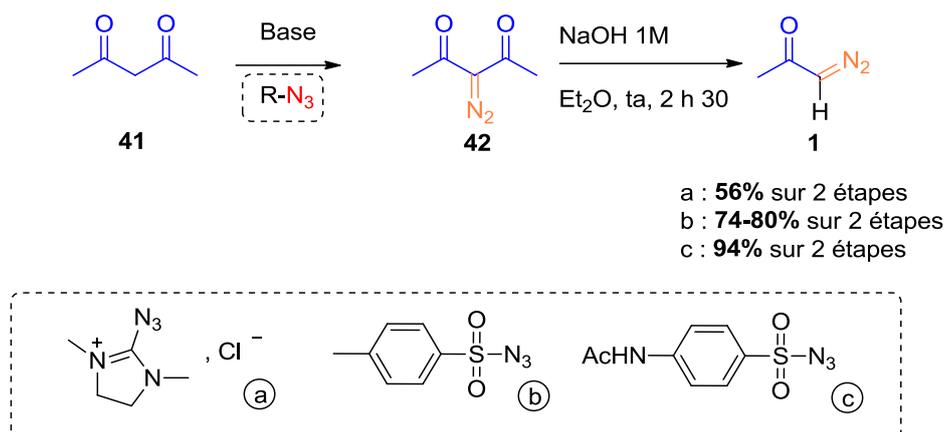


Schéma 32 : Synthèse en 3 étapes de la diazoacétone **1** mise en œuvre dans l'équipe

Afin d'optimiser la synthèse de la diazoacétone **1**, nous avons souhaité mettre au point une nouvelle procédure dans laquelle l'azoture serait formé *in-situ* à partir du chlorure de sulfonyle correspondant dans des conditions biphasiques avant de réagir avec l'acétylacétone **41** en milieu basique pour accéder à la diazoacétone. Les 3 étapes de cette synthèse seraient alors réalisées en un seul pot, ce qui éviterait tout risque associé à la manipulation des azotures organiques.

II. Mise au point d'une synthèse « one-pot » de la diazoacétone **1**

1) Bibliographie : synthèses de diazoesters et diazoacétone « one-pot »

a) Synthèse « one-pot » de diazoesters

L'équipe de Nishida³² a décrit la synthèse d' α -diazo- β -hydroxyesters à partir du chlorure de tosylo et de l'azoture de sodium (NaN_3) dans un milieu biphasique en présence d'un catalyseur de transfert de phase, le bromure de tétrahexylammonium THAB (Schéma 33). L'azoture de tosylo et le diazoester formés au cours de la réaction n'ont pas été isolés. La durée de réaction nécessaire pour le transfert de la fonction diazo et la coupure alcaline varie suivant le solvant organique (Tableau 1). Le temps de réaction (t_1) pour former l'intermédiaire 2-diazoacétate d'éthyle est fortement diminué dans le milieu éther/eau (Tableau 1, entrées 2 et 3).

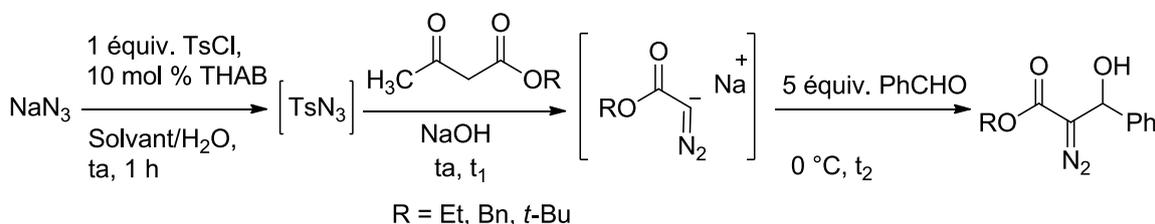


Schéma 33 : Synthèse « one-pot » d' α -diazo- β -hydroxyesters par Nishida³²

Entrée	R	Solvant	Temps de réaction t_1 (h)	Temps de réaction t_2 (h)	Rdt global (%)
1	<i>t</i> -Bu	CH_2Cl_2	85	3	70
2	Et	CH_2Cl_2	9	3	87
3	Et	Et_2O	1,5	3	82
4	Bn	Et_2O	25	7	51

Tableau 1 : Synthèse « one-pot » d' α -diazo- β -hydroxyesters : influence du solvant utilisé

³² (a) Arai, S.; Hasegawa, K.; Nishida, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1023-1026. (b) Hasegawa, K.; Arai, S.; Nishida, A. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 1390-1401.

Cette synthèse a ensuite été étendue à divers aldéhydes dans un milieu Et₂O/H₂O, permettant de synthétiser des α-diazo-β-hydroxyesters avec de bons rendements à partir de l'acétoacétate d'éthyle (73-86%).

Cette séquence constitue le premier exemple de synthèse « one-pot » d'un diazoester en 3 étapes à partir d'un chlorure d'arènesulfonyle.

b) Synthèse « one-pot » de composés diazocarbonylés et diazo cétones

L'équipe de Dar'in³³ a très récemment décrit la synthèse de composés diazodicarbonylés^{33a} avec formation *in-situ* de l'azoture de *m*-carboxybenzènesulfonyle **60** (Figure 2) en milieu aqueux sans catalyseur de transfert de phase à partir de son précurseur chloré **61** (Schéma 34, (a)). Plusieurs composés diazodicarbonylés ont ainsi été synthétisés et notamment la 3-diazo-2,4-pentanedione **42** avec un rendement de 82%.

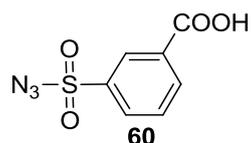


Figure 2 : Structure de l'azoture de *m*-carboxybenzènesulfonyle **60**

La synthèse « one-pot » de plusieurs diazo cétones^{33b} a ensuite été décrite sur cette base en ajoutant une étape de déacétylation supplémentaire à leur synthèse « one-pot » (Schéma 34, (b)). La diazoacétone **1** n'a pas été synthétisée au cours de leurs travaux.

³³ (a) Dar'in, D.; Kantin, G.; Krasavin, M. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 5239-5242. (b) Dar'in, D.; Kantin, G.; Krasavin, M. *Synthesis*, **2019**, 51, 4284-4290.

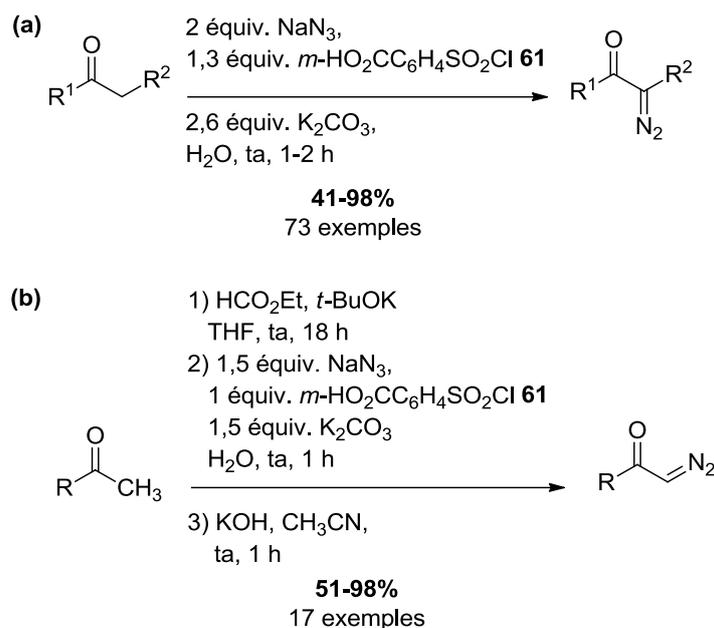


Schéma 34 : Synthèses « one-pot » de composés diazocarbonylés décrites par l'équipe de Dar'in³³

2) Nos travaux : synthèse « one-pot » de la diazoacétone **1**

a) Résultats préliminaires à partir du chlorure de tosylé **45**

Les premiers essais avaient été réalisés au laboratoire³⁴ en utilisant les conditions développées par Nishida³² en remplaçant l'acétoacétate d'éthyle par l'acétylacétone **41** pour synthétiser la diazoacétone **1** (Schéma 35).

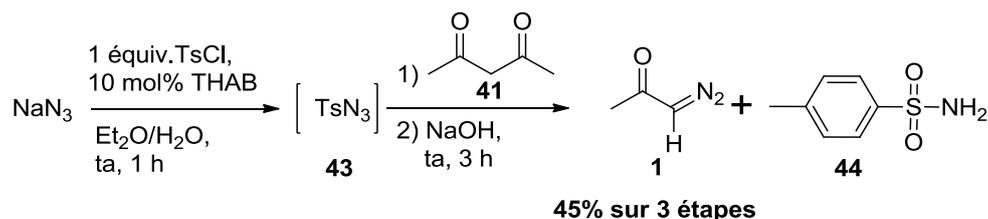


Schéma 35 : Synthèse one-pot de la diazoacétone avec le TsN_3 formé in-situ

Malheureusement en fin de synthèse le coproduit *p*-toluènesulfonamide **44** n'a pas pu être séparé efficacement de la diazoacétone. Dans la littérature, l'alumine basique²⁷ est utilisée pour séparer le coproduit sulfonamide du composé diazodicarbonylé. Plusieurs méthodes de purification ont été testées pour séparer le sulfonamide de la diazoacétone **1** : une colonne

³⁴ Bidou, S. Master I, Université du Maine, 2016.

chromatographique sur alumine basique, l'ajout d'alumine basique directement dans la solution pour piéger le *p*-toluènesulfonamide ou encore une filtration rapide sur colonne d'alumine basique. Cependant, quelle que soit la technique de purification, les rendements en diazoacétone **1** restent faibles et non reproductibles ($\leq 45\%$). Ces résultats sont dus à l'hydrogène acide de la diazoacétone **1**, qui entraîne sa retenue sur l'alumine basique avec laquelle elle interagit lors de la purification. La quantité d'alumine basique à introduire pour retenir sélectivement le sulfonamide par rapport à la diazoacétone reste un paramètre difficile à optimiser.

N'ayant pas réussi à séparer efficacement et de façon reproductible le *p*-toluènesulfonamide **44** de la diazoacétone **1**, la nature de l'azoture a été modifiée. Le chlorure de tosylo **45** a ainsi été remplacé par le chlorure de *N*-acétylsulfanilyle **51**, précurseur du *p*-ABSA **49**. L'azoture formé sera plus stable et la nature chimique du coproduit sulfonamide différente du *p*-toluènesulfonamide, nous permettant d'envisager une purification plus facile.

b) Synthèse « one-pot » de la diazoacétone à partir du chlorure de *N*-acétylsulfanilyle **51**

A notre connaissance, aucune synthèse « one-pot » de la diazoacétone *via* formation *in-situ* du *p*-ABSA n'est décrite dans la littérature. L'équipe de Maguire⁴⁸ a néanmoins réalisé des essais de synthèse « one-pot » en milieu biphasique comprenant la formation du *p*-ABSA **49** *in-situ* et le transfert de diazo sur un β -cétoster. Ces travaux préliminaires avaient pour but de déterminer si le *p*-ABSA pouvait être formé et utilisé en flux continu, mais ayant observé des problèmes de précipitation du *p*-ABSA dans leurs conditions opératoires, cet azoture avait été exclu (Schéma 36).

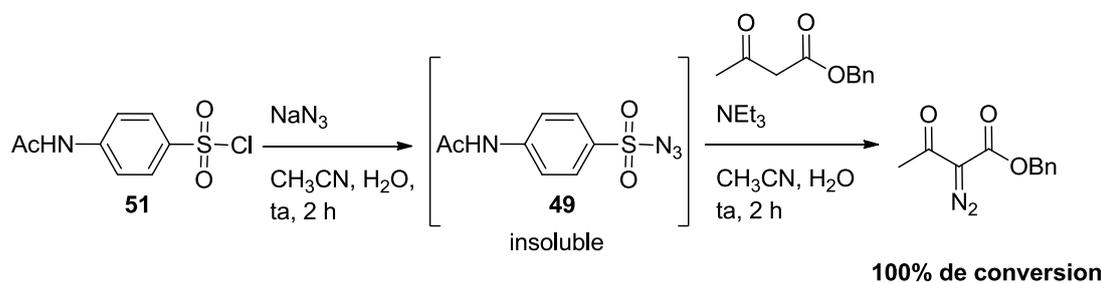


Schéma 36 : Synthèse « one-pot » du 2-diazo-3-oxobutanoate de benzyle⁴⁸

On note dans la littérature que chacune des 3 étapes : la formation du *p*-ABSA, le transfert de la fonction diazo et la coupure alcaline ont été décrites dans des conditions de transfert de phase. L'objectif est de réussir à enchaîner en un seul pot ces 3 étapes, en appliquant la stratégie à l'acétylacétone **41**, en choisissant un catalyseur de transfert de phase ainsi que des solvants adéquats.

Une contrainte à considérer lors de la synthèse de la diazoacétone **1** est sa volatilité.³⁵ Pour nos travaux nous privilégierons les solvants à bas point d'ébullition (dichlorométhane, éther voire acétonitrile). A la fin de la réaction lors de la concentration sous pression réduite, la diazoacétone peut être néanmoins facilement co-évaporée avec les solvants utilisés. Il est donc très difficile de s'affranchir totalement du solvant. Les rendements en diazoacétone présentés sont donc corrigés pour ne pas tenir compte de la quantité de solvant résiduelle. Ces traces de solvants résiduelles présentes dans la diazoacétone ne perturbent pas l'étape de silylation conduisant aux α -trialkylsilyl- α -diazoacétone. Pour des raisons de sécurité, la concentration de la diazoacétone s'effectue par paliers ($P \geq 150$ mbar, 25 °C).

i. Choix du catalyseur de transfert de phase et du mélange de solvants

Plusieurs catalyseurs de transfert de phase (CTP) ont été envisagés pour pouvoir réaliser à la fois la formation du *p*-ABSA **49** à partir du chlorure de sulfanilyle **51** et le transfert de Regitz sur l'acétylacétone dans un milieu biphasique Et₂O/H₂O ou CH₂Cl₂/H₂O.

Le THAB a été le premier catalyseur de transfert de phase mis en jeu pour la synthèse « one-pot » de la diazoacétone **1** à partir du chlorure de sulfanilyle. Nous avons tout d'abord montré que la formation du *p*-ABSA **49** à partir du chlorure de sulfanilyle **51** en présence de THAB (5 à 10 % mol) était quantitative, que ce soit en milieu biphasique Et₂O/H₂O ou CH₂Cl₂/H₂O.

La synthèse « one-pot » de la diazoacétone **1** à partir du chlorure de *N*-acétylsulfanilyle **51**, d'azoture de sodium et de THAB a ensuite été réalisée dans le milieu biphasique Et₂O/H₂O (Schéma 37). La formation du *p*-ABSA **49** a bien eu lieu (contrôlée par RMN ¹H) ainsi que le transfert du diazo sur l'acétylacétone conduisant à la diazodione **42**. En revanche la déacétylation n'a pas eu lieu. En fin de réaction un mélange de diazodione **42** et de 3,5-diacetyl-

³⁵ Droste, J. J.; Audia, J. E. *e-EROS encyclopedia of reagents for organic synthesis*, **2001**, 1-2.

4-méthylpyrazole **62** a été obtenu dans des proportions molaires similaires avec quelques traces d'acétylacétone **41**, mais la diazoacétone **1** n'a pas été détectée.

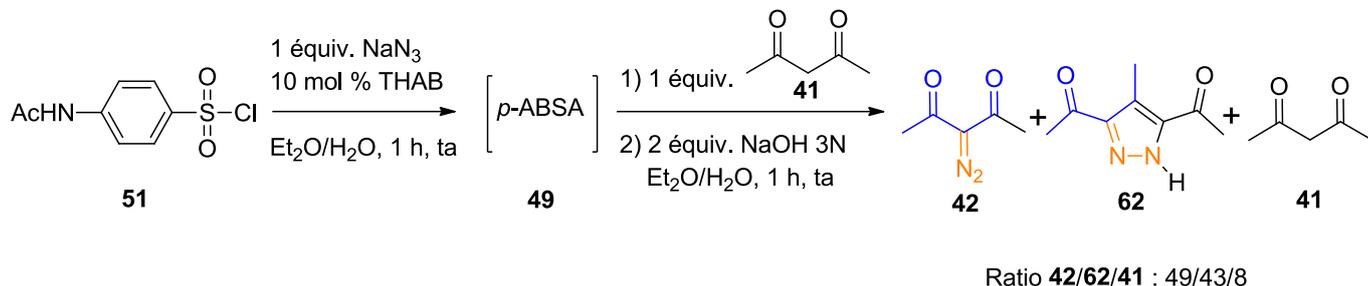


Schéma 37 : Synthèse de la diazoacétone **1** à partir du chlorure de N-acétylsulfanyle **51** selon le protocole de Nishida³²

Le pyrazole **62** est issu de la réaction entre une molécule de diazodione **42** et une molécule d'acétylacétone **41** en milieu basique (Schéma 38).³⁶ Cette réaction est compétitive de la réaction de transfert de diazo.

³⁶ (a) Sachse, A.; Penkova, L.; Noël, G.; Dechert, S.; Varzatskii, O. A.; Fritsky, I. O.; Meyer, F. *Synthesis*, **2008**, 5, 800-806. (b) Outirite, M.; Bentiss, F.; Buisine, E.; Capet, F.; Lagrenée, M. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, 47, 1025-1030.

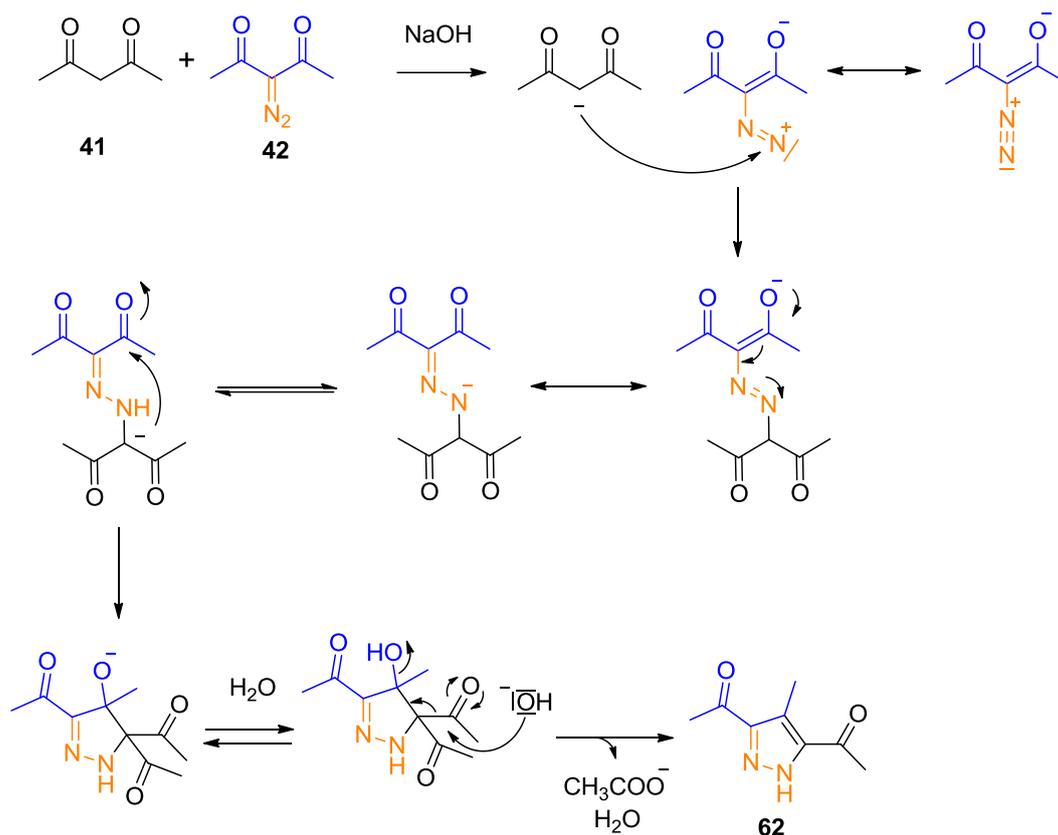


Schéma 38 : Mécanisme de formation du 3,5-diacetyl-4-methylpyrazole **62**

En diminuant la quantité de THAB de 10 à 2% mol, en ajoutant de manière consécutive l'acétylacétone **41** puis la soude refroidie à 0 °C et en augmentant la durée de la réaction de 1 h à 4-5 h après l'ajout de la soude, la diazoacétone **1** a finalement été formée, et a pu être isolée avec des rendements compris entre 49 et 59% (Schéma 39). En revanche, la formation du sous-produit pyrazole **62** n'est pas bien contrôlée (2% molaire sur 6 mmol, 10-15% molaire sur 10-30 mmol).

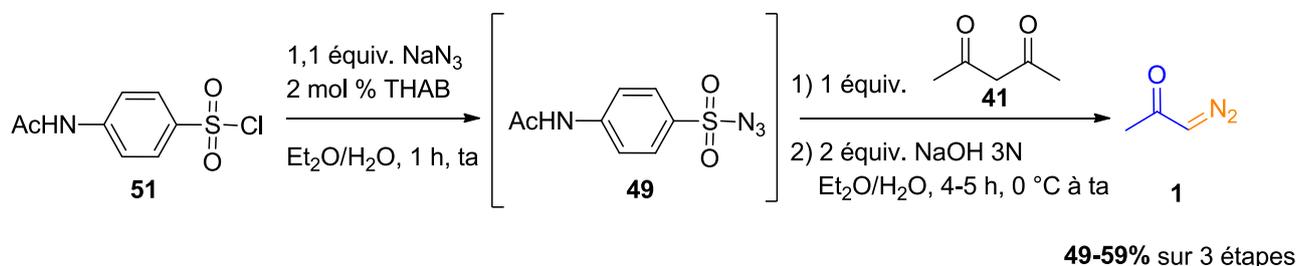


Schéma 39 : Optimisation de la synthèse de la diazoacétone **1** à partir du chlorure de N-acétylsulfanyle **51**

Après hydrolyse du milieu réactionnel par une solution de chlorure d'ammonium saturée, le précipité de 4-acétamidobenzènesulfonamide, bien visible, peut être éliminé *via* une filtration sur célite.

Pour éliminer le sous-produit pyrazole **62**, seule une filtration rapide sur une petite quantité d'alumine basique avec du dichlorométhane est efficace à la fin du traitement. Pour limiter la perte de diazoacétone lors de la filtration sur l'alumine basique, il est nécessaire de limiter la formation du pyrazole au cours de la réaction, pour utiliser la plus petite quantité d'alumine basique possible.

La quantité de pyrazole formée n'étant pas bien contrôlée, d'autres catalyseurs de transfert de phase ont été envisagés pour améliorer les rendements, et nous nous sommes inspirés pour cela des systèmes décrits dans la littérature pour effectuer la synthèse du *p*-ABSA **49** et le transfert de Regitz en milieu biphasique.

L'équipe de Baum²⁸ a décrit la synthèse du *p*-ABSA **49** avec un excellent rendement à partir de son précurseur, le chlorure de *N*-acétylsulfanyle, en milieu biphasique CH₂Cl₂/H₂O avec comme catalyseur de transfert de phase le chlorure de tétraéthylammonium (TEAC).

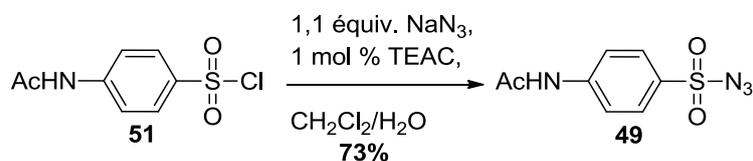


Schéma 40 : Synthèse du *p*-ABSA **49** en conditions biphasiques décrite par Baum et al.²⁸

L'équipe de Pietruszka³⁷ a par la suite obtenu un excellent rendement en *p*-ABSA **49** selon le protocole décrit par Baum et al. en remplaçant le catalyseur de transfert de phase TEAC par le chlorure de tétrabutylammonium (TBAC). La quantité de catalyseur de transfert de phase a été doublée et la quantité d'azoture de sodium a également été augmentée.

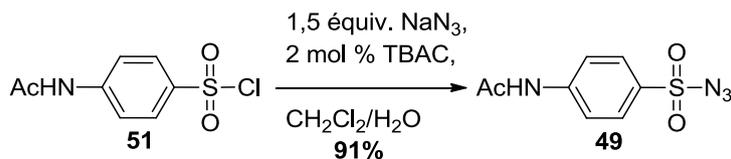


Schéma 41 : Synthèse du *p*-ABSA **49** en conditions biphasiques décrite par Pietruszka et al.³⁷

³⁷ Pietruszka, J.; Witt, A. *Synthesis*, **2006**, 24, 4266-4268.

L'équipe de Nicewicz³⁸ a par ailleurs décrit la synthèse du diazoacétate de *t*-butyle à partir du dérivé dicarbonylé correspondant et du *p*-ABSA **49** en milieu biphasique pentane/eau en présence de soude et de bromure de tétrabutylammonium (TBAB) comme catalyseur de transfert de phase. Cette séquence permet de réaliser en « one-pot » le transfert de la fonction diazo et la coupure alcaline (Schéma 42).

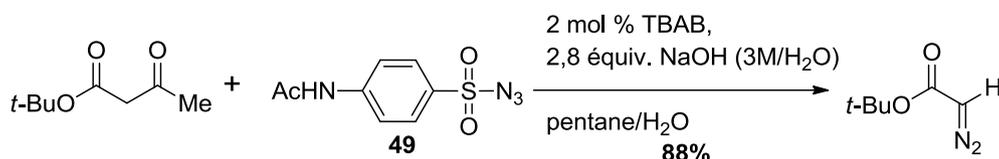


Schéma 42 : Synthèse du diazoacétate de *tert*-butyle en conditions biphasiques décrite par Nicewicz et al.³⁸

Les conditions réactionnelles (solvants et catalyseurs de transfert de phase) étant différentes pour les deux étapes, nous avons recherché les conditions les plus adaptées pour enchaîner la synthèse du *p*-ABSA **49** et le transfert de la fonction diazo sur l'acétylacétone **41**.

Il s'est avéré que la formation du *p*-ABSA dans un milieu pentane/eau en présence de TBAC ou en milieu dichlorométhane/eau en présence de TBAB n'a pas lieu. En revanche, le transfert de la fonction diazo et la coupure alcaline sont effectives à partir du *p*-ABSA dans un milieu CH₂Cl₂/H₂O en présence de TBAC, qui sont les conditions décrites par l'équipe de Pietruszka pour former le *p*-ABSA **49**.

³⁸ Nicewicz, D.; Brétéché, G.; Johnson, J. *Org. Synth.* **2008**, 85, 278-286.

ii. Optimisation des conditions réactionnelles

A partir de ces observations, une synthèse « one-pot » en milieu biphasique, en présence du catalyseur de transfert de phase TBAC, a été développée. Les conditions précédemment décrites (Schéma 39) ont été reprises en modifiant le catalyseur de transfert de phase et le solvant organique. Le rendement obtenu grâce à ces modifications est compris entre 56 et 62% sur 6 mmol en diazoacétone **1** (Schéma 43) et la quantité de pyrazole **62** formée a également diminué (de 4% à 0,5% molaire vis-à-vis de la diazoacétone, déterminé par RMN ^1H 200 MHz).

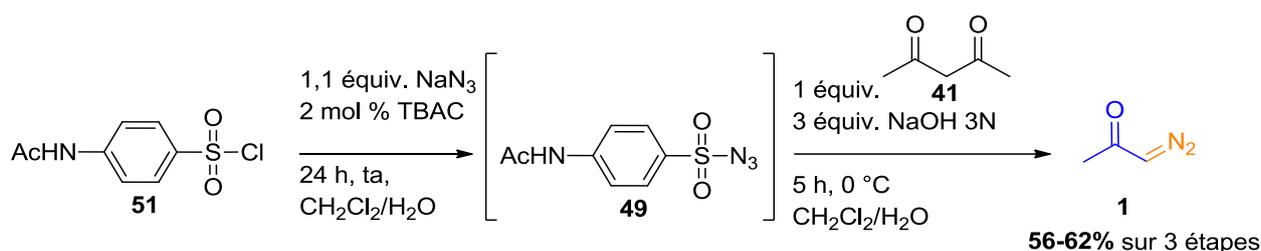


Schéma 43 : Synthèse « one-pot » de la diazoacétone **1** à partir du chlorure de N-acétylsulfanyle **51**

Cette synthèse a également été réalisée sur une plus grande échelle : 30 mmol, permettant d'obtenir 59% de diazoacétone en présence de 2% mol de TBAC. Au-delà de cette échelle, la quantité de solvant nécessaire pour le traitement augmente considérablement, rendant moins faciles de mise en œuvre traitement et purification.

iii. Application de la méthode à la synthèse « one-pot » d'un diazoamide

Les conditions développées pour la synthèse « one-pot » de la diazoacétone **1** ont été étendues au N-méthyl-3-oxo-N-phénylbutanamide³⁹ dans le but de synthétiser le diazoamide correspondant. Le diazoacétamide **63** a été obtenu avec un rendement de 65% (Schéma 44). Ce composé diazocarbonylé plus stable et beaucoup moins volatil que la diazoacétone a pu être isolé sans trace de solvant résiduel.

³⁹ Qi, H.; Yang, Z.; Xu, J. *Synthesis* **2011**, 5, 723-730.

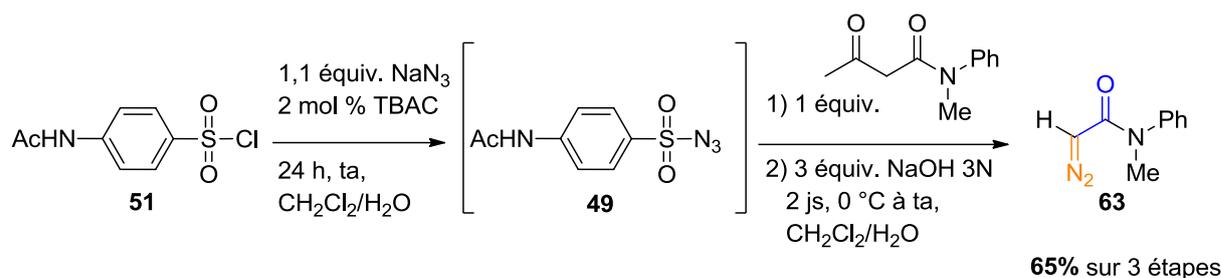


Schéma 44 : Synthèse « one-pot » d'un diazoamide

iv. Etude de solvants – compatibilité avec NaN₃

Au cours de ce travail, nous avons identifié des accidents rapportés dans la littérature^{40,41,42} dus à la formation de diazidométhane très explosif, par réaction entre le dichlorométhane et soit l'azoture de sodium, soit un azoture d'ammonium (Schéma 45). Plusieurs explosions sont ainsi survenues lors de l'évaporation du solvant au rotavapor après traitement du milieu réactionnel.



Schéma 45 : Formation du diazidométhane à partir de dichlorométhane et d'un azoture organique ou inorganique

Une analyse des différentes conditions opératoires utilisées montre que ce sous-produit particulièrement dangereux se forme lorsqu'un excès d'azoture de sodium ou d'azoture d'ammonium est utilisé, par rapport à l'électrophile qui subit la substitution nucléophile, de type mésylate⁴² ou bromure.⁴⁰ La réaction de substitution nucléophile sur le dichlorométhane est en effet beaucoup plus lente que sur l'électrophile.⁴³ Par ailleurs, dans tous les cas ayant conduit à des explosions, les réactions étaient conduites sur grosse échelle. La quantité d'azoture en excès en contact avec le dichlorométhane était de 0,35 mole⁴⁰ ou 4,4 moles,⁴² permettant de produire une quantité importante de diazidométhane, entraînant l'explosion lors de la concentration au rotavapor. L'équipe de Hassner a montré qu'une solution

⁴⁰ Dharanipragada, R.; VanHulle, K.; Bannister, A.; Bear, S.; Kennedy, L.; Hruby, V. J. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4733-4748.

⁴¹ Hassner A.; Stern, M.; Gottlieb, H. E. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2304-2306.

⁴² Conrow, R. E.; Dean, D. *Organic Process Research & Development*, **2008**, *12*, 6, 1285-1286.

⁴³ Hassner, A.; Stern, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 478-479.

de diazidométhane dans le dichlorométhane était explosive au-delà d'une concentration de 70%.⁴¹

Apportons maintenant un regard critique sur nos conditions réactionnelles de formation du *p*-ABSA en milieu biphasique CH₂Cl₂/H₂O, utilisant NaN₃. Nous travaillons avec seulement 0,1 équivalent d'excès de NaN₃ par rapport à l'électrophile (le chlorure de *N*-acétylsulfanilyle **51**), en présence de TBAC (2% mol). Nous recommandons par ailleurs de travailler à une échelle limitée à 30 mmol (pour ne pas avoir à utiliser de trop grandes quantités de solvants lors du traitement). Les conditions réactionnelles mises en œuvre ne sont pas de nature à promouvoir la formation du diazidométhane en quantité suffisante pour entraîner une explosion lors de l'évaporation du solvant au rotavapor.

Il est important de rappeler à ce stade que la synthèse du *p*-ABSA **49** avait été décrite dans un milieu dichlorométhane/eau avec 1,1 équivalent de NaN₃ par l'équipe de Baum en 1987.²⁸ Cette procédure a été reproduite en 2006 par l'équipe de Pietruszka (Schéma 41),³⁷ avec un excès de 0,5 équivalent d'azoture de sodium sur une échelle de 0,4 mole de substrat (soit 0,2 mole de NaN₃ en excès dans le milieu), sans que le danger de ces conditions ne soit, malheureusement, clairement explicité au lecteur.⁴⁴

De façon à éviter toute situation pouvant conduire, par une erreur de manipulation par exemple, à se retrouver en excès d'azoture de sodium par rapport à l'électrophile dans le dichlorométhane, nous avons cherché un système de solvants alternatif au système CH₂Cl₂/H₂O.

v. Synthèse comparée de la diazoacétone **1** avec plusieurs systèmes de solvants

Le bilan des différents systèmes de solvants testés avec ou sans catalyseur de transfert de phase sont présentés dans le tableau 2. Les entrées 1 et 2 correspondent à nos précédents résultats dans le milieu CH₂Cl₂/H₂O. L'entrée 3 correspond aux résultats précédents obtenus en milieu Et₂O/H₂O en présence de THAB. Le rendement obtenu en diazoacétone **1** lorsque le milieu biphasique Et₂O/H₂O est utilisé en présence de TBAC est faible (Tableau 2, entrée 4). Le système CH₃CN/H₂O a ensuite été testé (Tableau 2, entrée 5). Ce milieu ne nécessite aucun catalyseur de transfert de phase grâce à la miscibilité des deux solvants.

⁴⁴ Review sur les dangers associés à la manipulation et l'utilisation de NaN₃ en synthèse : Archibald, T., doi : 10.1021/bk-2014-1181.ch003.

Dans ces conditions, des rendements satisfaisants compris entre 63 et 65% ont été obtenus sur différentes échelles (Tableau 2, entrées 5, 6 et 7). Des précautions sont à prendre lors de la concentration de la diazoacétone **1** qui coévapore avec tous les solvants mentionnés pour les synthèses « one-pot ». Ce phénomène est d'autant plus important et visible avec l'acétonitrile. La concentration de la diazoacétone **1** se fait par conséquent beaucoup plus lentement et avec plus de précautions qu'avec l'éther diéthylique ou le dichlorométhane.

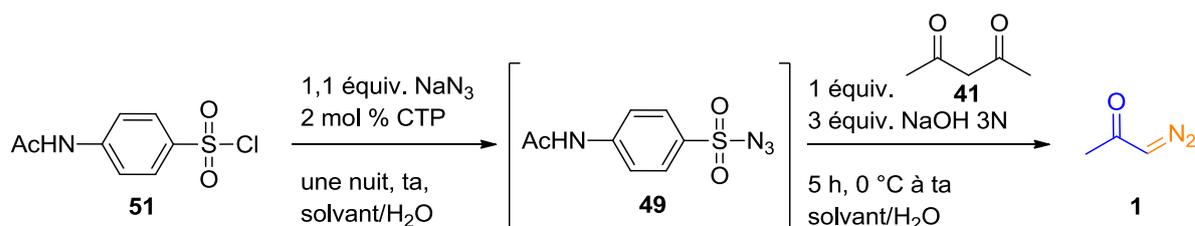


Schéma 46 : Synthèse de la diazoacétone dans différents solvants

Entrée	Solvants	Echelle (mmol)	Catalyseur de transfert de phase	Rendement (%)
1	CH ₂ Cl ₂	6	2% mol TBAC	56-62%
2	CH ₂ Cl ₂	30	2% mol TBAC	59%
3	Et ₂ O	10-30	2% mol THAB	49-59%
4	Et ₂ O	6	2% mol TBAC	39%
5	CH ₃ CN	6-8	-	65-69%
6	CH ₃ CN	30	-	64%
7	CH ₃ CN	150	-	63%

Tableau 2 : Synthèse de la diazoacétone dans différents solvants

La synthèse « one-pot » de la diazoacétone **1** est donc ici décrite dans différents solvants sur plusieurs échelles, avec des rendements globalement homogènes de 55 à 65%. Sachant qu'il est difficile d'obtenir la diazoacétone totalement exempte de solvant, cet ensemble de résultats

une fois publiés⁴⁵ devrait permettre d'éclairer de façon robuste tout utilisateur sur le système de solvants le plus adéquat à utiliser en fonction de la suite de la synthèse à mettre en œuvre.

vi. Extension à la synthèse « one-pot » d'une α -diazo- β -hydroxycétone

Une fois les conditions expérimentales mises au point, un essai de synthèse « one-pot » d' α -diazo- β -hydroxycétone a été réalisé en ajoutant du benzaldéhyde en excès au milieu réactionnel contenant la diazoacétone **1**, en s'inspirant des travaux de Nishida.³² La 3-diazo-4-hydroxy-4-phénylbutan-2-one **34a** a été ainsi synthétisée pour la première fois à partir du chlorure de *N*-acétylsulfanyle **51** en un seul pot avec un rendement de 65% sur 4 étapes sans trace de solvant résiduel (Schéma 47).

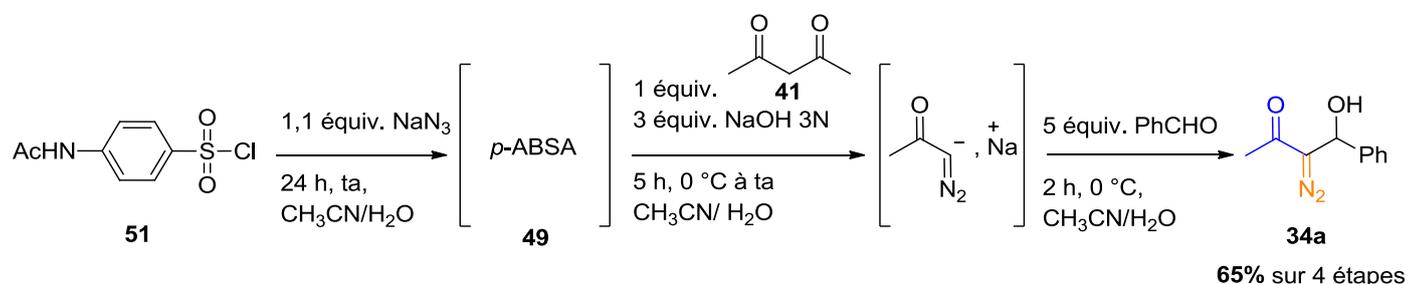


Schéma 47 : Synthèse « one-pot » de la 3-diazo-4-hydroxy-4-phénylbutan-2-one **34a**

⁴⁵ Soumission prévue dans le journal Synthesis, article de type Practical Synthetic Procedures.

III. Synthèse en flux continu de la diazoacétone **1**

1) Principe et apport de la chimie en flux continu en termes de sécurité

Les montages en flux continu sont constitués de pompes qui acheminent de faibles volumes de réactifs dilués dans des solvants *via* des tuyaux en polytétrafluoroéthylène (PTFE). Les réactifs sont pompés et mélangés entre eux *via* des pièces en métal en T ou X où se rejoignent les tuyaux. La réaction chimique a lieu après mélange à travers des boucles de tuyaux appelés réacteurs tubulaires. Les produits formés dans ces boucles sont récoltés à la fin du montage à la sortie des tuyaux.

La chimie en flux continu est un procédé de synthèse permettant entre autres de diminuer les risques associés à certaines réactions chimiques (toxicité, explosivité).⁴⁶ Les réacteurs tubulaires offrent une meilleure dissipation de la chaleur lors des réactions présentant des risques de décomposition thermique (rapport surface du tube vis-à-vis du volume interne plus élevé que lorsque la réaction est réalisée dans un ballon). Ces conditions permettent de synthétiser des produits potentiellement explosifs en plus large quantité en toute sécurité. La synthèse en flux continu permet également de générer *in-situ* des espèces dangereuses qui sont consommées au fur et à mesure qu'elles sont générées. Le flux continu permet donc de ne pas accumuler d'intermédiaires dangereux, augmentant la sûreté de la synthèse.

Les proportions des réactifs prélevés sont choisies au cours de la réaction en jouant sur la dilution des réactifs de départ et la vitesse de leur injection dans le montage. L'augmentation de la pression permet d'augmenter fortement la vitesse de réaction mais aussi l'homogénéité du milieu réactionnel. L'automatisation de la synthèse permet un excellent contrôle des paramètres de la réaction : le débit, le temps de résidence, le temps de mélange et les températures sont bien contrôlés. Le contrôle précis de tous ces paramètres permet d'augmenter le rendement et la reproductibilité de certaines réactions et la pureté des produits obtenus. L'ensemble de ces paramètres augmente la sécurité du manipulant.

⁴⁶ Jas, G.; Kirschning, A. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5708-5723.

2) Bibliographie – synthèse de composés diazocarbonylés en flux continu

Il a été montré que les synthèses en flux continu permettent notamment de synthétiser et de faire réagir des azotures, des sels de diazonium mais aussi des composés diazocarbonylés avec une sécurité accrue.⁴⁷

a) Synthèse en flux continu de composés diazodicarbonylés

Maguire et coll.⁴⁸ ont décrit récemment la synthèse en flux continu de composés diazodicarbonylés *via* transfert de diazo à partir du chlorure de tosylo (Schéma 48). L'azoture de tosylo est ainsi formé au cours de la réaction sans jamais être isolé. Un excès d'acétylacétonate est introduit en fin de réaction pour piéger des éventuelles traces d'azoture qui n'auraient pas réagi au cours de la réaction. A une échelle préparative (143 mmol de chlorure de tosylo), de très bons rendements en composés diazodicarbonylés ont été obtenus (68-89%, Schéma 48). Plus récemment, ils ont pu remplacer l'azoture de tosylo synthétisé *in-situ* par l'azoture de méthanesulfonyle, qui a été formé et utilisé de façon totalement sécurisée grâce à ce système de flux continu.⁴⁹

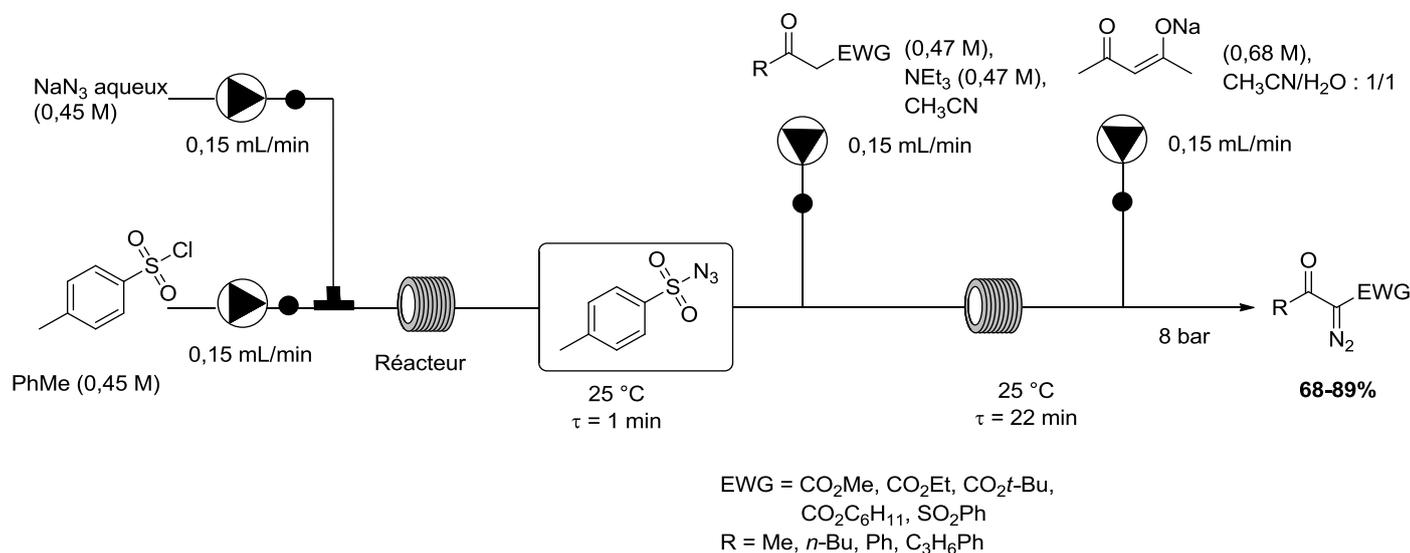


Schéma 48 : Synthèse de composés diazodicarbonylés en flux continu

⁴⁷ Hock, K. J.; Koenigs, R. M. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 10571-10583.

⁴⁸ Deadman, B. J.; O'Mahony, R. M.; Lynch, D.; Crowley, D. C.; Collins, S. G.; Maguire, A. R. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3423-3431.

⁴⁹ O'Mahony, R. M.; Lynch, D.; Hayes, H. L. D.; Ni Thuama E.; Donnellan, P.; Jones, R. C.; Glennon, B.; Collins, S. G.; Maguire, A. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6533-6539.

b) Synthèse en flux continu de diazoacétones

A notre connaissance, la synthèse en flux continu de diazoacétones n'a été décrite qu'une seule fois par l'équipe de Martin⁵⁰ en 2011. Cette synthèse met en jeu l'acylation du triméthylsilyldiazométhane avec désilylation du produit formé *via* une cartouche de fluorure d'ammonium supporté intégrée au montage (Schéma 49). La diazoacétone **1** n'a à ce jour jamais été synthétisée *via* ce procédé.

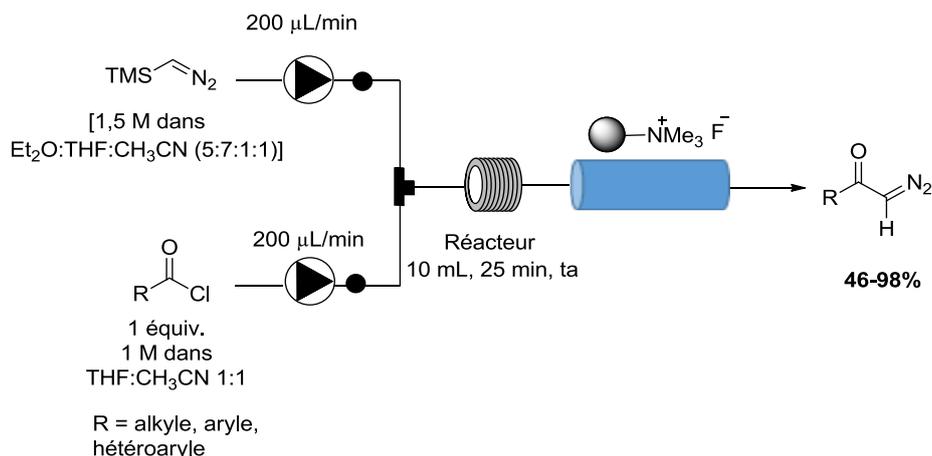


Schéma 49 : Synthèse de diazoacétones en flux continu

3) Nos travaux

La synthèse de la diazoacétone en flux continu a été mise au point lors d'un stage d'un mois effectué dans l'équipe de recherche du Professeur Andreas Kirschning à l'université de Hanovre en Allemagne.

L'idée était d'adapter les conditions développées pour la synthèse « one-pot » à la synthèse en flux. Nous avons tout d'abord essayé de transposer directement notre méthode à la synthèse de la diazoacétone **1** en flux continu (Schéma 50). Afin d'éviter tout problème de précipitation dans le montage, le milieu CH₃CN/H₂O parfaitement miscible a été choisi pour nos essais. Des pompes HPLC, des pousse-seringues, une pièce en T et une pièce en X ainsi que des tuyaux en PTFE ont été utilisés pour réaliser le montage en flux.

Ce dispositif permettait d'envisager la formation *in-situ* du *p*-ABSA **49** à partir d'une solution de NaN₃ aqueuse et d'une solution de chlorure de *N*-acétylsulfanilyle **51** dans

⁵⁰ Martin, L. J.; Marzinzik, A. L.; Ley, S. V.; Baxendale, I. R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 320-323.

l'acétonitrile. Une fois le *p*-ABSA **49** formé, la solution serait refroidie à 0 °C et l'acétylacétone **41** et la solution de soude seraient ajoutées.

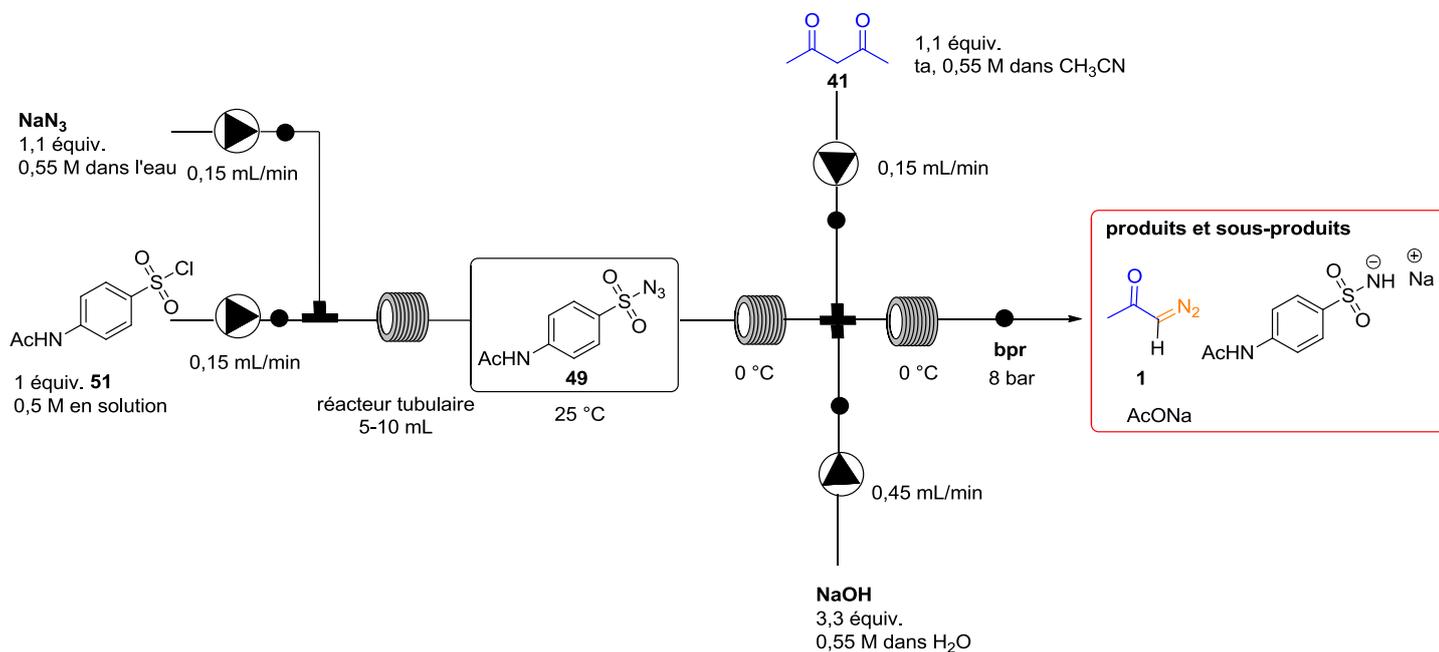


Schéma 50 : Schéma initial envisagé pour la synthèse de la diazoacétone **1** en flux continu

a) 1^{ère} partie : synthèse du *p*-ABSA **49** en flux continu

Après plusieurs tentatives, le chlorure de *N*-acétylsulfanyle **51**, précurseur du *p*-ABSA **49**, n'a malheureusement pas pu être solubilisé complètement dans l'acétonitrile. Une suspension solide est présente quelle que soit la concentration choisie.

La présence d'une suspension solide présente deux problèmes : (i) le risque de précipitation du chlorure dans le montage et (ii) le risque d'une erreur de calcul quant à la quantité de chlorure prélevée par la pompe lors de la détermination du rendement de la diazoacétone synthétisée en flux continu.

Des tests de solubilités du chlorure de *N*-acétylsulfanilyle **51** dans différents solvants ont alors été réalisés (Tableau 3).

Entrées	Solvants	Solubilité du chlorure de <i>N</i> -acétylsulfanilyle dans le solvant	Risques associés à la solubilisation du chlorure de <i>N</i> -acétylsulfanilyle dans le solvant
1	PEG 400	Non soluble	-
2	PEG 300	Non soluble	-
3	Toluène	Non soluble	-
4	Diéthyl éther	Non soluble	-
5	Ethanol	Partiellement soluble	-
6	Acétate d'éthyle	Partiellement soluble	-
7	Tétrahydrofurane	Partiellement soluble	-
8	Méthanol	Soluble	-
9	DMSO	Soluble	Formation de HN ₃ ⁵¹
10	DMF	Soluble	Formation de HN ₃

Tableau 3 : Compatibilité du chlorure de *N*-acétylsulfanilyle **51** avec différents solvants

D'après notre étude, le seul solvant envisageable pour former le *p*-ABSA **49** en flux continu à partir de son précurseur chloré est donc le méthanol. Avant de faire un essai en flux continu, la synthèse « one-pot » de la diazoacétone **1** dans le milieu homogène MeOH/H₂O, jamais envisagée jusque-là, a été testée. En fin de réaction, le pyrazole **62** a été formé majoritairement par rapport à la diazoacétone **1**.

Cette synthèse a alors été réalisée en flux en espérant pouvoir limiter la quantité de pyrazole **62** formé. Malheureusement, le pyrazole a précipité dans le montage. La synthèse en flux continu du *p*-ABSA **49** a été abandonnée à ce stade.

⁵¹ Boyle, R. E. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, *11*, 3880-3882.

b) 2^{ème} partie : synthèse de la diazoacétone **1** en flux continu à partir du *p*-ABSA **49**

Ne pouvant pas synthétiser le *p*-ABSA **49** en flux continu, cet azoture a été produit de façon quantitative en solution biphasique CH₃CN/H₂O, puis a été pompée dans le système pour pouvoir réaliser les deux étapes de transfert de la fonction diazo et déacétylation *via* le système de synthèse en flux continu (Schéma 51, Figure 3).

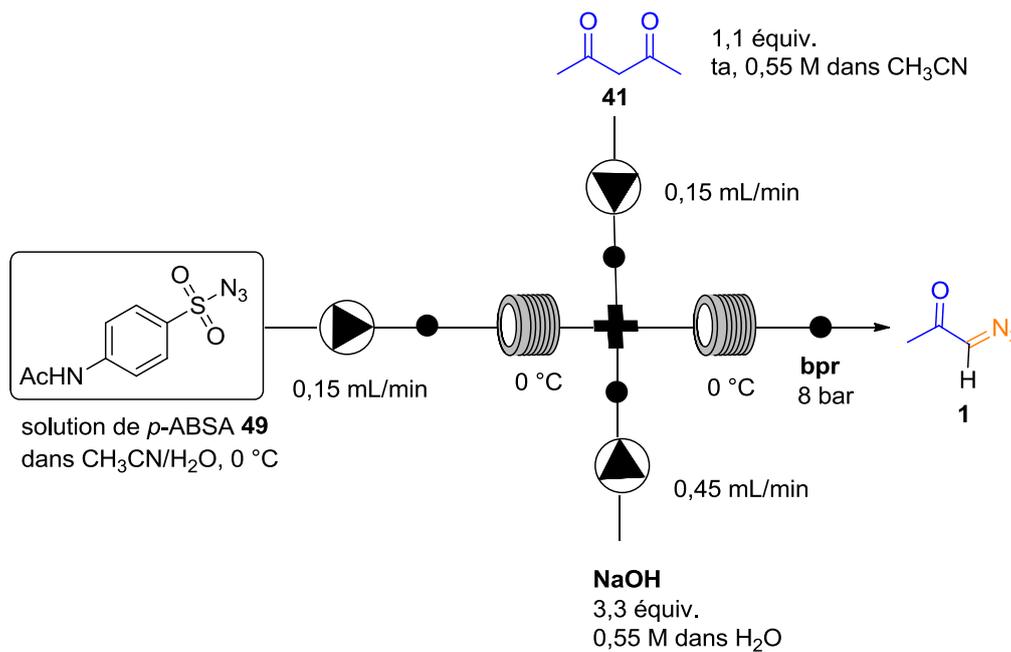


Schéma 51 : Schéma de synthèse de la diazoacétone **1** en flux continu à partir du *p*-ABSA

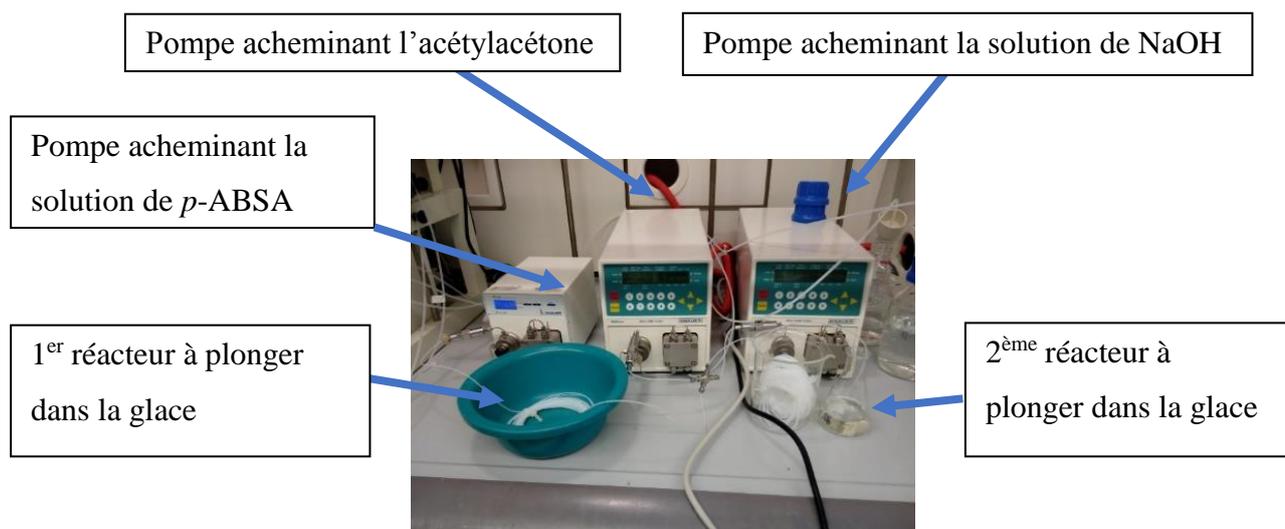


Figure 3 : 1^{er} montage en flux continu de la diazoacétone **1** avec 3 pompes HPLC

Les premiers essais nous ont permis d'obtenir des conversions molaires en diazoacétone supérieures à 85%, et une très faible proportion en pyrazole (< 1%). Cependant l'acétylacétone et la diazodione **42** ne sont pas entièrement consommées. Après ces premiers essais, la pompe prélevant le *p*-ABSA **49** a dû être remplacée par un pousse-seringue car le *p*-ABSA altérait les joints de la pompe (Figure 4).

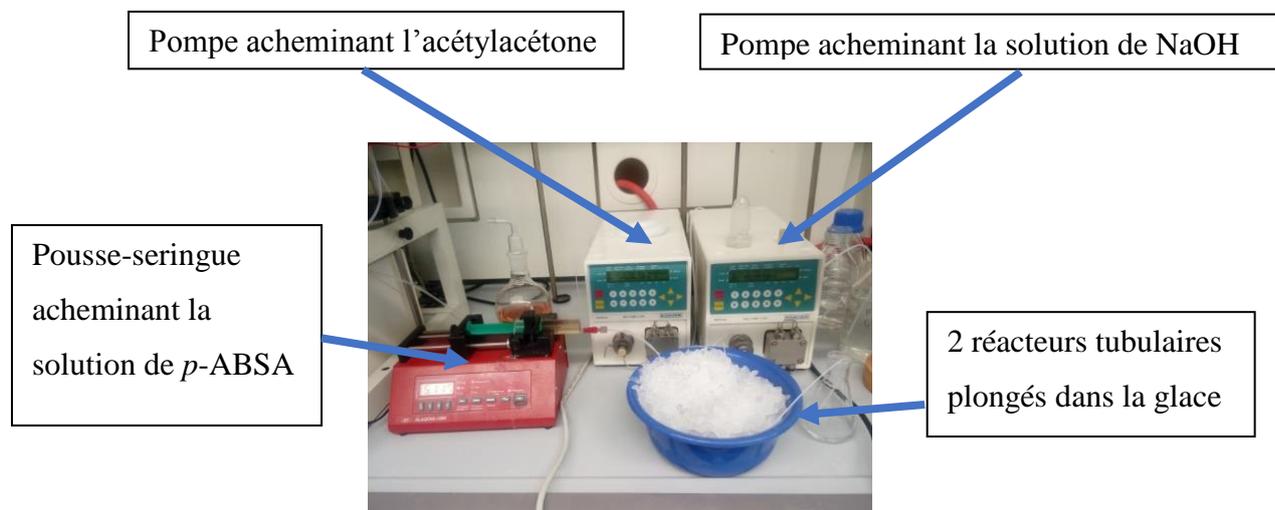


Figure 4 : Montage en flux continu de la diazoacétone **1** avec un pousse-seringue pour la solution de *p*-ABSA

c) Optimisation de la synthèse en flux continu de la diazoacétone **1**

Pour augmenter la conversion de l'acétylacétone et de la diazodione **42**, le 2^{ème} réacteur a été agrandi et le débit a été réduit pour augmenter le temps de résidence des espèces intermédiaires et améliorer la conversion en diazoacétone **1**. Les quantités d'acétylacétone et de soude ont été également légèrement augmentées.

En modifiant ces paramètres, la diazoacétone **1** a pu être synthétisée en flux continu en deux étapes à partir d'une solution de *p*-ABSA dans le mélange CH₃CN/H₂O avec des rendements compris entre 65% et 69%, rendements similaires à ceux obtenus en batch (Schéma 52). La proportion molaire de pyrazole formé au cours de cette synthèse est limitée à moins de 1%.

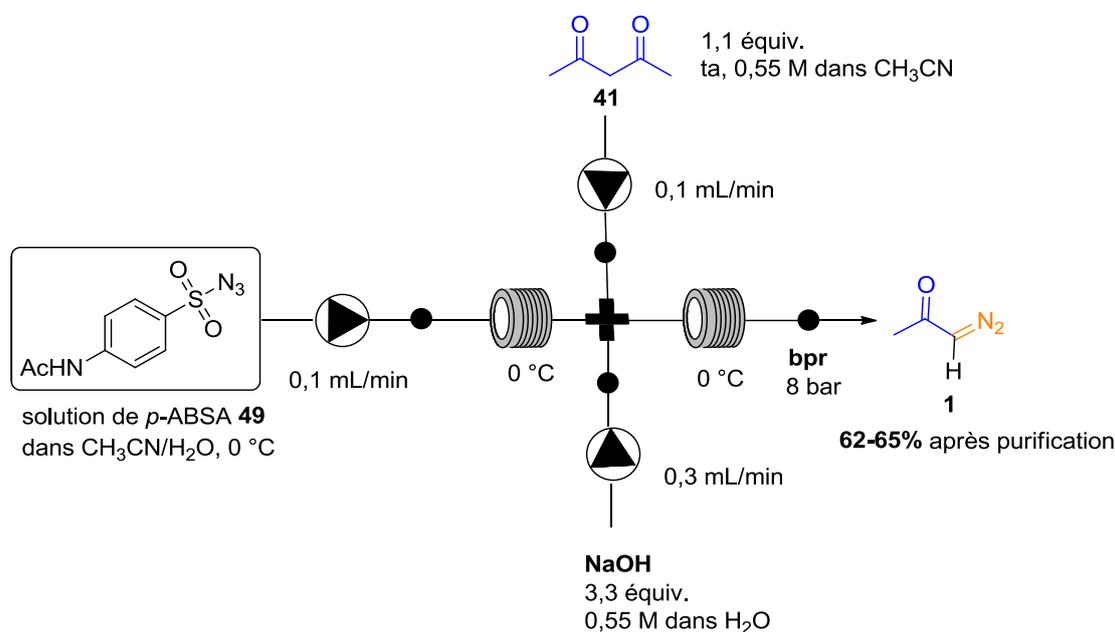


Schéma 52 : Synthèse en flux continu de la diazoacétone **1** dans l'acétonitrile

Bilan des résultats

La synthèse de la diazoacétone **1** a été optimisée de deux façons : (i) en mettant au point une synthèse « one-pot » pour ne plus manipuler directement d'azoture et diminuer le coût de la synthèse ; (ii) en réalisant la synthèse en flux continu de la diazoacétone **1**.

La stabilité du *p*-ABSA **49** comparée à celle d'autres azotures organiques et la facilité d'élimination du coproduit sulfonamide en font un réactif de choix pour synthétiser la diazodione **42**. Nous avons envisagé des procédures de synthèse au cours desquelles le *p*-ABSA serait généré *in-situ* à partir de son précurseur chloré de grande disponibilité.

Nous avons d'abord montré que la diazoacétone **1** peut être synthétisée en un seul pot avec plusieurs systèmes de solvants et des rendements globaux compris entre 50 et 70% sur 3 étapes. Le traitement mis en œuvre impose de ne pas dépasser une échelle de 30 mmol au-delà de laquelle une grande quantité de solvant est nécessaire, et une vigilance plus importante est également requise lors de la concentration du solvant.

La synthèse en flux continu s'est avérée idéale pour assurer un apport continu de diazoacétone **1** au laboratoire. L'azoture doit être préalablement préparé à partir de son précurseur chloré peu onéreux dans le système CH₃CN/H₂O. En réalisant plusieurs prélèvements consécutifs et en les réunissant après traitement, environ 13 mmol de diazoacétone peuvent être obtenus en une journée sans aucun danger pour le manipulant. Le rendement de cette synthèse est estimé à 62-65% sur 3 étapes à partir du chlorure de *N*-acétylsulfanilyle **51**.

B. Silylation de la diazoacétone : accès aux trialkylsilyldiazoacétones

I. Bibliographie – synthèses des α -trialkylsilyl- α -diazoacétones

Brückmann et al. ont décrit les synthèses de plusieurs α -trialkylsilyl- α -diazoacétones dans des conditions douces avec la base de Hünig et le trifluorométhanesulfonate de trialkylsilyle.²² Si la TIPS-diazoacétone est isolée avec un rendement de 76%, les rendements de la TES- et de la TBS-diazoacétone n'ont pas été rapportés par ces auteurs. La TBS-diazoacétone n'a pas été isolée avec une pureté satisfaisante et la TES-diazoacétone très sensible à la protodésilylation a été synthétisée mais n'a pas été purifiée. De cette étude, il ressort que plus le groupement C-silylé est encombré, moins l' α -trialkylsilyl- α -diazoacétone est sensible à la protodésilylation, et plus cette molécule est stable.

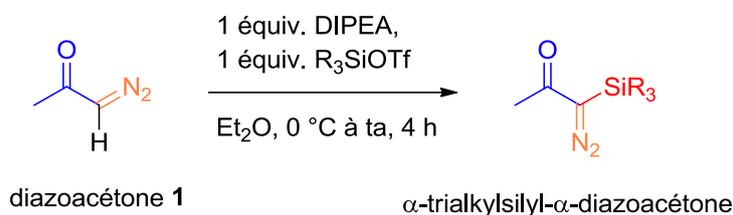


Schéma 53 : C-silylation de la diazoacétone **1** dans les conditions de Brückmann et al.²²

La TES-diazoacétone **35** a par la suite été synthétisée et isolée par chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 82% par l'équipe de Marsden.⁵²

II. Résultats de l'équipe

Lors de travaux antérieurs dans notre équipe, les conditions opératoires de la C-silylation décrites par l'équipe de Maas²² ont été optimisées (en diminuant la température et la durée de la réaction), permettant d'obtenir la TES-diazoacétone **35** avec des rendements de l'ordre de 74% à 94%.^{1,2} La TBS-diazoacétone **39**²⁰ puis la TIPS-diazoacétone **2**^{1,2,53} ont ensuite été synthétisées dans les mêmes conditions avec des rendements de 51% et 75% respectivement.

⁵² Marsden, S. P.; Ducept, P. C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2005**, *1*, 1-6.

⁵³ Abid, I.; Gavelle, S.; Chany, A.-C., Legros, F.; Gosselin, P.; Abid, S.; Dujardin, G.; Gaulon-Nourry, C. *C. R. Chimie*, **2017**, *20*, 595-600.

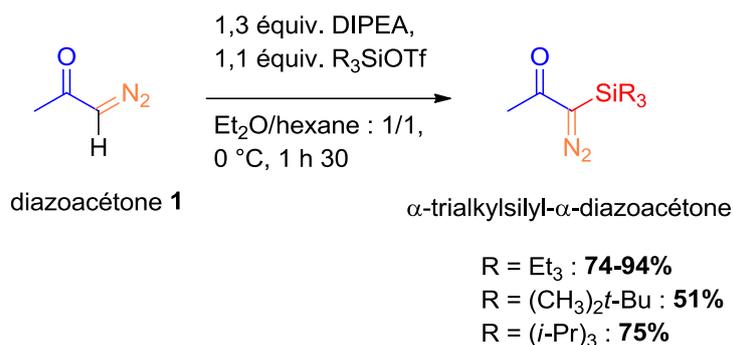


Schéma 54 : C-silylation de la diazoacétone **1** dans nos conditions optimisées^{1,2, 53}

Durant mes travaux, deux α-trialkylsilyl-α-diazoacétone ont été à nouveau synthétisées au laboratoire à partir de la diazoacétone **1** : la TBS-diazoacétone **39** et la TIPS-diazoacétone **2** (Schéma 55). En optimisant les conditions de purification, le rendement de la TBS-diazoacétone **39** a légèrement augmenté de 51% à 58%, tandis que le rendement de la TIPS-diazoacétone **2** a augmenté significativement de 75% à 90%.

Nous avons pu apprécier la stabilité relative de chaque α-trialkylsilyl-α-diazoacétone, plus ou moins sensible à la protodésilylation. La TES-diazoacétone **35**⁵⁴ doit être préparée juste avant son utilisation. Elle peut néanmoins être conservée à -10 °C plusieurs semaines mais devra être à nouveau purifiée avant sa réutilisation. La TBS-diazoacétone **39** peut être conservée environ 2 mois avant de commencer à se désilyler. La TIPS-diazoacétone **2** est l'α-trialkylsilyl-α-diazoacétone la plus stable que nous ayons synthétisée. Elle peut être conservée au moins 6 mois sans désilylation notable, et une simple purification suffit à éliminer les résidus silylés éventuellement formés. Ces observations sont en accord avec les résultats observés par l'équipe de Brückmann.²²

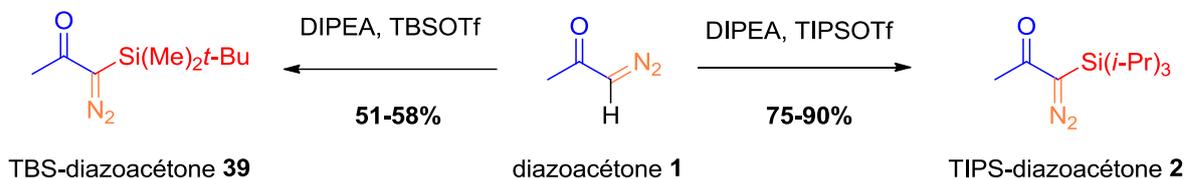


Schéma 55 : Rendements obtenus en TIPS- et TBS-diazoacétone au cours de ce travail

⁵⁴ TES-diazoacétone **35** synthétisée par Frédéric Legros, technicien CNRS, IMMM, Le Mans Université.

Chapitre 3 : Etude de l'aldolisation « methyl-side » de la TIPS-diazoacétone **2** – aspects synthétiques et étude mécanistique

Introduction

La TIPS-diazoacétone **2** a été rarement utilisée en synthèse. Les seuls exemples rapportés dans la littérature concernent uniquement la décomposition de sa fonction diazo par activation thermique ou photochimique, qui seront détaillées dans le chapitre 4. L'utilisation de la TIPS-diazoacétone en aldolisation « methyl-side », en préservant la fonction diazo et le groupement silylé, constitue une étude sans précédent qui fait l'objet de ce chapitre.

I. Mise au point des paramètres de l'aldolisation avec LDA

Pour aborder l'étude de l'aldolisation de la TIPS-diazoacétone **2** devant conduire aux diazoaldols C-TIPS **3**, les conditions optimisées d'aldolisation « methyl-side » de la TES-diazoacétone utilisant le LDA en tant que base¹ ont constitué notre point de départ et le benzaldéhyde a été choisi comme aldéhyde de référence.

En accord avec des résultats préliminaires⁵⁵ et conformément à l'objectif recherché, ces conditions appliquées à la TIPS-diazoacétone **2** conduisent bien au seul diazoaldol C-silylé **3a** (Schéma 56) mais avec une conversion incomplète.

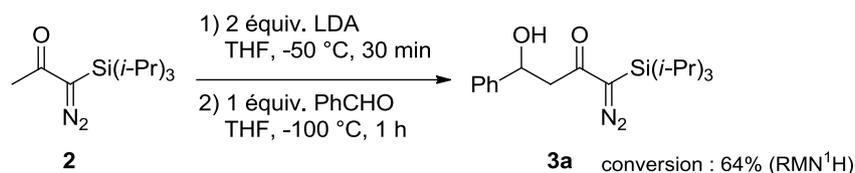


Schéma 56 : Aldolisation « methyl-side » sur la TIPS-diazoacétone : résultats préliminaires

Trois paramètres pouvant influencer sur la formation du diazoaldol **3a** ont été ensuite étudiés : les températures de réaction, les durées de réaction, et la quantité de base introduite (Schéma 57).

⁵⁵ Bohdan Biletski, Master II, Le Mans Université, 2015.

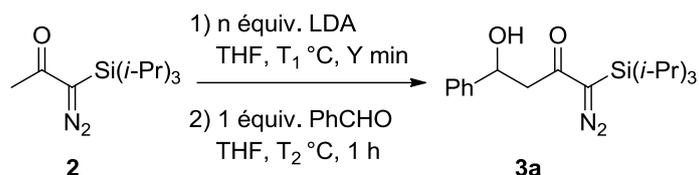


Schéma 57 : Aldolisation « methyl-side » sur la TIPS-diazoacétone : cadre de l'optimisation

Les résultats antérieurs obtenus en série TES¹ (Annexe 1) et TBS²⁰ (Annexe 3) serviront de référence pour notre étude (conditions et rendements).

1) Influence des températures de la réaction

L'influence des températures de formation de l'énolate de lithium et d'ajout de l'aldéhyde a été étudiée en reprenant au départ les conditions optimales mises au point en série TES-diazoacétone **35**¹ (Schéma 58 ; Tableau 4). Ainsi, à l'issue des travaux sur la TES-diazoacétone **35**, la température de formation de l'énolate de lithium optimale était de -50 °C. Concernant la TIPS-diazoacétone **2**, le fait d'augmenter la température de formation de l'énolate de -50 °C à -25 °C a permis d'augmenter la conversion de façon significative (Schéma 58 ; Tableau 4, entrées 1 et 2). La température d'addition de l'électrophile la plus basse possible était recommandée pour l'aldolisation « methyl-side » en série TES-diazoacétone **35**. Elle a pu être augmentée de -100 °C à -78 °C en série TIPS-diazoacétone **2** sans effet significatif sur le rendement (Tableau 4, entrées 2 et 3). Cette température est avantageuse d'un point de vue pratique car elle est atteinte plus rapidement et peut être maintenue plus facilement pendant 1 h. De plus, en se plaçant à cette température, tout risque de gel du milieu réactionnel est évité ($T_{\text{fusion}}^{\circ}$ THF = -108 °C). La réaction a également été étudiée en maintenant la même température pour l'ensemble de la réaction. Lorsqu'elle est effectuée à -25 °C en présence de 2,2 équivalents de LDA (Tableau 4, entrée 4), une conversion de 70% est obtenue. Ce résultat reste inférieur aux conversions observées aux entrées 2 et 3 (Tableau 4).

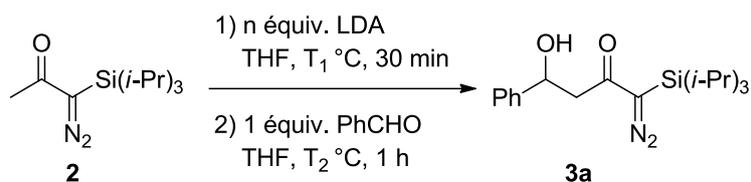


Schéma 58 : Influence de la température

Entrée	Quantité de base (n équiv.)	T ₁ °C formation de l'énolate	T ₂ °C d'addition de l'électrophile	Conversion ^a / Rdt isolé
1	2	-50 °C	-100 °C	64% / -
2	2	-25 °C	-100 °C	95% / 85%
3	2	-25 °C	-78 °C	94% / 83%
4	2,2	-25 °C	-25 °C	70% / -

^a Conversion déterminée par RMN ¹H : conversion calculée entre le signal du CH₃ de la TIPS-diazoacétone et le signal CH₂ du diazoaldol formé.

Tableau 4 : Influence de la température

Dans les conditions de Barbier, à -78 °C avec 2 équivalents de base la réaction n'est pas complète puisque seulement 45% de conversion sont observés, conduisant au diazoaldol **3a** avec un faible rendement isolé de 23% (Schéma 59). Le bis-aldol **64a** a par ailleurs pu être identifié sur le spectre RMN ¹H du produit brut à l'état de traces.

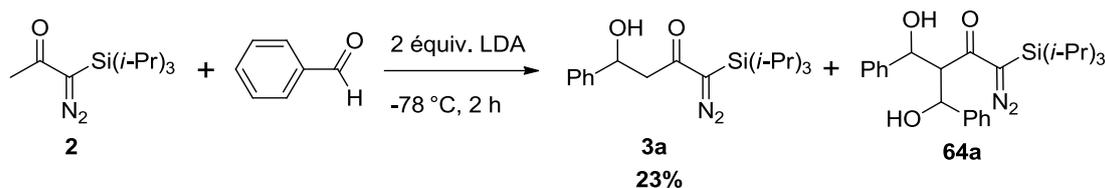


Schéma 59 : Aldolisation de type Barbier

Le contrôle de la température au moment de l'ajout de l'aldéhyde est primordial pour la synthèse des diazoaldols. Lors de l'addition de l'aldéhyde en solution dans le THF, la température doit être strictement maintenue entre -80 et -78 °C. Cette température est contrôlée au cœur de la réaction grâce à un thermomètre interne au montage. Il a été mis en évidence que si la température du milieu réactionnel fluctuait fortement (de -70 °C à -100 °C) pendant l'addition et/ou pendant l'heure d'agitation, la conversion chutait de manière significative

($\leq 70\%$). Cette baisse de conversion est associée à l'apparition, sur le spectre du produit brut, des signaux caractéristiques du bis-aldol **64a**.

Les entrées 2 et 3 (Tableau 4) présentent les températures les plus favorables pour la synthèse du diazoaldol **3a**. Etant donné le faible écart de rendement entre ces deux entrées (2%), la température de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ est choisie pour la suite de l'étude pour des raisons de praticité.

2) Etude de la durée de la réaction

La durée de réaction totale pour l'aldolisation de la TES-diazoacétone **35** était de 1 h 30 : 30 minutes pour former l'énolate de lithium et une heure après addition de l'aldéhyde. En doublant le temps de formation de l'énolate de lithium de la TIPS-diazoacétone **2**, le rendement augmente de manière peu significative (Schéma 60, Tableau 5).

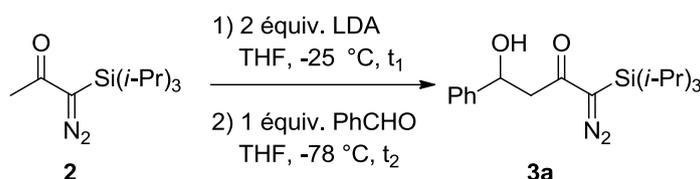


Schéma 60 : Influence du temps de réaction

Entrée	Quantité de base (n équiv.)	Durée de réaction pour la formation de l'énolate (t_1 min)	Durée de réaction après ajout de l'électrophile (t_2 min)	Rendement isolé
1	2	30	60	83%
2	2	60	60	85%

Tableau 5 : Influence du temps de réaction

Ainsi les meilleures conditions de température et temps de contact ont été fixées : $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant une heure pour la formation de l'énolate puis $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pour l'ajout de l'électrophile et maintien à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant une heure.

3) Quantité de base utilisée

Lors des travaux sur l'aldolisation « methyl-side » de la TES-diazoacétone **35**, il avait été mis en évidence la nécessité de deux équivalents de LDA pour synthétiser de façon reproductible les diazoaldols désilylés **36b** et **36h** (Schéma 61, Tableau 6). Les résultats obtenus avec moins de 2 équivalents de LDA présentent un manque de cohérence (Tableau 3, entrées 1, 3).

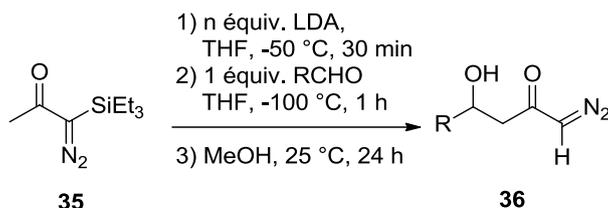


Schéma 61 : Aldolisation « methyl-side » de la TES-diazoacétone **35** avec n équivalent de LDA

Entrée	Quantité de base (n équiv.)	R	Produit formé	Rendement isolé
1	1		36b	45%
2	2		36b	68%
3	1,2		36h	-
4	2		36h	76%

Tableau 6 : Aldolisation « methyl-side » de la TES-diazoacétone **35** avec n équivalent de LDA

Tous les essais d'aldolisation de la TIPS-diazoacétone **2** menés en faisant varier la quantité de base LDA (Schéma 62) sont présentés dans le tableau 7. Plusieurs essais ont été réalisés en utilisant des conditions identiques afin d'évaluer la reproductibilité de la réaction.

Dans nos premiers essais, indiqués sur fond gris dans le tableau 7, avec un équivalent de base aucune conversion n'avait été observée (entrées 1 et 3). En augmentant la quantité de base, nous avons observé une augmentation de la conversion et du rendement isolé pour atteindre un palier au-delà de deux équivalents (entrées grisées 5, 6, 7, 10, 12, 13, 17, 18). Ainsi avec une quantité de LDA comprise entre 2 et 2,5 équivalents, un rendement satisfaisant en diazoaldol isolé **3a** est obtenu (77-85%).

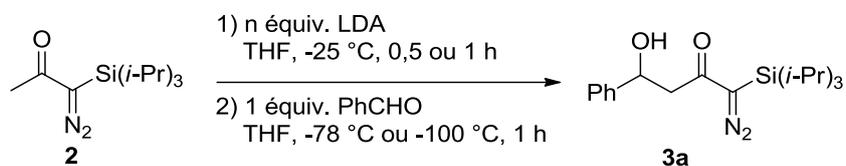


Schéma 62 : Influence du nombre d'équivalents de LDA en série TIPS-diazoacétone **2**

Entrée	2 (mmol)	Quantité de LDA (n équiv)	Temps de formation de l'anion (min)	Température d'addition de l'électrophile (°C)	Taux de conversion de 2 (%) (/ RMN ¹ H produit brut)	Rdt isolé aldol 3a (%)	
1	1	0,95	60	-78	0	0	
2	1	0,95	60	-78	77	66	
3	0,4	1	60	-78	0	0	
4	1	1	60	-78	85	73	
5	0,4	1,1	30	-100	20	non isolé	
6	0,4	1,18	60	-78	2	non isolé	
7	0,4	1,25	60	-78	19	non isolé	
8	0,6-1	1,25	60	-78	0-80	0-66	3 essais
9	0,6	1,5	60	-78	92	77	
10	0,4	1,75	30	-100	98	73	
11	0,4	1,75	30	-100	98	71	
12	0,4	2	30	-100	94-95	83-85	2 essais
13	0,4	2	60	-78	97	85	
14	0,4-1	2	60	-78	83-95	71-86	7 essais
15	0,6-1.3	2	60	-78	64-80	non isolé	5 essais
16	5	2	60	-78	62	52	
17	0,4	2,2	60	-78	94	84	
18	0,4	2,5	60	-78	92	77	

Entrées grises : résultats de l'étude initiale de l'influence de la quantité de LDA sur l'aldolisation.

Entrées blanches : essais de reproductibilité de certaines conditions de l'étude initiale.

Entrée verte : résultats de l'étude de reproductibilité des conditions optimisées avec 2 équivalents de LDA

Entrées rouges : résultats affectés par des variations de la température du milieu réactionnel après ajout de l'aldéhyde.

Tableau 7 : Evolution du rendement en diazoaldol **3a** en fonction de la quantité de base introduite à différentes échelles et mise en évidence de conditions non reproductibles.

Toutefois, quand nous avons voulu étudier de façon plus approfondie l'influence de la quantité de LDA sur le taux de conversion et sur le rendement en diazoaldol **3a** isolé, les résultats des 31 essais que nous avons réalisés avec des nombres d'équivalent de base compris entre 0,95 et 2,5 équivalent ne nous ont pas permis de retrouver cette cohérence. Nous avons constaté de façon très surprenante un certain manque de reproductibilité de ces essais, malgré toutes les précautions prises au niveau expérimental. En effet, si sur la prise en compte de la majorité de ces essais, une corrélation existe bien entre le rendement isolé en diazoaldol **3a** et la quantité sur-stœchiométrique de LDA introduite, une minorité de résultats est en totale incohérence avec ceux-ci. Ainsi, des conversions élevées ont été obtenues une fois avec 0,95 et 1,0 équivalent de base (entrées 2 et 4), et des conversions supérieures à 80% ont été obtenues avec seulement 1,25 et 1,5 équivalent de base (entrées 8 et 9). Une différence de conversion très importante est notamment constatée sur les 4 essais réalisés avec 1,25 équivalent de base.

Néanmoins, il ressort de cette étude que les conditions les meilleures et les plus reproductibles pour la réaction d'aldolisation entre la TIPS-diazoacétone **2** et le benzaldéhyde correspondent à l'addition de 2 équivalents de LDA. Des rendements compris entre 71% et 86% ont été obtenus sur les 8 essais réalisés dans les mêmes conditions (entrée grise 13 et entrée verte 14).

Les réactions au cours desquelles la température est mal contrôlée après ajout de l'aldéhyde présentent une conversion plus faible en diazoaldol **3a** ($\leq 80\%$), notamment liée à la formation du bis-aldol **64a** identifié sur le spectre RMN ^1H du produit brut à l'état de traces (Schéma 59, Tableau 7, entrées 15 et 16 sur fond rouge).

Il faut également noter que cinq essais conduisant, avec 2 équivalents de base, à des conversions inférieures à 60% voir une absence de conversion, ont été écartés. Sur ces essais, la qualité du THF utilisé a été mise en cause.

Lors de la purification de ces diazoaldols **3a**, une faible quantité de diazoaldol désilylé **36a** est récupéré après chromatographie (~5%), malgré l'utilisation d'un gel de silice neutralisé. Ce diazoaldol désilylé n'étant pas visible dans le spectre RMN ^1H du produit brut, nous en déduisons qu'une petite partie du diazoaldol **3a** se dégrade au cours de la purification.

L'aldolisation entre la TIPS-diazoacétone **2** et le benzaldéhyde a été effectuée sur plus grande échelle, jusqu'à plus de 5 mmol (entrée 16). A cette échelle, la réaction a été réalisée avec les mêmes précautions mais sans contrôle interne de la température. Dans ce cas, en plus

du produit d'aldolisation **3a** isolé avec un rendement de 52%, le produit de bis-aldolisation **64a** est obtenu de manière diastéréosélective (Schéma 63). Une analyse de diffraction des rayons X sur un monocristal du composé **64a** a permis de confirmer sa structure (Figure 5).⁵⁶

Ces deux produits sont aisément séparés par chromatographie. La formation du composé **64a** peut s'expliquer par l'exothermicité de la réaction associée à un contrôle imparfait de la température lors de l'ajout de l'électrophile à cette échelle préparative.

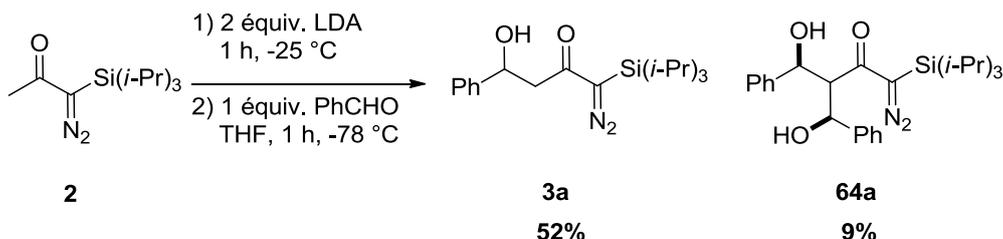


Schéma 63 : Aldolisation « methyl-side » sur 5 mmol sans contrôle interne de la température

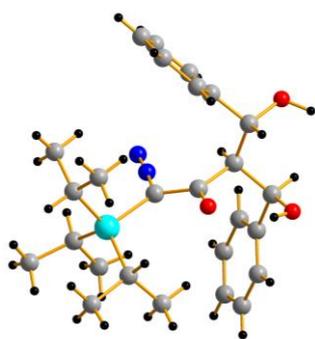


Figure 5 : Structure du bis-aldol **64a**

En conclusion de cette étude, les conditions à la fois les meilleures et les plus reproductibles pour effectuer cette aldolisation correspondent à l'emploi de 2 équivalents de LDA à -25 °C pendant 1 h pour former l'énolate de lithium, puis l'ajout d'un équivalent d'aldéhyde à -78 °C et 1 h d'agitation à -78 °C (Schéma 64). Toutefois, ces conditions ont montré des limites en termes de reproductibilité, limites que nous avons prises en compte dans les hypothèses mécanistiques que nous avons posées (*vide infra*).

⁵⁶ Analyses DRX réalisées par les Dr. Annie Ribaud et Jérôme Lhoste, IMMM, Le Mans Université.

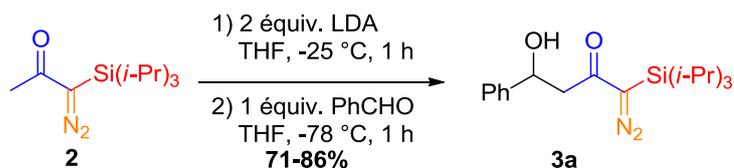


Schéma 64 : Aldolisation de la TIPS-diazoacétone **2** avec le benzaldéhyde : conditions optimisées avec LDA

4) Ajout d'un agent coordinant à la réaction

Le LDA se présente sous forme de dimère dans le THF.^{57a,b} Des agents coordinants pouvant modifier l'état d'agrégation des espèces lithiées (amidure, énolate), ont été ajoutés au milieu pour étudier leur influence sur le cours de la réaction avec un équivalent de base.

a) Ajout de bromure de lithium

L'ajout de bromure de lithium (LiBr) aux réactions d'aldolisation permet de changer l'état d'agrégation de la base, et ainsi d'augmenter sa réactivité, mais également de modifier l'état d'agrégation de l'énolate formé.^{57c} LiBr a été ajouté soit à l'étape de formation de l'anion (à -25 °C), soit en mélange avec l'électrophile (à -78 °C), dans nos conditions optimisées, en utilisant un équivalent de LDA. Toutefois, ces deux essais se sont avérés infructueux (Schéma 65).

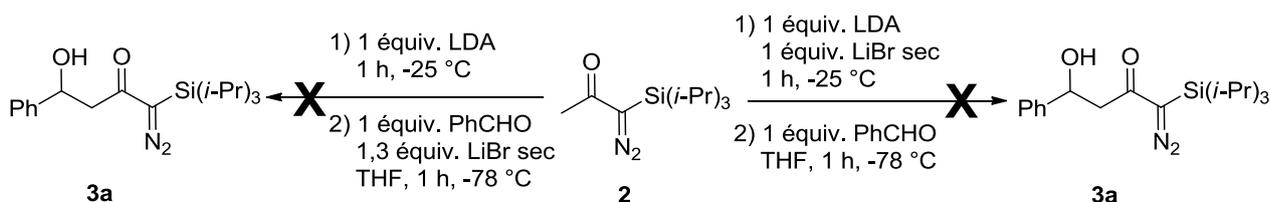


Schéma 65 : Aldolisation « methyl-side » de la TIPS-diazoacétone **2**, dans nos conditions avec ajout de LiBr

LiBr n'a pas d'effet positif sur le cours de la réaction d'aldolisation de la TIPS-diazoacétone **2** en présence d'un équivalent strict de LDA.

⁵⁷ (a) Ma, Y.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14818-14825. (b) Collum, D. B.; McNeil, A. J.; Ramirez, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3002-3017. (c) Polt, R.; Seebach, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2622-2632.

b) Ajout d'hexaméthylphosphoramide

L'agent coordinant HMPA (hexaméthylphosphoramide) a ensuite été ajouté à la base, avant d'ajouter la TIPS-diazoacétone. Le rôle de HMPA est de mieux solvater le cation lithium dans le THF, modifiant ainsi la nature des agrégats de LDA et la complexation avec le lithium dans l'état de transition menant à l'énolate, ce qui peut conduire à une augmentation de la réactivité du système. Trois essais ont été réalisés en utilisant 1 équivalent de base LDA pour former l'énolate.

Deux essais ont été conduits en ajoutant 1 équivalent de HMPA. Des conversions non concordantes de 0% et 31% ont été observées. Lors de l'ajout de 2 équivalents de HMPA à la base, aucune réactivité n'a été observée.

En considérant ces résultats, il n'est pas possible de conclure sur une influence positive de l'ajout de HMPA sur la réactivité de notre système.

Il nous est apparu intéressant à ce stade d'étudier : (i) l'influence du cation associé à la base en remplaçant Li^+ par le cation plus mou, plus dissociant, K^+ ; (ii) l'influence de la nature de l'amidure (basicité, encombrement, nucléophilie).

Ces investigations pourraient nous aider à clarifier le mécanisme de la réaction, mais aussi à déterminer si une autre base pourrait donner des résultats supérieurs à ceux observés avec LDA. Les bases KHMDS, LiHMDS, LiTMP ont été sélectionnées pour poursuivre l'étude de l'aldolisation.

II. Réaction d'aldolisation sur la TIPS-diazoacétone **2** avec d'autres amidures

1) Réaction d'aldolisation sur la TIPS-diazoacétone **2** utilisant KHMDS

a) Aldolisations précédemment réalisées avec KHMDS

Le bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (KHMDS) est une base plus faible que le LDA. La charge négative de l'anion KHMDS est stabilisée par délocalisation vers les orbitales d vacantes des 2 atomes de silicium entraînant une plus faible basicité que le LDA (pK_a KHMDS ~ 26 dans le THF ; pK_a LDA ~ 36 dans le THF).

L'équipe de Taber¹² est la seule à notre connaissance à avoir décrit l'aldolisation « methyl-side » sur un composé de type α -alkyl- α -diazoacétone (Schéma 11). Dans ce travail publié,¹² seule la base KHMDS est utilisée sur ce type de substrat sans que ce choix ne soit discuté et étayé par des données comparatives avec d'autres bases fortes non nucléophiles classiques. Une quantité stœchiométrique de base est suffisante mais l'aldéhyde est systématiquement introduit en solution avec une quantité stœchiométrique d'un agent coordinant, soit LiBr (Schéma 11, conditions (a)), soit TESCl (Schéma 11, conditions (b)), permettant d'activer l'aldéhyde. Dans le cas de TESCl, l'équilibre est efficacement déplacé par la formation de l'éther silylé.

La mise au point des conditions utilisant TESCl est justifiée par les auteurs par le manque de reproductibilité observé dans les conditions (a). Les auteurs mentionnent par ailleurs que la réaction conduite dans les conditions (b) ne fonctionne pas bien lorsque la réaction est conduite dans le THF au lieu du toluène.

Au début du projet global,¹ ces conditions avaient été appliquées à la TES-diazoacétone **35**. Le diazoaldol *O*-silylé **65** avait alors été obtenu avec un faible rendement de 32% (Schéma 66).

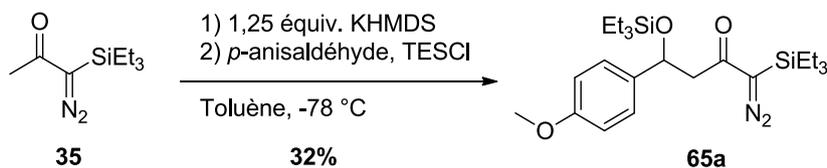


Schéma 66 : Aldolisation « methyl-side » de la TES-diazoacétone **35** dans les conditions de Taber

C'est ce faible rendement qui avait conduit à l'étude d'autres bases pour augmenter le rendement de l'aldolisation. Ainsi, le remplacement de la base KHMDS par LDA avait permis d'augmenter les rendements de façon significative en diazoaldol désilylé **36b** (Schéma 61, Tableau 6, entrées 1 et 2).

Pour les besoins de l'étude mécanistique de l'aldolisation, les conditions de Taber^{12a,b} utilisant KHMDS ont été revisitées avec la TIPS-diazoacétone **2**.

b) Aldolisation de la TIPS-diazoacétone **2** dans les conditions décrites par Taber

i. Ajout de LiBr à la réaction

Les premiers essais ont été réalisés en introduisant du bromure de lithium avec l'aldéhyde (Schéma 67). Des résultats assez reproductibles ont été obtenus (sur 3 essais) en utilisant LiBr pour activer l'aldéhyde et en utilisant KHMDS comme base. Les rendements compris entre 58 et 79% sont néanmoins inférieurs aux meilleurs résultats obtenus avec 2 équivalents de LDA. Si LiBr est additionné après la formation de l'anion et avant l'ajout de l'électrophile, des résultats similaires sont obtenus.

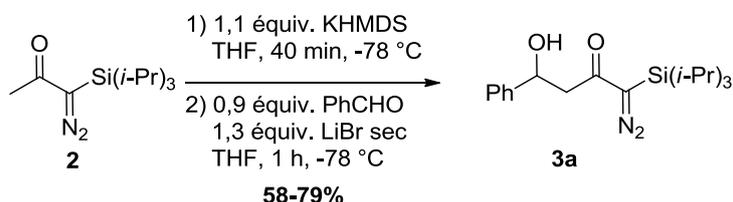


Schéma 67 : Aldolisation « methyl-side » de la TIPS-diazoacétone **2** avec KHMDS et utilisant LiBr pour activer l'aldéhyde

Sans l'ajout de LiBr, un faible rendement de 35% est isolé en diazoaldol **3a** avec 1 équivalent de KHMDS. Le sous-produit de double addition **64a** est également formé dans un rapport diazoaldol **3a/64a** : 3/1 (Schéma 68).

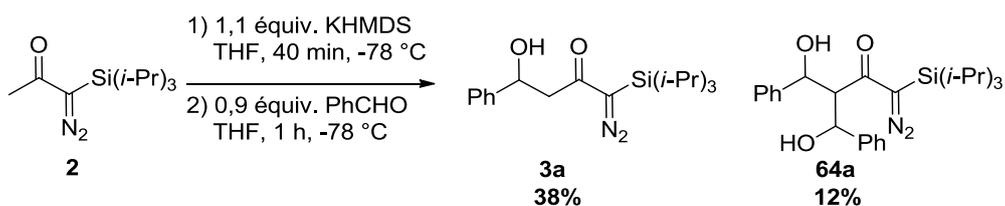


Schéma 68 : Aldolisation « methyl-side » de la TIPS-diazoacétone **2** avec KHMDS sans LiBr

ii. KHMDS dans les conditions optimisées avec LDA

Dans nos conditions de formation de l'énolate (1 h à -25 °C, puis 1 équivalent de benzaldéhyde, 1 h à -78 °C), 1 équivalent de KHMDS sans LiBr favorise la formation du produit de double addition **64a**. La conversion de la TIPS-diazoacétone **2** en bis-aldol **64a** n'est pas totale et le diazoaldol **3a** a été observé en faible quantité dans le produit brut (Schéma 69).

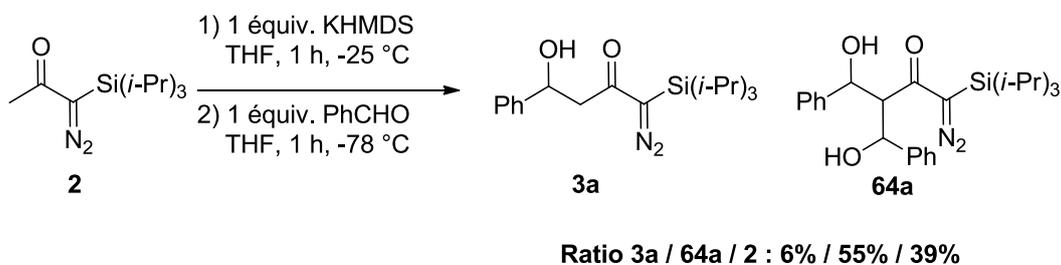


Schéma 69 : Aldolisation « methyl-side » de la TIPS-diazoacétone **2** avec KHMDS dans nos conditions optimisées

L'introduction simultanée du couple LiBr-aldéhyde est donc primordiale pour obtenir le diazoaldol **3a** sélectivement, en inhibant la formation du produit de double aldolisation **64a**.

iii. Ajout de TESCI à la réaction

Pour pallier les problèmes de reproductibilité rencontrés avec le système KHMDS/LiBr, l'équipe de Taber avait remplacé le bromure de lithium par le chlorure de triéthylsilyle (TESCI, Schéma 11, (b)).

Sur notre substrat, en présence de TESCI et de KHMDS, dans les conditions décrites par Taber, plusieurs diazoaldols sont isolés (Schéma 70, Tableau 8, entrées 1 et 2).

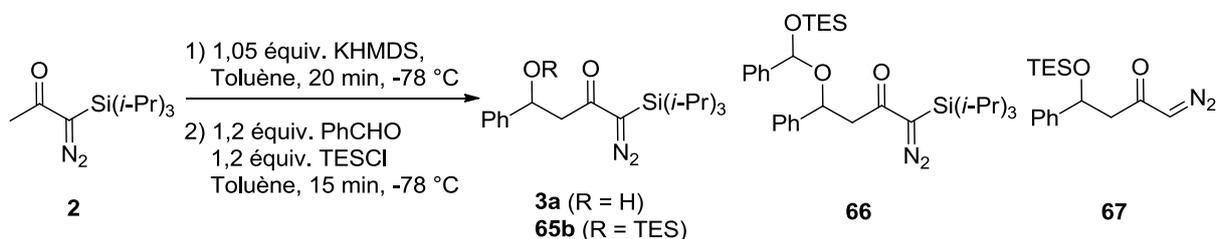


Schéma 70 : Aldolisation « methyl-side » de la TIPS-diazoacétone **2** avec KHMDS et utilisant TESCI pour activer l'aldéhyde

Entrée	Ordre d'ajout	Ratio ^a 3a / 65b / 66 / 67	Rendement global (%)
1	TIPS-diazoacétone puis KHMDS	1 / 1,7 / 1 / 0	80
2	KHMDS puis TIPS-diazoacétone	1 / 0,7 / 0,6 / 0,2	54

^a **Ratio** : basé sur les masses des produits isolés après purification

Tableau 8 : Aldolisation « methyl-side » de la TIPS-diazoacétone **2** avec KHMDS et TESCI

Malgré un rendement global correct, la formation des différents diazoaldols n'étant pas contrôlée, ces conditions ne sont pas adaptées à notre système pour la suite de l'étude.

Au bilan, la réaction d'aldolisation a été réalisée avec succès avec 1,1 équivalent de KHMDS, lorsque 1,3 équivalent de LiBr sont ajoutés en mélange avec l'aldéhyde dans les conditions de Taber des résultats assez reproductibles ont été obtenus. Ces rendements sont tout de même plus faibles (58-79%) que ceux obtenus avec 2 équivalents de LDA (71-86%). Si l'on remplace LiBr par TESCI, un mélange d'aldols difficilement exploitable est obtenu.

2) Réaction d'aldolisation sur la TIPS-diazoacétone **2** utilisant LiHMDS

KHMDS a ensuite été remplacé par LiHMDS afin de comparer l'effet du contre-ion métallique. La comparaison des résultats obtenus avec LiHMDS et LDA permettra par ailleurs d'étudier l'influence de la force de la base et de sa nucléophilie en conservant le même contre-ion métallique.

a) Aldolisation dans les conditions optimisées par notre équipe

La base LiHMDS a été étudiée dans les conditions optimisées d'aldolisation avec LDA (-25 °C pour la formation de l'anion, -78 °C pour l'ajout de l'électrophile). Plusieurs essais ont montré que le diazoaldol se formait avec 1 équivalent de LiHMDS (Schéma 71, Tableau 9). Pour autant, les résultats ne sont pas reproductibles, les rendements obtenus étant compris entre 37 et 81% sur 4 essais. L'ajout de LiBr, en même temps que l'électrophile n'a pas d'influence sur les rendements. Lorsque la quantité de base est doublée, le rendement augmente indéniablement avec des résultats reproductibles compris entre 76 et 83%, comparables avec les rendements obtenus avec 2 équivalents de LDA (Schéma 71).

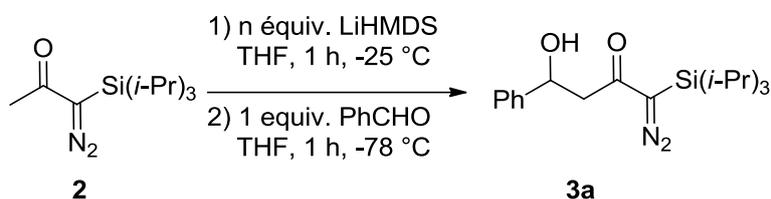


Schéma 71 : Aldolisation « methyl-side » de la TIPS-diazoacétone **2** avec LiHMDS dans nos conditions optimisées

Entrée	Quantité de base (n équiv.)	Rendements isolés (%)	Nombre d'essais
1	1	37-81	4 essais
2	2	76-83	3 essais

Tableau 9 : Aldolisation « methyl-side » de la TIPS-diazoacétone **2** avec LiHMDS dans nos conditions optimisées

b) Aldolisation dans les conditions décrites par Taber en remplaçant KHMDS par LiHMDS

Dans les conditions de Taber (40 minutes à -78 °C pour la formation de l'anion puis 1 h à -78 °C après l'ajout de l'électrophile), sans LiBr, des résultats non reproductibles ont été observés avec 1,1 équivalent de LiHMDS (Schéma 72, Tableau 10, entrée 1).

En présence de LiBr, une conversion moyenne de 42% est obtenue, alors que de bons rendements de 58 à 79% étaient obtenus dans les mêmes conditions avec KHMDS. Une

augmentation significative de la conversion (75%) est néanmoins observée lorsque 2 équivalents de LiHMDS sont utilisés (Tableau 10, entrée 3).

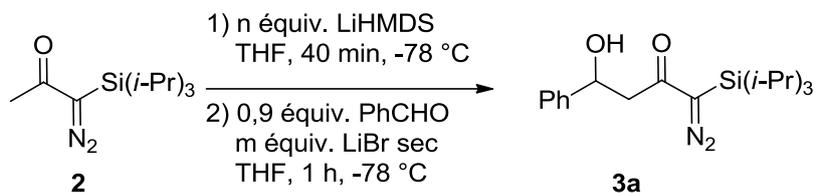


Schéma 72 : Aldolisation « methyl-side » de la TIPS-diazoacétone **2** avec LiHMDS dans les conditions décrites par Taber

Entrée	Quantité de base (n équiv.)	Quantité de LiBr (m équiv.)	Conversions ^a	Nombre d'essais
1	1,1	0	0-27%	2 essais
2	1	1,3	42%	1 essai
3	2	1,3	75%	1 essai

^a Conversion déterminée par RMN ¹H

Tableau 10 : Aldolisation « methyl-side » de la TIPS-diazoacétone **2** avec LiHMDS dans les conditions décrites par Taber

D'après les résultats obtenus avec les 3 bases précédentes, les meilleurs résultats pour la synthèse du diazoaldol **3** sont obtenus avec 2 équivalents de LDA de la manière la plus reproductible.

III. Etude mécanistique

1) Deutération de l'anion formé au cours de la réaction

Un équivalent de base LDA devrait théoriquement être suffisant pour former l'énolate de lithium. Or, d'après nos résultats, il s'avère que 2 équivalents de LDA sont nécessaires pour obtenir des rendements reproductibles en diazoaldol **3**. Nous avons voulu comparer la déprotonation en α du carbonyle en présence de 1 ou 2 équivalents de LDA par des essais de deutération. Pour cela, après traitement de la TIPS-diazoacétone **2** avec 1 ou 2 équivalents de LDA, une hydrolyse par une solution de ND_4Cl dans D_2O a été réalisée (Schéma 73).

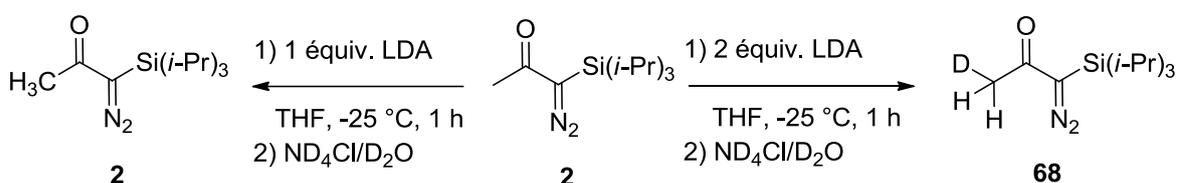


Schéma 73 : Deutération des intermédiaires obtenus avec 1 ou 2 équivalents de LDA

D'après les spectres RMN ^1H et ^{13}C , aucune deutération n'est observée avec un équivalent strict de LDA, alors qu'avec deux équivalents une faible quantité de diazoacétone deutérée **68** est observée (47% de deutération) (Figure 6). Toutefois, les énolates générés avec LDA sont généralement décrits comme complexés avec la diisopropylamine et peuvent de ce fait être reprotonés au sein de l'agrégat (« internal return »), de façon compétitive à la deutération externe.^{57c} En conséquence, l'absence de deutération observée avec 1 équivalent strict de LDA ne permet pas de conclure. Le chlorure d'ammonium deutéré a été remplacé par une solution d'acide acétique- d_4 pour piéger l'anion formé, mais aucune deutération n'a été observée que ce soit avec 1 ou 2 équivalents de base.

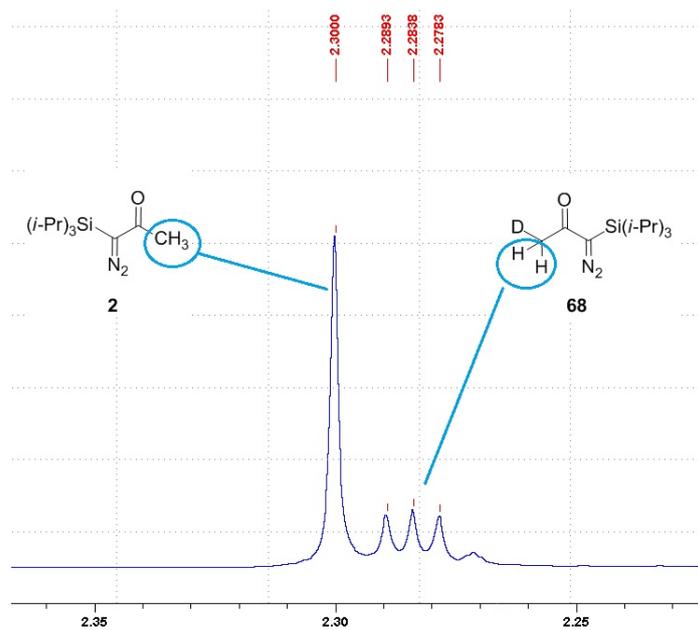


Figure 6 : Spectre RMN ^1H après deutération de la TIPS-diazoacétone **2**

Les essais de deutération n'étant pas concluants, d'autres approches ont été entreprises afin d'essayer de comprendre le cours de la réaction avec LDA.

2) Hypothèse mécanistique : addition nucléophile compétitive de LDA ?

Au vu de l'ensemble des résultats, il a été mis en évidence que la quantité nécessaire de base pour réaliser l'aldolisation variait suivant la nature de la base choisie. En effet, l'utilisation de 1 équivalent de KHMDS associée à la pré-complexation de l'aldéhyde avec LiBr est suffisante pour que l'aldolisation ait lieu avec un bon rendement. Toujours à raison de 1 équivalent, LiHMDS permet à la réaction d'avoir lieu, bien qu'avec des rendements variables, sans ajout de LiBr avec l'aldéhyde. Au contraire, l'aldolisation avec LDA nécessite 2 équivalents de base pour obtenir des conversions totales de façon reproductible.

LiHMDS et KHMDS étant des bases moins fortes que LDA, une première hypothèse émise serait que le LDA déprotone un autre site sur la TIPS-diazoacétone **2**, et que le dianion formé serait l'espèce réactive pour l'aldolisation. Cependant il n'y a pas d'autre proton acide sur le substrat diazoté **2**.

LiHMDS et LDA diffèrent aussi par leur nucléophilie. LiHMDS est beaucoup moins nucléophile que LDA de par la stabilisation de la charge négative par conjugaison avec les

orbitales d vacantes du silicium. A ce stade, nous nous sommes demandés s'il pouvait y avoir compétition entre la déprotonation de la TIPS-diazoacétone **2** par LDA et une addition nucléophile du LDA sur le groupement diazo de la TIPS-diazoacétone **2** qui consommerait tout ou partie du premier équivalent de LDA introduit. Même si le LDA est qualifié de base forte non nucléophile, l'addition nucléophile d'un amidure de lithium sur un système conjugué est connue et a été décrite sur des énoates d'alkyle (**69a**, **69b**)⁵⁸ (Schéma 74). La TIPS-diazoacétone **2** constitue elle aussi un système conjugué particulier sur lequel il est possible d'envisager que ce même type d'addition pourrait avoir lieu.

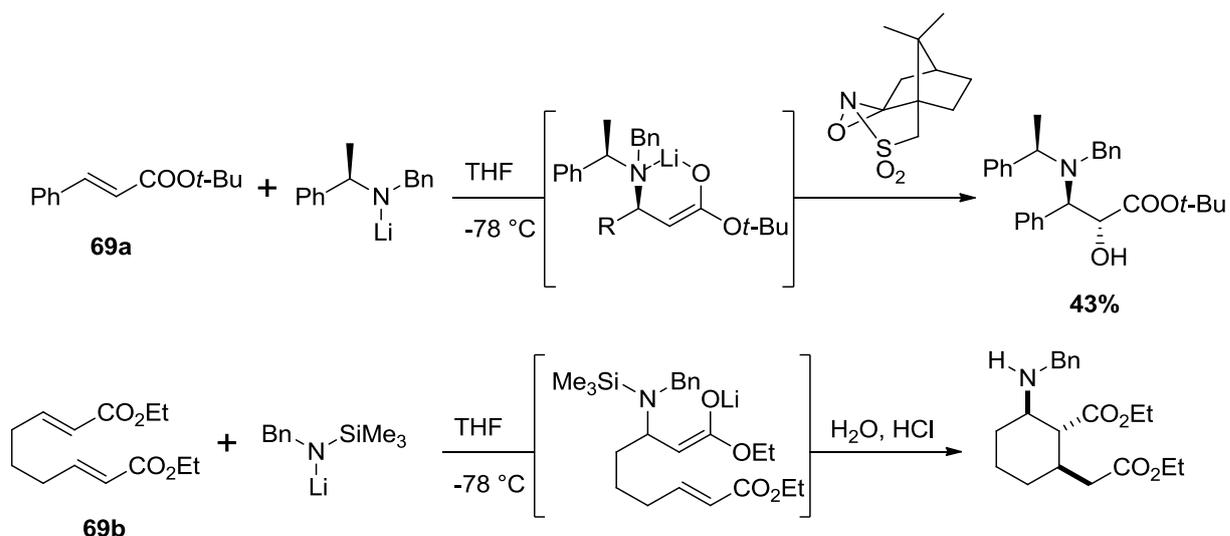


Schéma 74 : Addition d'amidures sur des énoates d'alkyles **69a**, **69b**

Des exemples de couplage diazoïque sur des diazoacétone aromatiques **70** sont rapportés dans la littérature (Schéma 75, (a)).⁵⁹ Par ailleurs la formation d'un triazène de type bétaïne a été observée par addition nucléophile de triéthylamine sur le diazomalonodinitrile **71** (Schéma 75, (b)).^{59a} Ces additions conjuguées sont possibles grâce aux groupements électroattracteurs et conjuguants situés de chaque côté de la fonction diazo.

⁵⁸ (a) Uyehara, T.; Shida, N.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3139-3145. (b) Bunnage, M. E.; Chernega, A. N.; Davies, S. G.; Goodwin, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1994**, 2373-2384. (c) The chemistry of organolithium compounds, *Volume 2*, **2006**, Wiley, chapitre 8, Valnot, J.-V.; Maddaluno, J.; p. 549.

⁵⁹ (a) Regitz, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6*, 733-749. (b) Tedder, J. M.; Webster, B. *J. Chem. Soc.* **1960**, 4417-4420.

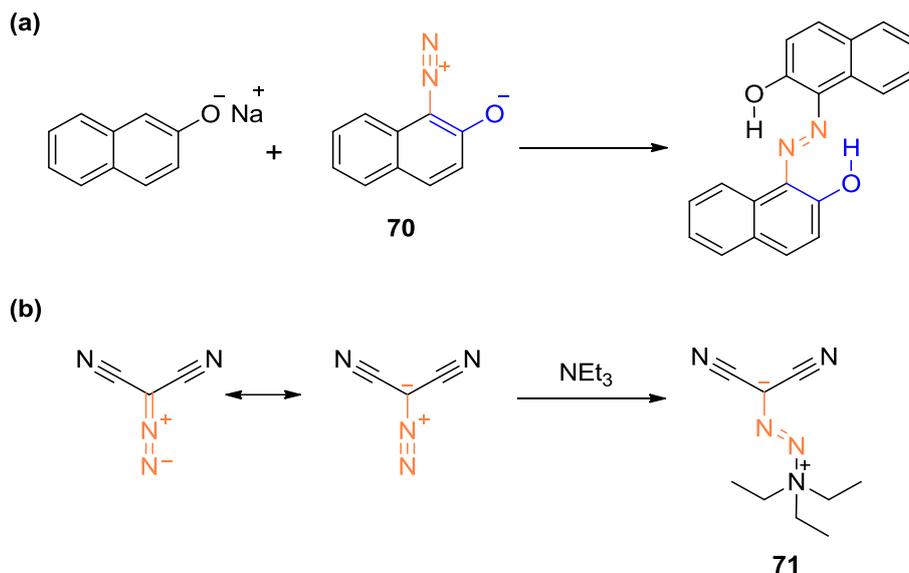


Schéma 75 : Formation de composés azo et triazène

D'autres additions sur le groupement diazo de composés diazocarbonylés ont également été rapportées dans la littérature, comme l'addition d'un germyleène enrichi en électrons⁶⁰ sur la fonction diazo d'une diazoacétone (composé **72**) (Schéma 76 (a)), la formation de diacétylpyrazole **62**³⁶ par addition de l'acétylacétone **41** sur la diazodione **42** (Schéma 76 (b)), ou encore la formation de pyridazines **73**^{5,61} via l'addition initiale d'une phosphine sur la fonction diazo d'une diazodicétone (Schéma 76(c)).

⁶⁰ Glidewell, C.; Lloyd, D.; Lumbard, K. W. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1987**, 501-508.

⁶¹ Bel Abed, H.; Mammoliti, O.; Bande, O.; Van Lommen, G.; Herdewijn, P. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 6489-6491.

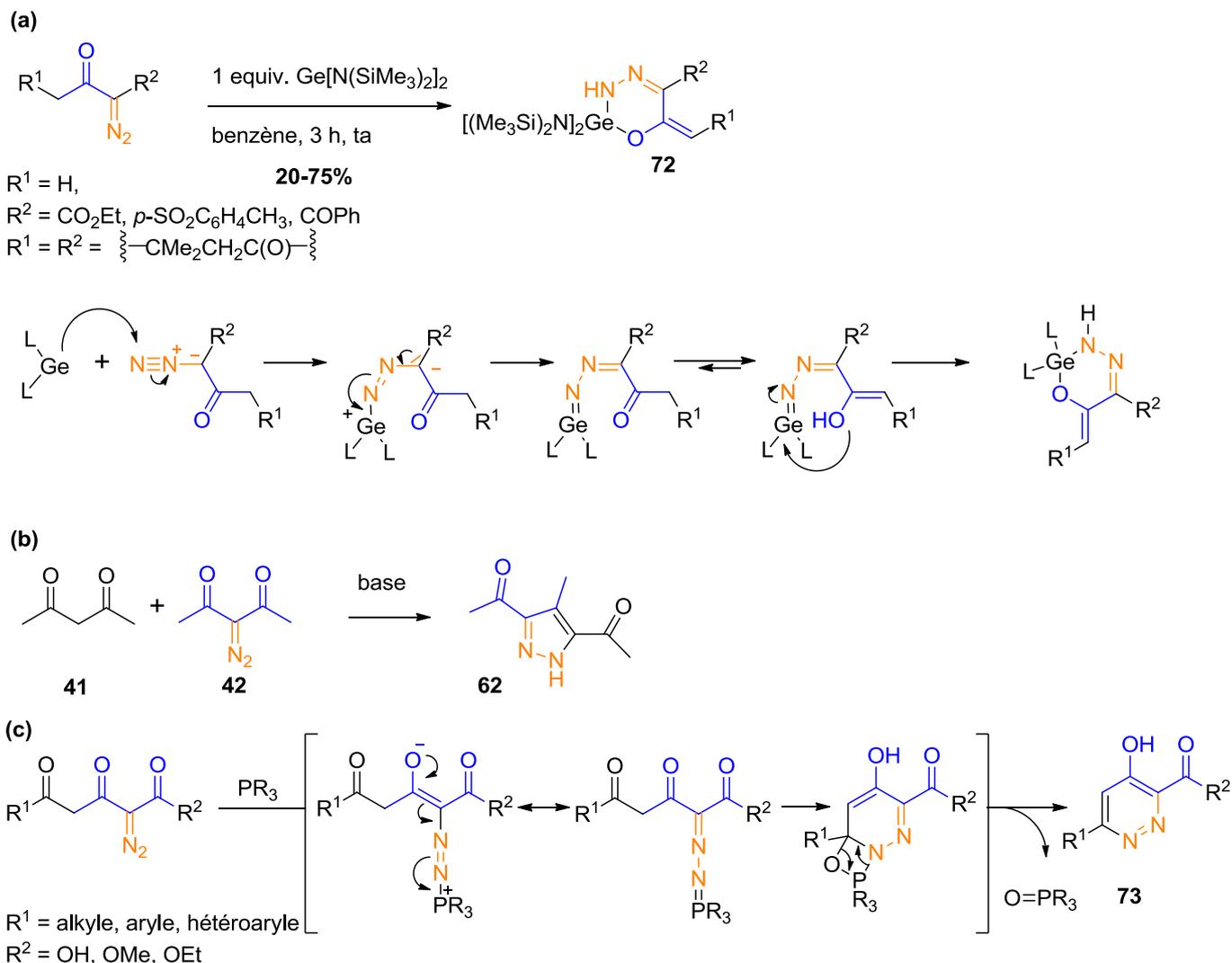


Schéma 76 : Addition de nucléophiles sur la fonction diazo de diazocarbonyles

Au regard de ces différents exemples, il nous est apparu plausible d'envisager l'addition nucléophile compétitive de l'amidure de lithium sur l'azote terminal électrophile de la TIPS-diazoacétone **2** (Schéma 77), conduisant à la formation d'une espèce triazène inerte vis-à-vis de l'aldolisation.

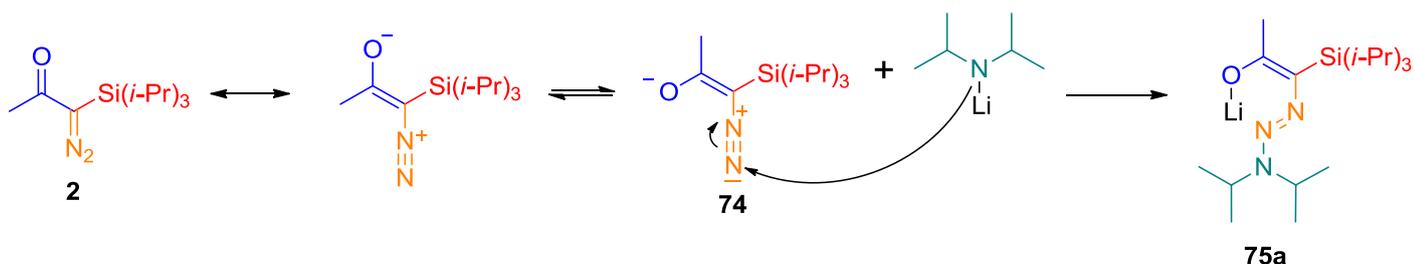


Schéma 77 : Hypothèse mécanistique d'addition compétitive d'amidure sur la fonction diazo

Ainsi, la réaction entre LDA et la TIPS-diazoacétone **2** pourrait suivre deux chemins compétitifs (Schéma 78). La déprotonation par LDA conduirait, par la *voie 1*, au monoénolate de lithium **76**, qui pourrait subir l'aldolisation attendue pour produire l'aldol **3a** après hydrolyse. La TIPS-diazoacétone **2**, dont la forme limite énolate de diazonium a un « poids » important dans l'hybride de résonance, subirait, selon la *voie 2*, moyennant d'adopter une géométrie (*E*) (intermédiaire **74**), l'addition nucléophile du LDA pour produire un triazène de structure **75a**, inerte vis-à-vis de l'électrophile. En utilisant un excès de LDA, le triazène pourrait en revanche être déprotoné pour former le dianion lithié **77**, stabilisé par le silicium en position α , qui subirait l'aldolisation avec le benzaldéhyde pour former l'aldolate de lithium triazénique **78**. Ce dernier se décomposerait lors de l'hydrolyse pour conduire à l'aldol **3a** et à la formation de diisopropylamine. Il est également possible d'envisager que la décomposition du triazène se produise partiellement avant l'hydrolyse, relarguant alors du LDA dans le milieu pour former une nouvelle molécule de dianion **77**.

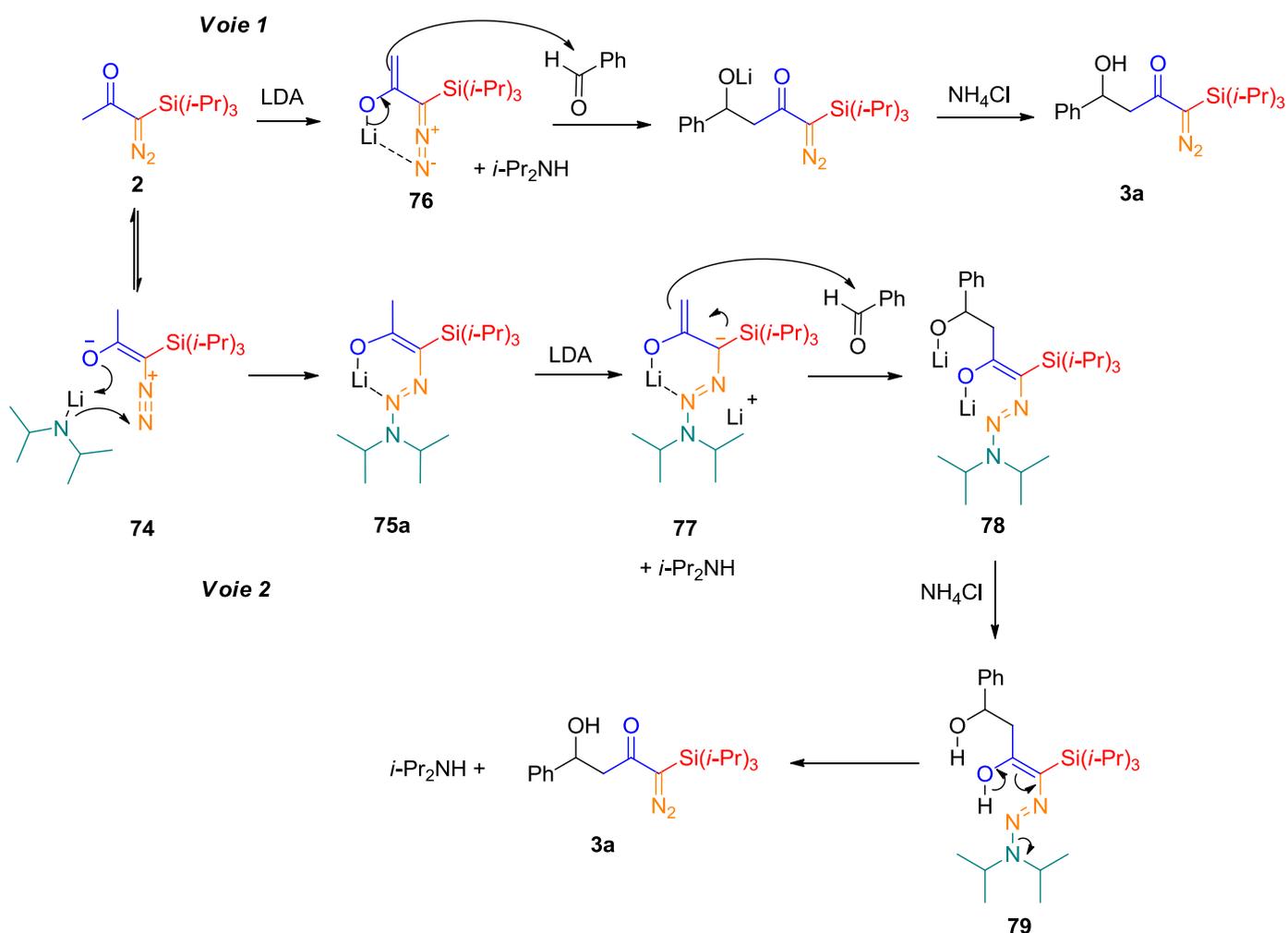


Schéma 78 : Hypothèses mécanistiques rationalisant les résultats d'aldolisation obtenus avec LDA

La compétition entre ces deux mécanismes pourrait expliquer le manque de reproductibilité observé pour la réaction d'aldolisation de la TIPS-diazoacétone **2**. Notamment, l'absence de conversion lors de la plupart des essais utilisant 1 équivalent de LDA pourrait être rationalisée par la formation quantitative de l'espèce triazène, inerte vis-à-vis de l'électrophile.

Concernant les bases LiHMDS et KHMDS, leur faible nucléophilie doit empêcher leur addition sur le groupement diazo. Un seul équivalent serait ainsi suffisant pour former les diazoaldols, puisqu'elles ne jouent que le rôle de base. Ces bases ayant un pKa de 26 (THF) sont certainement en limite de basicité pour déprotoner la TIPS-diazoacétone **2**. L'aldolisation donne donc de meilleurs résultats, reproductibles, soit en doublant la quantité de base utilisée (pour LiHMDS), soit en utilisant LiBr pour activer l'électrophile et favoriser la réaction d'aldolisation en déplaçant l'équilibre (pour KHMDS).

3) Réaction d'aldolisation sur la TIPS-diazoacétone avec LiTMP et *t*-BuLi

Afin d'apporter des éléments expérimentaux en faveur de notre hypothèse, deux bases supplémentaires ont été étudiées : LiTMP et *t*-BuLi (Figure 7).

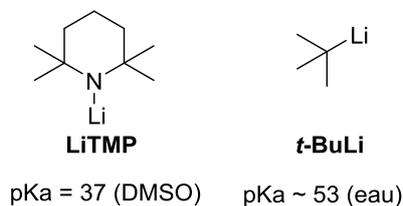


Figure 7 : Bases fortes encombrées peu nucléophiles

a) Aldolisation « methyl-side » avec LiTMP

Le tétraméthylpipéridure de lithium (LiTMP) synthétisé à partir de *n*-BuLi et de la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine⁶² (TMP) est une base forte ayant un pKa proche de celui du LDA (pKa = 37 dans le DMSO), mais l'encombrement stérique autour de l'amidure est plus important. Si le premier équivalent de LDA a un rôle de nucléophile, LiTMP en tant qu'amidure plus encombré devrait moins facilement s'additionner sur le motif diazoacétone, modifiant ainsi le cours de la réaction par rapport à celui obtenu avec LDA.

⁶² Reddy, R. E.; Kowalski, C. J. *Org. Synth.* **1993**, *71*, 146.

Lorsque la réaction d'aldolisation a été menée avec 1 équivalent strict de LiTMP, dans les conditions de température optimisées avec LDA, aucune conversion n'a été observée, de façon analogue à ce qui est observé dans la majorité des cas avec LDA. Avec 2 équivalents de base, une conversion de 49% a été mise en évidence d'après la RMN ¹H du produit brut (Schéma 79). LiTMP semble donc se comporter de façon analogue au LDA.

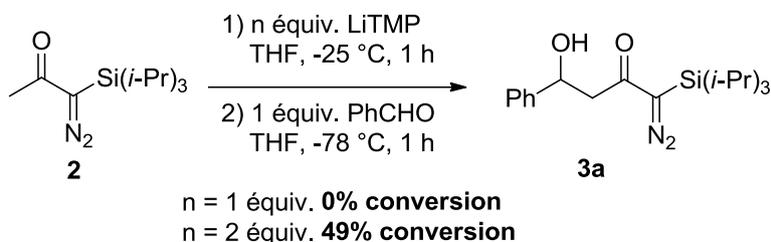


Schéma 79 : Aldolisation « methyl-side » de la TIPS-diazoacétone **2** avec LiTMP

b) Etude de l'aldolisation avec *t*-BuLi

Pour compléter l'étude, le *t*-butyllithium (*t*-BuLi), une base très encombrée et beaucoup plus forte que LDA (pK_a *t*-BuLi ~ 53), a également été utilisée dans les conditions optimales développées pour LDA. Seul le solvant de la réaction a été modifié pour éviter la consommation du *t*-BuLi par le THF, observée dans des essais préliminaires.

Avec 1 équivalent strict de *t*-BuLi, une faible quantité de diazoaldol **3a** est obtenue et deux nouveaux produits, très intéressants pour notre étude, ont été isolés : l' α -céto hydrazone **80** et l'aldol hydrazone **81** (Schéma 80).

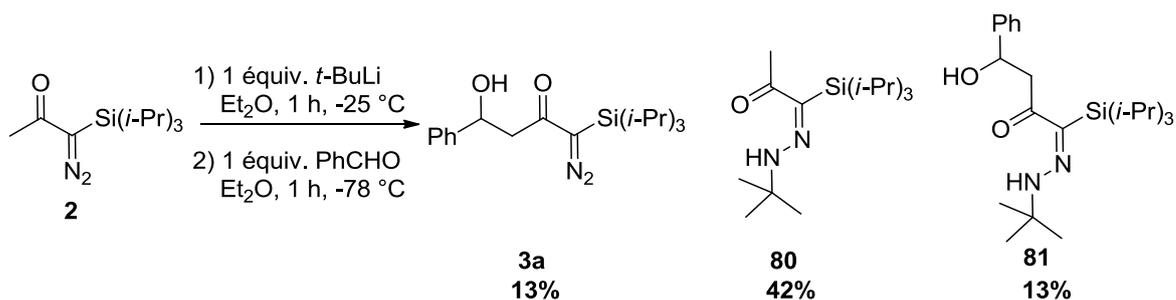


Schéma 80 : Aldolisation « methyl-side » de la TIPS-diazoacétone **2** avec 1 équivalent de *t*-BuLi

L'hydrazone **80** résulte de l'addition nucléophile du *t*-butyllithium sur l'azote électrophile de la fonction diazo. Une analyse de diffraction des rayons X sur un monocristal du composé **81** a permis de confirmer sa structure, de géométrie (*E*)_{C=N} (Figure 8).⁵⁶

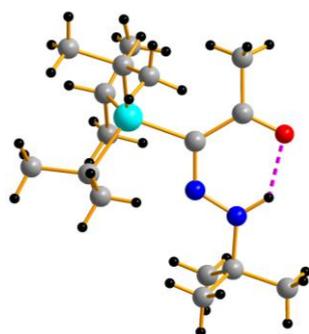


Figure 8 : Structure de l'hydrazone **80**

La formation de l'hydrazone **81** peut être expliquée par l'aldolisation du dianion **82** formé en présence de *t*-BuLi (Figure 9), de manière analogue à ce que nous avons envisagé dans notre hypothèse mécanistique avec LDA (Schéma 78).

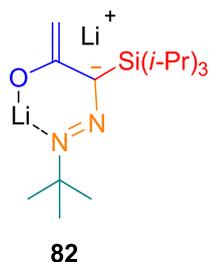


Figure 9 : Dianion **82** formé en présence de *t*-BuLi et de TIPS-diazoacétone **2**

La formation de l' α -céto hydrazone **80** a été reproduite en traitant la TIPS-diazoacétone **2** avec 1 équivalent de *t*-BuLi à $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Schéma 81).

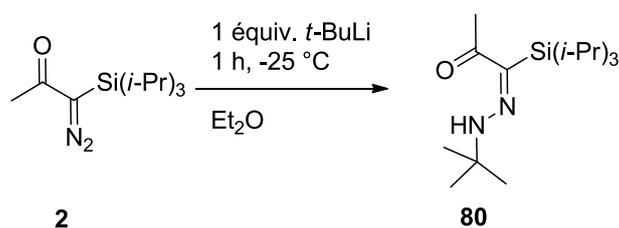


Schéma 81 : Formation de l'hydrazone **80** avec 1 équivalent de *t*-BuLi

L' α -céto hydrazone **80** a ainsi été formée avec 84% de conversion vis-à-vis de la TIPS-diazoacétone **2** de départ (conversion déterminée sur le spectre RMN ^1H du produit brut).

L'hydrazone **80** n'a pas pu être purifiée car au contact de la silice (neutralisée ou non), elle se dégrade.

L'aldolisation de la TIPS-diazoacétone **2** a ensuite été étudiée avec 2 équivalents de *t*-BuLi (Schéma 82).

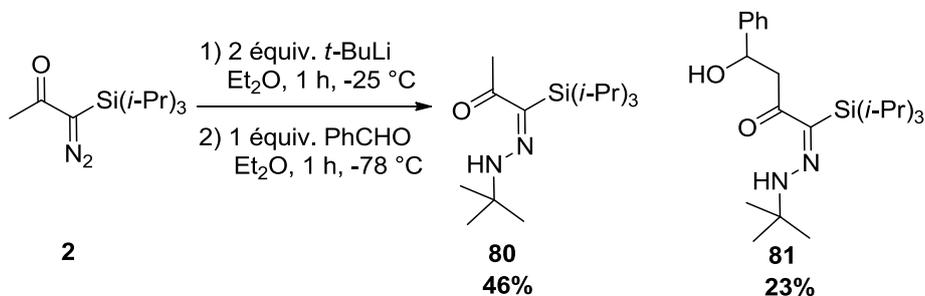


Schéma 82 : Aldolisation « methyl-side » de la TIPS-diazoacétone **2** avec 2 équivalent de *t*-BuLi

Le rendement global de la réaction est de 69%, avec 2 équivalents de base, et le diazoaldol **3a** n'a pas été observé au cours de la réaction.

Pour augmenter la conversion de l'anion **82** en aldol hydrazone **81**, le temps de réaction après l'ajout de l'aldéhyde a été augmenté de 1 h à 5 h (Schéma 83). Le rendement global augmente légèrement (76%), et le rapport des rendements en produits isolés **80** et **81** s'inverse, montrant bien la consommation du produit initial d'addition en favorisant la formation du dianion **82** et/ou son addition sur l'aldéhyde (Schéma 82).

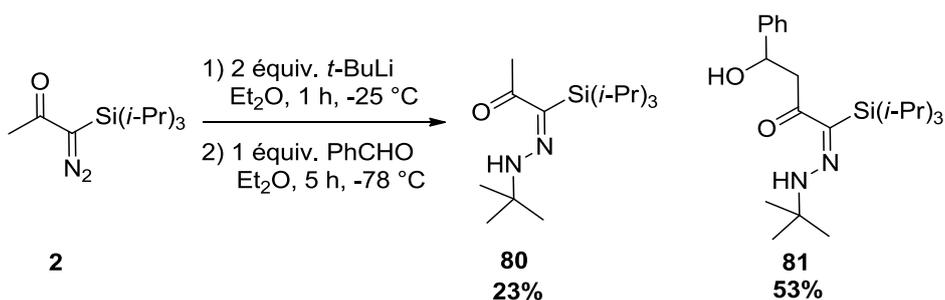


Schéma 83 : Aldolisation « methyl-side » de la TIPS-diazoacétone **2** avec 2 équivalent de *t*-BuLi, 6 h de réaction

Pour optimiser cette réaction il est envisageable de prolonger le temps de réaction après l'ajout de l'aldéhyde et/ou élever la température de formation du dianion pour augmenter la conversion en aldol hydrazone **81**.

L'obtention des hydrazones **80** et **81** lors des réactions d'aldolisation utilisant *t*-BuLi est une preuve directe du mécanisme mis en jeu, à savoir : (i) l'addition nucléophile du *t*-butyllithium sur la fonction diazo a bien lieu, (ii) la formation d'un dianion doit être impliquée dans l'aldolisation conduisant à **81**. La spécificité du *t*-butyllithium est de produire par addition sur la fonction diazo une hydrazone stable et isolable, ce qui n'est pas le cas des triazènes qui seraient produits par addition nucléophile de LDA.

Les produits de réaction **80** et **81** constituent des éléments expérimentaux en faveur du mécanisme qui a été proposé avec LDA (Schéma 78). Pour autant, le mécanisme de l'aldolisation mis en évidence avec *t*-BuLi ne permet pas de prouver le mécanisme impliqué avec LDA. Une étude de modélisation moléculaire a été réalisée au laboratoire par le Pr. Arnaud Martel afin d'apporter plus d'éléments pour appuyer ou infirmer nos hypothèses mécanistiques.

4) Eléments issus de la modélisation moléculaire

a) Données de modélisation moléculaire avec LDA

Les niveaux énergétiques des intermédiaires réactionnels envisagés dans le mécanisme proposé (Schéma 78) ont été calculés pour étudier la validité de cette hypothèse. Les différents calculs réalisés ont pour référence à 0 kJ/mol la molécule de TIPS-diazoacétone **2** avec 2 molécules de LDA. Ainsi, toutes les énergies des intermédiaires modélisés pourront être comparées.

Quatre espèces ont été identifiées comme étant susceptibles de se former lorsque la TIPS-diazoacétone **2** est en présence de LDA (Figure 10) :

- l'énolate de lithium **76** issu de la déprotonation,
- le triazène **75a**, issu de l'addition du LDA sur le diazo, complexé avec le lithium sous la forme d'un chélate à 6 chaînons,
- le triazène **75b**, complexé avec le lithium sous la forme d'un chélate à 5 chaînons.
- Le dianion **77** issu de la déprotonation du triazène lithié **75**.

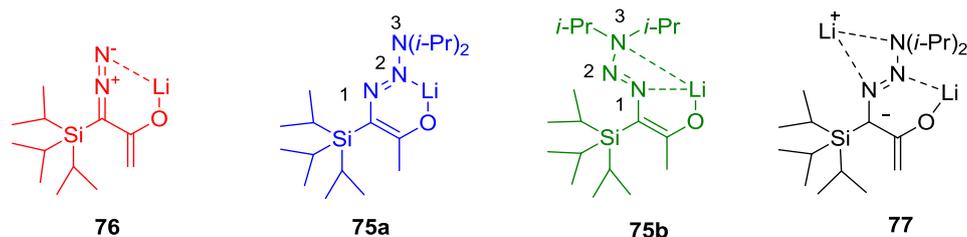


Figure 10 : Structures probables des énolates de lithium issus de la TIPS-diazoacétone **2**

Le diagramme d'enthalpie libre⁶³ (Figure 11) présente les énergies de stabilisation des différentes espèces **75a**, **75b**, **76**, **77**.

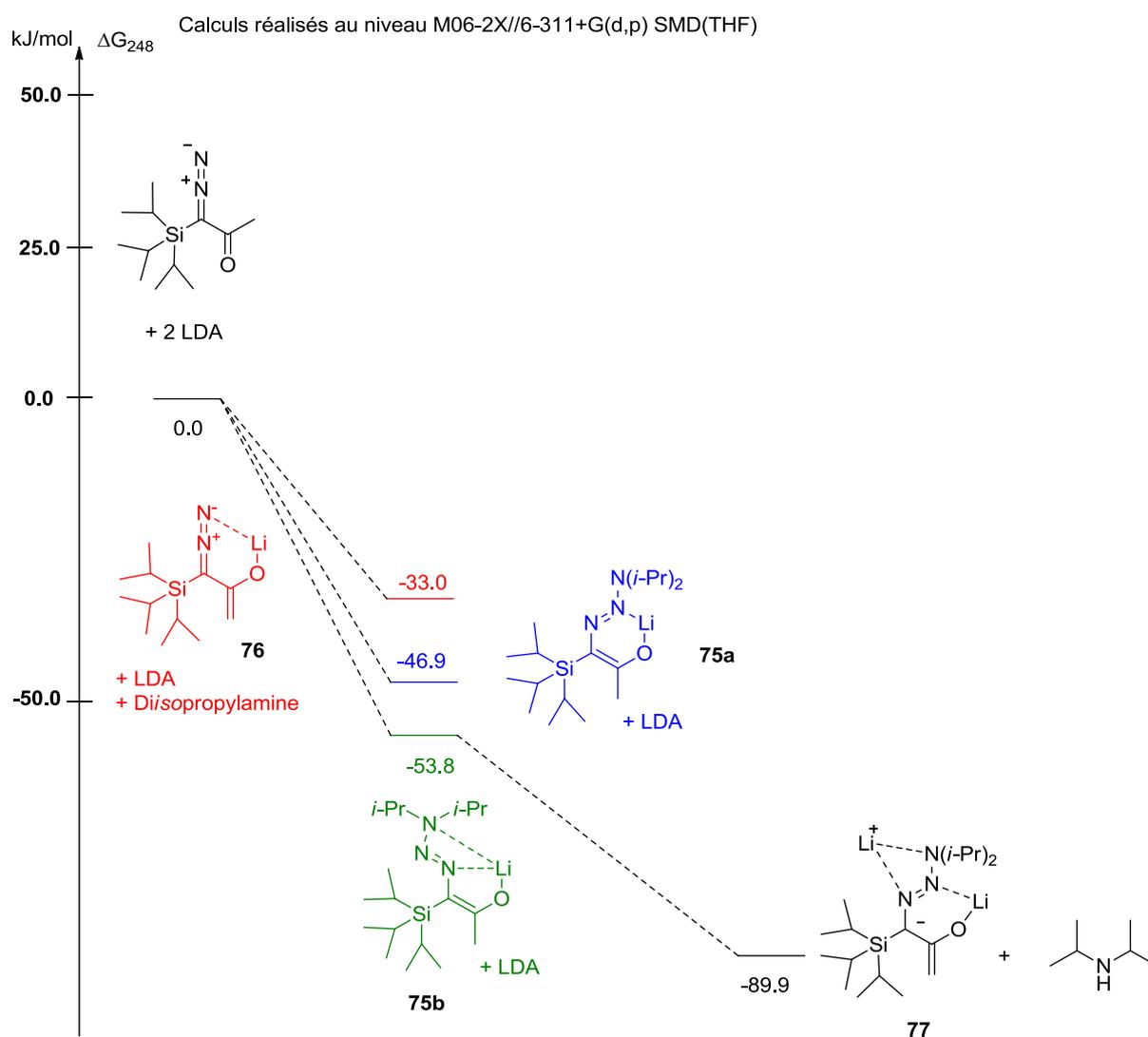


Figure 11 : diagramme d'enthalpie libre des intermédiaires de la réaction d'aldolisation

⁶³ Modélisation moléculaire et diagramme d'enthalpie libre réalisé par le Pr. Arnaud Martel, IMMM, Le Mans Université.

Le diagramme d'enthalpie libre met tout d'abord en évidence la plus grande stabilité des espèces triazènes lithiées **75** par rapport à l'énolate de lithium **76** avec une différence d'enthalpie libre de 13,9 kJ/mol entre les intermédiaires **76** et **75a** et de 20,8 kJ/mol entre **76** et **75b**. Il est intéressant de noter que le chélate à 5 chaînons **75b** est plus stable de 6,9 kJ/mol par rapport au chélate à 6 chaînons **75a**. Notre hypothèse d'addition nucléophile compétitive de LDA sur la fonction diazo paraît donc plausible. La différence d'énergie entre les espèces **75** et **76** est suffisamment faible pour que leur formation compétitive puisse être envisagée. Par ailleurs, l'espèce la plus stabilisée est bien le dianion **77** ($\Delta\Delta G^0_{248} = 36,1$ kJ/mol entre le dianion **77** et le triazène lithié le plus stabilisé **75b**). La voie compétitive faisant intervenir la formation du dianion **77** à partir du triazène lithié **75** en présence de 2 équivalents de base paraît donc également plausible au regard des énergies calculées (Figure 12).

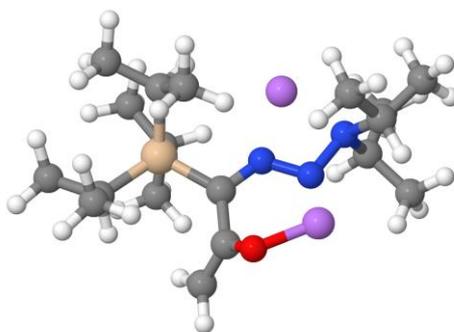


Figure 12 : Modélisation moléculaire du dianion **77** : conformère le plus stable

Il est intéressant de noter une déconjugaison partielle du système sur le conformère le plus stable du dianion **77** avec un angle dièdre O-C-C-N de 48,8 °, créant un encombrement sur l'une des faces prochirales de l'énolate par rapport à l'autre.

Nous avons envisagé, dans le mécanisme proposé, que l'instabilité de l'espèce triazène après hydrolyse ne permette pas de l'isoler ou de l'observer. Cette hypothèse est en accord avec le diagramme d'enthalpie libre établi pour l'étape d'hydrolyse des triazènes lithiés **75a** et **75b** (Figure 13). Ainsi, en envisageant que la protonation ait lieu sur l'oxygène, une forte stabilisation est générée par la rupture de la liaison N-N du triazène, libérant la TIPS-diazoacétone **2** d'une part et la diisopropylamine d'autre part.

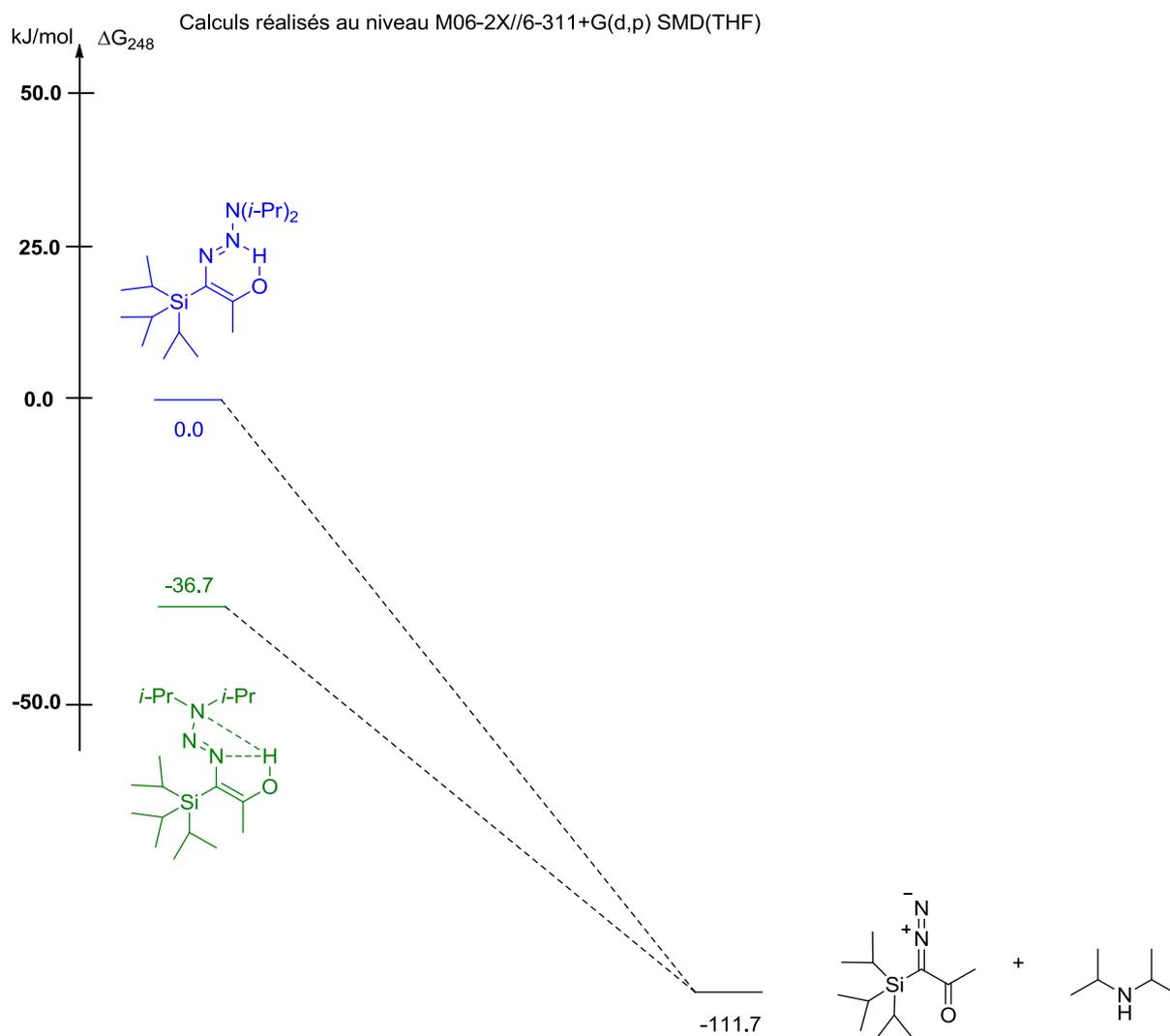


Figure 13 : Diagramme d'enthalpie libre de l'étape d'hydrolyse des triazènes **75a** et **75b**

b) Données de modélisation avec LiTMP et KHMDS

Même si LiTMP est une base particulièrement encombrée, les données de modélisation ont montré que le profil de la réaction était le même qu'avec LDA. L'écart d'énergie entre le système de référence (TIPS-diazoacétone + LiTMP) et le produit d'addition de LiTMP sur la TIPS-diazoacétone **2** est de 48,2 kJ/mol ($\Delta\Delta G_{248}^0$). Une explication à cette observation est que la géométrie linéaire propre à l'électrophile de type diazo le rend particulièrement réactif, même vis-à-vis de nucléophiles très encombrés.

Lorsque la modélisation a été réalisée en remplaçant les bases de type alkylamidure par la base LiHMDS,⁶⁴ l'addition nucléophile sur le groupement diazo s'est avérée impossible, conduisant à une espèce plus haute en énergie que le système initial. La dispersion de la densité électronique, due à la stabilisation apportée par les deux atomes de silicium, ne permet pas l'addition nucléophile : KHMDS et LiHMDS ne peuvent ici jouer que le rôle de base. Ces données de modélisation sont en accord avec notre hypothèse mécanistique, rationalisant le fait qu'un seul équivalent de base soit suffisant pour former les diazoaldols.

c) Bilan de l'étude mécanistique

Les résultats expérimentaux obtenus avec le *t*-butyllithium, associés aux données de modélisation moléculaire obtenues avec les différentes bases, appuient notre hypothèse mécanistique impliquant la formation compétitive d'espèces triazènes lithiées **75** et d'énolate de lithium **76** avec LDA (Schéma 84). Les hydrazones obtenues constituent une preuve mécanistique directe pour *t*-BuLi et, associées aux données de modélisation moléculaire, une preuve indirecte du mécanisme pour LDA.

⁶⁴ Calculs réalisés au niveau B3LYP/6-31+G(d) par le Pr. Arnaud Martel, IMMM, Le Mans Université.

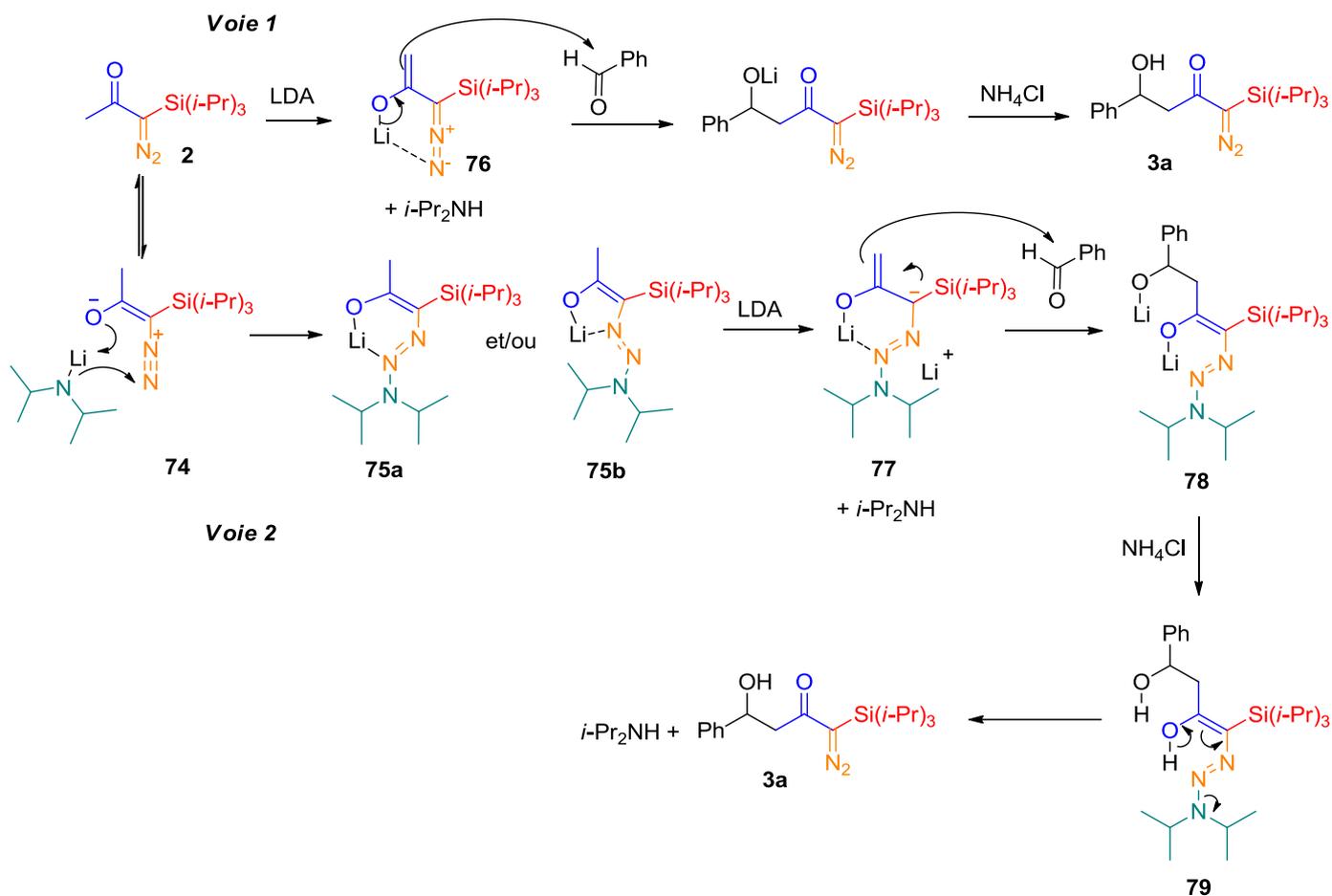


Schéma 84 : Mécanisme proposé avec LDA

La formation compétitive des espèces intermédiaires **75a**, **75b** et **76** avec LDA rend le cours réactionnel de l'aldolisation particulièrement complexe, et sans doute très fortement dépendant, entre autres, de la température. La compétition entre les deux voies mécanistiques pourrait expliquer le manque de reproductibilité notable lors de la réaction d'aldolisation de la TIPS-diazoacétone **2** avec un équivalent de LDA. Il est proposé que l'absence totale de conversion lors de la plupart des essais utilisant 1 équivalent strict de LDA soit due à la formation quantitative de l'espèce triazène lithiée **75**, inerte vis-à-vis de l'électrophile benzaldéhyde dans les conditions de température utilisées.

Au regard de ces considérations mécanistiques et des résultats expérimentaux, les conditions les plus adaptées pour mener l'aldolisation de la TIPS-diazoacétone de façon reproductible et avec le meilleur rendement sont donc de promouvoir la formation du dianion **77** par l'utilisation de deux équivalents de LDA.

IV. Extension méthodologique à d'autres électrophiles

Une fois les meilleures conditions déterminées pour l'aldolisation « methyl-side » de la TIPS-diazoacétone **2** (2 équivalents de LDA, 1 h à -25 °C puis 1 h à -78 °C après l'ajout de l'électrophile ; Schéma 64), le benzaldéhyde a été remplacé par d'autres aldéhydes diversement substitués, commerciaux ou non. Des aldéhydes substitués par un groupement alkyle, aryle alcényle, alcynyle et hétéroaryle ont été étudiés. La réaction a également été étendue à des cétones et à une imine.

Les résultats d'aldolisation obtenus à partir de la TIPS-diazoacétone **2** sont présentés sur la figure 14.

Le *p*-anisaldéhyde permet d'obtenir le rendement le plus élevé en série aromatique avec 88% en diazoaldol isolé **3c**. Le *p*-chlorobenzaldéhyde et le *p*-trifluorométhylbenzaldéhyde mènent à des rendements plus faibles, de 60% (**3d**) et 53% (**3e**), respectivement. Cette tendance avait déjà été observée lors de l'aldolisation « methyl-side » développée précédemment à partir de la TES-diazoacétone **35** (Annexe 1).¹ Les rendements en aldols après déprotection par méthanolyse décroissaient du *p*-anisaldéhyde (68%, **8c**) au *p*-nitrobenzaldéhyde (47%, **8e**) en passant par le benzaldéhyde (55%, **8a**). Il est probable que les aldéhydes les plus électrophiles se dégradent aussi plus rapidement dans les conditions utilisées, faisant ainsi chuter la conversion et le rendement. Lors de l'aldolisation « methyl-side » de la TBS-diazoacétone **39**, des rendements similaires de l'ordre de 50% avaient été obtenus avec le *p*-anisaldéhyde et le *p*-nitrobenzaldéhyde (Annexe 3).²⁰

L'isonicotinaldéhyde n'a donné qu'une faible conversion en diazoaldol **3b** (52% de conversion) et s'est dégradé avant d'être purifié.

Les aldéhydes hétéroaromatiques (furfural et thiophène) ont donné des résultats satisfaisants, conduisant aux aldols **3f** et **3g** avec des rendements de 75% et 63% respectivement.

Les aldéhydes aliphatiques encombrés, le pivalaldéhyde et le cyclohexanal, ont donné des rendements de l'ordre de 80% en diazoaldol **3h** et **3i** respectivement. Avec l'isovaléraldéhyde, le rendement en diazoaldol **3j** obtenu est un peu plus faible que les aldéhydes aliphatiques précédents.

Les aldéhydes α - β -insaturés ont permis d'obtenir des rendements de l'ordre de 78% et 63% en diazoaldols **3k** et **3l** respectivement. Pour le (*E*)-2-méthyl-2-penténal, la diminution de la température d'ajout de l'aldéhyde à -100 °C a permis d'obtenir 77% de rendement en diazoaldol **3m**, contre 50% de rendement seulement lorsque la réaction est réalisée à -78 °C.

Le 2-glyoxylate d'éthyle est un aldéhyde qui conduit à des intermédiaires de synthèse intéressants par la présence de la fonction ester. Avec 1 équivalent d'aldéhyde, le rendement en aldol **3n** est assez faible, mais en doublant la quantité d'aldéhyde introduite le rendement augmente à 54%.

Des aldéhydes plus complexes, préalablement synthétisés⁶⁵ au sein du laboratoire en lien avec le projet de synthèse totale d'analogues du Péloruside A¹⁹ ont été également étudiés (aldols **3o** à **3q**). Un rendement quantitatif a été obtenu pour le diazoaldol **3o**. Des bons rendements ont également été obtenus avec les aldéhydes correspondant à des fragments ouest utilisés dans la synthèse d'analogues du Péloruside A (diazoaldol **3p** : 61% ; diazoaldol **3q** : 62%). Pour ces aldéhydes, la réaction a été effectuée à -100 °C permettant de doubler les rendements qui n'étaient que de 30% lorsqu'ils étaient ajoutés à -78 °C.

La réaction a ensuite été étendue à des électrophiles moins réactifs que les aldéhydes : l'acétophénone et la trifluoroacétone. L'acétophénone a donné un très bon rendement de 77% en aldol **3r**, la trifluoroacétone a également donné un très bon rendement de 79% en aldol **3s** qui est peut-être dû à la grande volatilité de ce substrat.

L'imine *N*-Benzylidene-*p*-toluenesulfonamide⁶⁶ préalablement synthétisée au laboratoire par Imen Abid Walha,⁶⁷ a donné également un bon rendement de 71% pour le diazoaldol **3t**. Au cours de cette réaction le bis-aldol **64b** a également été isolé avec un rendement de 3% (Figure 15).

⁶⁵ Aldéhydes précurseurs des diazoaldols **3o** à **3q** synthétisés par Frédéric Legros, technicien CNRS, et Morgan Goulvent, étudiant en Licence Professionnelle de Chimie Fine, IMMM, Le Mans Université, 2017.

⁶⁶ Morales, S.; Guijarro, F. G.; García Ruano, J. L.; Cid, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1082-1089.

⁶⁷ Imen Abid Walha, thèse portant sur l'« Aldolisation des α -trialkylsilyl- α -diazoacétone induite par l'ion fluorure » soutenue le 17/01/2017, le Mans Université.

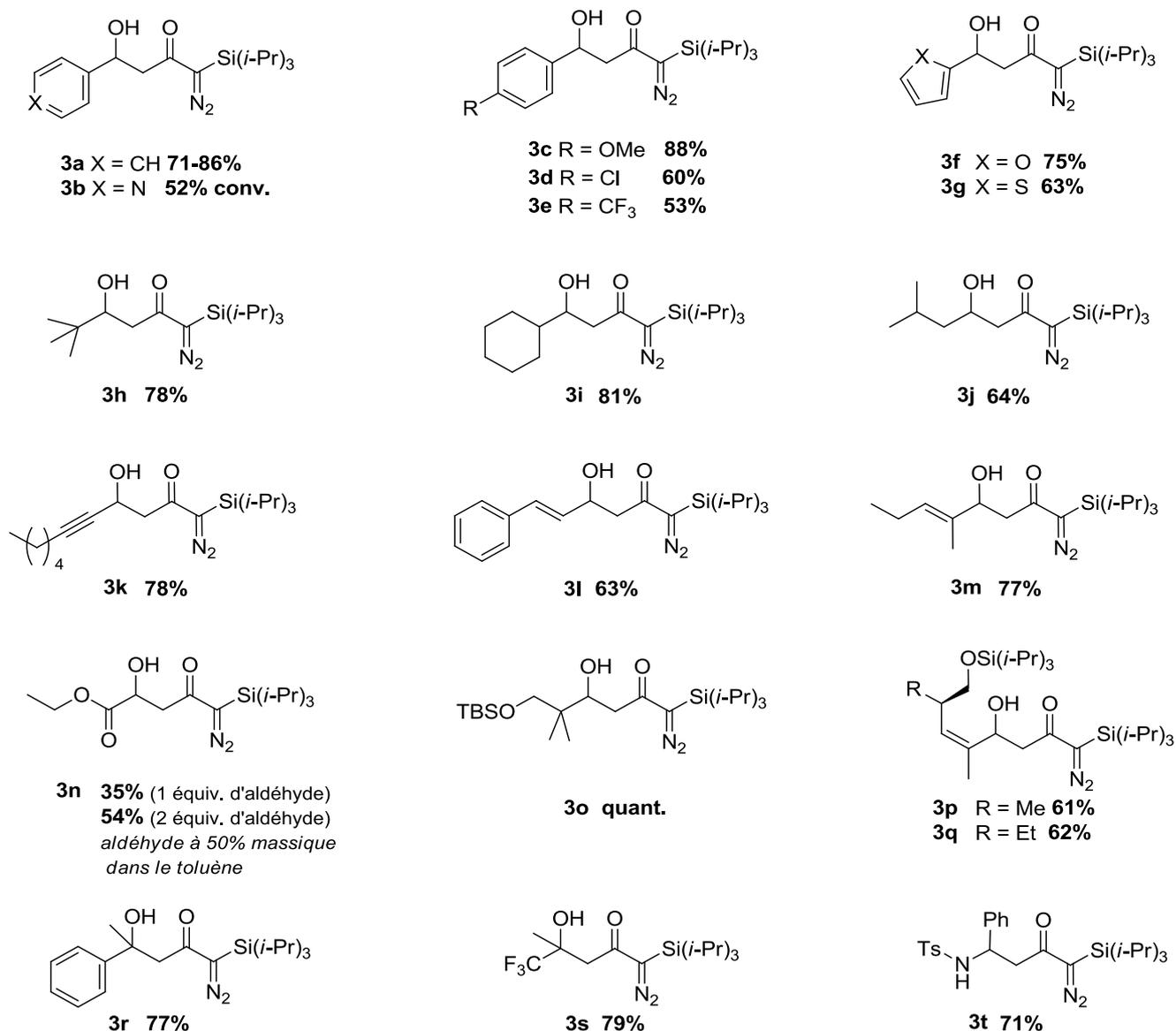


Figure 14: Résultats du screening d'électrophiles pour l'aldolisation de la TIPS-diazoacétone **2**

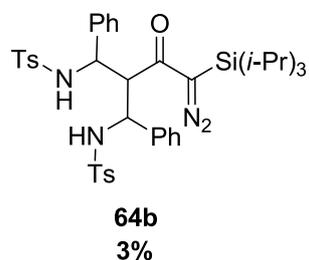


Figure 15 : Bis-aldol **64b** issu de la TIPS-diazoacétone **2** et de l'imine *N*-Benzylidene-*p*-toluenesulfonamide

Pour comparaison, les rendements en diazoaldols *O*-désilylés **36**¹ obtenus à partir de la TES-diazoacétone **35** après méthanolyse et les rendements en diazoaldols *C*-TBS **40**²⁰ obtenus à partir de la TBS-diazoacétone **39** sont présentés en annexes 1 et 3 respectivement.

De manière générale de meilleurs rendements ont été atteints en série TIPS-diazoacétone **2** qu'en série TES-diazoacétone **35** et TBS-diazoacétone **39**. Les aldéhydes riches en électrons et les aldéhydes encombrés stériquement ont donné les meilleurs résultats lors de l'aldolisation « methyl-side » de la TIPS-diazoacétone **2**. Si le rendement obtenu est inférieur à 50% en présence d'un aldéhyde fragile, diminuer la température d'ajout de l'électrophile de -78 °C à -100 °C permet d'obtenir un meilleur résultat (Figure 14, rendements doublés pour les diazoaldols **3m**, **3p**, **3q**).

Des structures RX de certains diazoaldols cristallins ont été obtenues.⁵⁶ Ces clichés mettent en évidence les interactions intermoléculaires de type liaison H (en pointillés rose, distance séparant les fonctions cétone et alcool de 2 molécules distinctes : 2,84 Å) des diazoaldols entre eux, ici sont représentés deux molécules du diazoaldol **3c** (Figure 16).

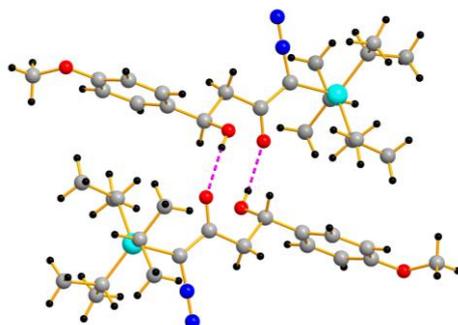


Figure 16 : Interactions intermoléculaires de type liaison hydrogène observées à l'état cristallin pour le diazoaldol **3c**

V. Essais d'aldolisation *via* un énolate de bore : vers une extension asymétrique ?

Parallèlement aux travaux précédents d'optimisation de la réaction d'aldolisation de la TIPS-diazoacétone **2** en milieu basique, des investigations ont été amorcées pour mettre au point une aldolisation stéréosélective mettant en jeu un énolate de bore.

Il est à noter que les énolates de bore n'ont jamais été décrits pour réaliser des aldolisations sur une diazoacétone. Les seuls exemples s'en approchant dans la littérature sont ceux réalisés sur un substrat diazodicarbonylé, plus stable en conditions acides qu'une diazoacétone.^{3a,4} Il est attendu que le groupement silylé présent sur le carbone diazoté de la TIPS-diazoacétone **2** apporte une stabilisation, en contribuant à la délocalisation électronique au sein de la structure. Il nous a donc semblé intéressant d'étudier la compatibilité de la TIPS-diazoacétone **2** vis-à-vis des conditions d'aldolisation mettant en jeu un énolate de bore. Cette démarche a pour objectif d'étudier la possibilité d'induire une stéréosélectivité lors de la réaction d'aldolisation en utilisant un chloroborane substitué par des ligands chiraux énantiopurs.

1) Aldolisation utilisant le système dicyclohexylchloroborane/triéthylamine

Pour vérifier la faisabilité de la formation de l'énolate de bore à partir de la TIPS-diazoacétone **2**, l'aldolisation a été réalisée avec le système dicyclohexylchloroborane/triéthylamine.

L'aldolisation a été effectuée en utilisant 1,2 équivalent de dicyclohexylchloroborane, 1,5 équivalent de triéthylamine et en maintenant la température à -78 °C pendant 1,5 h pour former l'énolate de bore, de façon à limiter le risque de décomposition. Le temps de contact est de 5 h à -78 °C avec le benzaldéhyde, puis le milieu réactionnel est hydrolysé avec une solution tampon phosphate de pH 7 avant traitement oxydant classique par une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène. Le diazoaldol racémique **3a** a pu être isolé pur avec un rendement satisfaisant de 83%, après chromatographie suivie d'un deuxième traitement par une solution de H₂O₂ à 30% (Schéma 85).

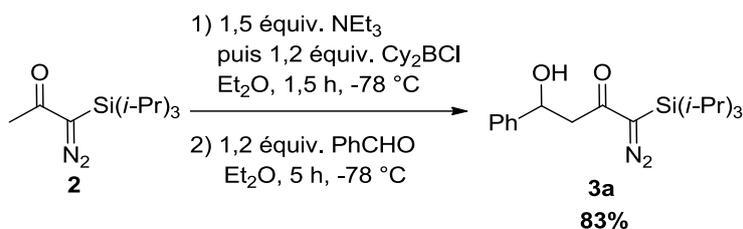


Schéma 85 : Aldolisation de la TIPS-diazoacétone **2** via l'énolate de dicyclohexylborane

2) Aldolisation utilisant le (-)-DIP-Cl

Le dicyclohexylchloroborane a ensuite été remplacé par le (-)-diisopinocampheyl chloroborane ((-)-DIP-Cl ou (-)-Ipc₂BCl).⁶⁸ L'aldol **3a** a été isolé avec un rendement de 84% (Schéma 86). Malheureusement, un faible excès énantiomérique de 20% a été déterminé par HPLC chirale, sur l'aldol brut obtenu.

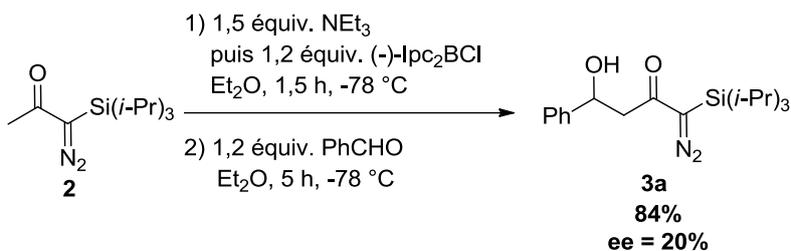


Schéma 86 : Aldolisation de la TIPS-diazoacétone **2** via l'énolate de (-)-diisopinocampheylborane

⁶⁸ Brown, H.C.; Bhat, K.S.; Randa, R. S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1570-1576.

Bilan des résultats – perspectives

Au cours de ces travaux, l'aldolisation « methyl-side » de la TIPS-diazoacétone **2** en milieu basique a été étudiée. Cette étude a bien démontré que le choix du groupement TIPS était optimal pour l'obtention d'un diazoaldol avec conservation du groupement C-silylé. L'influence de la nature et de la quantité de base (LDA, KHMDS, LiHMDS, LiTMP, *t*-Buli), ainsi que de la température sur le cours de la réaction a été étudiée, en utilisant le benzaldéhyde comme aldéhyde modèle. Des conditions réactionnelles reproductibles ont été sélectionnées, utilisant 2 équivalents de LDA pour former l'espèce nucléophile à partir de la TIPS-diazoacétone. Ces conditions optimisées ont pu être appliquées à la synthèse des diazoaldol C-silylés originaux **3a-3t** avec des rendements compris entre 53 et 100% (20 exemples ; Schéma 87).

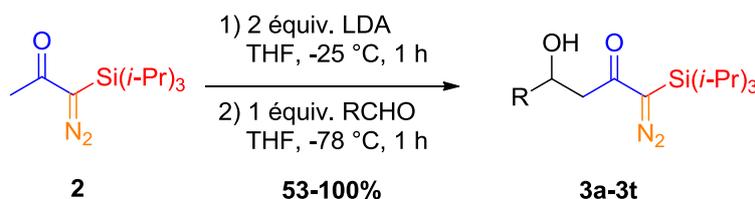


Schéma 87 : Aldolisation de la TIPS-diazoacétone **2** avec divers électrophiles

Il a été mis en évidence que l'aldolisation « methyl-side » entre la TIPS-diazoacétone **2** et le benzaldéhyde pouvait être réalisée avec des bases de nature différente. Le diazoaldol C-silylé **3a** a ainsi été obtenu avec des rendements satisfaisants sur les différents systèmes présentés ci-dessous (Schéma 88), même si des écarts de rendements significatifs ont pu être observés, notamment dans le cas de KHMDS.

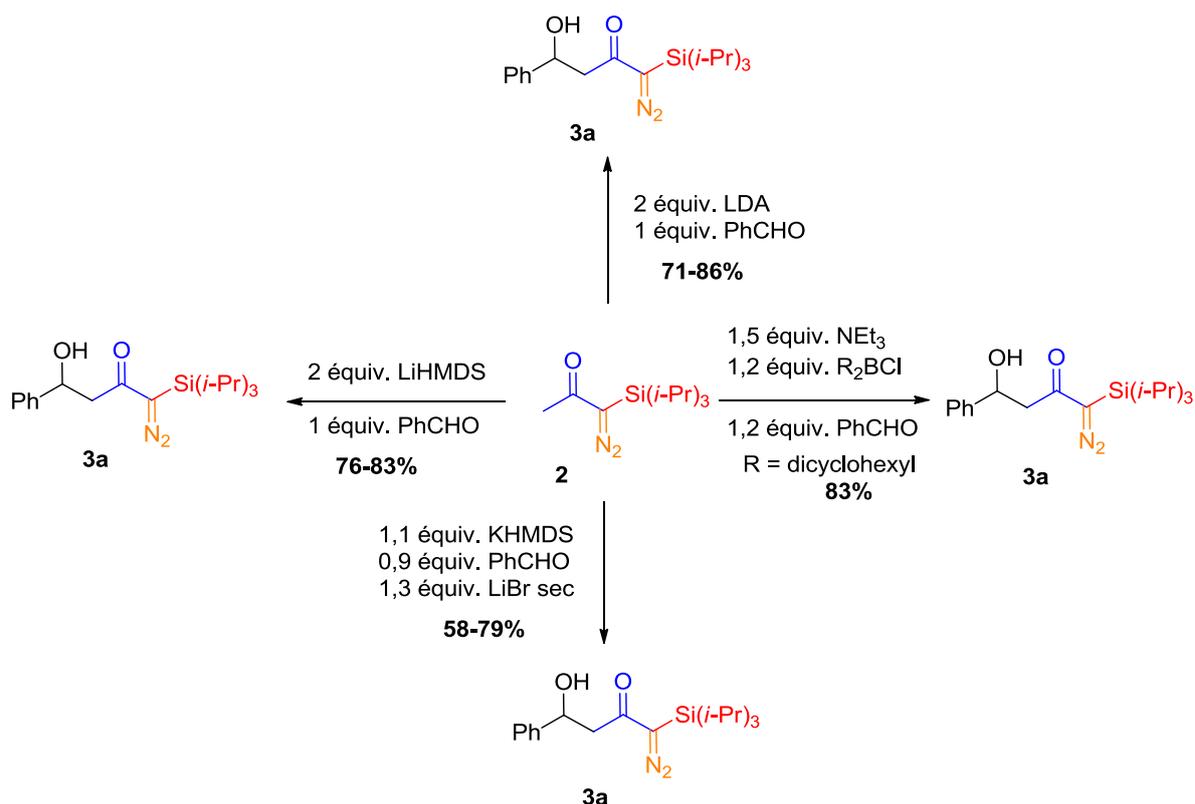


Schéma 88 : Rendements en diazoaldol **3a** isolés employant différentes bases

L'aldolisation avec 2 équivalents de LDA, reste l'une de plus simples à mettre en œuvre. L'électrophile est ajouté seul (comparé aux aldolisations réalisées dans les conditions de Taber avec KHMDS) et la durée de la réaction est plus courte que celle réalisée avec les énolates de bore (2 h avec LDA, 7 h avec les énolates de bore) (Schéma 88). Cependant les énolates de bore constituent une alternative intéressante pour des substrats sensibles en milieu basique fort. Ces conditions ne sont pas décrites dans la littérature et il serait intéressant d'étendre la méthode à d'autres électrophiles que le benzaldéhyde.

La comparaison des résultats d'aldolisation entre la TIPS-diazoacétone **2** et le benzaldéhyde, obtenus avec les différentes bases étudiées, nous a permis d'émettre une hypothèse quant au mécanisme de la réaction qui s'opère avec LDA. Nous proposons que le LDA agisse en tant que nucléophile sur la fonction diazo, de façon compétitive à son rôle de base sur la méthylcétone, permettant la formation d'un triazène intermédiaire **75** qui serait déprotoné par un 2^{ème} équivalent de LDA pour former le dianion **77** (Schéma 89). Cette hypothèse expliquerait notamment la nécessité d'utiliser 2 équivalents de LDA pour obtenir des résultats reproductibles. Cette hypothèse est confortée par la formation des hydrazones **75** et **77**

lors de l'aldolisation avec le *t*-butyllithium (Schéma 82), et par les données de modélisation moléculaire. La fonction diazo de la TIPS-diazoacétone constitue un « super électrophile » possédant un environnement stérique peu encombré et donc propice à une addition nucléophile, même par des nucléophiles particulièrement encombrés.

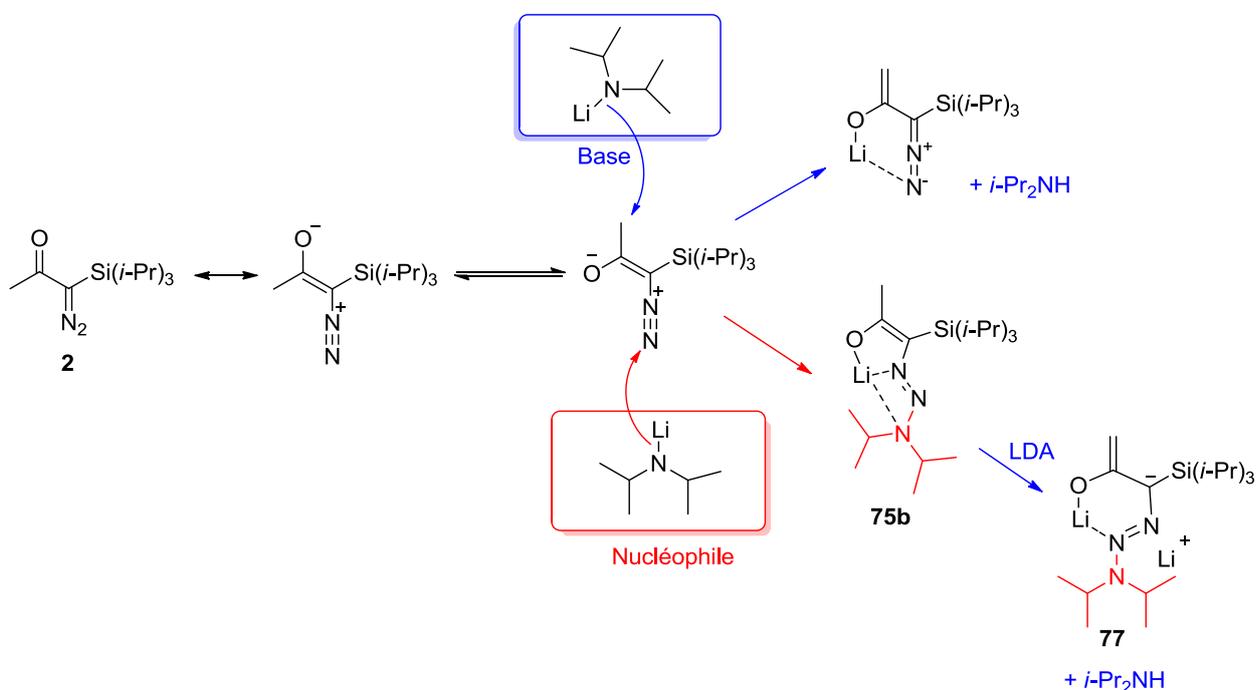


Schéma 89 : Compétition supposée entre le caractère basique et nucléophile du LDA

La tentative d'induction asymétrique par l'utilisation du (-)-DIP-Cl, lorsque l'aldolisation a mis en jeu un énolate de bore, a conduit à un faible excès énantiomérique. Des essais complémentaires devront être réalisés pour étudier notamment l'effet de la température sur la stéréosélectivité. Ce premier résultat nous incite néanmoins à nous tourner vers d'autres méthodes pour induire une meilleure stéréosélectivité lors de l'aldolisation.

Nous souhaiterions mettre à profit le mode d'action présumé du LDA pour obtenir de l'induction asymétrique lors de la réaction par l'utilisation soit d'une base chirale de type amidure,⁶⁹ soit d'un système base achirale/ligand chiral (Schéma 90). La base, suffisamment nucléophile pour pouvoir s'ajouter sur la fonction diazo, pourrait permettre une discrimination faciale sur l'énolate lors de l'addition de l'électrophile par l'établissement d'un chélate chiral rigide ou d'agrégats mixtes chiraux au niveau de l'intermédiaire **77** (Schéma 89).

⁶⁹ Harrison-Marchand, A.; Barozzino-Consiglio, G.; Maddaluno, J. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 622-639.

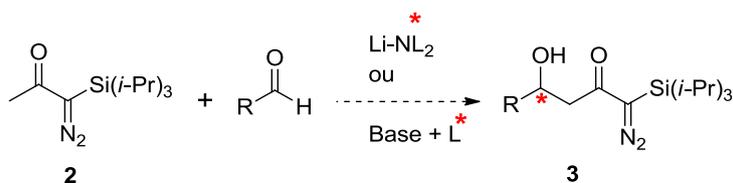


Schéma 90 : Vers une aldolisation stéréosélective de la TIPS-diazoacétone **2**

Le groupe du Pr. Anne-Sophie Castanet, au sein de l'IMMM, étudie le potentiel en synthèse asymétrique de nouveaux ligands de type 1,2-aminoéther, facilement accessibles à partir d' α -amino ou α -hydroxy acides du pool chiral. L'efficacité de cette nouvelle classe de ligands a été démontrée dans le cadre de la réaction de carbolithiation intramoléculaire énantiosélective⁷⁰ (Schéma 91). Nous envisageons de tester ces ligands chiraux, en association avec un amidure non chiral, dans le cadre de l'aldolisation de la TIPS-diazoacétone **2**.

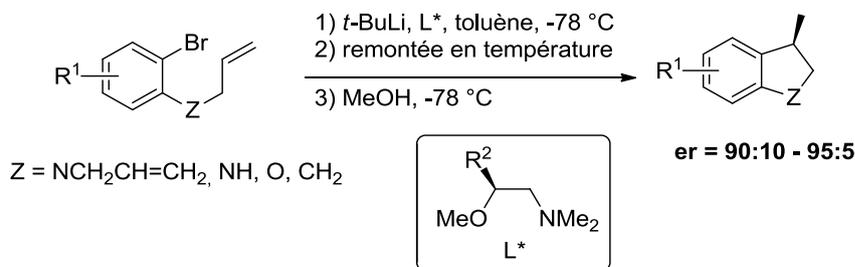


Schéma 91 : Ligands 1,2-aminoéthers chiraux pour la carbolithiation énantiosélective

L'équipe de Collum a par ailleurs décrit récemment l'aldolisation énantiosélective d'acides carboxyliques, en utilisant des amidures de lithium chiraux comme auxiliaires chiraux non covalents.⁷¹ En présence de *n*-BuLi et d'une tétramine chirale **83**, des agrégats mixtes se forment entre l'amidure chiral et l'énolate de lithium formés, induisant un stéréocontrôle efficace lors de la réaction (Schéma 92). Ce type de système pourrait être testé dans le cadre de l'aldolisation énantiosélective de la TIPS-diazoacétone **2** utilisant des amidures chiraux.

⁷⁰ Guyon, H.; Boussonnière, A.; Castanet, A.-S. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4949-4957.

⁷¹ Yu, K.; Lu, P.; Jackson, J. J.; Nguyen, T.-A. D.; Alvarado, J.; Stivala, C. E.; Ma, Y.; Mack, K. A.; Hayton, T. W.; Collum, D. B.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 527-533.

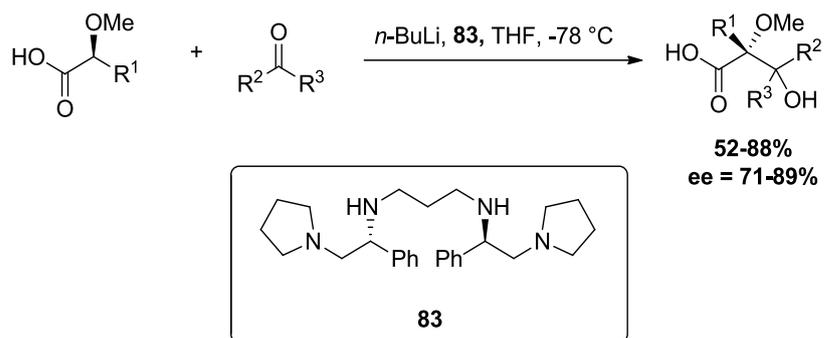


Schéma 92 : Aldolisation énantiosélective d'acides carboxyliques utilisant le système *n*-BuLi/tétramine chirale

Chapitre 4 : Valorisation des diazoaldols – extension de chaîne « diazo-side » et formation d'oxacycles silylés à 5 chaînons

Les diazoaldols *C*-silylés formés constituent des intermédiaires réactionnels intéressants en chimie organique. Ils peuvent être valorisés de plusieurs façons, par extension de chaîne carbonée « diazo-side » ou par cyclisation *via* décomposition de la fonction diazo. La conservation du groupement silylé à l'issue de la cyclisation constitue un nouveau challenge pour nous, la synthèse d'hétérocycles silylés à partir de diazoaldols *C*-silylés n'étant pas décrite dans la littérature. Ce groupement silylé permettrait d'introduire une source de diversité pour l'aménagement fonctionnel de ces petits hétérocycles à 5 chaînons.

Introduction

L'accès à une grande diversité structurale *via* transformation sur la position diazotée fait des composés diazocarbonylés une classe d'intermédiaires de synthèse particulièrement utile. Dans le chapitre 1 ont été détaillées les aldolisations « methyl-side » de composés diazocarbonylés rapportées dans la littérature, réalisées le plus souvent au départ de composés diazodicarbonylés. L'application synthétique des diazoaldols correspondants **A3** a consisté majoritairement, dans l'étape suivant l'aldolisation, en la décomposition du groupement diazo en conditions photochimiques ou métallo-catalysées. L'espèce carbénique générée subit, soit un réarrangement de Wolff, soit une insertion O-H intramoléculaire, pour conduire respectivement aux oxacycles **84** et **9e**.

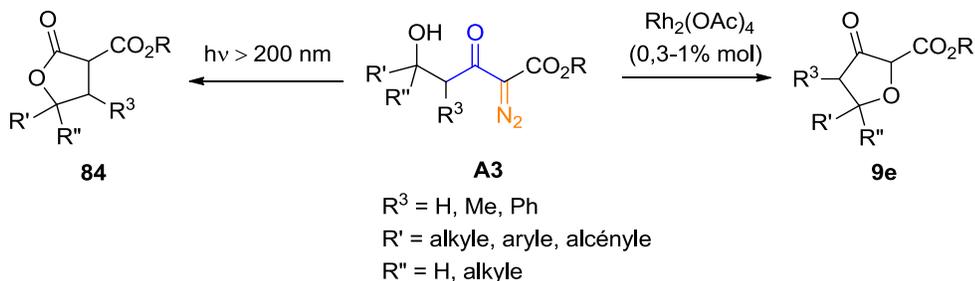


Schéma 93 : Transformation des diazoaldols en oxacycles à 5 chaînons

Ce type de transformation n'a pas été mené sur des diazoaldols substitués par un groupement autre qu'une fonction ester en position α du groupement diazo, par exemple de type alkyle ou trialkylsilyle.

A. Etude bibliographique

I. Transformation de la position diazotée de composés α -trialkylsilyl- α -diazocarbonylés **A5**

Nous nous intéresserons dans cette étude aux différentes transformations sur la position diazotée qui ont été conduites sur les substrats de type α -trialkylsilyl- α -diazocétone aliphatique **A5** (Schéma 94). La comparaison avec la réactivité des α -trialkylsilyl- α -diazooesters sera ensuite brièvement établie.

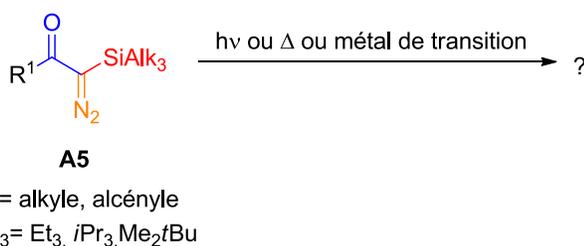


Schéma 94 : Substrats de l'étude bibliographique

1) Formation de silylcétènes et applications

a) Par voie photochimique

Le motif α -trialkylsilyl- α -diazocétone **A5** s'est révélé être un excellent substrat pour le réarrangement de Wolff. L'intérêt de cette transformation de la position diazotée est de produire des trialkylsilylcétènes stables, isolables, qui constituent des intermédiaires de synthèse très utiles. L'équipe de Maas a initialement étudié le réarrangement de Wolff des substrats **A5** en produisant classiquement le céto-carbène intermédiaire **85** par voie photochimique (Schéma 95).¹⁸ Dans ces conditions, la TIPS-diazoacétone a conduit au silylcétène correspondant **86a** avec un rendement isolé de 49%.

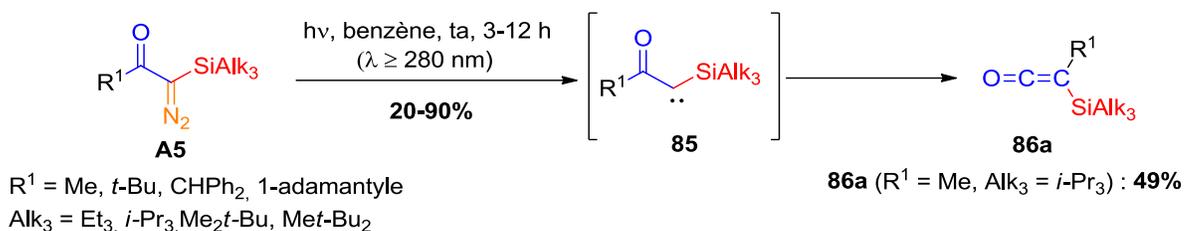


Schéma 95 : Réarrangement de Wolff induit par voie photochimique

L'équipe de Danheiser a plus tard utilisé ces conditions photochimiques pour préparer des trialkylsilyl-vinylcétènes originaux **87**, qui ont constitué des diènes performants vis-à-vis de différents diénophiles alcyniques ou alcéniques (Schéma 96).^{72a} Plus récemment, les trialkylsilylvinylcétènes **87** ont été engagés comme partenaires d'ynolates de lithium dans des processus de benzannulation.^{72b}

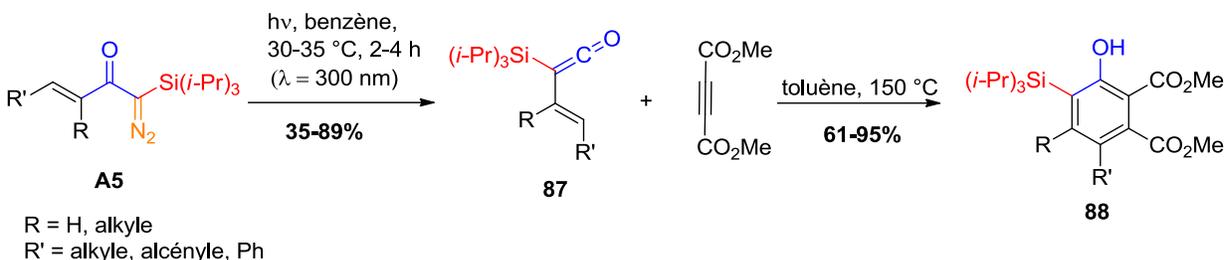


Schéma 96 : Préparation et utilisation de trialkylsilylvinylcétènes en cycloaddition [4+2]

b) Catalyse par un métal de transition

Bien que la décomposition du groupement diazo par les métaux de transition soit connue pour inhiber le processus de réarrangement de Wolff, l'équipe de Maas a montré qu'en présence d'une quantité catalytique de triflate de cuivre (I), les trialkylsilylcétènes issus du réarrangement de Wolff **86b** et **86c** sont formés.¹⁸ Ces trialkylsilylcétènes n'ont pas été isolés mais traités par du méthanol ou de l'éthanol pour produire les α-trialkylsilyl esters correspondants **89b** et **89c**. Il est par ailleurs mentionné le manque de réactivité du système en présence d'acétate de rhodium.

⁷² (a) Loebach, J. L.; Dawn M. Bennett, D. M.; Danheiser, R. L. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8380-8389. (b) Austin, W. F.; Zhang, Y.; Danheiser, R. L. *Tetrahedron* **2008**, 64, 915-925.

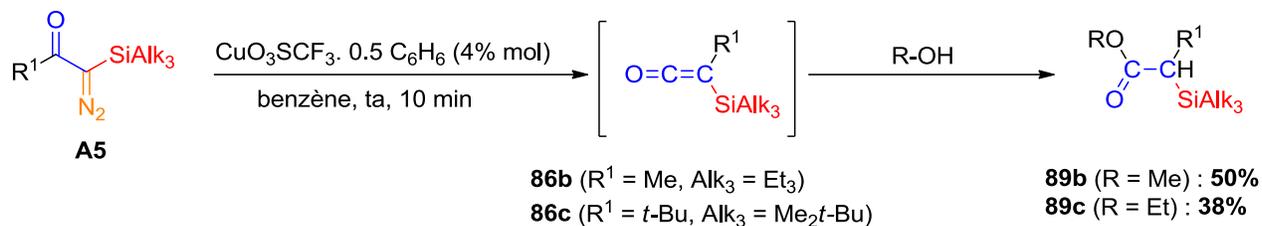


Schéma 97 : Réarrangement de Wolff catalysé par le triflate de cuivre (I)

L'équipe de Marsden a par la suite développé le réarrangement de Wolff de divers substrats α -trialkylsilyl- α -diazocétone catalysé par une quantité catalytique d'octanoate de rhodium (II) (Schéma 98).^{73a}

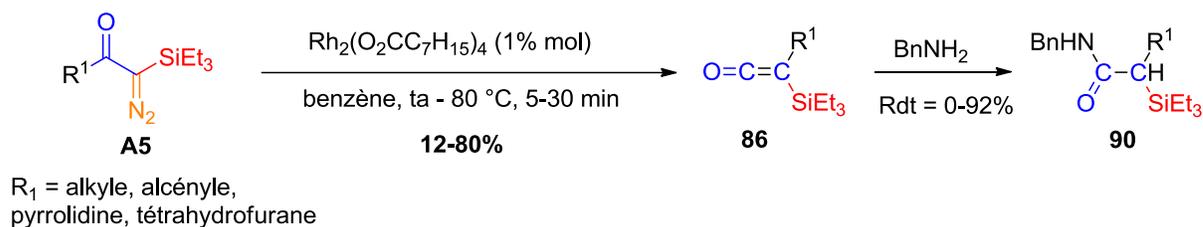


Schéma 98 : réarrangement de Wolff catalysé par l'octanoate de rhodium.

Deux hypothèses mécanistiques ont été émises pour rationaliser l'obtention du produit de réarrangement de Wolff plutôt que de l'insertion, classiquement attendue en présence de catalyseurs au rhodium (Schéma 99). La première hypothèse implique la décomplexation du rhodium au niveau de l'intermédiaire carbénoïde de rhodium **91**, due à la déstabilisation apportée par la charge positive en position α du groupement trialkylsilyle et potentiellement à l'encombrement stérique du groupement silylé. Le réarrangement de Wolff aurait ainsi lieu sur le carbène libre **92** généré. Un deuxième mécanisme est parallèlement suggéré, impliquant la formation d'un intermédiaire acyl cation **93** stabilisé par le silicium en position β , *via* migration du

⁷³ (a) Marsden, S. P.; and Pang, W-K. *Chem. Commun.* **1999**, 1199–1120. (b) Marsden, S. P.; Ducept, P. C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2005**, *1*, 1-6. (c) Marsden, S. P.; Steer, J. T.; Orlek, B. S. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 5503–5512.

groupe R^1 à partir du carbénoïde de rhodium **91**. L'élimination de l'espèce rhodiée fournirait le silylcétène **86** et régénérerait le catalyseur.

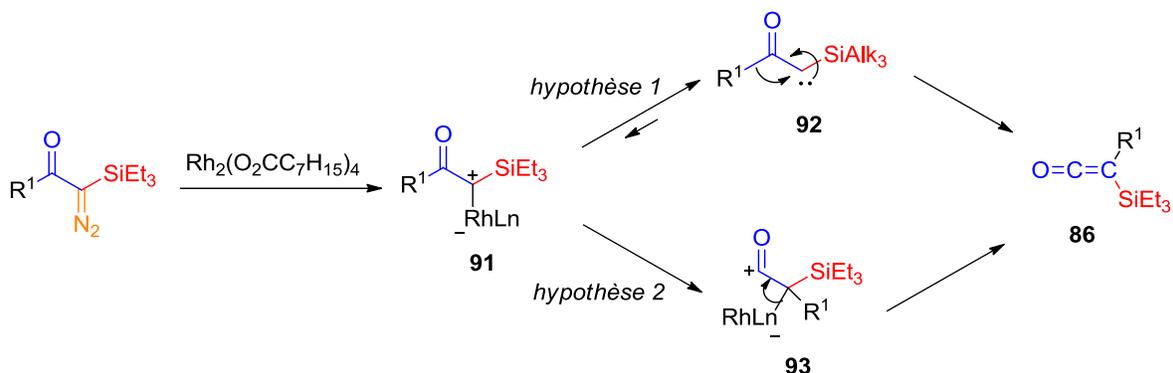


Schéma 99 : Hypothèses mécanistiques pour le réarrangement de Wolff catalysé au Rh (II)

Les trialkylsilylcétènes produits par réarrangement de Wolff catalysés par l'octanoate de rhodium ont été engagés comme partenaire d'alkylidénation avec des ylures de phosphore, produisant des allénysilanes originaux **94** (Schéma 100).^{73b} Ils ont constitué également des précurseurs d' α -silylalkylbenzoxazoles **96** via une séquence en deux étapes : addition nucléophile d'aminophénols puis cyclisation des amidophénols **95**.^{73c}

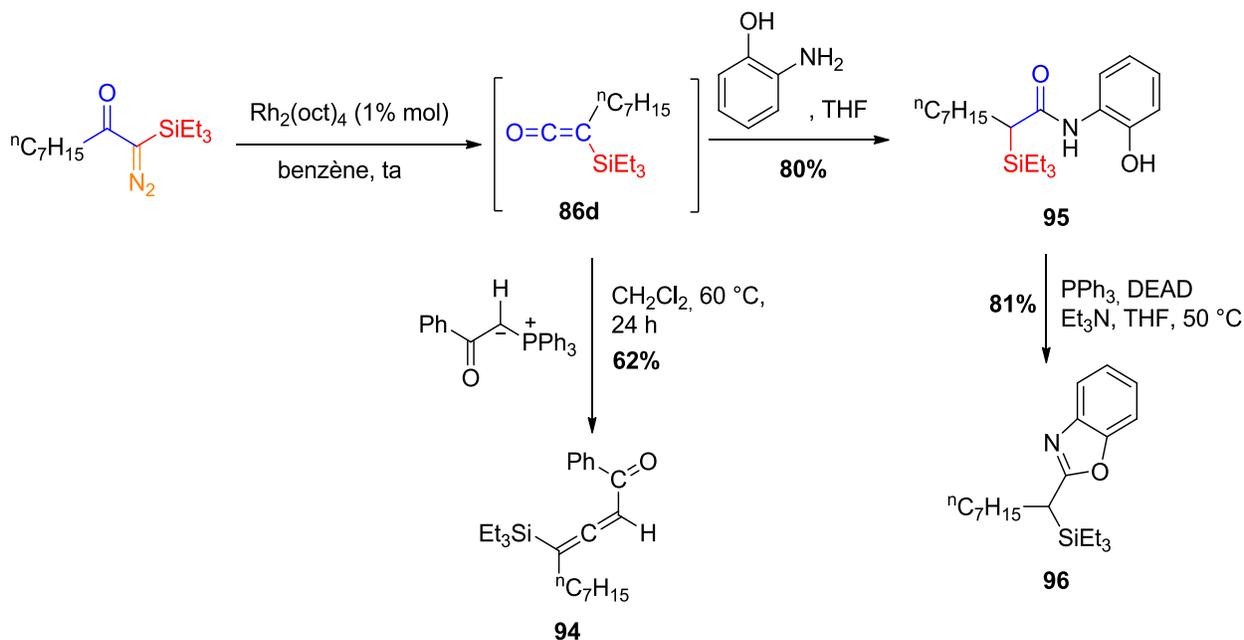


Schéma 100 : Transformation des trialkylsilylcétènes en allénysilanes et α -silylalkylbenzoxazoles

2) Décomposition par voie thermique : passage par les diazocumulènes

a) Formation des 1-oxa-2-sila-4-cyclopentènes

L'étude de la décomposition thermique des α -trialkylsilyl- α -diazocétones a été réalisée par l'équipe de Maas.²² Lorsque les α -trialkylsilyl- α -diazocétones sont chauffées au reflux du benzène, ce ne sont pas les produits de réarrangement de Wolff qui se forment, mais des composés cycliques, les 1-oxa-2-sila-4-cyclopentènes **97** (Schéma 101). Ce phénomène avait été observé précédemment sur la TES-diazoacétone, lorsqu'elle était chauffée à 80-90 °C en présence de cuivre.²¹

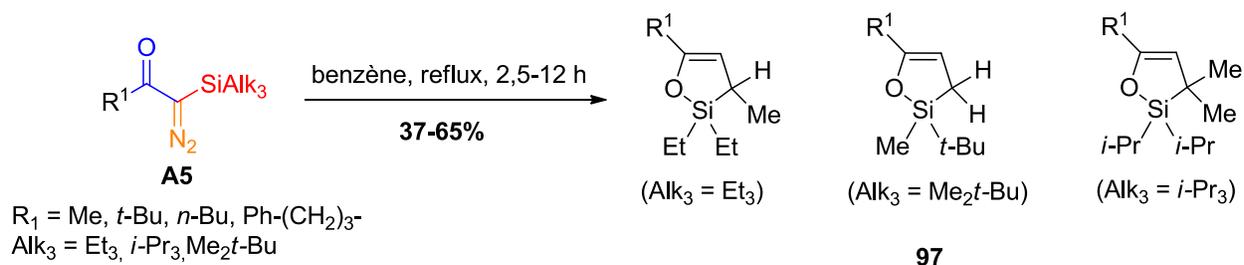


Schéma 101 : Formation de 1-oxa-2-sila-4-cyclopentènes par décomposition thermique des α -trialkylsilyl- α -diazocétones

Le mécanisme proposé pour expliquer la formation du composé **97** (Schéma 102) met en jeu la migration initiale 1,3 C→O du groupement silylé, produisant l'espèce diazocumulène **98**. La TIPS-diazoacétone **2** a été choisie comme substrat représentatif pour décrire le mécanisme. Une contribution forte de la forme limite de résonance énoilate de diazonium est envisagée pour rationaliser la facilité de migration du groupement silylé. L'intermédiaire **98** extrêmement instable subit ensuite une perte de N₂ pour former l'alkylidène carbène **99** qui s'insère intramoléculairement dans une liaison SiC-H du groupement silylé pour conduire au cycle **97**.

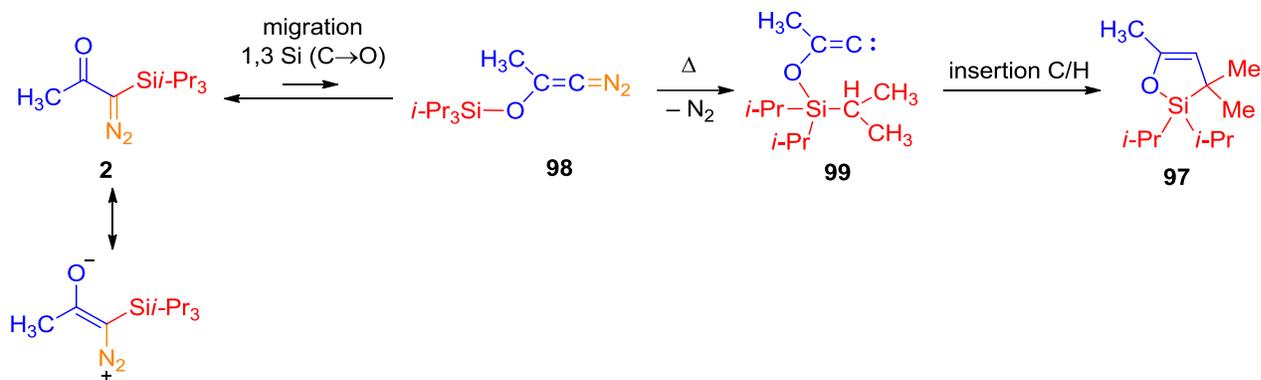


Schéma 102 : Mécanisme de formation des 1-oxa-2-sila-4-cyclopentènes

b) Piégeage du diazocumulène intermédiaire par des dipolarophiles

Le passage par l'intermédiaire diazocumulène **98** a été confirmé lorsqu'il a pu être piégé par des dipolarophiles comme la *N*-phénylmaléimide conduisant à l'adduit bicyclique **100** (Schéma 103).^{74a}

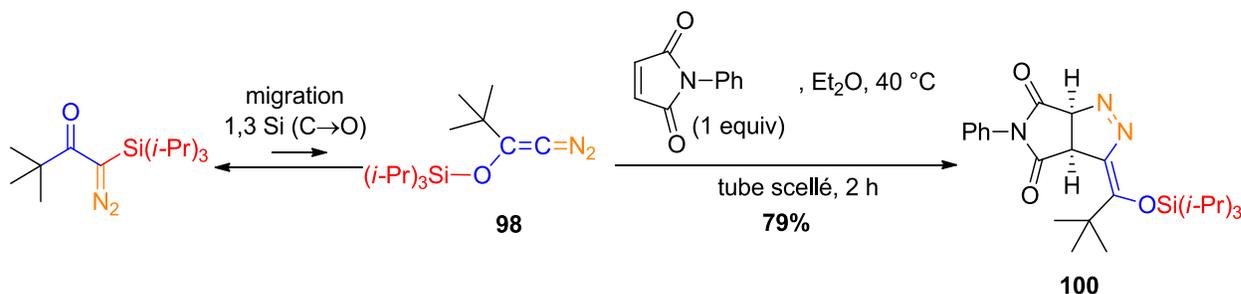


Schéma 103 : Piégeage du diazocumulène **98** par le maléimide

Cette réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire mettant en jeu un diazocumulène issu d' α -trialkylsilyl- α -diazocétones a été étendue à divers dipolarophiles de type cyclopropène **101**,^{74b}

⁷⁴ (a) Munschauer, B. R.; Maas, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 306-308. (b) Munschauer, B. R.; Maas, G. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1227-1234. (c) Manz, B.; Maas, G. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10053-10072. (d) Kerth, J.; Maas, G. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2633-2643. (e) Jikyo, T.; Schatz, J.; Maas, G. *J. Phys. Org. Chem.* **2003**, *16*, 504-512. (f) Kerth, J.; Jikyo, T.; Maas, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1894-1903.

phosphaalcènes **102**,^{74c} diazaphospholes **103**^{74d,e} et 1,2-thiaphospholes **104**^{74f} par l'équipe de Maas pour conduire à des structures hétérocycliques complexes (Schéma 104).

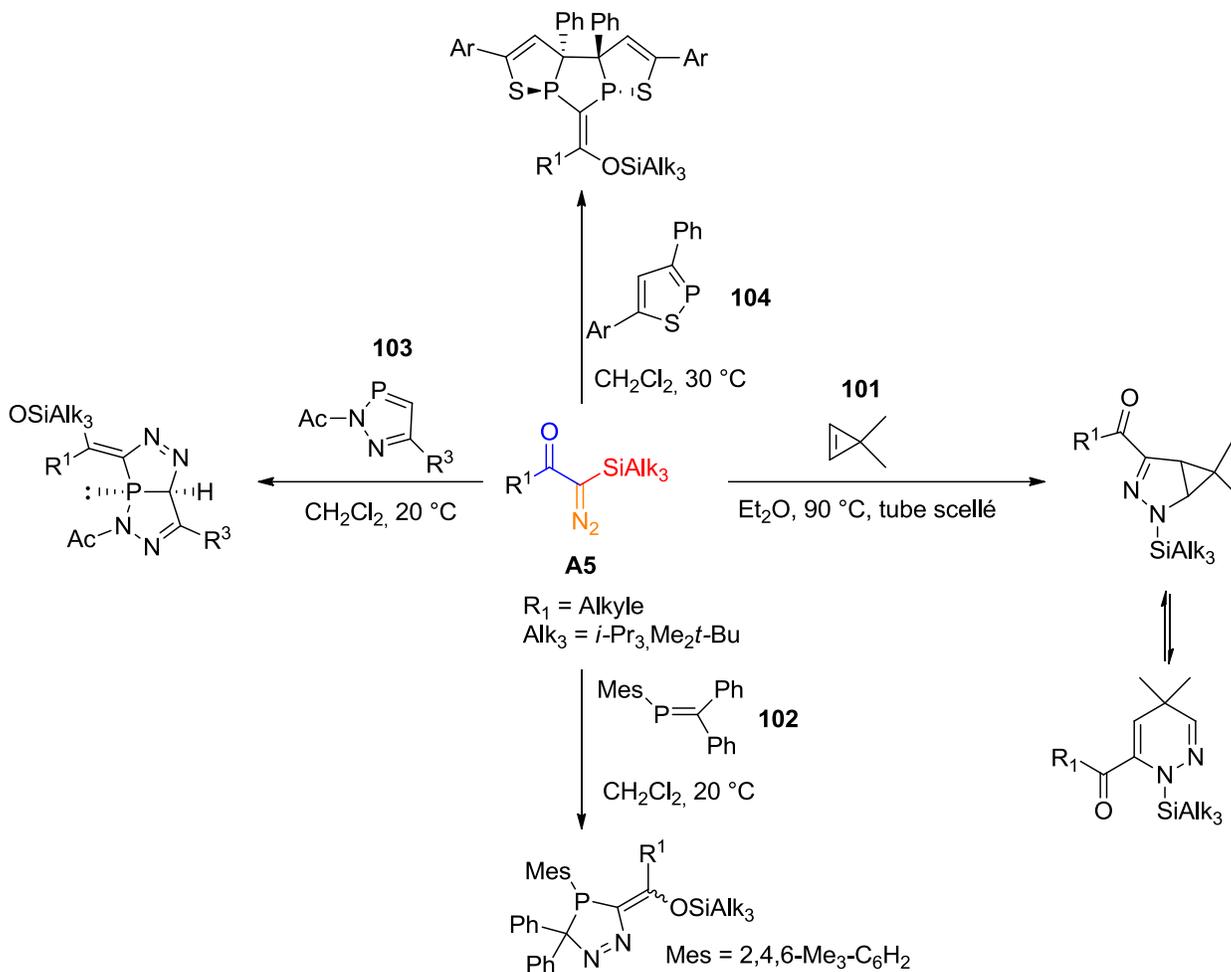


Schéma 104 : Cycloadditions 1,3-dipolaires entre des α -trialkylsilyl- α -diazocétones et divers dipolarophiles

3) Bilan et comparaison avec les α -trialkylsilyl- α -diazoesters

Il vient d'être mis en évidence que les α -trialkylsilyl- α -diazocétones aliphatiques subissaient un réarrangement de Wolff sous activation photochimique ou métallo-catalysée, tandis qu'en conditions thermiques, elles génèrent un diazocumulène, pouvant induire une insertion dans une liaison SiC-H après perte de N₂, ou être piégé par des dipolarophiles. A notre connaissance, aucune autre réaction d'insertion X-H n'a été rapportée dans la littérature sur les α -trialkylsilyl- α -diazocétones.

En revanche, les insertions C-H, O-H, N-H ont été étudiées sur les α -trialkylsilyl- α -diazoesters. L'équipe de Bolm a réalisé des insertions N-H à partir des trialkylsilyldiazoesters **105**, catalysées par l'acétate de rhodium, pour accéder à des α -trialkylsilyl-aminoesters originaux **107** avec de bons rendements (Schéma 105, (a)).^{75a} Des insertions O-H diastéréosélectives, catalysées par l'acétate de rhodium, ont également été effectuées avec plusieurs alcools énantiopurs.^{75b} Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le fenchol **108**, conduisant à l' α -triéthylsilyl- α -alcoxyester **109** avec un ratio diastéréoisomérique de 99:1 et un excellent rendement de 94% (Schéma 105, (b)).

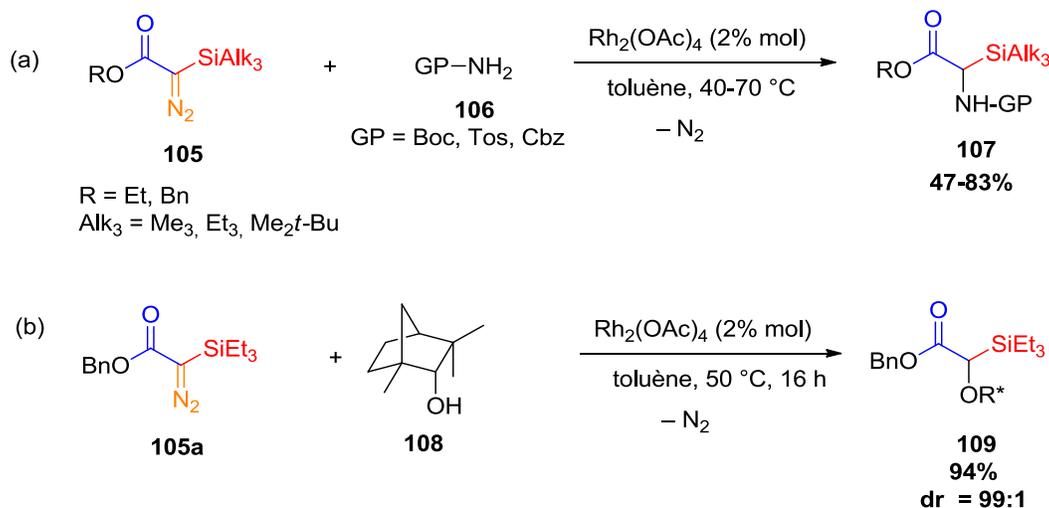


Schéma 105 : Insertions N-H et O-H d' α -trialkylsilyl- α -diazoesters

⁷⁵ (a) Bolm, C.; Kasyan, A.; Drauz, K.; Günther, K.; Raabe, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2288-2290. (b) Bolm, C.; Saladin, S.; Claßen, A.; Kasyan, A.; Veri, E.; Raabe, G. *Synlett* **2005**, 461-464. (c) Marsden, S. P.; Pang, W.-K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6077-6080. (d) Müller, P.; Lacrampe, F.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1503-1510.

Des insertions C-H intramoléculaires catalysées au rhodium (II) ont également été mises en œuvre sur des α -trialkylsilyl- α -diazoesters par l'équipe de Marsden.^{75c} Les γ -lactones α -silylées diastéréoisomères **110** et **110'** ont ainsi été obtenues à partir du substrat **105b** avec un bon rendement, en utilisant le rhodium (II) acétamide (Schéma 106, (a)). Une extension asymétrique de cette méthodologie a été étudiée par l'équipe de Müller, en utilisant des ligands chiraux sur le rhodium (Schéma 106, (b)).^{75d} L' α -trialkylsilyl- α -diazoester **105c** a ainsi subi une insertion C-H énantiosélective, conduisant à la lactone silylée **111** avec un excès énantiomérique de 66% et un bon rendement de 74%.

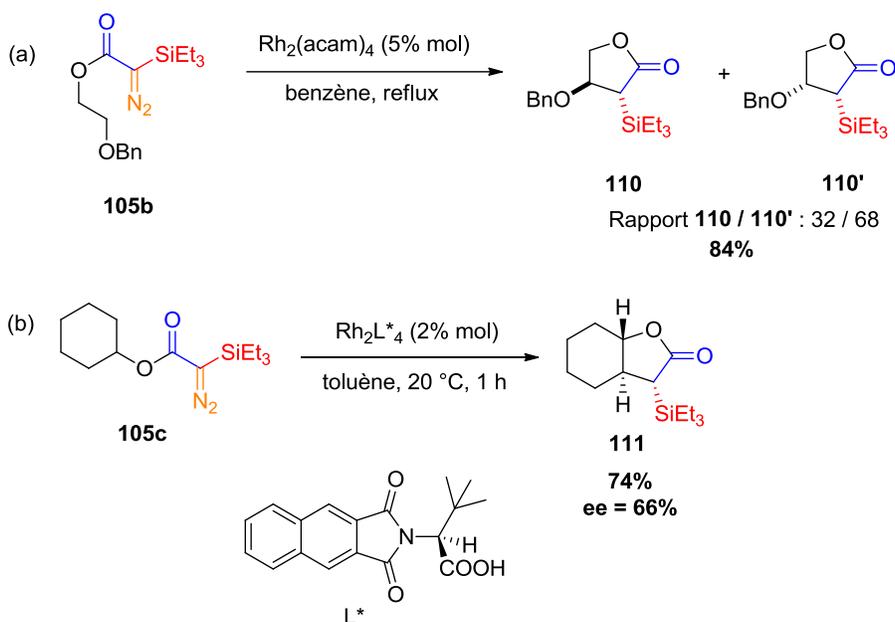


Schéma 106 : Insertions C-H intramoléculaires d' α -trialkylsilyl- α -diazoesters

II. Dihydrofuran-3(2H)-ones et γ -valérolactones silylées

L'étude bibliographique précédente montre qu'il n'existe pas d'exemple d'insertion O-H sur des α -trialkylsilyl- α -diazocétones. De même, l'attaque intramoléculaire d'un nucléophile oxygéné sur le silylcétène produit par réarrangement de Wolff de ces substrats n'a pas été étudiée. Les diazoaldols **3** issus de l'aldolisation de la TIPS-diazoacétone (Schéma 107) pourraient donc constituer des précurseurs intéressants de nouveaux hétérocycles à 5 chaînons C-silylés *via* réarrangement de Wolff/addition d'alcool intramoléculaire (γ -valérolactones silylées **5**) ou *via*

Les α -silyl- γ -valérolactones, et par extension les α -silyl- γ -butyrolactones, ont quant à elles constitué des intermédiaires de synthèse, notamment comme substrats d'alkylidénation de Peterson.

La triméthylsilylation d'énolates d'esters ou de lactones par Me_3SiCl produit généralement une majorité d'acétal de cétène *O*-silylé. L'équipe de Peterson a néanmoins réussi à former l' α -triméthylsilyl- γ -butyrolactone **113** régiosélectivement avec un rendement de 61% en traitant l'énolate de lithium de la γ -butyrolactone **112** par TMSCl en présence de HMPA (Schéma 110 (a)).^{77a} L' α -triméthylsilyl- γ -valérolactone **116** a par ailleurs été synthétisée par hydrolyse acide de l'intermédiaire disilylé **115** issu du traitement de la γ -valérolactone **114** par un excès de triflate de triméthylsilyle en présence de triéthylamine (Schéma 109 (b)).^{77b}

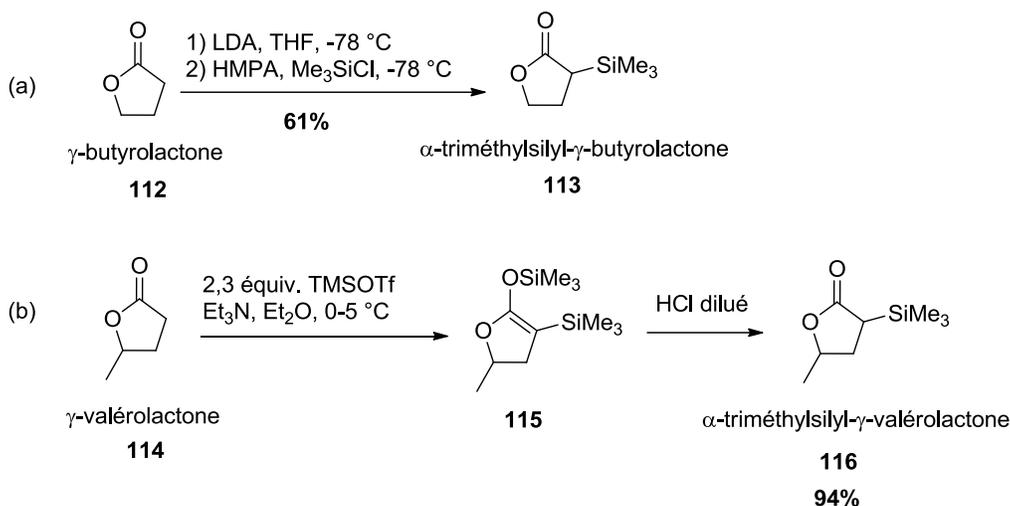


Schéma 109 : Triméthylsilylation de la γ -butyrolactone et de la γ -valérolactone

Une voie d'accès aux γ -valérolactones α -triméthylsilylées a été parallèlement développée par l'équipe de Grieco,⁷⁸ en 2 étapes, mettant en jeu le dianion **118** de l'acide triméthylsilylacétique **117** (Schéma 110). L'addition nucléophile du dianion **118** sur un époxyde conduit au γ -hydroxyacide α -silylé **119** qui est cyclisé en milieu acide pour former les α -triméthylsilyl- γ -valérolactones **113**, **116**, et **120** avec de bons rendements globaux. Celles-ci ont ensuite été

⁷⁷ (a) Hudrlik, P. F.; Peterson, D.; Chou, D. *Synth. Commun.* **1975**, 359-365. (b) Uematsu, T.; Matsuo, N.; Sanemitsu, Y. *Agr. Biol. Chem.* **1984**, 48, 2477-2481.

⁷⁸ Grieco, P. A.; Wang, C.-L. J.; Burke, S. D. *J. C. S. Chem. Comm.* **1975**, 537-538.

transformées en dérivés α -alkylidène **121** ou bien ont été bromées pour conduire à l' α -bromobutyrolactone **122**.

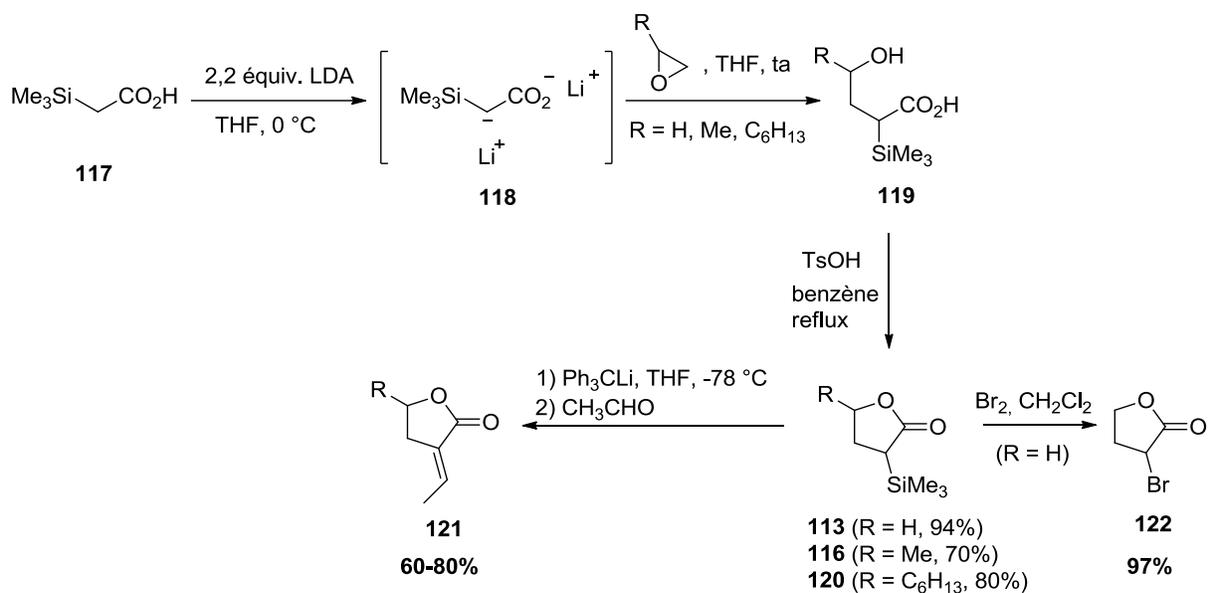


Schéma 110 : Synthèse de γ -valérolactones α -triméthylsilylées et leur transformation

L'équipe de Larson est parvenue quelques années plus tard à C-silyler régiosélectivement des γ -butyrolactones et γ -valérolactones, en traitant les énolates de lithium de ces lactones avec l'agent silylant diphenylméthylchlorosilane, plus mou que les trialkylsilylchlorosilanes (Schéma 111, (a), (b)).^{79a,b} L'alkylidénation des lactones α -diphénylméthylsilylées **125** s'est avérée possible (Schéma 111, (b)), par réaction de l'anion lithié sur une gamme d'aldéhydes et de cétones, produisant les α -alkylidène γ -lactones **126**.^{79b} Lorsque cette méthodologie a été appliquée à la lactone **127** plus complexe, substituée par un furane (Schéma 111, (c)), des rendements plus modestes ont été obtenus en produit de silylation **128** et en produit d'alkylidénation **129**.^{79c}

⁷⁹ (a) Larson, G. L.; Fuentes, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2418-2419. (b) Larson, G. L.; Betancourt de Perez, R. M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5257-5260. (c) Merritt, A. T.; Pouwer, R. H.; Williams, D. J.; Williams, C. M., Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4745-4747.

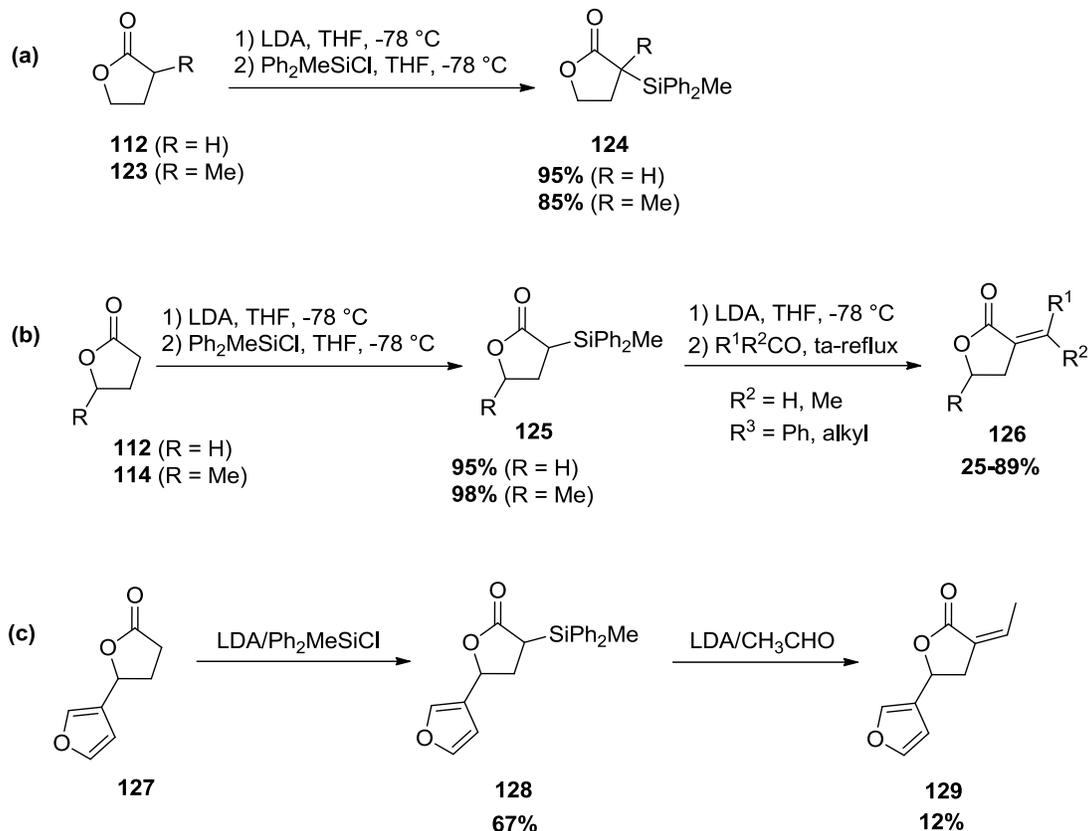


Schéma 111 : Silylation régiosélective de γ -valérolactones et γ -butyrolactones par Ph₂MeSiCl

Une autre approche pour accéder aux γ -valérolactones et γ -butyrolactones α -silylées de structure simple a consisté à faire migrer sous haute pression le groupement silylé, de l'oxygène vers le carbone, selon un processus intermoléculaire (Schéma 112).⁸⁰

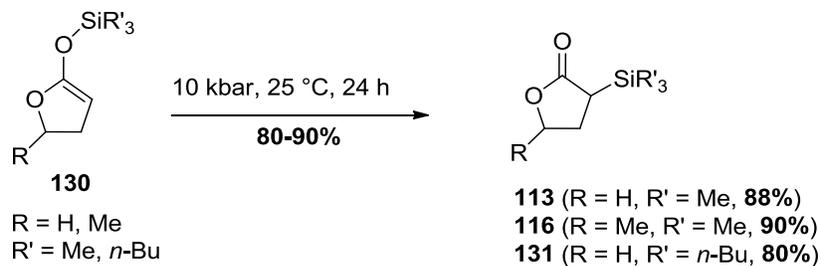


Schéma 112 : Migration de groupement silylé (O→C) sous haute pression

⁸⁰ Yamamoto, Y.; Maruyama, K.; Matsumoto, K. *Organometallics*, **1984**, 3, 1583-1585.

Enfin, des γ -valérolactones et γ -butyrolactones α -diméthylphénylsilylées ont été préparées récemment avec de bons rendements suivant une toute autre approche, consistant en l'hydrosilylation de furan-2-ones conjuguées par le diméthylphénylsilane, catalysée par $B(C_6F_5)_3$ (Schéma 113).⁸¹

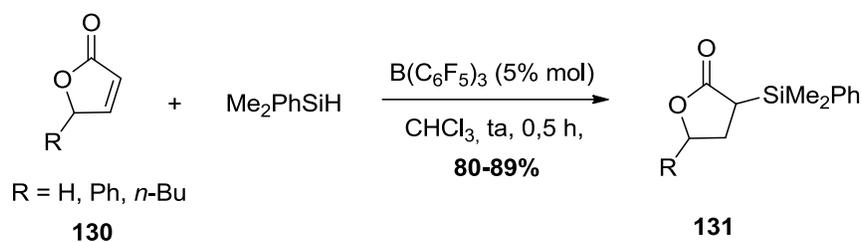


Schéma 113 : Hydrosilylation de furan-2-ones conjuguées

2) Dihydrofuran-3(2H)-ones et 2-trialkylsilyl-dihydrofuran-3(2H)-ones

Les dihydrofuran-3(2H)-ones constituent des intermédiaires-clés dans la synthèse de plusieurs molécules complexes douées d'activités biologiques intéressantes comme l'eribulin mésylate,⁸² le petromyroxol,^{82b} les amphidinolides,^{82c} ou encore le mandelalide A^{82d} (Schéma 114).

⁸¹ Kim, Y.; Chang, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 218-222.

⁸² (a) Murthy, A. S.; Mahipal, B.; Chandrasekhar, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6959-6966. (b) Boyer, A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4771-4775. (c) Clark, J. S.; Yang, G.; Osnowski, A. P. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1464-1467. (d) Veerasamy, N.; Ghosh, A.; Li, J.; Watanabe, K.; Serrill, J. D.; Ishmael, J. E.; McPhail, K. L.; Carter, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 770-773.

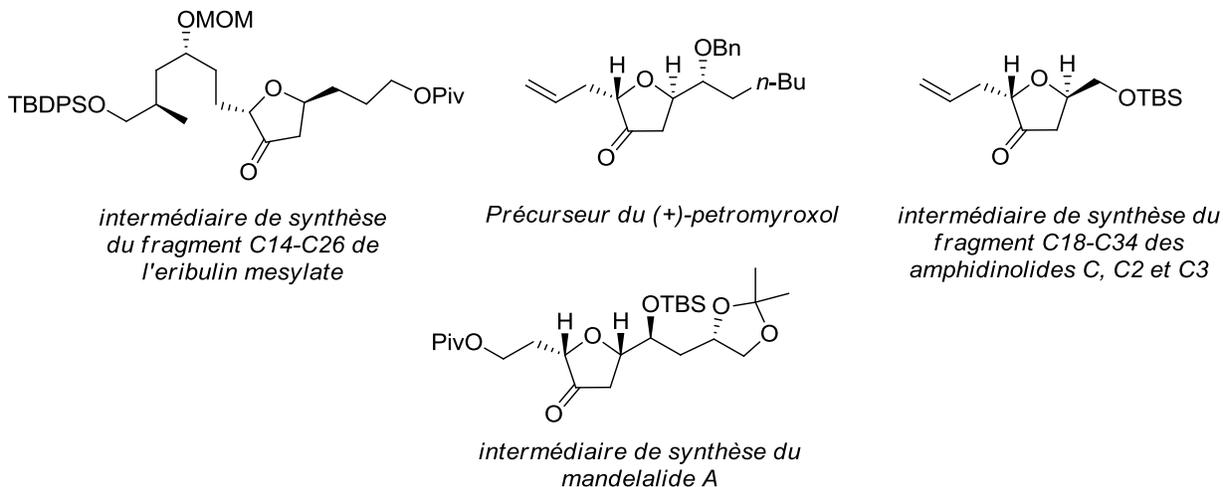


Schéma 114 : Composés bioactifs comportant une structure dihydrofuran-3(2H)one

Les dihydrofuran-3(2H)-ones silylées en position 2 sont en revanche très rares dans la littérature, avec seulement 2 exemples identifiés. L' α -triméthylsilylcétone **134** a été obtenue avec un rendement de 51% à partir de la cétone **132**, après hydrolyse basique de l'intermédiaire disilylé **133** (Schéma 115).⁸³

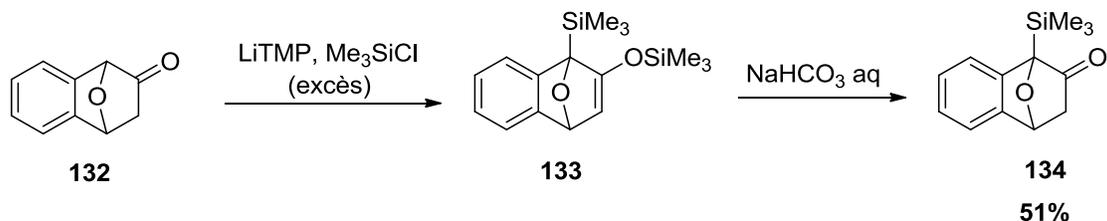


Schéma 115 : Obtention d'une 2-triméthylsilyl-dihydrofuran-3(2H)-one via O-silylation d'énolate

La synthèse de la 2-*t*-butyldiméthylsilyldihydrofuran-3(2H)-one **139** a été rapportée très récemment, en utilisant une réaction tandem de propargylation d'aldéhyde/cycloisomérisation catalysée à l'or comme étape-clé (Schéma 116).⁸⁴ Le dihydrofurane silylé résultant **137** a été transformé en α -silylcétone en 2 étapes, par époxydation suivie d'un réarrangement de Meinwald catalysé par le triflimide. Il est intéressant de noter que la réaction tandem ne fonctionne pas lorsque le groupement *t*-butyldiméthylsilyle est remplacé par le groupement triisopropylsilyle.

⁸³ Mirsadeghi, S.; Rickborn, B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 986-992.

⁸⁴ Li, T.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 17439-17443.

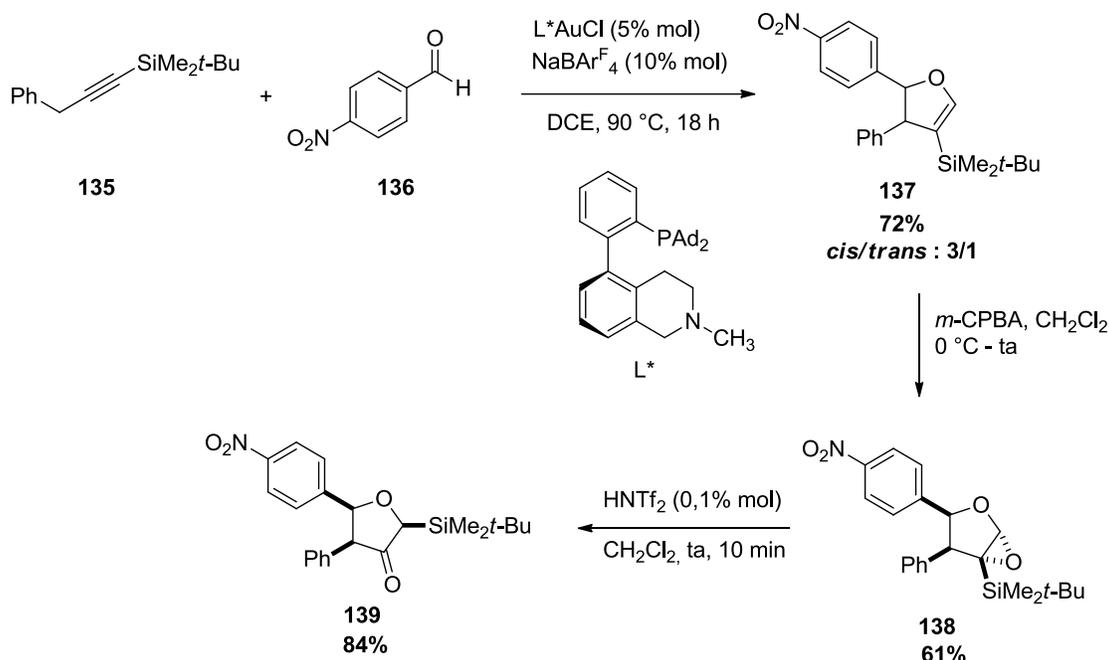


Schéma 116 : Synthèse de la 2-t-butyl-diméthylsilyldihydrofuran-3(2H)-one **139**

Au bilan, les α -silyl- γ -valérolactones et 2-trialkylsilyl-dihydrofuran-3(2H)-ones constituent des intermédiaires de synthèse assez peu étudiés. Les groupements silylés incorporés dans ces structures sont SiMe_3 , $\text{SiMe}_2t\text{-Bu}$, SiBu_3 , SiPhMe_2 et SiPh_2Me , avec une prédominance du groupement triméthylsilyle. Aucune structure incorporant le groupement triisopropylsilyle n'a été identifiée. L'étude bibliographique ci-dessus met en évidence que l'obtention de motifs hétérocycliques C-silylés à 5 chaînons de type **4** et **5** serait sans précédent, de même que les transformations des diazoaldols **3** envisagées pour y accéder (Schéma 107).

Les résultats des travaux de valorisation des diazoaldols C-silylés **3** vont maintenant être présentés. Deux principales transformations vont être étudiées :

- La possibilité d'extension de chaîne « diazo-side » induite par un ion fluorure, en conservant intact le groupement diazo.
- La possibilité d'accéder, *via* décomposition du groupement diazo, à des hétérocycles C-silylés à 5 chaînons de type **5** et **6**, en conservant intact le groupement silylé.

B. Résultats

I. Extension de chaîne carbonée « diazo-side »

1) Etude préliminaire : addition « diazo-side » de la TIPS-diazoacétone **2**

Lors de précédentes recherches dans l'équipe, l'addition « diazo-side » de la TES-diazoacétone **35** sur des électrophiles a été étudiée.² Cette réaction consiste en une déprotection du carbone diazoté de la TES-diazoacétone **35** dans des conditions douces induites par le TBAF, suivie de l'addition de l'anion formé sur des aldéhydes pour accéder aux aldols **34** (Schéma 18). Deux protocoles avaient été mis au point, utilisant soit une quantité catalytique de TBAF, soit une quantité semi-stœchiométrique (*Protocoles a et b*, Schéma 18). Il avait été mis en évidence la nécessité d'introduire du tamis moléculaire 4 Å pour avoir des rendements reproductibles, son rôle étant de piéger l'eau contenue dans les solutions de TBAF commerciales utilisées.

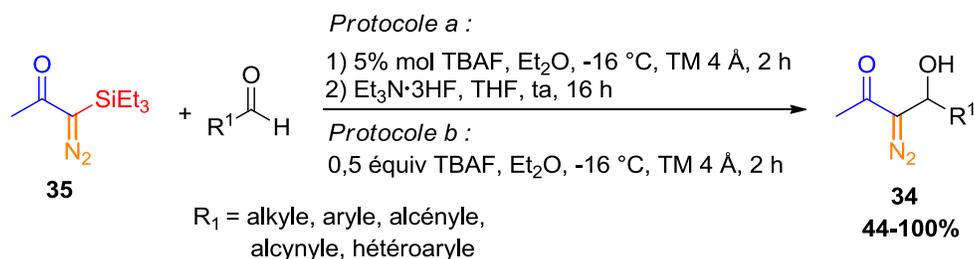


Schéma 18 (rappel) : Addition « diazo-side » de la TES-diazoacétone induite par un ion fluorure²

Nous avons étendu cette méthodologie à la TIPS-diazoacétone **2**.⁸⁵ Cette étude est préalable à celle dans laquelle l'addition « diazo-side » induite par un ion fluorure serait réalisée sur un diazoaldol C-TIPS **3a** issu du chapitre précédent (*cf.* I. 2).

Les premiers essais d'addition « diazo-side » de la TIPS-diazoacétone **2** ont été réalisés sur le benzaldéhyde comme électrophile. Il a été mis en évidence que la réaction ne procédait pas par un mécanisme autocatalytique, puisqu'avec 5% mol de TBAF (1M/THF) seulement 7% de

⁸⁵ Travaux d'extension « diazo-side » sur la TIPS-diazoacétone **2** réalisés conjointement avec Imen Abid Walha lors de sa thèse. Les premiers essais avaient été réalisés au cours de mon stage de M1 en 2015 à Le Mans Université.

rendement en diazoaldol *O*-désilylé **34** était obtenu sans trace de l'aldol protégé *O*-TIPS (Schéma 117).

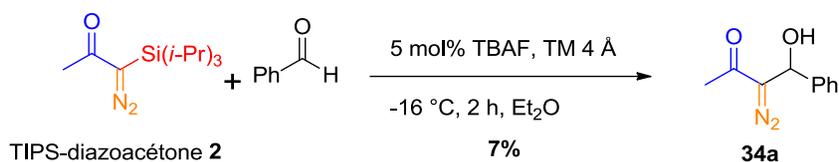


Schéma 117 : Addition « diazo-side » de la TIPS-diazoacétone **2** avec une quantité catalytique de TBAF

Avec une quantité stœchiométrique de TBAF, deux produits sont observés : le diazoaldol **34a** et le bis-aldol **4a** (Schéma 118, (a)). Ce produit secondaire résulterait d'une double addition « methyl-side » et « diazo-side » induite par la basicité du milieu. En remplaçant le benzaldéhyde par le *p*-chlorobenzaldéhyde, le bis-aldol **4b** a pu être isolé et caractérisé (Schéma 118, (b)).

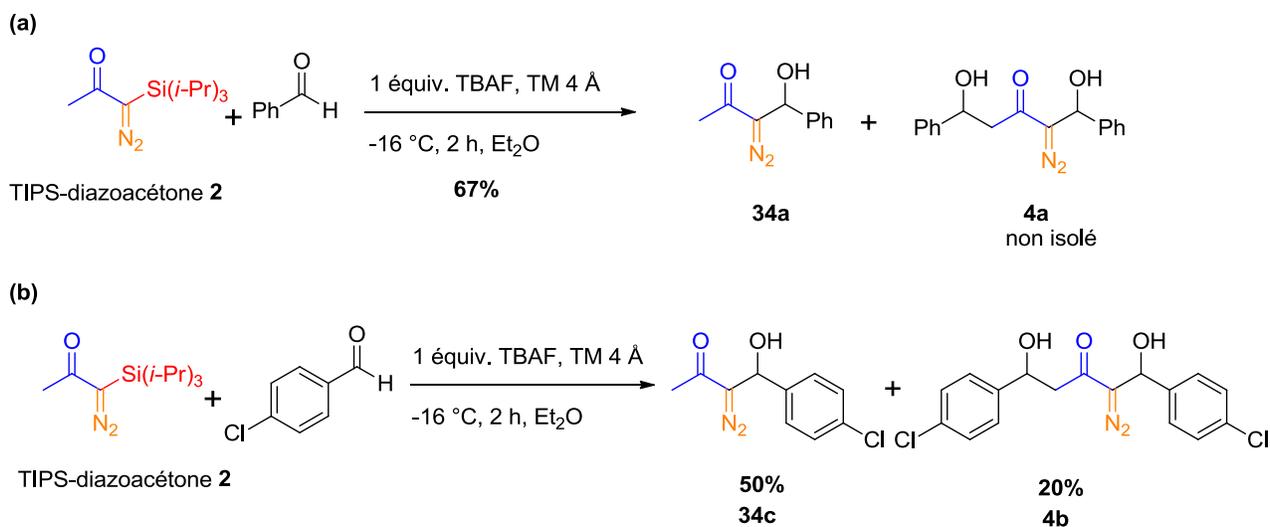
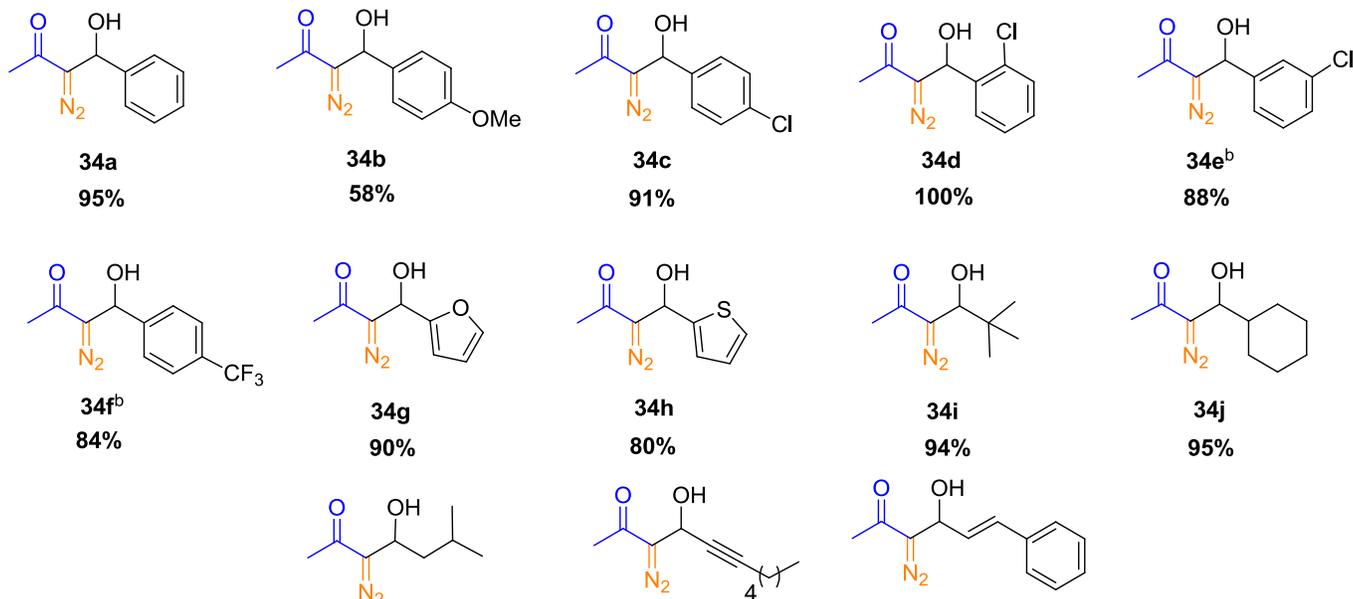
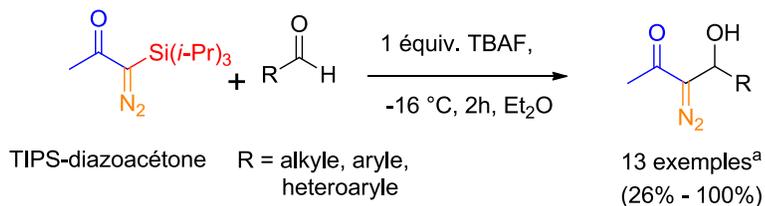


Schéma 118 : Addition « diazo-side » de la TIPS-diazoacétone **2** avec divers aldéhydes

A ce stade, nous nous sommes interrogés sur l'influence du tamis moléculaire au cours de la réaction.^{53,67} Le tamis moléculaire a été ajouté dans le milieu réactionnel pour piéger l'eau contenue en quantités variables dans les solutions commerciales de TBAF (1M/THF). Dans ces conditions « anhydres », le TBAF devient alors plus réactif mais aussi plus basique. Il est attendu que la cinétique de désilylation de la TIPS-diazoacétone **2** induite par les ions fluorures du TBAF

soit plus lente qu'avec la TES-diazoacétone **35**. De ce fait, un peu d'aldolisation « methyl-side » pourrait avoir lieu au cours de la réaction. Il a effectivement été montré que sans tamis moléculaire, le rendement de l'addition « diazo-side » induite par le TBAF augmentait de 67 à 95% de rendement avec le benzaldéhyde sans trace du bis-aldol **4** (Schéma 119).

Ces conditions ont été étendues à divers électrophiles, et des rendements proches de ceux décrits en série TES-diazoacétone **35** (Annexe 2) ont été obtenus à part pour les aldéhydes α,β -éthyléniques (**34m**) et acétyléniques (**34l**) qui conduisent à de plus faibles rendements (Schéma 119).⁵³ Le (*E*)-2-méthyl-2-penténal en présence de la TIPS-diazoacétone **2** n'a donné aucune conversion, comme en série TES-diazoacétone **35**.



^aL'ensemble des descriptions RMN ¹H des diazoaldols **34** a été décrit dans la thèse de Imen Abid Walha, **2017**, Le Mans Université.⁶⁷

^bDes traces de bis-aldol **4** ont été détectées en mélange avec l'aldol **34**, le bis-aldol **4** a été éliminé au cours de la chromatographie.

*Schéma 119 : Addition « diazo-side » de la TIPS-diazoacétone **2** avec une quantité stœchiométrique de TBAF sur divers aldéhydes*

2) Aldolisation séquentielle « methyl-side » puis « diazo-side » de la TIPS-diazoacétone **2**

Les résultats précédents ont validé la stratégie visant à insérer le squelette carboné à 3 atomes de carbone de la TIPS-diazoacétone **2** au sein d'une chaîne carbonée *via* l'utilisation d'un fluorure. Nous avons ensuite voulu valider la stratégie séquentielle de double addition « methyl-side » puis « diazo-side »¹ à la TIPS-diazoacétone **2**. Après avoir synthétisé le diazoaldol **3a** (86% de rendement), issu de l'aldolisation entre la TIPS-diazoacétone **2** et le benzaldéhyde, la deuxième addition « diazo-side » a été réalisée avec l'isovaléraldéhyde comme électrophile (Schéma 120). La réaction induite par une quantité stœchiométrique de TBAF a permis de synthétiser le produit de double addition **4c** avec un très bon rendement de 85%, conduisant à un rendement global sur deux étapes de 73%.

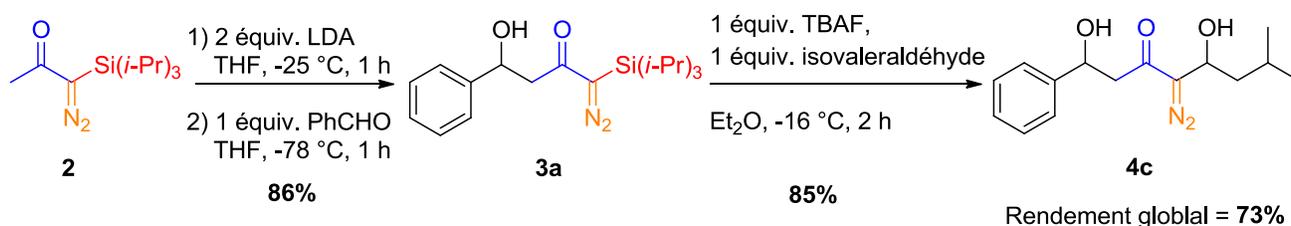


Schéma 120 : Addition « diazo-side » du diazoaldol **3a** induite par une quantité stœchiométrique de TBAF

Le rendement global de 73% en bis-aldol **4** obtenu à partir de la TIPS-diazoacétone **2**, mettant en jeu une aldolisation « methyl-side » induite par LDA suivie d'une addition « diazo-side » induite par le TBAF, est nettement supérieur aux rendements globaux obtenus en bis-aldols **4** à partir de la TES-diazoacétone **35**, mettant en jeu une double aldolisation séquentielle avec LDA comme base (36-44% sur 2 étapes, Schéma 16).¹ Ces résultats permettent d'envisager un accès asymétrique aux composés **4** par (i) aldolisation « methyl-side » énantiosélective (ii) addition « diazo-side » induite par des ions fluorures.

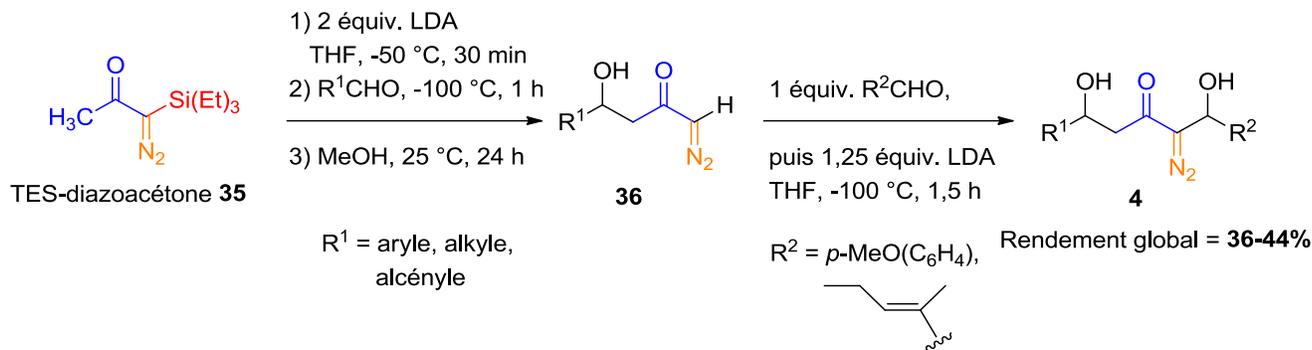


Schéma 16 (rappel) : Double addition séquentielle « methyl-side » puis « diazo-side » pour la synthèse des diazodiols **4**

II. Transformation sur la position diazotée

La formation d'hétérocycles silylés à 5 chaînons *via* dédiazotation induite dans des conditions soit thermiques, soit photochimiques, soit métallo-catalysées a été étudiée sur le diazoaldol *C*-silylé **3a**. L'enjeu de cette partie est de conserver le groupement triisopropylsilyle afin de former les hétérocycles *C*-silylés originaux : γ -valérolactone **5a** ou dihydrofuran-3(2*H*)-one **6a** (Schéma 121).

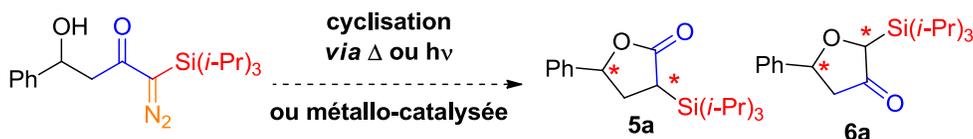


Schéma 121 : Formation d'oxacycles *C*-silylés

Ceci constitue un challenge dans la mesure où les phénomènes de migration de groupement silylé 1,3 C \rightarrow O sont très présents lors de la transformation des diazocétone silylées.

1) Etude de la transformation du diazoaldol **3a**

a) Dédiázotation induite par activation thermique

Le diazoaldol **3a** a été placé à reflux dans le toluène et a été entièrement consommé après 10 min à reflux. Le produit formé n'a pas pu être purifié et se dégrade en quelques jours s'il n'est pas conservé à -20 °C. Le produit original 1-oxa-2-sila-4-cyclopentène **97a** a été identifié *via* les spectres RMN ¹H réalisés sur le produit brut ainsi qu'une analyse HRMS (C₁₉H₃₀O₂Si), en accord avec les résultats de la littérature (Schéma 122).^{21,22} Le composé **97a** est effectivement issu d'un processus décrit mettant en jeu une migration 1,3 C→O du groupement triisopropylsilyle, suivie d'une perte de N₂ puis insertion du carbène dans une liaison C-H du groupement triisopropylsilyle.

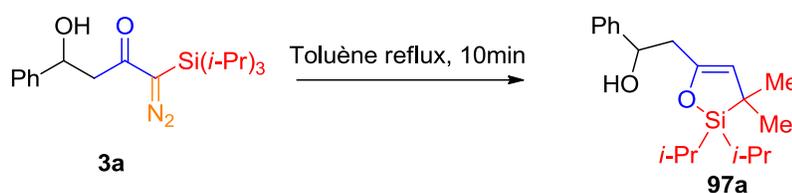


Schéma 122 : Formation du 1-oxa-2-sila-4-cyclopentène à partir du diazoaldol **3a** au reflux du toluène

b) Dédiázotation induite par voie photochimique

Le diazoaldol **3a** a été placé sous irradiation UV (Lampe UV Philips HPR, 365 nm, 125 W, Hg Lampe, 18 cm). Au bout de 6 h, l'aldol de départ est entièrement consommé. Le produit d'insertion O-H **6a** a été formé en faible quantité (12% de rendement isolé) parmi un mélange complexe de sous-produits non-identifiés et de produits de dégradation du composé de départ (Schéma 123). Le rapport diastéréoisomérique est modifié au cours de la purification (diastéréoisomères *cis/trans* : 52/48 dans le brut réactionnel puis 85/15 après purification). Ce rapport a été déterminé par RMN ¹H en considérant les protons diastérotopiques H₂ du cycle, sur la position C-silylée.

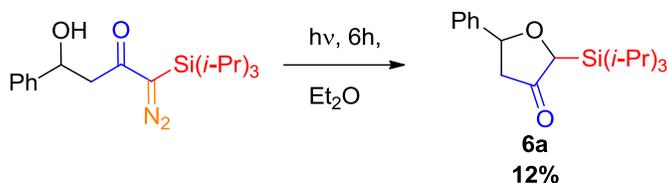


Schéma 123 : Irradiation photochimique du diazoaldol **3a**

Le faible rendement obtenu nous a incités à nous tourner vers des réactions métallo-catalysées.

c) Dédiazotation induite par des métaux de transition

i. Dédiazotation induite par l'acétate de rhodium

L'acétate de rhodium est le complexe de métal de transition le plus classique pour réaliser des insertions sur les composés diazocarbonylés. Le diazoaldol **3a** a été mis en présence de 1% molaire d'acétate de rhodium dans le toluène puis a été chauffé à reflux pendant 10 minutes. La consommation totale du diazoaldol **3a** est observée, et un mélange de 4 produits séparables par chromatographie est obtenu, accompagné de dégradation. La structure **140** a été proposée pour le produit majoritaire isolé (19% de rendement), sur la base des analyses RMN (^1H , ^{13}C , NOESY, NOEDIFF) et de la HRMS (Schéma 124). A ce jour, nous n'avons pas élucidé le mécanisme de sa formation. Parmi les produits minoritaires, deux sous-produits non-identifiés proviendraient de la dimérisation du produit **140** avec déshydrogénation, d'après l'ion moléculaire identifié en HRMS pour ces 2 sous-produits **141** et **142**, de formule brute $\text{C}_{38}\text{H}_{58}\text{O}_4\text{Si}_2$. Le dernier produit formé en faible quantité est l'éther d'énol silylé **143**. Cet éther d'énol silylé serait issu d'une silatropie $\text{C}\rightarrow\text{O}$, puis dédiazotation suivie de l'insertion O-H intramoléculaire.

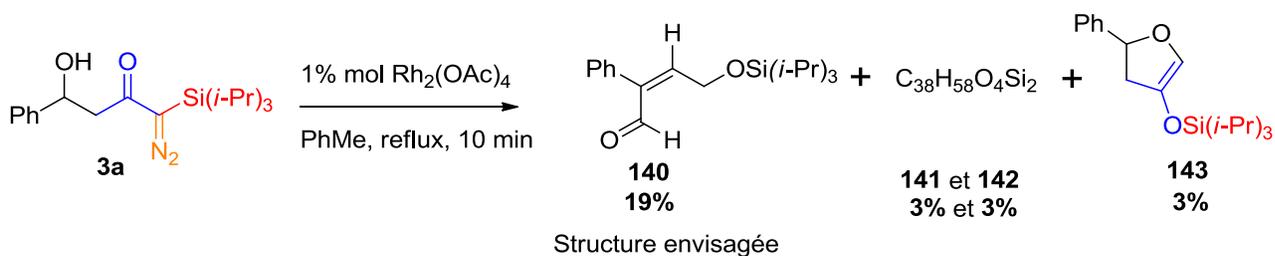


Schéma 124 : Produits formés à partir du diazoaldol **3a** en présence d'acétate de rhodium

Les paramètres de la réaction ont été ensuite modifiés. A température ambiante dans le toluène, le benzène, le dichlorométhane et le méthanol, aucune conversion n'est observée après 24-48 h. Au bout d'une semaine dans le toluène, des traces d'éther d'énol silylé **143** sont observées sur le spectre RMN ^1H . Au reflux du benzène, le produit majoritaire obtenu reste le produit de réarrangement supposé **140**. Aucune réactivité n'est observée au reflux du dichlorométhane.

Afin de vérifier si le groupement *triisopropylsilyle* perturbait la réaction d'insertion catalysée à l'acétate de rhodium, nous avons désilylé les diazoaldols **3** et les avons mis en présence d'une quantité catalytique d'acétate de rhodium pour comparer les résultats. Le groupement *triisopropylsilyle*, plus encombré que le groupement *triéthylsilyle*, a été efficacement clivé par le trihydrofluorure de triéthylamine ($\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$) à partir de différents diazoaldols **3** avec des rendements compris entre 63 et 70% (Schéma 125). Le diazoaldol **36a** désilylé a ensuite été cyclisé par insertion O-H intramoléculaire en présence d'une quantité catalytique d'acétate de rhodium dans les conditions précédentes avec un rendement de 70% sur 2 étapes (Schéma 125).

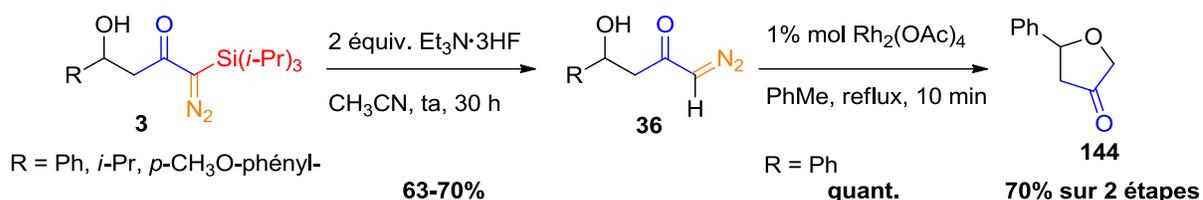


Schéma 125 : Désilylation puis insertion OH intramoléculaire sur le diazoaldol **3a**

Cette insertion O-H intramoléculaire n'avait jamais été réalisée sur le diazoaldol désilylé **36**. Le groupement *triisopropylsilyle* inhibe donc la formation de la dihydrofuran-3(2H)-one **4a** dans les conditions de catalyse par l'acétate de rhodium.

ii. Dédiazotation catalysée par des complexes de cuivre

Plusieurs complexes de cuivre (II) ont été employés. L'éther d'énol silylé **143** a été obtenu avec l'acétate de cuivre préalablement séché avec un rendement isolé de 30%. Si l'acétate de cuivre n'est pas préalablement séché, le rendement isolé en éther d'énol silylé **143** est divisé par 2 (Schéma 126). L'éther d'énol silylé **143** a également été obtenu avec l'acétylacétonate de cuivre dans les

mêmes conditions (Schéma 126). Le diazoaldol **3a** a été entièrement consommé au cours de ces 2 réactions. La catalyse au cuivre (II) favorise donc la silatropie 1,3 C→O. D'après les mécanismes proposés dans la littérature, nous envisageons que la silatropie puisse avoir lieu avant la cyclisation O-H intramoléculaire.

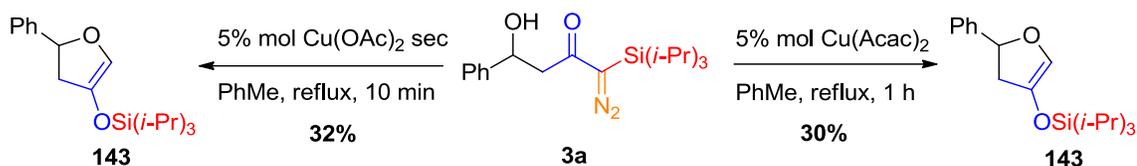


Schéma 126 : Réactions catalysées par des complexes de cuivre sur le diazoaldol **3a**

Avec le triflate de cuivre (5% molaire) dans le toluène à reflux, le diazoaldol **3a** conduit à un mélange de 3 produits séparables : les diastéréoisomères **5a-cis** et **5a-trans** (élucidés par NOESY) issus du réarrangement de Wolff (rendement global de 26%) et le produit d'insertion désilylé **144** (Schéma 127).

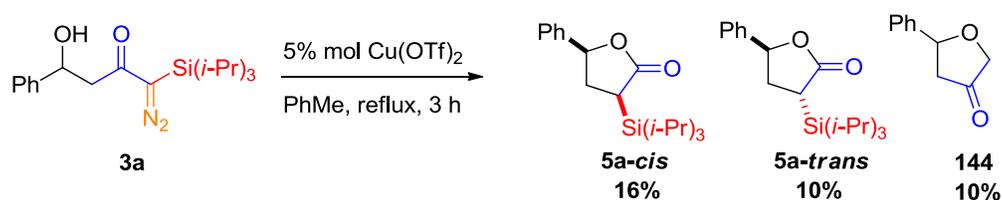


Schéma 127 : Réarrangement de Wolff du diazoaldol **3a** en présence de triflate de cuivre dans le toluène

En remplaçant le toluène à reflux par du méthanol à température ambiante, la consommation du diazoaldol **3a** est totale après 18 h de réaction. Le produit d'insertion C-silylé attendu **6a** est obtenu avec 14% de rendement isolé (en mélange diastéréoisomérique). Il est à noter que le rapport des diastéréoisomères est modifié au cours de la chromatographie (diastéréoisomères *cis/trans* : 66/33 dans le brut réactionnel et 81/19 après purification). La γ -valérolactone C-silylée **5a** issue du réarrangement de Wolff est également isolée sous la forme du diastéréoisomère **5a-cis** (31% de rendement), contaminée par des traces de **5a-trans**. Une faible quantité de produit d'insertion désilylé **144** est également isolée (8% de rendement) (Schéma 128).

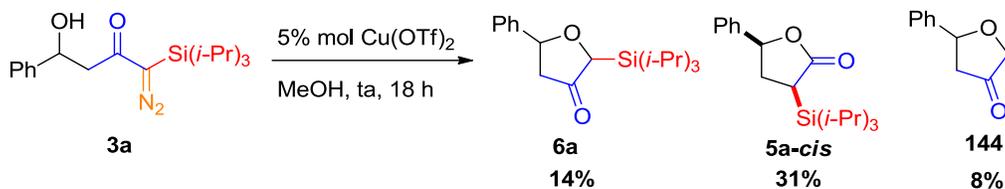


Schéma 128 : Formation d'oxacycles en présence de triflate de cuivre dans le méthanol

iii. Utilisation de catalyseurs à base d'argent

Plusieurs catalyseurs à base d'argent ont été utilisés pour cycliser le diazoaldol **3a**. Le produit majoritaire obtenu après 10 minutes au reflux du toluène en présence des catalyseurs Ag_2O (5% mol) et AgSO_4 (5% mol) est le 1-oxa-2-sila-4-cyclopentène **97a**. Ces complexes d'argent n'ont donc aucun effet sur le diazoaldol **3a** dans les conditions de température et de solvant utilisées, le produit **97a** étant formé par activation thermique.^{21,22} Des traces d'éther d'énol silylé **143** sont également observées (< 7% en produit isolé).

De façon attendue, en présence d'une quantité stœchiométrique de fluorure d'argent les produits de cyclisation désilylés ont été obtenus. Cependant une mauvaise sélectivité a été observée, puisque la γ -valérolactone **112** et la dihydrofuran-3(2H)-one **144** ont été isolées avec 57% et 38% de rendement respectivement, correspondant à un rendement global de 95% (Schéma 129).

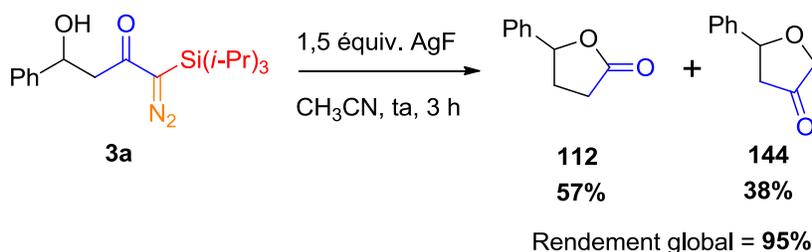


Schéma 129 : Oxacycles formés en présence de fluorure d'argent

d) Dédiazotation induite par un acide de Brønsted

En présence d'acide triflique dans le méthanol, après consommation totale du diazoaldol **3a**, l'acétal **145** est obtenu avec un rendement de 74%.⁸⁶ Le diazoaldol **3a** est désilylé, cyclisé et la fonction acétal est formée (Schéma 130). On peut noter qu'aucune trace d'insertion intermoléculaire de méthanol sur le diazoaldol **3a** n'a été observée.

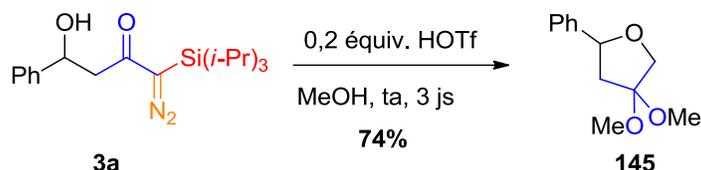


Schéma 130 : Formation du composé **145** en présence d'acide triflique dans le méthanol

Si le méthanol est remplacé par du dichlorométhane, le produit d'insertion **6a** est isolé avec 26% de rendement sans trace de produit de réarrangement de Wolff **5a** après consommation totale du diazoaldol **3a** (Schéma 131). Le rapport diastéréoisomérique est modifié au cours de la chromatographie (diastéréoisomères *cis/trans* : 74/26 dans le brut réactionnel et 80/20).

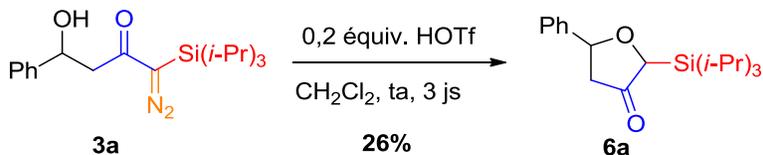


Schéma 131 : Insertion intramoléculaire O-H du diazoaldol **3a** en présence d'acide triflique

Au bilan, des conditions opératoires ont été développées pour synthétiser pour la première fois les oxacycles C-silylés γ -valérolactone C-TIPS **5a** et dihydrofuran-3(2H)-one C-TIPS **6a**. Une quantité catalytique de triflate de cuivre dans le méthanol permet de former majoritairement la γ -valérolactone **5a**. L'acide triflique dans le dichlorométhane permet d'accéder sélectivement à la dihydrofuran-3(2H)-one **6a**. L'éther d'énol silylé **143** peut être obtenu sélectivement avec l'acétate ou l'acétylacétonate de cuivre. Les rendements restent faibles malgré une consommation totale de diazoaldol dans l'intégralité des essais (Schéma 132). Ces faibles rendements peuvent être liés à la

⁸⁶ Ciufolini, M. A.; Deaton, M. V.; Zhu, S.; Chen, M. *Tetrahedron*, **1997**, 53, 16299-16312.

dégradation du diazoaldol C-TIPS **3a** au cours de la réaction, aux différents mécanismes en compétition ou encore à la fragilité des oxacycles formés qui se dégradent sur silice, qu'elle soit neutralisée ou non.

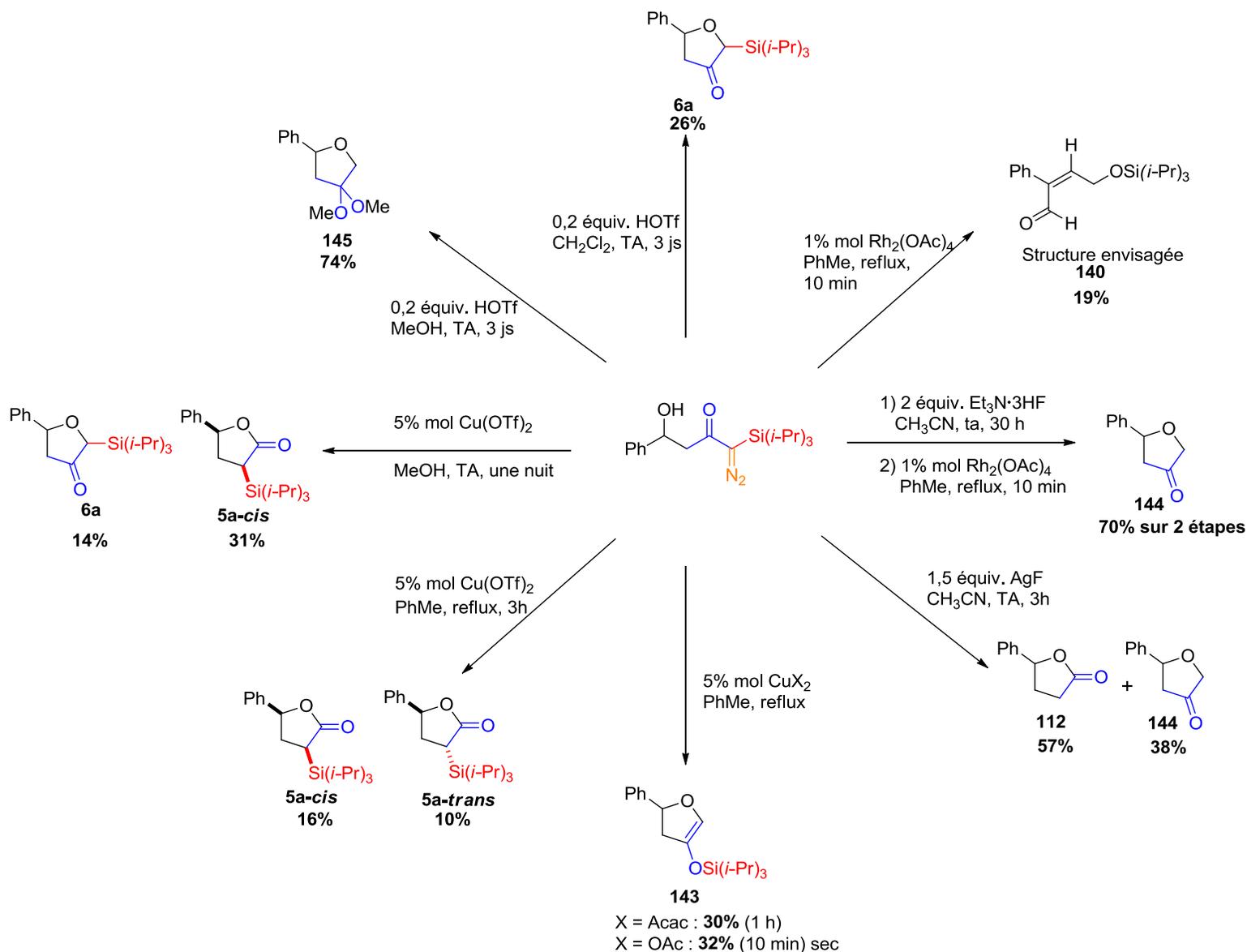


Schéma 132 : Ensemble des transformations réalisées sur le diazoaldol C-TIPS **3a**

2) Extension au diazoaldol C-TBS

Au vu des faibles rendements obtenus à partir du diazoaldol C-TIPS **3a**, le groupement *triisopropylsilyle* a été remplacé par un groupement silylé moins encombrant dans l'espoir de diminuer son aptitude à migrer au cours de la réaction. Les meilleures conditions déterminées avec le diazoaldol C-TIPS **3a** pour synthétiser les oxacycles C-TIPS **5a** et **6a** ont été étendues en série diazoaldol C-TBS **40a**.

a) Préparation du diazoaldol C-TBS **40a**

Dans un premier temps, l'aldol **40a** issu de l'aldolisation entre la TBS-diazoacétone **39** et le benzaldéhyde a été préparé en utilisant nos conditions optimisées. La réaction a été arrêtée après que la TBS-diazoacétone **39** ait été complètement consommée (Schéma 133). Après purification, 54% de diazoaldol **40a** ont été isolés. Ce rendement moyen est dû au groupement TBS plus sensible que le groupement TIPS, qui s'est partiellement déprotégé lors de la chromatographie. Le diazoaldol désilylé **36a**, non visible sur la RMN ¹H du produit brut, a été isolé après chromatographie avec 29% de rendement.

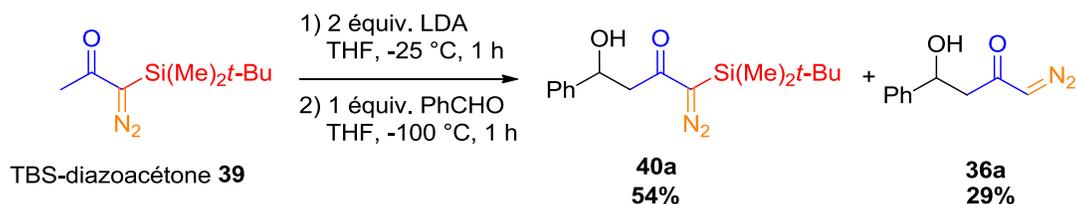


Schéma 133 : Synthèse du diazoaldol **40a** à partir de la TBS-diazoacétone **39**

En comparaison, lors des purifications des diazoaldols **3**, le diazoaldol désilylé **36** est également formé en plus faible quantité (~5-10% isolé) au cours des chromatographies.

b) Dédiazotation catalysée par les métaux de transition

i. Dédiazotation induite par l'acétate de rhodium

L'acétate de rhodium a permis d'obtenir la dihydrofuran-3(2*H*)-one **146** avec 35% de rendement (Schéma 134). Cette réaction montre que le groupement silylé TIPS plus encombré inhibe la réaction d'insertion souhaitée au profit de la migration 1,3 C→O du groupement silylé. Le rapport diastéréoisomérique de **146** est le même en fin de réaction et après chromatographie (diastéréoisomères *cis/trans* : 85/15 dans le brut réactionnel et 85/15 après purification, rapport déterminé par RMN ¹H en considérant les protons diastéréotopiques H₂ du cycle, sur la position C-silylée). Des traces de la γ-valérolactone C-TBS ont également été observées.

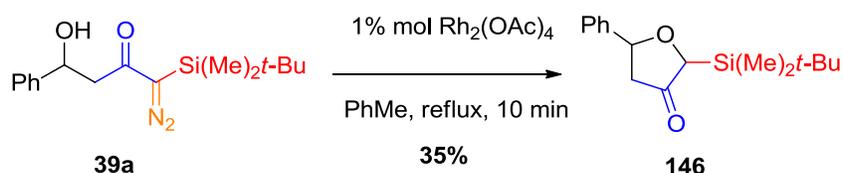


Schéma 134 : Insertion intramoléculaire O-H du diazoaldol **39a** en présence d'acétate de rhodium

ii. Dédiazotation catalysée par des complexes de cuivre

L'acétate de cuivre a permis d'obtenir un mélange constitué d'éther d'énol silylé **147** et de dihydrofuran-3(2*H*)-one **146** avec un rendement global de 83% (Schéma 135). Le rapport diastéréoisomérique du composé **146** est modifié au cours de la chromatographie (diastéréoisomères *cis/trans* : 44/66 dans le brut réactionnel et 82/18 après purification). Des traces de la γ-valérolactone C-TBS et de sous-produits non-identifiés ont également été observés mais n'ont pas été isolés. En série C-TIPS, seul l'éther d'énol C-silylé **143** avait été obtenu avec un rendement plus faible.

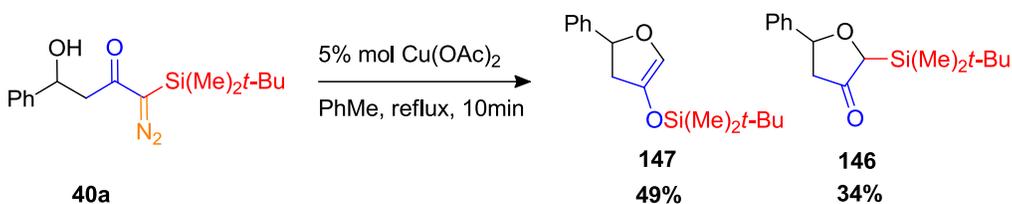


Schéma 135 : Insertion intramoléculaire O-H et silatropie du diazoaldol **40a** en présence d'acétate de cuivre

En présence d'une quantité catalytique de triflate de cuivre dans le toluène, le produit majoritaire isolé est la dihydrofuran-3(2H)-one **146** avec 34% de rendement (Schéma 136). Le rapport diastéréoisomérique est modifié au cours de la chromatographie (diastéréoisomères *cis/trans* : 58/42 dans le brut réactionnel et 85/15 après purification). Des traces de dihydrofuran-3(2H)-one désilylée, de γ -valérolactone C-TBS et de la dihydrofuran-3(2H)-one désilylés ont également été observées.

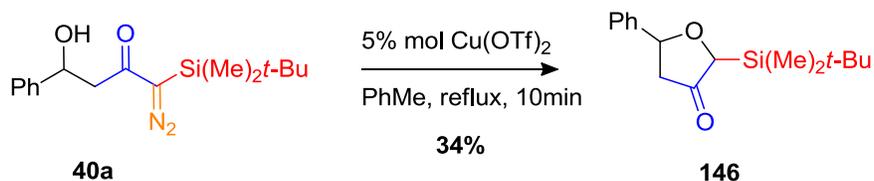


Schéma 136 : Insertion intramoléculaire O-H du diazoaldol **40a** en présence de triflate de cuivre dans le toluène

La dihydrofuran-3(2H)-one **146** a été également obtenue en présence du triflate de cuivre dans le méthanol avec un rendement de 27% (diastéréoisomères *cis/trans* : 64/36 dans le brut réactionnel et 86/14 après purification) (Schéma 137). Des traces de la γ -valérolactone C-TBS ont également été observées.

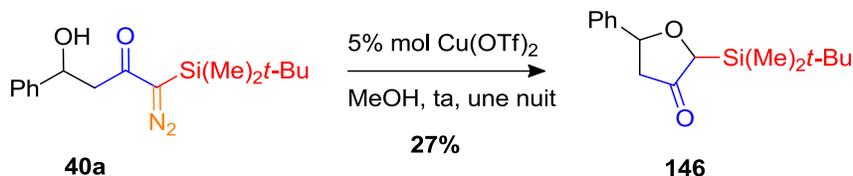


Schéma 137 : Insertion intramoléculaire O-H du diazoaldol **40a** en présence de triflate de cuivre dans le méthanol

En conclusion, en utilisant les conditions les plus favorables développées précédemment sur le diazoaldol C-TIPS **3a**, la formation du produit d'insertion O-H intramoléculaire est favorisée à partir du diazoaldol C-TBS **40a**, par rapport à son homologue C-TIPS. Le produit de réarrangement de Wolff n'est observé qu'à l'état de traces en série C-TBS. L'acétate de rhodium et le triflate de cuivre dans le toluène permettent d'obtenir la dihydrofuran-3(2H)-one **146** avec des rendements de l'ordre de 35%. L'acétate de cuivre dans le toluène a permis d'obtenir la meilleure conversion (83%) en oxacycles **146** et **147**.

A partir du diazoaldol C-TBS **40a** le produit d'insertion **146** est obtenu avec de meilleurs rendements, comparativement à l'analogue C-TIPS. Cependant, des traces de γ -valérolactone C-TBS **4** sont observées de façon reproductible ainsi que des sous-produits non-identifiés contaminant les produits purifiés.

Bilan des résultats – perspectives

Pour la première fois, la C-TIPS γ -valérolactone **5a** et la C-TIPS dihydrofuran-3(2H)-one **6a** ont été formées à partir du diazoaldol original C-TIPS **3a**. Les conditions de cyclisation mises en œuvre n'avaient jamais été utilisées jusqu'alors sur des diazoaldols substituées par un groupement silylé. La présence du groupement silylé complexifie le cours de la réaction, à cause d'une réaction compétitive de migration 1,3 C \rightarrow O du groupement silylé. Cette migration peut être limitée en changeant le groupement protecteur TIPS pour le groupement TBS, moins encombré et moins prompt à migrer (Schéma 138).

Il est par ailleurs intéressant de noter que le réarrangement de Wolff n'est pas favorisé en série C-TBS dans les conditions utilisées. A partir du diazoaldol C-TBS, la dihydrofuran-3(2*H*)-one C-silylée **146** a été obtenue très majoritairement en faisant varier les différentes espèces métalliques pour catalyser la réaction. En optimisant encore ces conditions, nous pourrions peut-être limiter la silatropie et augmenter le rendement en dihydrofuran-3(2*H*)-one en série C-TBS (**146**) et en série C-TIPS (**6a**) (Schéma 138). Les faibles rendements obtenus pour l'ensemble des transformations des diazoaldols sont à améliorer ($\leq 40\%$) soit en optimisant la technique de purification, soit en faisant réagir directement les oxacycles sans les isoler.

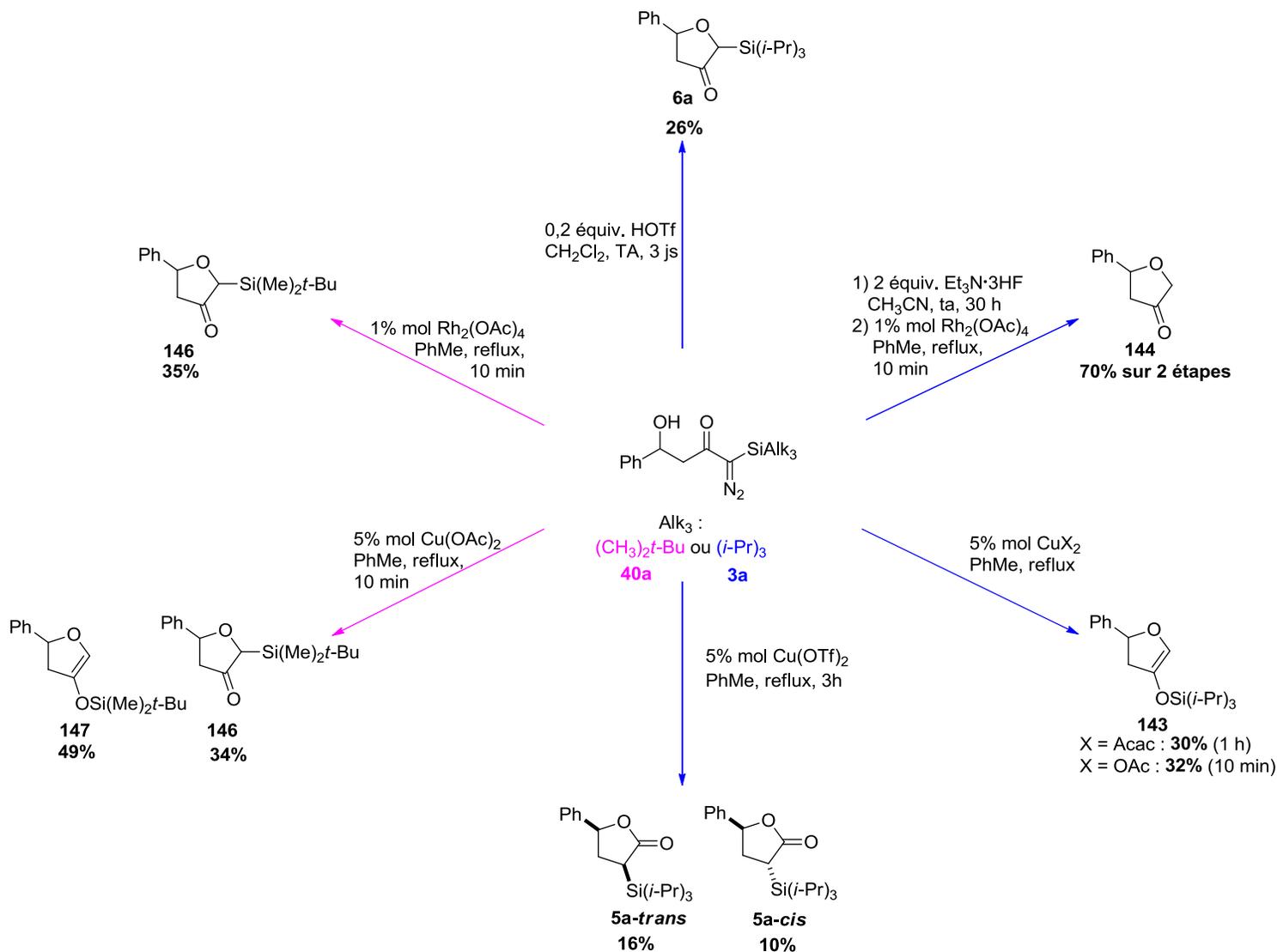


Schéma 138 : Ensemble des produits obtenus lors des transformations métallo- et acido-catalysées des diazoaldols C-TBS et C-TIPS

D'autres réactions pourraient être étudiées, comme l'allylation sur les diazoaldols *C*-silylés **3a** ou **40a** pour réaliser le réarrangement sigmatropique [2,3] et accéder aux dihydrofuran-3(2*H*)-ones *C*-silylés **6** (Schéma 139, voie (a))⁸⁷ ou encore réaliser des insertions X-H intermoléculaires sur les aldols protégés (Schéma 139, voie (b)).

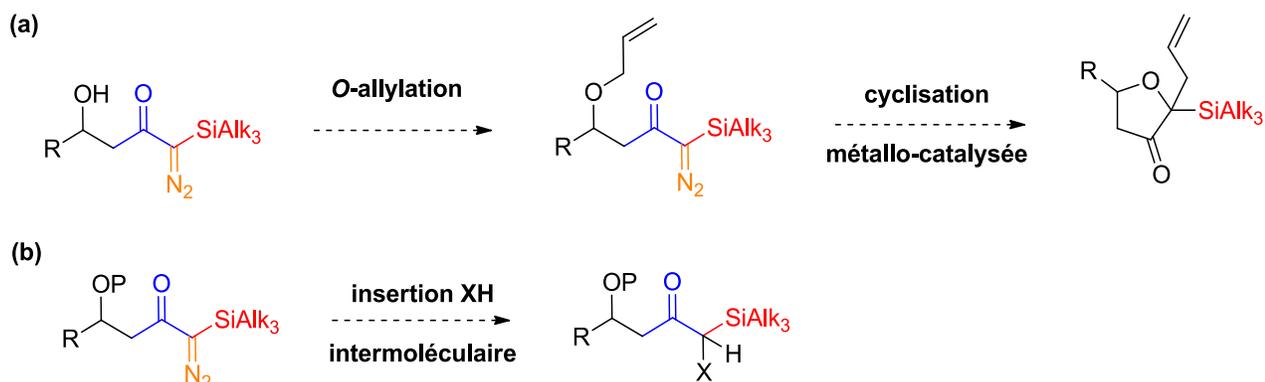


Schéma 139 : Autres valorisations des diazoaldols *C*-silylés

⁸⁷ (a) Pirrung, M. C.; Werner, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6060-6062. (b) Clark, J. S.; Labre, F.; Thomas, L. H. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 4823-4830. (c) Nambu, H.; Jinnouchi, H.; Fujiwara, T.; Yakura, T. *Synlett*, **2016**, *27*, 1106-1109.

Conclusion générale – perspectives du projet

Les travaux réalisés au cours de cette thèse ont permis d'exploiter le potentiel synthétique de la TIPS-diazoacétone **2** en montrant l'apport et les limitations du groupement *trisopropyle* par rapport aux groupements TES et TBS.

Dans un premier temps la synthèse de la diazoacétone **1** a été optimisée avec l'objectif de ne plus devoir manipuler d'azotures coûteux et/ou potentiellement explosifs. Pour ce faire, une synthèse « one-pot » en 3 étapes de la diazoacétone **1** a été développée au cours de laquelle l'azoture est formé *in-situ* à partir de son précurseur chloré. Le *p*-ABSA **49** a été choisi comme agent de transfert diazo pour 3 raisons : (i) le faible coût de son précurseur chloré, (ii) la stabilité du *p*-ABSA comparée à celle d'autres azotures et (iii) la facilité d'élimination du coproduit sulfonamide issu du *p*-ABSA lors du transfert de diazo.

Différents systèmes de solvants ont été mis au point avec ou sans catalyseur de transfert de phase pour synthétiser la diazoacétone **1** avec des rendements compris entre 50 et 70% sur 3 étapes. Les meilleurs rendements ont été obtenus avec le milieu homogène CH₃CN/H₂O sans catalyseur de transfert de phase. Cette synthèse facile de mise en œuvre peut être réalisée jusqu'à 30 mmol. Au-delà de cette échelle, une grande quantité de solvant est nécessaire pour le traitement, ainsi qu'une vigilance accrue lors de la concentration.

Sur la base de ces résultats, nous avons ensuite étudié la transposition de cette synthèse en flux continu. Le précurseur chloré du *p*-ABSA étant insoluble dans l'acétonitrile, le *p*-ABSA a été préformé quantitativement dans le milieu CH₃CN/H₂O puis engagé dans la synthèse de la diazoacétone **1** en flux continu avec des rendements compris entre 62 et 65%. La synthèse en flux continu apporte 2 avantages majeurs par rapport à la synthèse de la diazoacétone **1** en un seul pot : plus de sécurité pour le manipulant car les réactifs sont très dilués ainsi que l'autonomie du système qui permet la production régulière d'environ 13 mmol/jour de diazoacétone **1**.

La synthèse d'autres diazoacétones peut être envisagée en utilisant nos conditions en batch ou en flux continu.

Parallèlement à ces travaux, l'aldolisation « methyl-side » de la TIPS-diazoacétone **2** en milieu basique a été étudiée. Plusieurs paramètres ont été étudiés tels que la nature et la quantité de la base ainsi que la température du milieu réactionnel, nous permettant de proposer des conditions reproductibles et à haut rendement en utilisant 2 équivalents de LDA en présence du benzaldéhyde. Ces conditions ont été étendues à divers aldéhydes permettant d'obtenir des diazoaldols C-silylés originaux **3** avec des rendements compris entre 53 et 100% (Schéma 87).

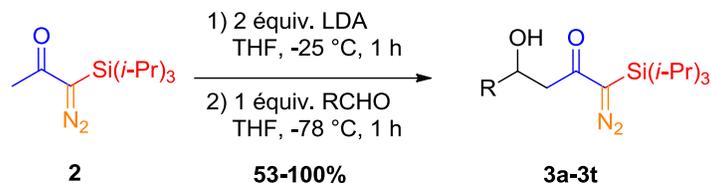


Schéma 87 (rappel) : Aldolisation de la TIPS-diazoacétone **2** avec divers électrophiles

L'étude de l'influence de la nature de la base sur la réaction d'aldolisation, nous a permis de proposer un mécanisme dans lequel le LDA jouerait deux rôles : celui de nucléophile et celui de base de Brønsted. Le diisopropylamidure de lithium agirait en tant que nucléophile sur la fonction diazo, de façon compétitive à son rôle de base de Brønsted auprès de la méthylcétone, induisant la formation d'un triazène intermédiaire **75** qui serait déprotoné par un 2^{ème} équivalent de LDA pour former le dianion lithié **77**. Cette hypothèse est en accord avec les résultats expérimentaux dans lesquels il a été mis en évidence que 2 équivalents de LDA étaient nécessaires pour obtenir des rendements satisfaisants et reproductibles en diazoaldol **3**. De plus, la formation des hydrazones **80** et **81** en présence de *t*-BuLi (Figure 17), ainsi que les données de modélisation moléculaire, renforcent cette hypothèse.

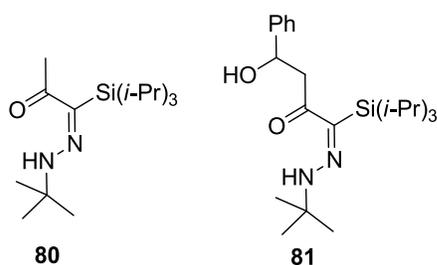


Figure 17 : Hydrazones formées en présence de la TIPS-diazoacétone **2** et du *t*-BuLi

La nature du substrat est à l'origine des effets observés : le faible encombrement stérique et le caractère fortement électrophile de la fonction diazo, favorisent l'addition nucléophile de bases, même faiblement nucléophiles (Schéma 89).

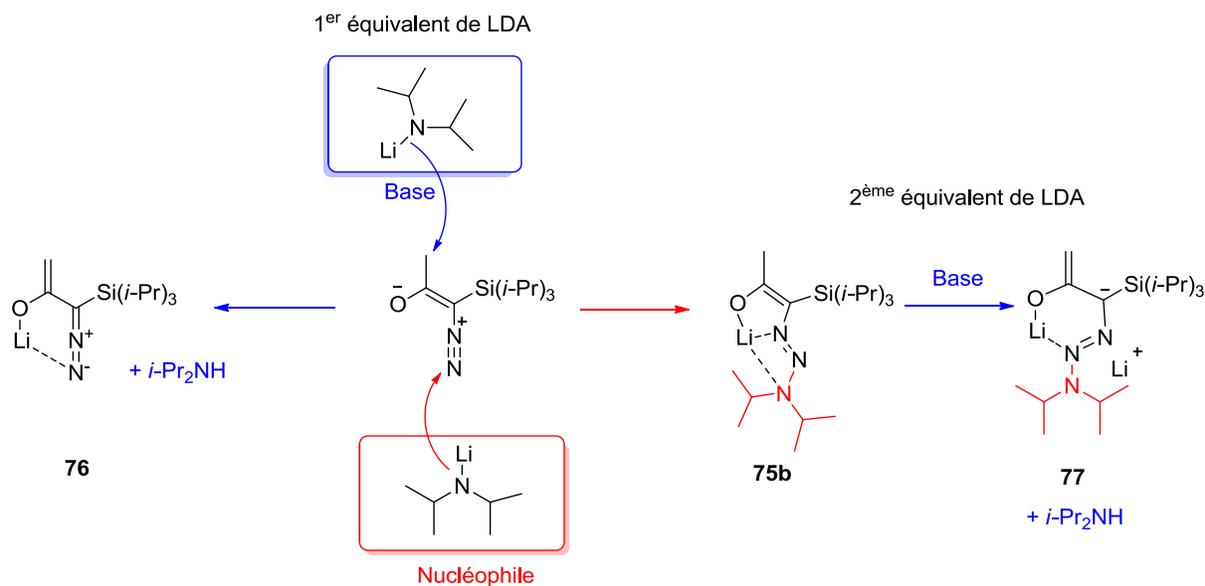


Schéma 89 (rappel) : Compétition supposée entre le caractère basique et nucléophile du LDA

Ce mode d'action présumé pourrait nous permettre d'apporter de l'induction asymétrique en utilisant soit une base chirale de type amidure, soit un système base achirale/ligand chirale, en utilisant par exemple les ligands chiraux de type 1,2-aminoéther développés dans l'équipe MSO⁷⁰ ou en mettant en jeu un couple LDA/tétramine chirale comme décrit dans les travaux de l'équipe de Collum.⁷¹

La dernière partie de ces travaux de valorisation a été consacrée à l'aldolisation « diazotride » du diazoaldol **3a** induite par le TBAF et à la transformation des diazoaldols *C*-silylés (**3a** et **40a**) en hétérocycles à 5 chaînons *C*-silylés originaux. L'enjeu majeur de ces transformations était de conserver le groupement silylé et d'étudier l'aptitude de ce groupement à subir une migration 1,3 C→O en fonction des conditions utilisées. La cyclisation intramoléculaire des diazoaldols *C*-TIPS a été étudiée en présence de métaux de transition, mais aussi par décomposition thermique ou par irradiation sous UV.

La décomposition thermique du diazoaldol **3a** a mené au 1-oxa-2-sila-4-cyclopentène **97a**. L'irradiation photochimique a permis pour la première fois d'accéder à la *C*-TIPS dihydrofuran-3(2*H*)-one **6a** avec un faible rendement. L'utilisation de métaux de transition ou d'acide triflique pour catalyser les cyclisations a permis d'accéder aux produits *C*-TIPS γ -valérolactone **5a**, *C*-TIPS dihydrofuran-3(2*H*)-one **6a** ainsi qu'à l'éther d'énol silylé **143** (issu de la silatropie 1,3 C→O) à partir du diazoaldol *C*-TIPS **3a** (Schéma 140).

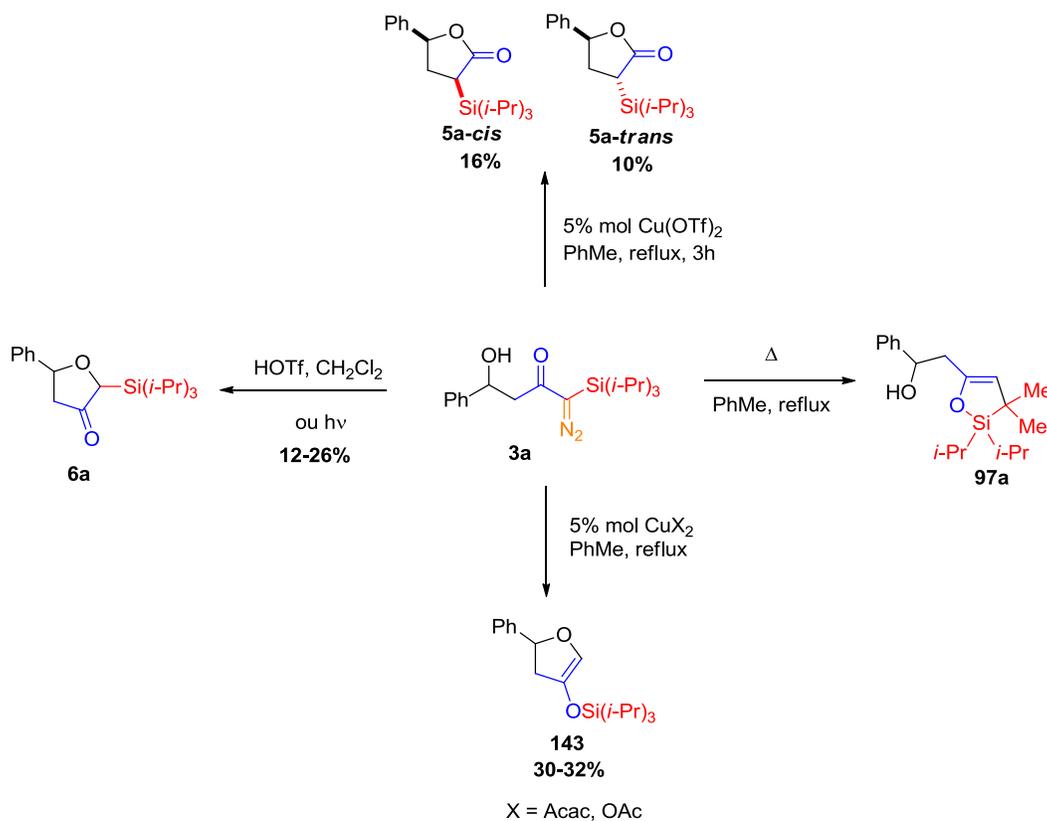


Schéma 140 : Transformations du diazoaldol **3a** sous activation thermique, irradiation chimique, acido- ou métallo-catalysée

Afin d'étudier l'influence du groupement silylé sur le phénomène de migration 1,3 C→O, le groupement protecteur C-TIPS a été remplacé par le groupement protecteur C-TBS moins encombré. Le diazoaldol C-TBS **40a** a donc été synthétisé pour étudier la formation des oxacycles catalysée par des métaux de transition. Il est à noter que le réarrangement de Wolff n'est pas favorisé en série C-TBS dans les conditions utilisées. La dihydrofuran-3(2*H*)-one C-silylée **146** a été obtenue très majoritairement en faisant varier les différentes espèces métalliques pour catalyser la réaction (Schéma 141).

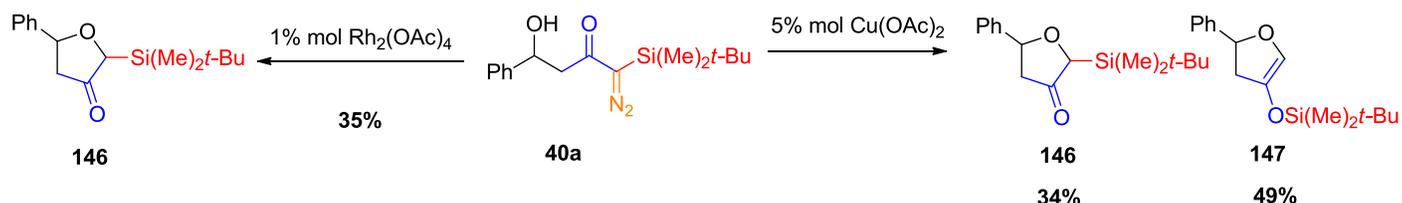


Schéma 141 : Cyclisations métallo-catalysées du diazoaldol **40a**

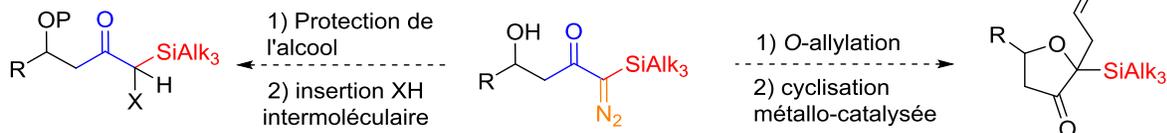
L'ensemble de ces réactions, en série C-TIPS et C-TBS, a mené à de modestes rendements en oxacycles ($\leq 40\%$) malgré une consommation totale du diazoaldol C-silylé de départ.

L'emploi de nouveaux catalyseurs, notamment de type acide de Lewis (TMSOTf, BF₃·OEt₂...) est envisagé pour compléter l'étude (Schéma 142, (a)). Par ailleurs, d'autres transformations sont envisagées sur les diazoaldols C-silylés (Schéma 142, (b)). L'allylation du diazoaldol C-silylé, suivie d'une cyclisation métallo-catalysée induirait un réarrangement sigmatropique [2,3] permettant d'accéder aux dihydrofuran-3(2*H*)-ones C-silylés **6a**. Les insertions X-H intermoléculaires sur les diazoaldols C-silylés et *O*-protégés pourraient également être étudiées. Une autre perspective de ce travail concernera enfin la fonctionnalisation des oxacycles silylés originaux obtenus (Schéma 142, (c)). Il est possible d'envisager une extension de chaîne carbonée par aldolisation induite par un fluorure ou encore une oléfination de Peterson. L'extension de notre méthode à un groupement silylé substitué par un groupement phényle serait par ailleurs intéressante dans la perspective de réaliser une oxydation de Fleming-Tamao sur l'oxacycle C-silylé.

(a) Exploration de systèmes catalytiques pour la dédiazotation



(b) Extension des transformations sur la position diazotée



(c) Fonctionnalisation des oxacycles C-silylés

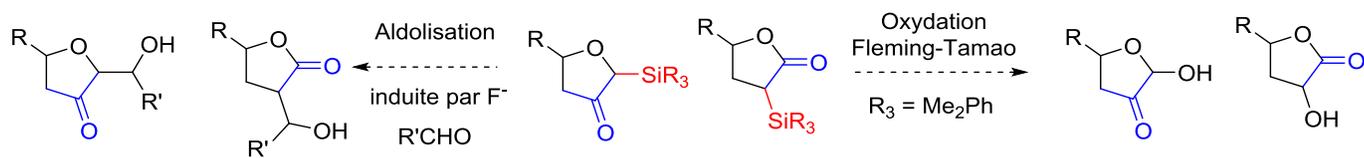
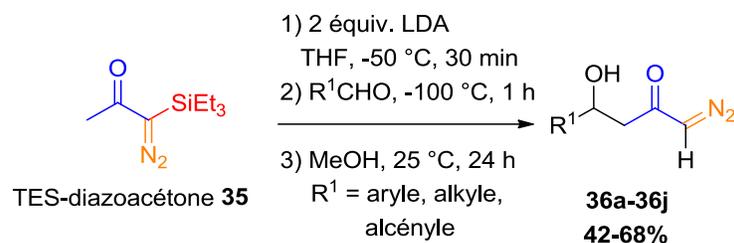


Schéma 142 : Perspectives du travail

Annexe 1

Aldolisation « methyl-side » de la TES-diazoacétone **35** avec divers aldéhydes.¹

Entrée	R	Référence diazoaldol	Rdt (%)	Entrée	R	Référence diazoaldol	Rdt (%)
1		36a	55	6		36f	42
2		36b	68	7		36g	48
3		36c	47	8		36h	67
4		36d	43	9		36i	67
5		36e	51	10		36j	64

Annexe 2

Aldolisation « diazo-side » de la TES-diazoacétone **35** avec divers aldéhydes.²

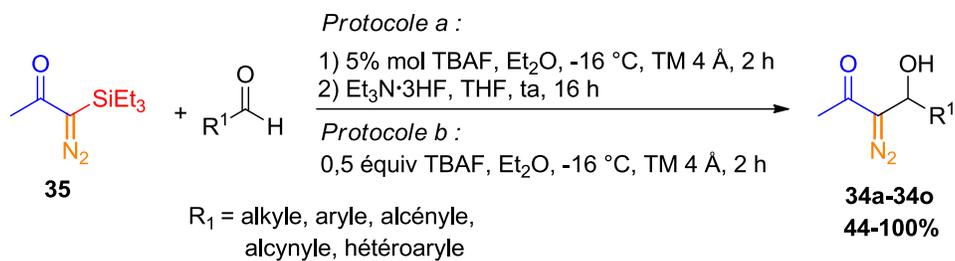
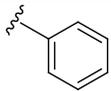
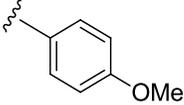
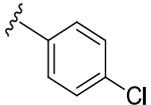
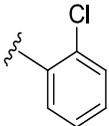
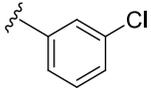
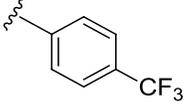
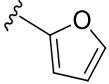
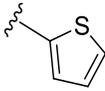
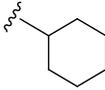
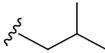
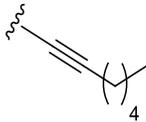
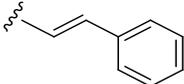
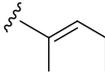


Schéma 18 (Rappel) : Addition « diazo-side » de la TES-diazoacétone induite par un ion fluorure²

Entrée	R ¹	Référence diazoaldol	Protocole a ou b	Rdt (%)
1		34a	<i>b</i>	97
2		34b	<i>a</i>	82
3		34c	<i>b</i>	92
4		34d	<i>b</i>	99
5		34e	<i>b</i>	-
6		34f	<i>b</i>	87
7		34g	<i>a</i>	97

Entrée	R ¹	Référence diazoaldol	Protocole <i>a</i> ou <i>b</i>	Rdt (%)
8		34h	<i>a</i>	83
9		34i	<i>b</i>	93
10		34j	<i>b</i>	92
11		34k	<i>b</i>	100
12		34l	<i>b</i>	94
13		34m	<i>a</i>	89
14		34n	<i>a</i> ou <i>b</i>	-
15		34o	<i>b</i>	75

Annexe 3

Aldolisation « methyl-side » de la TBS-diazoacétone **39** avec divers aldéhydes.²⁰

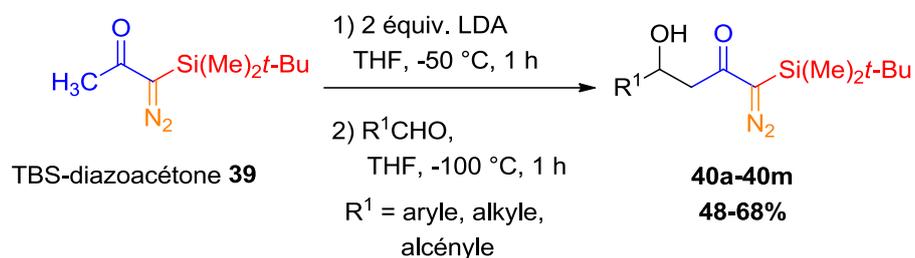


Schéma 20 (Rappel) : Aldolisation « methyl-side » de la TBS-diazoacétone **39** avec divers aldéhydes

Entrée	R	Référence diazoaldol	Rdt (%)
1		40a	60
2		40b	49
3		40c	48
4		40d	68
5		40e	62
6		40f	52
7		40g	50
8		40h	66

Experimental section

Caution: Although we never had any trouble in handling the diazo compounds described in this study, diazo compounds are potentially explosive and should be handled with care in a well-ventilated fumehood. Aqueous layers containing azides traces must be treated before discarding.⁸⁸

General information

All air and moisture sensitive reactions were carried out under argon surpressure with anhydrous solvents using oven-dried glassware (90 °C). Solvents were purified as followed: THF, CH₂Cl₂, toluene and Et₂O were dried through activated alumina columns (Glass Technology GTS 100). Commercial bases were titrated just before use. Commercial aldehydes and ketones were distilled or recrystallized before use. Acetonitrile, diisopropylamine, diisopropylethylamine, xylene and 2-butanol were distilled from CaH₂ prior to use.

LiBr was dried under high vacuum for 2 days at room temperature, followed by drying at 100 °C for 1 h. Powered 4 Å molecular sieves (MS), was activated by heating under vacuum using a hotgun. Reactions at -25 °C ; -40 °C ; -70 °C ; -78 °C ; -100 °C were performed using a cryostat or an acetone liquid nitrogen bath.

Purification by flash column chromatography was carried out using Merck Kieselgel 60 silica gel (particle size: 32-63 µm). Thin-layer chromatography (TLC) was performed with SIL G/UV254 plates and products were detected by UV light, KMnO₄ solution or vanillin ethanolic solution. High-performance thin layer chromatography (HPTLC) was performed with 1000 micron Silica Gel GF/UV254 20 x20 cm plates.

¹H NMR (200 or 400 MHz), ¹³C NMR (100.6 MHz), ²⁹Si NMR (79 MHz) and ¹⁹F NMR (376 MHz) spectra were recorded on a BRUKER DPX 200 or on a BRUKER Advance AC 400 spectrometers. Chemical shifts δ were reported as parts per million (ppm) relative to Me₄Si. Coupling constants (*J*) were expressed in Hertz (Hz), and multiplicity was expressed as follows: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), quint (quintet), sep (septet), m (multiplet), bs (broad singlet) or combinations of these. Proton and carbon assignments were established using COSY, HSQC, HMBC and DEPT-Q. NOESY experiments were used to elucidate relative stereochemistry in five-membered rings products.

Melting points were measured with Kofler Heating Bench System Wagner & Munz.TM Infrared spectra (IR) were recorded on a Perkin Elmer spectrum One spectrometer equipped with an ATR unit. The wavenumbers of representative absorption peaks were given in cm⁻¹.

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

⁸⁸ Prudent Practices for Disposal of Chemicals From Laboratories, **1991**, 87-88.

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

Experimental Section - Chapter 2

I. Synthesis of diazoacetone **1**

1) Procedures for the one-pot synthesis of diazoacetone **1**

a) Synthesis of diazoacetone **1** in the biphasic medium CH₂Cl₂/H₂O

To a solution of *N*-acetylsulfanilyl chloride (1.46 g; 6.25 mmol) and TBAC (34 mg, 0.3 mmol) in dichloromethane (12.5 mL) at rt, under vigorous magnetic stirring, was added a solution of sodium azide (447 mg, 6.87 mmol) in water (2 mL). After vigorous stirring overnight at rt, the biphasic solution was cooled to 0 °C. Acetylacetone (0.64 mL, 6.25 mmol) was slowly added, followed by the rapid addition of an aqueous 3 N NaOH solution (6.25 mL, 18.74 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to rt and was vigorously stirred during 5 h (the reaction was monitored by TLC). A saturated aqueous NH₄Cl solution (30 mL) was added, generating a white precipitate of sulfonamide by-product, which was filtered off through a pad of Celite®, then thoroughly rinsed with CH₂Cl₂. Organic and aqueous phases of the filtrate were separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 15 mL). Organic layers were combined and dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure (20 °C, >150 mbar). Traces of the by-product 3,5-diacetyl-4-methylpyrazole **56** were removed by filtration on a short pad of basic Al₂O₃ in a chromatography column, using CH₂Cl₂ as the eluent. The filtrate was concentrated under reduced pressure (20 °C, 150 mbar) to afford diazoacetone **1** as a volatile yellow oil, stocked at -20 °C, with yields ranging from 56 to 62%.

b) Synthesis of diazoacetone **1** in the biphasic medium Et₂O/H₂O

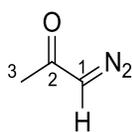
To a solution of *N*-acetylsulfanilyl chloride (1.46 g; 6.25 mmol) and THAB (61 mg, 0.3 mmol) in Et₂O (12.5 mL) at rt, under vigorous magnetic stirring, was added a solution of sodium azide (447 mg, 6.87 mmol) in water (2 mL). After vigorous stirring overnight at rt, the biphasic solution was cooled to 0 °C. Acetylacetone (0.64 mL, 6.25 mmol) was slowly added, followed by the rapid addition of an aqueous 3 N NaOH solution (6.25 mL, 18.74 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to rt and was vigorously stirred during 5 h (the reaction was monitored by TLC). A saturated aqueous NH₄Cl solution (30 mL) was added, generating a white precipitate of sulfonamide by-product, which was filtered off through a pad of Celite®, then thoroughly rinsed with CH₂Cl₂. Organic and aqueous phases of the filtrate were separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 15 mL). Organic layers were combined and dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure (20 °C, >150 mbar). Traces of the by-product 3,5-diacetyl-4-methylpyrazole **56** were removed by filtration on a short pad of basic Al₂O₃ in a chromatography column, using CH₂Cl₂ as the eluent. The filtrate was concentrated under

reduced pressure (20 °C, 150 mbar) to afford diazoacetone **1** as a volatile yellow oil, stocked at -20 °C, with yields ranging from 49 to 59%.

c) Synthesis of diazoacetone **1** in the mixture CH₃CN/H₂O

To a solution of *N*-acetylsulfanilyl chloride (1.46 g; 6.25 mmol) in CH₃CN (12.5 mL) at rt, under vigorous magnetic stirring, was added a solution of sodium azide (447 mg, 6.87 mmol) in water (2 mL). After vigorous stirring overnight at rt, the solution was cooled to 0 °C. Acetylacetone (0.64 mL, 6.25 mmol) was slowly added, followed by the rapid addition of an aqueous 3 N NaOH solution (6.25 mL, 18.74 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to rt and was vigorously stirred during 5 h (the reaction was monitored by TLC). A saturated aqueous NH₄Cl solution (30 mL) was added, generating a white precipitate of sulfonamide by-product, which was filtered off through a pad of Celite®, then thoroughly rinsed with CH₂Cl₂. Organic and aqueous phases of the filtrate were separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 15 mL). Organic layers were combined and dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure (20 °C, > 150 mbar). Traces of the by-product 3,5-diacetyl-4-methylpyrazole **62** were removed by filtration on a short pad of basic Al₂O₃ in a chromatography column, using CH₂Cl₂ as the eluent. The filtrate was concentrated under reduced pressure (20 °C, 150 mbar) to afford diazoacetone **1** as a volatile yellow oil, stocked at -20 °C, with yields ranging from 63 to 69%.

1-Diazo-propan-2-one (1)¹



1

C₃H₄N₂O

M = 84.08 g/mol

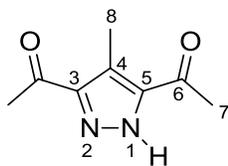
Volatile yellow oil

R_f = 0.10 (petroleum ether/ethyl acetate = 8/2)

Detection: UV

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 5.27 (br s, 1H, H-1), 2.10 (s, 3H, H-3).

3,5-diacetyl-4-methylpyrazole (62)^{36b}



62

C₈H₁₀N₂O₂

M = 166.18 g/mol

Orange solid

R_f = 0.15 (petroleum ether/ethyl acetate = 8/2)

Detection: UV

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 11.4 (bs, 1H, NH), 2.64 (s, 3H, H-8), 2.59 (s, 6H, H-7).

2) Continuous flow synthesis of diazoacetone **1**

A 225 mL solution of *p*-ABSA (23.37 g, 97.3 mmol, 0.5 M, 1 equiv) in CH₃CN/H₂O 6:1 was prepared as follows : to a stirred solution of *N*-acetylsulfanilyl chloride (22.73 g; 97.3 mmol) in CH₃CN (194 mL) at rt, was added a solution of sodium azide (6.96 g, 107.0 mmol, 1.1 equiv) in water (31 mL). After stirring overnight at rt, total conversion was checked by NMR.

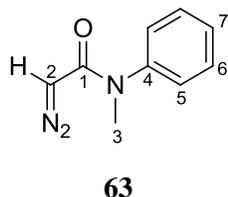
A 200 mL solution of acetylacetone (11.2 mL, 110 mmol, 0.55 M, 1.1 equiv) in MeCN was prepared.

A 545 mL aqueous solution of sodium hydroxide (12.8 g, 0.55 M, 3.3 equiv) was also prepared.

The *p*-ABSA solution was pumped (0.1 mL. min⁻¹) through a 4 m tube (0 °C, 10 min residence time) before it met the acetylacetone solution (0.1 mL. min⁻¹) and the sodium hydroxide solution (0.3 mL. min⁻¹) at a X-piece. This combined stream passed through a second 30.6 m tubular reactor (0 °C, 60 min residence time) and a back pressure regulator (8 bar) before exiting the reactor. The reactor effluents were collected over a period of 70 min. A saturated aqueous NH₄Cl solution (40 mL) and dichloromethane (40 mL) were added, generating a white precipitate of sulfonamide by-product, which was filtered off through a pad of Celite®, thoroughly rinsed with CH₂Cl₂. Organic and aqueous phases were separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 40 mL). Organic layers were combined and dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure (20 °C, > 150 mbar) to afford diazoacetone **1** as a volatile yellow oil, stocked at -20 °C, with yields ranging from 62 to 65%.

II. Synthesis of diazoacetamide (**63**)

To a solution of *N*-acetylsulfanilyl chloride (2.34 g, 10 mmol) and TBAC (56 mg, 0.2 mmol) in dichloromethane (50 mL) at rt, under vigorous magnetic stirring, was added a solution of sodium azide (0.715 g; 11 mmol) in water (3.5 mL). After vigorous stirring overnight at rt, the solution was cooled to 0 °C. *N*-methyl-3-oxo-*N*-phenylbutanamide³⁹ (1.912 g; 10 mmol) was slowly added, followed by the rapid addition of an aqueous 3 N NaOH solution (1.2 g; 30 mmol, 3 equiv). The reaction mixture was vigorously stirred from 0 °C to rt during 2 days (the reaction was monitored by TLC). A saturated aqueous NH₄Cl solution (30 mL) was added. The reaction mixture was filtered through a pad of Celite®, then thoroughly rinsed with CH₂Cl₂. Organic and aqueous phases were separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 15 mL). The organic layers were combined and dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure (> 150 mbar, 20 °C) to afford diazoacetamide **63** as an orange oil (1.139 g; 65% yield).

2-diazo-*N*-methyl-*N*-phenylacetamide (63)³⁹C₉H₉N₃O

M = 175.19 g/mol

Orange oil

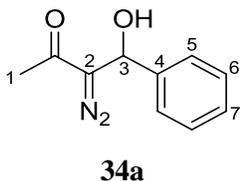
*R*_f = 0.48 (petroleum ether/ethyl acetate = 8/2)

Detection: UV

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.53-7.14 (m, 5H, H-5, H-6, H-7), 4.51 (s, 1H, H-2), 3.33 (s, 3H, H-3).

III. Synthesis of diazoaldol (34a)

To a solution of *N*-acetylsulfanilyl chloride (1.46 g; 6.25 mmol) in acetonitrile (12.5 mL) at rt, under vigorous magnetic stirring, was added a solution of sodium azide (0.447 g; 6.87 mmol) in water (2 mL). After vigorous stirring overnight at rt, the solution was cooled to 0 °C. Acetylacetone (0.64 mL; 6.25 mmol) was slowly added, followed by the rapid addition of an aqueous 3 N NaOH solution (0.75 g; 18.74 mmol; 3 equiv). The reaction mixture was allowed to warm to rt and was vigorously stirred during 5 h (the reaction was monitored with TLC). Benzaldehyde (3.18 mL; 31.2 mmol, 5 equiv) was then added to the mixture at 0 °C. After 2 h of vigorous stirring at 0 °C, a saturated aqueous NH₄Cl solution (30 mL) was added, generating a white precipitate of sulfonamide by-product, which was filtered off through a pad of Celite®, and thoroughly rinsed with CH₂Cl₂. Organic and aqueous phases were separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 15 mL). Organic layers were combined and dried over MgSO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Traces of the by-product 3,5-diacetyl-4-methylpyrazole **56** were removed by column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate = 95:5 to 60:40) to afford diazoaldol **34a** as a yellow solid (772 mg; 65% yield).

3-diazo-4-hydroxy-4-phenylbutan-2-one (34a)²C₁₀H₁₀N₂O₂

M = 190.20 g/mol

Yellow solid

*R*_f = 0.14 (petroleum ether/ethyl acetate = 8/2)

Detection: UV

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.46-7.30 (m, 5H, H-5, H-6, H-7), 6.02 (bs, 1H, H-3), 3.23 (bs, 1H, OH), 2.29 (s, 3H, H-1).

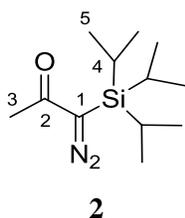
IV. Synthesis of α -trialkylsilyl- α -diazoacetones

General Protocol for silylation :

To a stirred solution of diazoacetone **1** (1.0 equiv) in a 1:1 mixture of anhydrous Et₂O/hexane (12.5 mL/mmol) at 0 °C was added diisopropylethylamine (1.3 equiv) and trialkylsilyl trifluoromethanesulfonate (1.1 equiv). After 90 min stirring at 0 °C under an argon atmosphere, the reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous NaHCO₃ solution. The organic layer was washed with saturated aqueous NH₄Cl (2 x 40 mL) and brine (mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The oily residue was chromatographed (silica gel, petroleum ether/diethyl ether : 99/1) to afford α -trialkylsilyl- α -diazoacetone **2** or **39**.

1-diazo-1-(triisopropylsilyl)propan-2-one (**2**)⁵³

Prepared from diazoacetone **1** (1.8 g; 21 mmol), diisopropylethylamine (4.9 mL; 28 mmol) and triisopropylsilyl trifluoromethanesulfonate (63.5 mL; 24 mmol) according to the general procedure. TIPS-diazoacetone **2** was obtained after column chromatography as an orange oil (4.6 g; 90% yield).



C₁₂H₂₄N₂OSi

M = 240.42 g/mol

Orange oil

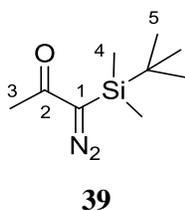
R_f = 0.33 (petroleum ether/ethyl acetate = 99/1).

Detection: UV; Revelation: vanillin

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.30 (s, 3H, H-3), 1.45-1.21 (m, 1H, H-4), 1.10 (d, ³J₅₋₄ = 6.9 Hz, 18H, H-5).

1-(tert-butyltrimethylsilyl)-1-diazopropan-2-one (**39**)²⁰

Prepared from diazoacetone **1** (1.02 g; 12.1 mmol), diisopropylethylamine (2.75 mL; 15.8 mmol) and tert-butyltrimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (3.1 mL; 13.3 mmol) according to the general procedure. TBS-diazoacetone **39** was obtained after column chromatography as a yellow oil (1.40 g; 58% yield).



C₉H₁₈N₂OSi

M = 198.34 g/mol

Yellow oil

R_f = 0.25 (petroleum ether/ethyl acetate = 99/1)

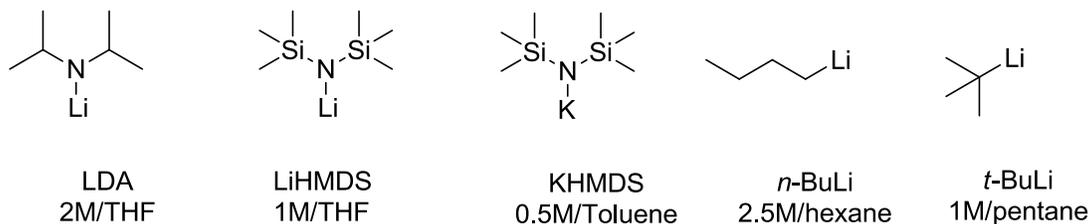
Detection: UV; Revelation: vanillin

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.27 (s, 3H, H-3), 0.95 (s, 9H, H-5), 0.23 (s, 6H, H-4).

Experimental Section - Chapter 3: Synthesis of C-silylated diazoaldols 3

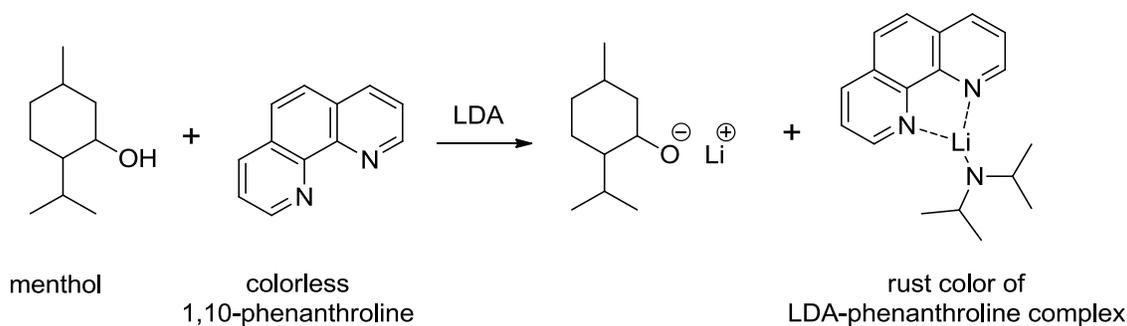
I. Bases titrations

Protocols used for the titration of the bases involved in the aldol-addition reaction are summarized below:



1) LDA titration with menthol and 1,10-phenanthroline⁸⁹ (T₁)

In a schlenk under argon, menthol (0.312 g; 2 mmol) with a few crystals of 1,10-phenanthroline were dissolved in 5 mL of anhydrous THF at -70 °C. The commercial LDA solution (2M in THF) was added dropwise to the stirred colorless menthol solution. The end point was reached when the colorless solution turned to the rust color of LDA–phenanthroline complex.



Molarity of LDA was calculated with the following equation:

$$[\text{LDA}] = \frac{m}{[\text{M}] * V_{\text{equivalence}}}$$

[LDA]: LDA concentration (mol. L⁻¹)

m: quantity of menthol (g)

M: molar mass of menthol (g. mol⁻¹)

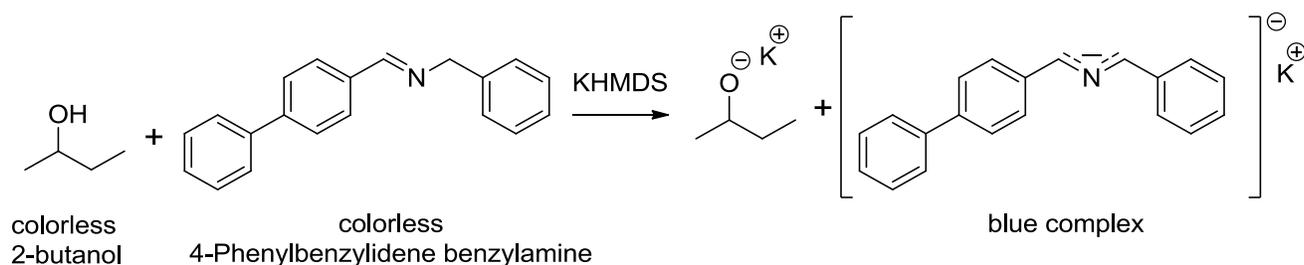
V_{equivalence}: volume of the commercial LDA solution needed to reach the end point (L)

⁸⁹ Vedejs, E.; Engler, D. A.; Telschow, J. E. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 188-196.

2) KHMDS titration with 2-butanol and 4-phenylbenzylidene benzylamine⁹⁰ (T₂)

4-phenylbenzylidene benzylamine was synthesized from 4-phenylbenzaldehyde and benzylamine following the protocol described by Duhamel and Plaquevent.⁹⁰

In a schlenk under argon, 4-phenylbenzylidene benzylamine (20 mg, 0.07 mmol) was dissolved in 2 mL of a solution of dry 2-butanol in xylene (1 M) at room temperature. The commercial KHMDS solution (0.5 M in toluene) was added dropwise to the stirred colorless butanol solution. The equivalence was reached when the yellow solution turned to a sharp dark blue end point.



Molarity of KHMDS was calculated with the following equation:

$$[\text{KHMDS}] = \frac{C * V}{V_{\text{equivalence}}}$$

[KHMDS]: KHMDS concentration (mol. L⁻¹)

C: 2-butanol concentration (mol. L⁻¹)

V: volume of 2-butanol (L)

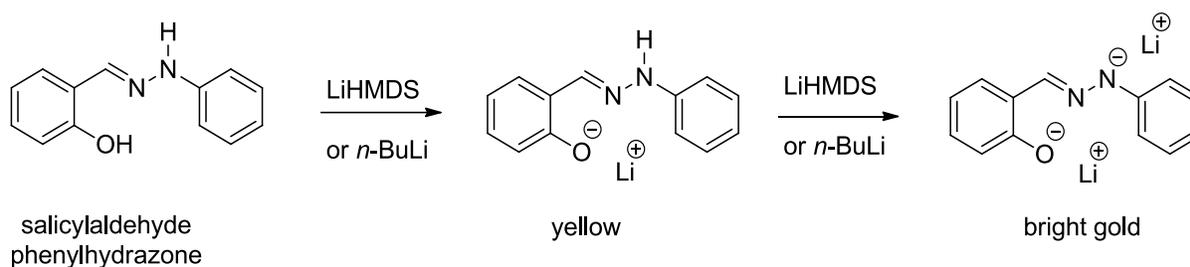
V_{equivalence}: volume of the commercial KHMDS solution needed to reach the end point (L)

⁹⁰ Lucette Duhamel, L.; Plaquevent, J.-C. *J. Organomet. Chem.* **1993**, 448, 1-3.

3) LiHMDS and *n*-BuLi titration with salicylaldehyde phenylhydrazone⁹¹ (T₃)

Salicylaldehyde phenylhydrazone was synthesized from phenylhydrazine and salicylaldehyde following the protocol described by Love and Jones.⁹¹

In a schlenk under argon, salicylaldehyde phenylhydrazone (70 mg; 0.3 mmol) was dissolved in 10 mL of anhydrous THF at room temperature. The commercial lithiated base (1M/THF solution) was added dropwise to the stirred colorless phenylhydrazone solution. The monoanion was initially formed (yellow color), the equivalence was reached when the yellow solution turned to a bright gold color.



Molarity of LiR (LiHMDS or *n*-BuLi) was calculated with the following equation:

$$[\text{LiR}] = \frac{m}{M * V_{\text{eq}}}$$

[LiR]: LiHMDS or *n*-BuLi concentration (mol. L⁻¹)

m: quantity of salicylaldehyde phenylhydrazone (g)

M: molar mass of salicylaldehyde phenylhydrazone (g. mol⁻¹)

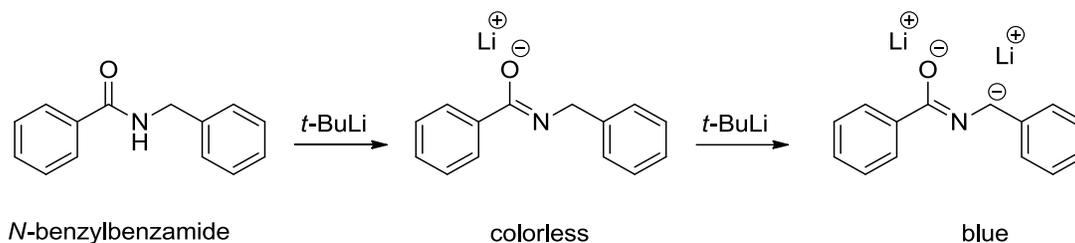
V_{equivalence}: volume of the commercial LiR solution needed to reach the end point (L)

⁹¹ Love, B. E.; Jones, E. G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3755-3756.

4) *t*-BuLi titration with *N*-benzylbenzamide⁹² (T₄)

N-benzylbenzamide was synthesized from benzylamine and benzoyl chloride following the protocol described by Burchat, Chong and Nielsen.⁹²

In a schlenk under argon, *N*-benzylbenzamide (70 mg; 0.3 mmol) was dissolved in 6 mL of anhydrous THF and cooled at -40 °C. The commercial *t*-BuLi solution (1M/pentane) was added dropwise to the stirred colorless *N*-benzylbenzamide solution. Every time a drop of *t*-BuLi solution hits the medium, a non-persistent light blue color appears. The end point was reached when a persistent and intense blue color was observed.



Molarity of *t*-BuLi was calculated with the following equation:

$$[t - \text{BuLi}] = \frac{m}{M * V_{\text{equivalence}}}$$

[*t*-BuLi]: *t*-BuLi concentration (mol. L⁻¹)

m: quantity of *N*-benzylbenzamide (g)

M: Molar mass of *N*-benzylbenzamide in (g.mol⁻¹)

V_{equivalence} : volume of the commercial *t*-BuLi solution needed to reach the end point (L)

⁹² Burchat, A. F.; Chong, J. M.; Nielsen, N. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 542, 281-283.

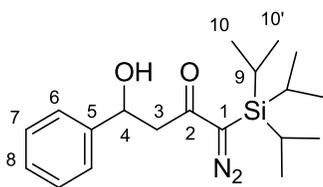
II. “Methyl-side” aldolisation on α -triisopropylsilyl- α -diazoacetone **2** with LDA

General protocol P₁

To a stirred solution of LDA (freshly titrated following protocol T₁,⁸⁹ 2M/THF, 2.0 equiv) in anhydrous THF (4.8 mL/mmol of TIPS-diazoacetone **2**), cooled at -25 °C, was added a solution of α -triisopropylsilyl- α -diazoacetone **2** (1.0 equiv) in anhydrous THF (4.8 mL/mmol of **2**). After 1 h stirring at -25 °C, the reaction mixture was cooled to -78 °C and a solution of aldehyde (1 equiv) in anhydrous THF (4.8 mL/mmol of aldehyde) was added dropwise. After an additional 1 h stirring at -78 °C, precisely maintained, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and slowly warmed to rt. The aqueous layer was extracted with Et₂O (x3). The combined organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed (silica gel neutralized with 2% of NEt₃; petroleum ether/ethyl acetate 10:0 to 5:5) to afford the corresponding diazoaldol **3a-3t**.

1-Diazo-4-hydroxy-4-phenyl-1-(triisopropylsilyl)butan-2-one (**3a**)

Prepared from α -triisopropylsilyl- α -diazoacetone **2** (232 mg; 1 mmol) and benzaldehyde (102 μ L; 1 mmol) according to the general procedure P₁. Diazoaldol **3a** was obtained after column chromatography as a yellow solid (288 mg; 86% yield), along with a small amount of the C-deprotected aldol **36a** (4 mg; 2% yield) isolated as an orange oil.



3a

C₁₉H₃₀N₂O₂Si

M= 346.54 g/mol

Yellow solid, mp = 86 °C

R_f = 0.65 (petroleum ether/ethyl acetate = 9/1)

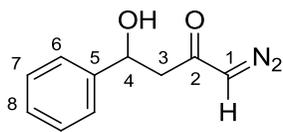
Detection: UV

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.42-7.30 (m, 4H, H-6, H-7), 7.30-7.23 (m, 1H, H-8), 5.22-5.12 (m, 1H, H-4), 3.89 (d, 1H, ³J_{4-OH} = 2.8 Hz, OH), 3.00-2.86 (m, 2H, H-3), 1.33 (sep, 3H, ³J₉₋₁₀ = ³J_{9-10'} = 7.4 Hz, H-9), 1.08 (d, 9H, ³J₁₀₋₉ = 7.5 Hz, H-10), 1.07 (d, 9H, ³J_{10'-9} = 7.5 Hz, H-10').

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 198.5 (C-2), 143.1 (C-5), 128.8 (C-6), 127.9 (C-8), 125.9 (C-7), 70.8 (C-4), 53.9 (C-1), 47.0 (C-3), 18.6 (C-10), 11.7 (C-9).

IR (neat) ν_{\max} (cm⁻¹) 3419 (ν_{OH}), 2942, 2889, 2863, 2064 ($\nu_{\text{C=N}_2}$), 1627 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1462, 1276, 1218, 1200, 1184, 1087, 1059, 1022, 994, 967, 926, 881, 854, 753, 724, 701, 681, 649.

HRMS m/z calcd for C₁₉H₃₀N₂O₂Si [M+Na]⁺: 369.1974, found: 369.1962.

1-Diazo-4-hydroxy-4-phenylbutan-2-one (36a)¹**36a**C₁₀H₁₀N₂O₂

M= 190.20 g/mol

Orange oil

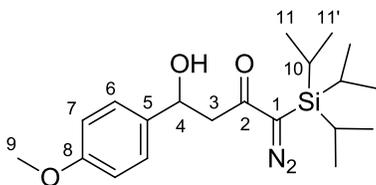
R_f = 0.10 (cyclohexane/ethyl acetate = 7/3)

Detection: UV

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.46-7.28 (m, 5H, H-6, H-7, H-8), 5.28 (bs, 1H, H-1), 5.18 (dd, 1H, ³J_{4-3a} = 8.1 Hz, ³J_{4-3b} = 4.4 Hz, H-4), 2.88-2.52 (m, 2H, H-3).

1-Diazo-4-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-1-(triisopropylsilyl)butan-2-one (3c)

Prepared from α-triisopropylsilyl-α-diazoacetone **2** (144 mg; 0.6 mmol) and 4-methoxybenzaldehyde (76 μL; 0.6 mmol) according to the general procedure P₁. Diazoaldol **3c** was obtained after column chromatography as an orange solid (198 mg, 88% yield), along with a small amount of the C-deprotected aldol **36c** (3 mg; 4% yield) isolated as an orange oil. Traces of the known C-deprotected elimination product **36c'** were also formed during purification.

**3c**C₂₀H₃₂N₂O₃Si

M= 376.57 g/mol

Orange solid, mp = 80 °C

R_f = 0.31 (petroleum ether/ethyl acetate = 9/1)

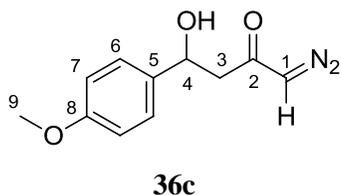
Revelation : UV

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.31 (d, 2H, ³J₆₋₇ = 8.7 Hz, H-6), 6.89 (d, 2H, ³J₇₋₆ = 8.7 Hz, H-7), 5.13 (m, 1H, H-4), 3.80 (s, 3H, H-9), 3.75 (d, 1H, ³J_{4-OH} = 2.9 Hz, OH), 3.00-2.85 (m, 2H, H-3), 1.33 (sep, 3H, ³J₁₀₋₁₁ = ³J_{10-11'} = 7.3 Hz, H-10), 1.09 (d, 9H, ³J₁₁₋₁₀ = 7.5 Hz, H-11), 1.08 (d, 9H, ³J_{11'-10} = 7.5 Hz, H-11').

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 198.5 (C-2), 159.2 (C-8), 135.1 (C-5), 127.0 (C-6), 114.0 (C-7), 70.3 (C-4), 55.4 (C-9), 53.7 (C-1), 47.0 (C-3), 18.4 (C-11), 11.5 (C-10).

IR (neat) ν_{max} (cm⁻¹) 3409 (ν OH), 2956, 2941, 2894, 2863, 2064 (ν C=N₂), 1620 (ν C=O), 1512, 1461, 1364, 1276, 1244, 1217, 1195, 1172, 1074, 1033, 1021, 881, 826, 680, 652, 591, 567, 555.

HRMS *m/z* calcd for C₂₀H₃₂N₂O₃Si [M+Na]⁺: 399.2080, found: 399.2069.

1-Diazo-4-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)butan-2-one (36c)¹C₁₁H₁₂N₂O₃

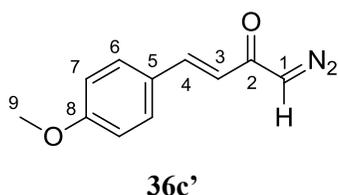
M = 220.22 g/mol

Orange oil

R_f = 0.11 (cyclohexane/ethyl acetate = 7/3)

Detection: UV

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.29 (d, 2H, ³J₆₋₇ = 8.7 Hz, H-6), 6.88 (d, 2H, ³J₇₋₆ = 8.7 Hz, H-7), 5.28 (bs, 1H, H-1), 5.12 (dd, 1H, ³J_{4-3a} = 8.3 Hz, ³J_{4-3b} = 3.6 Hz, H-4), 3.80 (s, 3H, H-9), 3.49 (bs, 1H, OH), 2.86-2.55 (m, 2H, H-3).

(E)-1-Diazo-4-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-one (36c')^{15a}C₁₁H₁₀N₂O₂

M = 202.21 g/mol

Yellow solid, mp = 128-129 °C

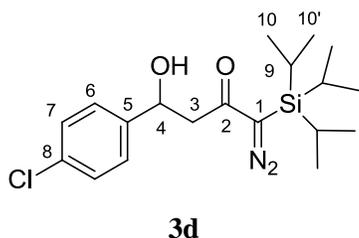
R_f = 0.2 (hexane/ethyl acetate = 7/3)

Detection: UV

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.68-7.43 (m, 3H, H-4 and H-6), 6.96-6.85 (m, 2H, H-7), 6.48 (d, 1H, ³J₃₋₄ = 15.5 Hz, H-3), 5.40 (s, 1H, H-1), 3.84 (s, 3H, H-9).

4-(4-Chlorophenyl)-1-diazo-4-hydroxy-1-(triisopropylsilyl)butan-2-one (3d)

Prepared from α-triisopropylsilyl-α-diazoacetone **2** (149 mg; 0.6 mmol) and 4-chlorobenzaldehyde (88 mg; 0.6 mmol) according to the general procedure P₁. Diazoaldol **3d** was obtained after column chromatography as a yellow solid (142 mg, 60% yield). Traces of the C-deprotected aldol were identified from the ¹H NMR spectrum of a minor chromatography fraction but could not be isolated.

C₁₉H₂₉ClN₂O₂Si

M = 380.98 g/mol

Yellow solid, mp = 100 °C

R_f = 0.48 (petroleum ether/ethyl acetate = 9/1)

Detection: UV

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.31 (s, 4H, H-6, H-7), 5.14 (t, 1H, ³J₄₋₃ = 6.0 Hz, H-4), 3.99 (bs, 1H, OH), 2.96-2.83 (m, 2H, H-3), 1.32 (sep, 3H, ³J₉₋₁₀ = ³J_{9-10'} = 7.5 Hz, H-9), 1.08 (d, 9H, ³J₁₀₋₉ = 7.5 Hz, H-10), 1.07 (d, 9H, ³J_{10'-9} = 7.5 Hz, H-10').

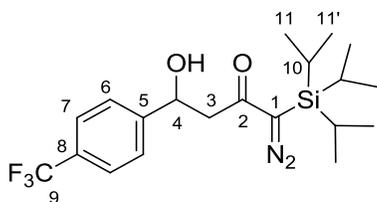
^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 198.1 (C-1), 141.4 (C-5), 133.4 (C-8), 128.7 (C-7), 127.2 (C-6), 70.0 (C-4), 53.9 (C-1), 46.7 (C-3), 18.4 (C-10), 11.5 (C-9).

IR (neat) ν_{max} (cm^{-1}) 3411 (ν_{OH}), 2942, 2889, 2863, 2064 ($\nu_{\text{C}=\text{N}_2}$), 1622 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$), 1512, 1459, 1366, 1277, 1244, 1217, 1195, 1180, 1072, 1021, 882, 822, 682, 651, 591, 568.

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 403.1585, found: 403.1563.

1-Diazo-4-hydroxy-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(triisopropylsilyl)butan-2-one (3e)

Prepared from α -triisopropylsilyl- α -diazoacetone **2** (241 mg; 1 mmol) and 4-trifluoromethylbenzaldehyde (137 μL ; 1 mmol) according to the general procedure P₁. Diazoaldol **3e** was obtained after column chromatography as an orange solid (220 mg, 53% yield). Traces of the C-deprotected aldol were identified from the ^1H NMR spectrum of a minor chromatography fraction but could not be isolated.



3e

$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$

$M = 414.54$ g/mol

Orange solid, mp = 75 °C

$R_f = 0.48$ (petroleum ether/ethyl acetate = 9/1)

Detection: UV

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.59 (d, 2H, $^3J_{7-6} = 8.2$ Hz, H-7), 7.49 (d, 2H, $^3J_{6-7} = 8.2$ Hz, H-6), 5.26-5.16 (m, 1H, H-4), 4.21 (s, 1H, OH), 2.99-2.86 (m, 2H, H-3), 1.31 (sep, 3H, $^3J_{10-11} = ^3J_{10-11'} = 7.5$ Hz, H-10), 1.06 (d, 9H, $^3J_{11-10} = 7.5$ Hz, H-11), 1.05 (d, 9H, $^3J_{11'-10} = 7.5$ Hz, H-11').

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 197.8 (C-2), 147.0 (C-5), 129.9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32.1$ Hz, C-8), 126.1 (C-6), 125.5 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.7$ Hz, C-7), 124.4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272.0$ Hz, C-9), 70.0 (C-4), 54.0 (C-1), 46.6 (C-3), 18.4 (C-11 et C-11'), 11.5 (C-10).

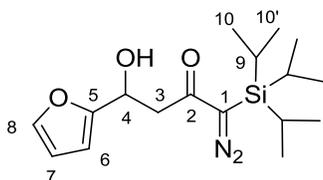
^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm) -62.48

IR (neat) ν_{max} (cm^{-1}) 3415 (ν_{OH}), 2945, 2891, 2867, 2067 ($\nu_{\text{C}=\text{N}_2}$), 1619 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$), 1463, 1323, 1163, 1125, 1067, 1016, 881, 841, 680, 652, 604, 568.

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 437.1848, found: 437.1833.

1-Diazo-4-(furan-2-yl)-4-hydroxy-1-(triisopropylsilyl)butan-2-one (3f)

Prepared from α -triisopropylsilyl- α -diazoacetone **2** (148 mg; 0.6 mmol) and furfural (51 μ L; 0.6 mmol) according to the general procedure P₁. Diazoaldol **3f** was obtained after column chromatography as an orange solid (155 mg, 75% yield), along with a small amount of the C-deprotected aldol **36f** (3 mg, 4% yield) isolated as an orange oil.

**3f**C₁₇H₂₈N₂O₃Si

M = 336.50 g/mol

Orange solid, mp = 58 °C

R_f = 0.45 (petroleum ether/ethyl acetate = 9/1)

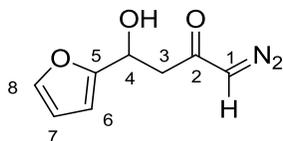
Detection: UV

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.34 (dd, 1H, ³J₈₋₇ = 1.8 Hz, ⁴J₈₋₆ = 0.8 Hz, H-8), 6.31 (dd, 1H, ³J₇₋₆ = 3.2 Hz, ³J₇₋₈ = 1.8 Hz, H-7), 6.26 (dt, 1H, ³J₆₋₇ = 3.2 Hz, ⁴J₆₋₈ = ⁴J₆₋₄ = 0.8 Hz, H-6), 5.16 (m, 1H, H-4), 3.88 (s, 1H, OH), 3.14 (dd, 1H, ²J_{3a-3b} = 16.2 Hz, ³J_{3a-4} = 8.4 Hz, H-3a), 3.00 (dd, 1H, ²J_{3b-3a} = 16.2 Hz, ³J_{3b-4} = 3.7 Hz, H-3b), 1.32 (sep, 3H, ³J₉₋₁₀ = ³J_{9-10'} = 7.5 Hz, H-9), 1.07 (d, 9H, ³J₁₀₋₉ = 7.5 Hz, H-10), 1.06 (d, 9H, ³J_{10'-9} = 7.5 Hz, H-10').

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 197.7 (C-1), 155.2 (C-5), 142.1 (C-8), 110.4 (C-7), 106.4 (C-6), 64.7 (C-4), 53.8 (C-1), 43.1 (C-3), 18.4 (C-10 et C-10'), 11.5 (C-9).

IR (neat) ν_{max} (cm⁻¹) 3434 (ν_{OH}), 2946, 2888, 2864, 2084 ($\nu_{\text{C=N}_2}$), 1599 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1462, 1311, 1279, 1257, 1180, 1153, 1071, 1043, 1017, 995, 922, 880, 816, 742, 681, 645, 597, 570.

HRMS m/z calcd for C₁₇H₂₈N₂O₃Si [M+Na]⁺: 359.1767, found: 359.1761.

1-Diazo-4-(furan-2-yl)-4-hydroxybutan-2-one (36f)¹**36f**C₈H₈N₂O₃

M = 180.16 g/mol

Orange oil

R_f = 0.16 (petroleum ether/ethyl acetate = 7/3)

Detection: UV

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.37 (s, 3H, H-8), 6.36-6.30 (m, 1H, H-7), 6.30-6.25 (m, 1H, H-6), 5.33 (bs, 1H, H-1), 5.19 (dd, 1H, ³J_{4-3a} = 8.3 Hz, ³J_{4-3b} = 3.2 Hz, H-4), 3.05-2.72 (m, 2H, H-3).

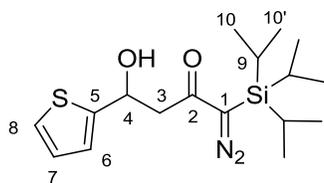
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 193.6 (C-2), 142.3 (C-8), 142.1 (C-5), 110.5 (C-7), 106.5 (C-6), 64.8 (C-4), 56.0 (C-1), 45.3 (C-3).

IR (neat) ν_{\max} (cm^{-1})

HRMS m/z calcd for $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 203.0433, found: 203.0440.

1-Diazo-4-hydroxy-4-(thiophen-2-yl)-1-(triisopropylsilyl)butan-2-one (3g)

Prepared from α -triisopropylsilyl- α -diazoacetone **2** (240 mg; 1 mmol) and 2-thiophenecarboxaldehyde (93 μL ; 1 mmol) according to the general procedure P₁. Diazoaldol **3g** was obtained after column chromatography as a brown solid (222 mg, 63% yield). Traces of the C-deprotected aldol were identified from the ¹H NMR spectrum of a minor chromatography fraction but could not be isolated.



3g

$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSi}$

$M = 352.57$ g/mol

Brown solid, mp = 84 °C

$R_f = 0.23$ (petroleum ether/ethyl acetate = 9/1)

Detection: UV

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.24 (dd, 1H, ³ $J_{8-7} = 4.9$ Hz, ⁴ $J_{8-6} = 1.5$ Hz, H-8), 7.00-6.93 (m, 2H, H-7 and H-6), 5.42 (dd, 1H, ³ $J_{4-3a} = 8.0$ Hz, ³ $J_{4-3b} = 3.8$ Hz, H-4), 4.10 (s, 1H, OH), 3.09 (dd, 1H, ² $J_{3a-3b} = 16.3$ Hz, ³ $J_{3a-4} = 8.0$ Hz, H-3a), 3.02 (d, 1H, ² $J_{3b-3a} = 16.3$ Hz, ³ $J_{3b-4} = 3.9$ Hz, H-3b), 1.33 (sep, 3H, ³ $J_{9-10} = 3$ $J_{9-10'} = 7.5$ Hz, H-9), 1.08 (d, 9H, ³ $J_{10-9} = 7.5$ Hz, H-10), 1.07 (d, 9H, ³ $J_{10'-9} = 7.5$ Hz, H-10').

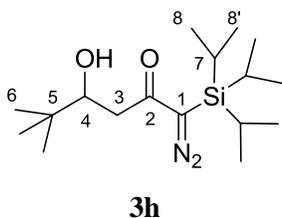
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 197.8 (C-2), 146.7 (C-5), 126.8 (C-6), 124.7 (C-8), 123.5 (C-7), 67.1 (C-4), 543.9 (C-1), 46.7 (C-3), 18.4 (C-10 et C-10'), 11.5 (C-9).

IR (film) ν_{\max} (cm^{-1}) 3395 (ν_{OH}), 2962, 2942, 2886, 2863, 2090 ($\nu_{\text{C}=\text{N}_2}$), 1602 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$), 1464, 1332, 1283, 1186, 1155, 1072, 1053, 1033, 1017, 880, 824, 705, 677, 645, 567.

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 375.1538, found: 375.1529.

1-Diazo-4-hydroxy-5,5-dimethyl-1-(triisopropylsilyl)hexan-2-one (3h)

Prepared from α -triisopropylsilyl- α -diazoacetone **2** (224 mg; 0.9 mmol) and pivalaldehyde (109 μ L; 0.9 mmol) according to the general procedure P₁. Diazoaldol **3h** was obtained after column chromatography as a yellow oil (236 mg, 78% yield), along with traces of the C-deprotected aldol **36h** in a minor chromatography fraction.

C₁₇H₃₄N₂O₂Si

M = 326.55 g/mol

Yellow oil

*R*_f = 0.56 (petroleum ether/ethyl acetate = 9/1)

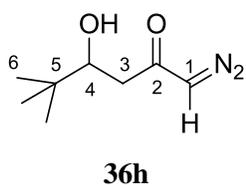
Detection: UV

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.74 (ddd, 1H, ³*J*_{4-3b} = 10.4 Hz, ³*J*_{4-OH} = 3.0 Hz, ³*J*_{4-3a} = 1.9 Hz, H-4), 3.20 (bs, 1H, OH), 2.76 (dd, 1H, ²*J*_{3a-3b} = 15.8 Hz, ³*J*_{4-3a} = 1.9 Hz, H-3a), 2.56 (dd, 1H, ²*J*_{3b-3a} = 15.8 Hz, ³*J*_{3b-4} = 10.4 Hz, H-3b), 1.34 (sep, 3H, ³*J*₇₋₈ = ³*J*_{7-8'} = 7.5 Hz, H-7), 1.10 (d, 9H, ³*J*₈₋₇ = 7.5 Hz, H-8), 1.09 (d, 9H, ³*J*_{8'-7} = 7.5 Hz, H-8'), 0.94 (s, 9H, H-6).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 199.5 (C-2), 75.6 (C-4), 53.4 (C-1), 40.0 (C-3), 34.5 (C-5), 25.7 (C-6), 18.6 (C-8 and C-8'), 11.5 (C-7).

IR (film) ν_{\max} (cm⁻¹) 3461 (ν_{OH}), 2946, 2890, 2866, 2065 ($\nu_{\text{C=N}_2}$), 1620 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1464, 1364, 1304, 1244, 1213, 1182, 1071, 1046, 1010, 995, 908, 881, 732, 679, 648, 590.

HRMS *m/z* calcd for C₁₇H₃₄N₂O₂Si [M+Na]⁺ 349.2287, found 349.2281.

1-Diazo-4-hydroxy-5,5-dimethylhexan-2-one (36h)¹C₈H₁₄N₂O₂

M = 170.21 g/mol

Orange oil

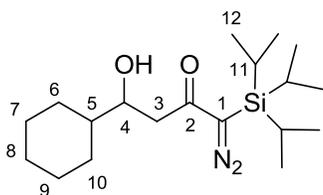
*R*_f = 0.15 (cyclohexane/ethyl acetate = 7/3)

Detection: UV

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.32 (bs, 1H, H-1), 3.72 (1H, m, H-4), 2.69-2.52 (m, 2H, H-3), 0.90 (s, 9H, H-6).

4-Cyclohexyl-1-diazo-4-hydroxy-1-(triisopropylsilyl)butan-2-one (3i)

Prepared from α -triisopropylsilyl- α -diazoacetone **2** (239 mg; 1 mmol) and cyclohexanecarbaldehyde (121 μ L; 1 mmol) according to the general procedure P₁. Diazoaldol **3i** was obtained after column chromatography as an orange oil (283 mg, 81% yield), along with a small amount of the C-protected aldol **36h** (14 mg, 7% yield) isolated as an orange oil.

**3i**C₁₉H₃₆N₂O₂Si

M = 352.59 g/mol

Orange oil

R_f = 0.59 (petroleum ether/ethyl acetate = 9/1)

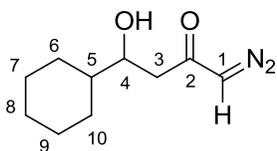
Detection: UV

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.82 (m, 1H, H-4), 3.28 (d, 1H, ³J_{OH-4} = 3.2 Hz, OH), 2.75 (dd, 1H, ²J_{3a-3b} = 16.2 Hz, ³J_{3a-4} = 2.6 Hz, H-3a), 2.64 (dd, 1H, ²J_{3b-3a} = 16.2 Hz, ³J_{3b-4} = 9.3 Hz, H-3b), 1.93-1.62 et 1.24-0.98 (2 m, 11H, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9), 1.34 (sep, 3H, ³J₁₁₋₁₂ = 7.5 Hz, H-11), 1.09 (d, 18H, ³J₁₂₋₁₁ = 7.5 Hz, H-11).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 199.6 (C-2), 72.4 (C-4), 53.5 (C-1), 43.2 (C-5), 42.0 (C-3), 29.1, 28.5, 26.6, 26.3, 26.2 (C-6, C-7, C-8, C-9, C-10), 18.5 (C-12), 11.5 (C-11).

IR (neat) ν_{max} (cm⁻¹) 3446 (ν_{OH}), 2923, 2864, 2853, 2065 ($\nu_{\text{C=N}_2}$), 1623 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1449, 1463, 1449, 1366, 1178, 1017, 994, 881, 650, 569.

HRMS m/z calcd for C₁₉H₃₆N₂O₂Si [M+Na]⁺: 375.2444, found: 375.2428.

4-Cyclohexyl-1-diazo-4-hydroxybutan-2-one (36i)¹**36i**C₁₀H₁₆N₂O₂

M = 196.25 g/mol

Orange oil

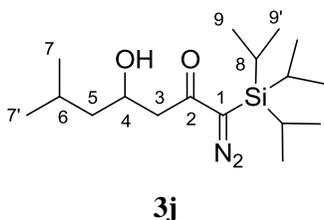
R_f = 0.12 (cyclohexane/ethyl acetate = 7/3)

Detection: UV

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.31 (bs, 1H, H-1), 3.95-3.73 (m, 1H, H-4), 3.21-3.03 (bs, 1H, OH), 2.54-2.38 (m, 2H, H-3), 1.91-1.46 et 1.44-0.76 (2 m, 11H, H-10, H-9, H-8, H-7, H-6, H-5).

1-Diazo-4-hydroxy-6-methyl-1-(tris(isopropyl)silyl)heptan-2-one (3j)

Prepared from α -triisopropylsilyl- α -diazoacetone **2** (141 mg; 0.6 mmol) and isovaleraldéhyde (67 μ L; 0.6 mmol) according to the general procedure P₁. Diazoaldol **3j** was obtained after column chromatography as a yellow oil (122 mg, 64% yield), along with a small amount of the C-protected aldol **36j** (5 mg, 5% yield) isolated as an orange oil.

C₁₇H₃₄N₂O₂Si

M = 326.55 g/mol

Yellow oil

*R*_f = 0.44 (petroleum ether/ethyl acetate = 9/1)

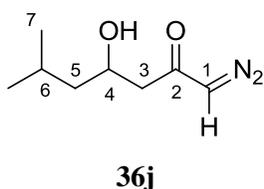
Detection: UV

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.15 (m, 1H, H-4), 3.41 (d, 1H, ³*J*_{OH-4} = 3.2 Hz, OH), 2.72 (dd, 1H, ²*J*_{3a-3b} = 16.3 Hz, ³*J*_{3a-4} = 2.9 Hz, H-3a), 2.61 (dd, 1H, ²*J*_{3b-3a} = 16.3 Hz, ³*J*_{3b-4} = 8.8 Hz, H-3b), 1.89-1.75 (m, 1H, H-6), 1.55-1.47 (m, 1H, H-5a), 1.21-1.13 (m, 1H, H-5b), 1.34 (sep, 3H, ³*J*₈₋₉ = ³*J*_{8-9'} = 7.4 Hz, H-8), 1.10 (d, 9H, ³*J*₉₋₈ = 7.5 Hz, H-9), 1.09 (d, 9H, ³*J*_{9'-8} = 7.5 Hz, H-9'), 0.93 (d, 6H, ³*J*₇₋₆ = 6.6 Hz, H-7 et H-7').

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 199.2 (C-2), 66.4 (C-4), 53.4 (C-1), 45.7 (C-5), 45.4 (C-3), 24.5 (C-6), 23.4 (C-7), 22.2 (C-7'), 18.5 (C-9), 11.6 (C-8).

IR (film) ν_{max} (cm⁻¹) 3458 (ν_{OH}), 2954, 2867, 2068 ($\nu_{\text{C=N}_2}$), 1623, 1465, 1367, 1264, 1205, 1179, 1069, 882, 735, 703, 680.

HRMS *m/z* calcd for C₁₇H₃₄N₂O₂Si [M+Na]⁺: 349.2287, found: 349.2274.

1-Diazo-4-hydroxy-6-methylheptan-2-one (36j)¹C₈H₁₄N₂O₂

M = 170.21 g/mol

Orange oil

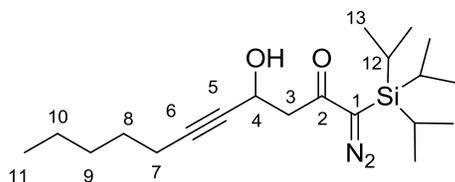
*R*_f = 0.10 (cyclohexane/ethyl acetate = 7/3)

Detection: UV

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.29 (bs, 1H, H-1), 4.26-4.03 (m, 1H, H-4), 2.57-2.33 (m, 2H, H-3), 1.93-1.67 (m, 1H, H-6), 1.60-1.38 (m, 1H, H-5a), 1.14-1.02 (m, 1H, H-5b), 0.92 (d, 6H, ³*J*₇₋₆ = 6.7 Hz, H-7).

1-Diazo-4-hydroxy-1-(triisopropylsilyl)undec-5-yn-2-one (3k)

Prepared from α -triisopropylsilyl- α -diazoacetone **2** (220 mg; 0.9 mmol) and 2-octynal (130 μ L; 0.9 mmol) according to the general procedure P₁. Diazoaldol **3k** was obtained after column chromatography as an orange oil (261 mg, 78% yield). Traces of the C-protected aldol were identified from the ¹H NMR spectrum of a minor chromatography fraction but could not be isolated.

**3k**C₂₀H₃₆N₂O₂Si

M = 364.60 g/mol

Orange oil

R_f = 0.32 (petroleum ether/ethyl acetate = 9/1)

Detection: UV

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.85-4.75 (m, 1H, H-4), 3.51 (d, 1H, ³J_{4-OH} = 5.3 Hz, OH), 2.99 (dd, 1H, ²J_{3a-3b} = 16.0 Hz, ³J_{3a-4} = 7.4 Hz, H-3a), 2.88 (dd, 1H, ²J_{3b-3a} = 16.0 Hz, ³J_{3b-4} = 4.0 Hz, H-3b), 2.18 (td, 2H, ³J₇₋₈ = 7.2 Hz, ⁵J₇₋₄ = 2.0 Hz, H-7), 1.54-1.45 (m, 2H, H-8), 1.41-1.26 (m, 7H, H-9, H-10 and H-12), 1.09 (d, 18H, ³J₁₃₋₁₂ = 7.4 Hz, H-13), 0.89 (t, 3H, ³J₁₁₋₁₀ = 7.2 Hz, H-11).

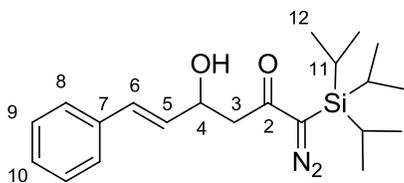
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 197.3 (C-2), 85.6 (C-6), 79.6 (C-5), 59.3 (C-4), 53.7 (C-1), 45.4 (C-3), 31.1 (C-9), 28.3 (C-8), 22.2 (C-10), 18.7 (C-7), 18.3 (C-13), 14.0 (C-11), 11.5 (C-12).

IR (film) ν_{\max} (cm⁻¹) 3402 (ν_{OH}), 2941, 2891, 2865, 2357, 2226, 2065 ($\nu_{\text{C=N}_2}$), 1626 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1463, 1431, 1366, 1277, 1180, 1042, 1019, 994, 919, 881, 836, 732, 679, 649, 589, 567.

HRMS m/z calcd for C₂₀H₃₆N₂O₂Si [M+Na]⁺: 387.2444, found: 387.2436.

(E)-1-Diazo-4-hydroxy-6-phenyl-1-(triisopropylsilyl)hex-5-en-2-one (3l)

Prepared from α -triisopropylsilyl- α -diazoacetone **2** (240 mg; 1 mmol) and cinnamaldehyde (126 μ L; 1 mmol) aldehyde according to the general procedure P₁. Diazoaldol **3l** was obtained after column chromatography as an orange oil (236 mg, 63% yield), along with a small amount of the C-protected aldol **36l** (5 mg, 2% yield) isolated as an orange oil.

**3I**C₂₁H₃₂N₂O₂Si

M = 372.58 g/mol

Orange oil

*R*_f = 0.44 (petroleum ether/ethyl acetate = 9/1)

Detection: UV

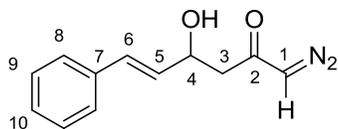
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.40-7.34 (m, 2H, H-8), 7.34-7.27 (m, 2H, H-9), 7.25-7.20 (m, 1H, H-10), 6.66 (d, 1H, ³*J*₆₋₅ = 15.9 Hz, H-6), 6.24 (dd, 1H, ³*J*₅₋₆ = 15.9 Hz, ³*J*₅₋₄ = 6.1 Hz, H-5), 4.83-4.74 (m, 1H, H-4), 3.68 (s, 1H, OH), 2.92-2.78 (m, 2H, H-3), 1.34 (sep, 3H, ³*J*₁₁₋₁₂ = 7.5 Hz, H-11), 1.09 (d, 18H, ³*J*₁₂₋₁₁ = 7.5 Hz, H-12).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 198.3 (C-2), 136.7 (C-7), 130.6 (C-6), 130.2 (C-5), 128.6 (C-9), 127.8 (C-10), 126.6 (C-8), 69.2 (C-4), 53.8 (C-1), 45.0 (C-3), 18.4 (C-12), 11.5 (C-11).

IR (film) ν_{max} (cm⁻¹) 3413 (ν_{OH}), 2942, 2865, 2065 (ν_{C=N₂}), 1629 (ν_{C=O}), 1462, 1366, 1178, 1019, 966, 881, 748, 692, 680, 650.

HRMS *m/z* calcd for C₂₁H₃₂N₂O₂Si [M+Na]⁺: 395.2131, found: 359.2114.

(*E*)-1-Diazo-4-hydroxy-6-phenylhex-5-en-2-one (36I)¹

**36I**C₁₂H₁₂N₂O₂

M = 216.24 g/mol

Orange oil

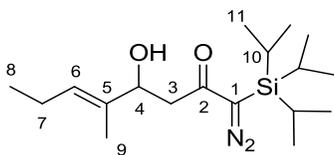
*R*_f = 0.13 (cyclohexane/ethyl acetate = 7/3)

Detection: UV

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.45-7.22 (m, 5H, H-10, H-9, H-8), 6.66 (d, 1H, ³*J*₆₋₅ = 16.0 Hz, H-6), 6.21 (dd, 1H, ³*J*₅₋₆ = 16.0 Hz, ³*J*₅₋₄ = 6.1 Hz, H-5), 5.33 (bs, 1H, H-1), 4.88-4.67 (m, 1H, H-4), 3.37 (bs, 1H, OH), 2.73-2.54 (m, 2H, H-3).

(E)-1-Diazo-4-hydroxy-5-methyl-1-(triisopropylsilyl)oct-5-en-2-one (3m)

Prepared from α -triisopropylsilyl- α -diazoacetone **2** (99 mg; 0.4 mmol) and (*E*)-2-methylpent-2-enal (48 μ L; 0.4 mmol) according to the general procedure P₁. Diazoaldol **3m** was obtained after column chromatography as a yellow oil (107 mg, 77% yield), along with a small amount of the *C*-deprotected aldol **7l** (9 mg, 12% yield) isolated as an orange oil.

**3m**C₁₈H₃₄N₂O₂Si

M = 338.56 g/mol

Yellow oil

*R*_f = 0.30 (petroleum ether/ethyl acetate = 9/1)

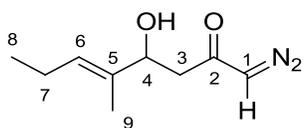
Detection: UV

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.47 (m, 1H, H-6), 4.46 (m, 1H, H-4), 3.31 (d, 1H, ³J_{OH-4} = 2.3 Hz, OH), 2.79 (dd, 1H, ²J_{3a-3b} = 16.0 Hz, ³J_{3a-4} = 8.7 Hz, H-3a), 2.73 (dd, 1H, ²J_{3b-3a} = 16.0 Hz, ³J_{3b-4} = 3.5 Hz, H-3b), 2.03 (m, 2H, H-7), 1.63 (d, 3H, ⁴J₉₋₆ = 1.1 Hz, H-9), 1.34 (sep, 3H, ³J₁₀₋₁₁ = 7.5 Hz, H-10), 1.09 (d, 18H, ³J₁₁₋₁₀ = 7.5 Hz, H-11), 0.96 (t, 3H, ³J₈₋₇ = 7.5 Hz, H-8).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 198.8 (C-2), 134.8 (C-5), 128.6 (C-6), 73.6 (C-4), 53.5 (C-1), 43.7 (C-3), 20.9 (C-7), 18.4 (C-11), 14.0 (C-8), 12.0 (C-9), 11.5 (C-10).

IR (film) ν_{\max} (cm⁻¹) 3413 (ν OH), 2944, 2889, 2866, 2063 (ν C=N₂), 1620 (ν C=O), 1462, 1383, 1366, 1329, 1273, 1204, 1183, 1113, 1070, 1041, 1019.

HRMS *m/z* calcd for C₁₈H₃₄N₂O₂Si [M+Na]⁺: 361.2287, found: 361.2271.

(E)-1-Diazo-4-hydroxy-5-methyloct-5-en-2-one (36m)¹**36m**C₉H₁₄N₂O₂

M = 182.22 g/mol

Orange oil

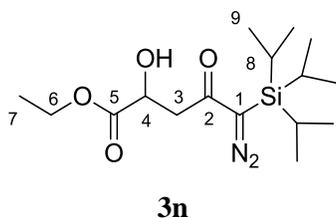
*R*_f = 0.12 (cyclohexane/ethyl acetate = 7/3)

Detection: UV

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.47 (t, 1H, ³J₆₋₇ = 7.2 Hz, H-6), 5.32 (bs, 1H, H-1), 4.45 (dd, 1H, ³J_{4-3a} = 8.9 Hz, ³J_{4-3b} = 3.6 Hz, H-4), 2.68-2.40 (m, 2H, H-3), 2.03 (quint, 1H, ³J₇₋₈ = ³J₇₋₆ = 7.2 Hz, H-7), 1.62 (s, 3H, H-9), 0.96 (t, 3H, ³J₈₋₇ = 7.5 Hz, H-8).

Ethyl 5-diazo-2-hydroxy-4-oxo-5-(triisopropylsilyl)pentanoate (3n)

Prepared from α -triisopropylsilyl- α -diazoacetone **2** (150 mg; 0.6 mmol) and ethyl 2-oxoacetate (264 μ L; 1.2 mmol; 47% wt in toluene) according to the general procedure P₁. Diazoaldol **3n** was obtained after column chromatography as a yellow oil (115 mg, 54% yield). When aldolisation was performed with 2 equivalents of aldehyde, no desilylated product was observed.

C₁₆H₃₀N₂O₄Si

M = 342.51 g/mol

Yellow oil

R_f = 0.30 (petroleum ether/ethyl acetate = 9/1)

Detection: UV

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.45 (t, 1H, ³J_{4,3} = 5.0 Hz, H-4), 4.23 (q, 2H, ³J_{6,7} = 7.1 Hz, H-6), 3.48 (bs, 1H, OH), 3.06 (d, 2H, ³J_{3,4} = 5.0 Hz, H-3), 1.4-1.26 (m, 6H, H-7 and H-8), 1.06 (d, 18H, ³J_{9,8} = 7.5 Hz, H-9).

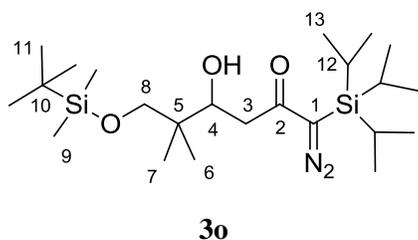
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 195.8 (C-2), 173.6 (C-5), 67.8 (C-4), 61.9 (C-6), 53.5 (C-1), 42.1 (C-3), 18.4 (C-9), 14.2 (C-7), 11.5 (C-8).

IR (film) ν_{max} (cm⁻¹) 3467 (ν_{OH}), 2943, 2891, 2865, 2065 ($\nu_{\text{C=N}_2}$), 1737 ($\nu_{\text{C=O ester}}$), 1632 ($\nu_{\text{C=O ketone}}$), 1463, 1367, 1329, 1256, 1181, 1097, 1033, 1020, 995, 920, 881, 837, 677, 650, 592, 566.

HRMS m/z calcd for C₁₆H₃₀N₂O₄Si [M+Na]⁺: 365.1873, found: 365.1872.

6-((tert-butyl)dimethylsilyloxy)-1-diazo-4-hydroxy-5,5-dimethyl-1-(triisopropylsilyl)hexan-2-one (3o)

Prepared from α -triisopropylsilyl- α -diazoacetone **2** (142 mg; 0.6 mmol) and 3-((tert-butyl)dimethylsilyloxy)-2,2-dimethylpropanal (136 mg; 0.6 mmol) according to the general procedure P₁. Diazoaldol **3o** was obtained after column chromatography as a yellow oil (269 mg, 99% yield).

C₂₃H₄₈N₂O₃Si₂

M = 456.81 g/mol

Yellow oil

R_f = 0.68 (petroleum ether/ethyl acetate = 90/10)Detection: UV; Revelation : KMnO₄

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.98 (ddd, 1H, ³J_{4-3a} = 9.8 Hz, ³J_{4-OH} = 3.5 Hz, ³J_{4-3b} = 2.8 Hz, H-4), 3.62 (d, ⁴J_{OH-3} = 3.5 Hz, OH), 3.49-3.42 (m, 2H, H-8), 2.72 (dd, 1H, ²J_{3a-3b} = 15.0 Hz, ³J_{3a-4} = 9.8 Hz, H-3a), 2.64 (dd, 1H, ²J_{3b-3a} = 15.0 Hz, ³J_{3b-4} = 2.8 Hz, H-3b), 1.33 (sep, 3H, ³J₁₂₋₁₃ = 7.4 Hz, H-12), 1.09 (d, 18H, ³J₁₃₋₁₂ = 7.4 Hz, H-13), 0.89 (s, 3H, H-7 or H-6), 0.88 (s, 9H, H-11), 0.86 (s, 3H, H-7 or H-6), 0.05 (s, 6H, H-9).

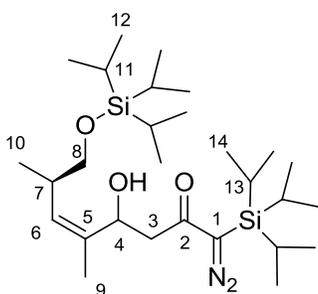
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 199.1 (C-2), 74.7 (C-4), 71.4 (C-8), 53.4 (C-1), 41.0 (C-3), 38.8 (C-5), 26.0 (C-11), 21.9 (C-7 or C-6), 19.9 (C-7 or C-6), 18.5 (C-13), 18.3 (C-10) 11.6 (C-12), -5.5 (C-9).

IR (film) ν_{\max} (cm⁻¹) 3495 (ν_{OH}), 2950, 2928, 2891, 2865, 2065 ($\nu_{\text{C=N}_2}$), 1729, 1626 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1463, 1251, 1182, 1092, 1074, 904, 777, 678, 650, 567.

HRMS m/z calcd for C₂₃H₄₈N₂O₃Si₂ [M+Na]⁺: 479.3101, found: 479.3097.

(7*R,Z*)-1-Diazo-4-hydroxy-5,7-dimethyl-1-(triisopropylsilyl)-8-((triisopropylsilyl)oxy)oct-5-en-2-one (3p)

Prepared from α -triisopropylsilyl- α -diazoacetone **2** (149 mg; 0.6 mmol) and (*R,Z*)-2,4-dimethyl-5-((triisopropylsilyl)oxy)pent-2-enal⁹³ (178 mg; 0.6 mmol) according to the general procedure P₁. Diazoaldol **3p** was obtained as a mixture of diastereoisomers after column chromatography as an orange oil (196 mg, 61% yield). Diastereoisomers **3p_{d1}** and **3p_{d2}** were then separated on HPTLC (High-performance thin layer chromatography neutralized with 2% of NEt₃; petroleum ether/ethyl acetate 98/2).



Diastereoisomer 3p_{d1}

C₂₈H₅₆N₂O₃Si₂

M = 524.93 g/mol

Orange oil

R_f = 0.70 (petroleum ether/ethyl acetate = 9/1)

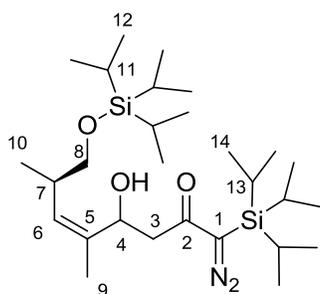
Detection: UV

⁹³ Prepared by F. Legros and M. Goulvent, according to: *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2988-2992.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.08-4.96 (m, 2H, H-4, H-6), 3.58-3.39 (m, 2H, H-8), 3.15 (bs, 1H, OH), 2.94 (dd, 1H, $^2J_{3a-3b} = 15.5$ Hz, $^3J_{3a-4} = 9.4$ Hz, H-3a), 2.74 (m, 1H, H-7), 2.56 (dd, $^2J_{3a-3b} = 15.5$ Hz, $^3J_{3b-4} = 3.5$ Hz, H-3b), 1.74 (d, 3H, $^4J_{9-6} = 1.4$ Hz, H-9), 1.35 (sep, 3H, $^3J_{13-14} = 7.5$ Hz, H-13), 1.14-1.00 (m, 39H, H-11, H-12, H-14), 0.93 (d, 3H, $^3J_{10-7} = 6.6$ Hz, H-10).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 198.2 (C-2), 136.5 (C-5), 131.9 (C-6), 68.4 (C-8), 66.5 (C-4), 53.8 (C-1), 43.3 (C-3), 34.8 (C-7), 18.4 (C-14), 18.3 (C-9), 18.0 (C-12), 17.5 (C-10), 12.0 (C-11), 11.5 (C-13).

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 547.3727, found: 547.3719.



$\text{C}_{28}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}_2$

$M = 524.93$ g/mol

Orange oil

$R_f = 0.64$ (petroleum ether/ethyl acetate = 9/1)

Detection: UV

Diastereoisomer $3p_{d2}$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.07-4.95 (m, 2H, H-4, H-6), 3.58-3.38 (m, 2H, H-8), 3.16 (bs, 1H, OH), 2.90 (dd, 1H, $^2J_{3a-3b} = 16.2$ Hz, $^3J_{3a-4} = 10.1$ Hz, H-3a), 2.78 (m, 1H, H-7), 2.63 (dd, $^2J_{3a-3b} = 16.2$ Hz, $^3J_{3b-4} = 2.5$ Hz, H-3b), 1.74 (d, 3H, $^4J_{6-9} = 1.4$ Hz, H-9), 1.35 (sep, 3H, $^3J_{13-14} = 7.5$ Hz, H-13), 1.14-1.00 (m, 39H, H-11, H-12, H-14), 0.94 (d, 3H, $^3J_{10-7} = 6.6$ Hz, H-10).

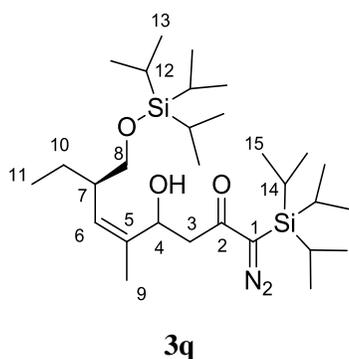
^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 198.6 (C-2), 135.8 (C-5), 131.3 (C-6), 68.6 (C-8), 67.4 (C-4), 53.3 (C-1), 44.0 (C-3), 35.0 (C-7), 18.9 (C-9), 18.4 (C-14), 17.9 (C-12), 17.7 (C-10), 12.0 (C-11), 11.4 (C-13).

IR (film) ν_{max} (cm^{-1}) 3449 (ν_{OH}), 2942, 2890, 2865, 2062 ($\nu_{\text{C}=\text{N}_2}$), 1630 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$), 1462, 1382, 1366, 1257, 1182, 1115, 1066, 1013, 1009, 995, 919, 881, 790, 679, 651, 589, 567.

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 547.3727, found: 547.3719.

(7*R*,*Z*)-1-Diazo-4-hydroxy-5-methyl-1-(triisopropylsilyl)-7-(((triisopropylsilyl)oxy)methyl)non-5-en-2-one (3q)

Prepared from α -triisopropylsilyl- α -diazoacetone **2** (152 mg; 0.6 mmol) and (*R,Z*)-2-methyl-4-(((triisopropylsilyl)oxy)methyl)hex-2-enal⁹³ (189 mg; 0.6 mmol) according to the general procedure P₁. Diazoaldol **3q** was obtained as a mixture of diastereoisomers after HPTLC (neutralized with 2% of NEt₃; petroleum ether/ethyl acetate 98/2) as an orange oil (211 mg, 62% yield). *C*-desilylated elimination product **3q'** was also isolated after purification (73 mg, 32% yield).

C₂₉H₅₈N₂O₃Si₂

M = 538.95 g/mol

Orange oil

R_f = 0.49 (petroleum ether/ethyl acetate = 9/1)

Detection: UV

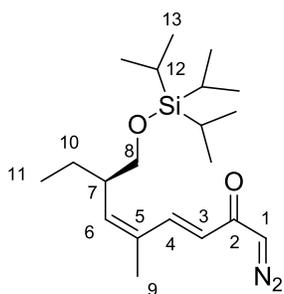
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.06-4.89 (m, 2H, H-4, H-6), 3.64-3.38 (m, 2H, H-8), 3.16 (d, ³*J*_{OH-4} = 1.4 Hz, 1H, OH), 3.00-2.86 (m, 1H, H-3a), 2.68-2.45 (m, 2H, H-3b, H-7), 1.76 (d, 3H, ⁴*J*₉₋₆ = 1.2 Hz, H-9), 1.60-1.44 (m, 2H, H-10), 1.42-1.27 (m, 3H, H-14), 1.16-1.00 (m, 39H, H-12, H-13, H-15), 0.90-0.80 (m, 3H, H-11).

¹³C NMR - Major diastereoisomer (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 198.1 (C-2), 137.8 (C-5), 130.8 (C-6), 66.9 (C-8), 66.4 (C-4), 53.3 (C-1), 43.1 (C-3), 42.1 (C-7), 24.7 (C-10), 18.4 (C-9 and C-15), 17.9 (C-13), 11.8 (C-11 et C-12), 11.5 (C-14).

¹³C NMR - Minor diastereoisomer (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 198.5 (C-2), 137.5 (C-5), 130.0 (C-6), 67.3 (C-8), 67.6 (C-4), 52.5 (C-1), 44.2 (C-3), 42.2 (C-7), 24.8 (C-10), 18.4 (C-9 and C-15), 18.3 (C-13), 11.8 (C-11), 11.8 (C-12), 11.5 (C-14).

IR (film) ν_{max} (cm⁻¹) 3439 (ν_{OH}), 2942, 2891, 2865, 2065 ($\nu_{\text{C=N}_2}$), 1733, 1632 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1462, 1381, 1367, 1352, 1278, 1247, 1204, 1182, 1102, 1066, 1013, 995, 919, 882, 786, 688, 655.

HRMS *m/z* calcd for C₂₉H₅₈N₂O₃Si₂ [M+Na]⁺: 561.3884, found: 561.3869.

(R,3E,5Z)-1-diazo-5-methyl-7-(((triiisopropylsilyl)oxy)methyl)nona-3,5-dien-2-one (3q')**3q'**C₂₀H₃₆N₂O₂Si

M = 364.60 g/mol

Yellow oil

R_f = 0.34 (petroleum ether/ethyl acetate = 9/1)

Revelation: UV

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.63 (d, 1 H, ³J₃₋₂ = 15.3 Hz, H-4), 6.04 (d, 1H, ³J₂₋₃ = 15.3 Hz, H-3), 5.62 (d, 1H, ³J₆₋₇ = 10.5 Hz, H-6), 5.35 (s, 1H, H-1), 3.67-3.50 (m, 2H, H-8), 2.85-2.69 (m, 1H, H-7), 1.87 (d, 3H, ⁴J₉₋₆ = 1.3 Hz, H-9), 1.72-1.59 (m, 1H, H-10a), 1.34-1.19 (m, 1H, H-10b), 1.14-1.02 (m, 3H, H-12), 1.02-0.99 (m, 18H, H-13), 0.85 (t, 3H, ³J₁₁₋₁₀ = 7.5 Hz, H-11).

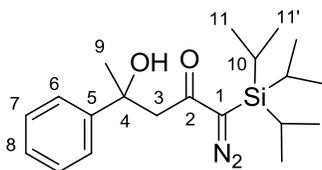
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 185.1 (C-2), 143.1 (C-6), 138.1 (C-4), 131.9 (C-5), 124.2 (C-3), 66.7 (C-8), 55.7 (C-1), 42.7 (C-7), 24.7 (C-10), 20.4 (C-9), 18.1 (C-13), 12.1 (C-11), 11.8 (C-12).

IR (film) ν_{max} (cm⁻¹) 2957, 2924, 2864, 2099 (ν C=N₂), 1644 (ν C=O), 1615, 1590, 1462, 1373, 1351, 1263, 1188, 1142, 1106, 1067, 1013, 995, 976, 908, 882, 783, 755, 733, 681, 660, 591.

HRMS m/z calcd for C₂₀H₃₆N₂O₂Si [M+Na]⁺: 387.24444, found: 387.2447.

1-Diazo-4-hydroxy-4-phenyl-1-(triiisopropylsilyl)pentan-2-one (3r)

Prepared from α-triisopropylsilyl-α-diazoacetone **2** (239 xmg; 1 mmol) and acetophenone (117 μL; 1 mmol) according to the general procedure P₁. Diazoaldol **3r** was obtained after column chromatography as a yellow solid (275 mg, 77% yield).

**3r**C₂₀H₃₂N₂O₂Si

M = 360.57 g/mol

Yellow solid, mp = 66 °C

R_f = 0.53 (petroleum ether/ethyl acetate = 9/1)

Detection: UV

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.44 (m, 2H, H-6), 7.32 (m, 2H, H-7), 7.20 (m, 1H, H-8), 5.17 (s, 1H, OH), 3.32 (d, 1H, ²J_{3a-3b} = 15.2 Hz, H-3a), 2.78 (d, 1H, ²J_{3b-3a} = 15.2 Hz, H-3b), 1.56 (s, 3H, H-9), 1.22

(sep, 3H, $^3J_{10-11} = 7.5$ Hz, H-10), 0.96 (d, 9H, $^3J_{11-10} = ^3J_{11'-10} = 7.5$ Hz, H-11), 0.92 (d, 9H, $^3J_{11'-10} = 7.5$ Hz, H-11').

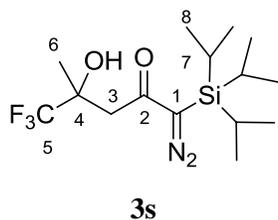
^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 199.5 (C-2), 147.2 (C-5), 128.4 (C-7), 126.8 (C-8), 124.6 (C-6), 74.1 (C-4), 54.7 (C-1), 48.4 (C-3), 31.0 (C-9), 18.3 (C-11), 18.0 (C-11'), 11.4 (C-10).

IR (neat) ν_{max} (cm^{-1}) 3276 (ν_{OH}), 2922, 2864, 2075 ($\nu_{\text{C}=\text{N}_2}$), 1600 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$), 1454, 1330, 1210, 1158, 1091, 1020, 882, 811, 700, 665.

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 383.2131, found: 383.2115.

1-Diazo-5,5,5-trifluoro-4-hydroxy-4-methyl-1-(triisopropylsilyl)pentan-2-one (3s)

Prepared from α -triisopropylsilyl- α -diazoacetone **2** (238 mg; 1 mmol) and 1,1,1-trifluoroacetone (89 μL ; 1 mmol) according to the general procedure P1. Diazoaldol **3s** was obtained after column chromatography as a white solid (276 mg, 79% yield).



$\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$

$M = 352.47$ g/mol

White solid, mp = 60 °C

$R_f = 0.36$ (petroleum ether/ethyl acetate = 9.5/0.5)

Detection: UV

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.63 (s, 1H, OH), 3.03 (d, 1H, $^2J_{3a-3b} = 15.5$ Hz, H-3a), 2.64 (d, 1H, $^2J_{3b-3a} = 15.5$ Hz, H-3b), 1.43 (s, 3H, H-6), 1.35 (sep, 3H, $^3J_{7-8} = 7.5$ Hz, H-7), 1.09 (d, 18H, $^3J_{8-7} = 7.5$ Hz, H-8).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 197.6 (C-2), 125.9 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 286.0$ Hz, C-5), 73.5 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 29.2$ Hz, C-4), 55.6 (C-1), 40.1 (C-3), 22.2 (C-6), 18.3 (C-8 and C-8'), 11.5 (C-7).

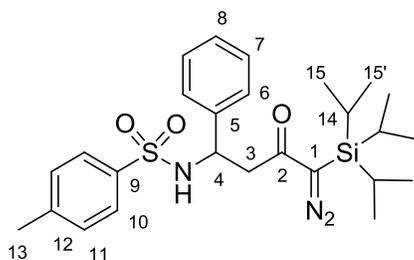
^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm) -82.32.

IR (neat) ν_{max} (cm^{-1}) 3362 (ν_{OH}), 2946, 2891, 2868, 2070 ($\nu_{\text{C}=\text{N}_2}$), 1606 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$), 1463, 1383, 1352, 1293, 1245, 1220, 1156, 1096, 1020, 994, 971, 951, 921, 881, 797, 737, 680, 652, 589, 565.

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 375.1692, found: 375.1682.

***N*-(4-Diazo-3-oxo-1-phenyl-4-(triisopropylsilyl)butyl)-4-methylbenzenesulfonamide (3t)**

Prepared from α -triisopropylsilyl- α -diazoacetone **2** (149 mg; 0.6 mmol) and (*E*)-*N*-benzylidene-4-methylbenzenesulfonamide (162 mg; 0.6 mmol)⁹⁴ according to the general procedure P₁. Diazoaldol **3t** was obtained after column chromatography as a yellow solid (222 mg, 71% yield), along with a small amount of the bis-aldol **3t'** (13 mg, 3% yield) isolated as an orange oil.

**3t**C₂₆H₃₇N₃O₃SSi

M = 499.74 g/mol

Yellow solid, mp = 121 °C

*R*_f = 0.24 (petroleum ether/ethyl acetate = 90/10)

Detection: UV

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.62 (d, 2H, ³*J*₁₀₋₁₁ = 8.3 Hz, H-10), 7.20-7.14 (m, 5H, H-11, H-8, H-6), 7.14-7.09 (m, 2H, H-7), 6.24-6.12 (bs, 1H, NH), 4.74 (m, 1H, H-4), 3.09 (dd, ²*J*_{3a-3b} = 15.5 Hz, ³*J*_{3a-4} = 5.2 Hz, H-3a), 2.86 (dd, ²*J*_{3a-3b} = 15.5 Hz, ³*J*_{3b-4} = 5.9 Hz, H-3b), 2.37 (s, 3H, H-13), 1.21 (sep, 3H, ³*J*₁₄₋₁₅ = ³*J*_{14-15'} = 7.5 Hz, H-14), 0.96 (d, 9H, ³*J*₁₅₋₁₄ = 7.5 Hz, H-15), 0.95 (d, 9H, ³*J*_{15'-14} = 7.5 Hz, H-15').

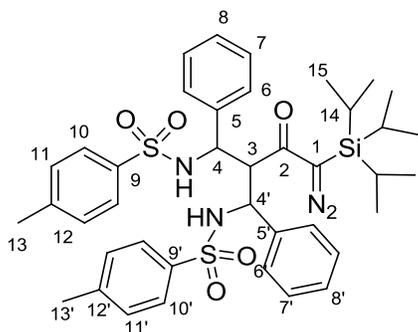
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 196.1 (C-2), 143.1 (C-9), 139.6 (C-5), 137.7 (C-12), 129.5 (C-11), 128.5 (C-7), 127.6 (C-8), 127.2 (C-10), 126.6 (C-6), 55.0 (C-4), 53.9 (C-1), 43.9 (C-3), 21.5 (C-13), 18.2 (C-15), 11.4 (C-14).

IR (neat) ν_{max} (cm⁻¹) 3272 ($\nu_{\text{N-H}}$), 2922, 2852, 2067 ($\nu_{\text{C=N}_2}$), 1739, 1629, 1495, 1458, 1363, 1330, 1159, 1093, 1019, 964, 882, 812, 762, 699, 667, 592, 651, 542.

HRMS *m/z* calcd for C₂₆H₃₇N₃O₃SSi [M+Na]⁺: 522.2223, found: 522.2213.

⁹⁴ Prepared by I. Abid according to: Morales, S.; Guijarro, F. G.; García Ruano, J. L.; Cid, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1082-1089.

***N,N'*-(2-(2-diazo-2-(triisopropylsilyl)acetyl)-1,3-diphenylpropane-1,3-diyl)bis(4-methylbenzenesulfonamide) (3t')**



3t'

$C_{40}H_{50}N_4O_5S_2Si$

$M = 759.06 \text{ g/mol}$

Yellow solid, $mp = 158 \text{ }^\circ\text{C}$

$R_f = 0.82$ (petroleum ether/ethyl acetate = 7/3)

Detection: UV

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.33 (d, 4H, $^3J_{10-11} = ^3J_{10'-11'} = 8.2 \text{ Hz}$, H-10 and H-10'), 7.15-7.08 (m, 2H, H-8 and H-8'), 7.08-7.01 (m, 4H, H-7 and H-7'), 7.01-6.94 (d, 4H, $^3J_{11-10} = ^3J_{11'-10'} = 8.2 \text{ Hz}$, H-11 and H-11'), 6.81 (d, 4H, $^3J_{6-7} = ^3J_{6'-7'} = 8.2 \text{ Hz}$, H-6 and H-6'), 5.84 (bs, 1H, NH), 5.82 (bs, 1H, NH), 4.49 (d, 1H, $^3J_{4-3} = 7.0 \text{ Hz}$, H-4), 4.46 (d, 1H, $^3J_{4'-3} = 7.0 \text{ Hz}$, H-4'), 3.52 (t, 1H, $^3J_{3-4} = ^3J_{3'-4'} = 7.0 \text{ Hz}$, H-3), 2.31 (s, 6H, H-13 et H-13'), 1.32-1.17 (m, 3H, H-14), 1.01 (d, 18H, $^3J_{15-14} = 7.5 \text{ Hz}$, H-15).

$^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 197.9 (C-2), 142.9 (C-9 and C9'), 137.9 (C-12 and C12'), 137.7 (C-5 and C-5'), 129.2 (C-11 and C-11'), 128.9 (C-7 and C-7'), 127.9 (C-8 and C-8'), 127.1 (C-10 and C-10'), 126.8 (C-6 and C-6'), 58.07 (C-1), 57.8 (C-4 and C-4'), 56.9 (C-3), 21.5 (C-13 and C-13'), 18.3 (C-15), 11.6 (C-14).

IR (film) ν_{max} (cm^{-1}) 3276 ($\nu_{\text{N-H}}$), 2922, 2864, 2076 ($\nu_{\text{C=N}_2}$), 1600, 1455, 1330, 1158, 1092, 812, 700, 666.

HRMS m/z calcd for $C_{40}H_{50}N_4O_5S_2Si$ $[M+\text{Na}]^+$: 781.2890, found: 781.2905.

III. “Methyl-side” aldolisation on α -triisopropylsilyl- α -diazoacetone **2** with KHMDS¹²

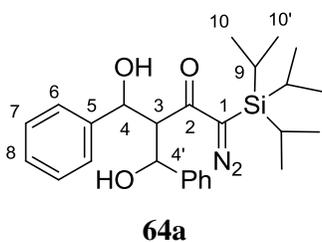
1) Procedure with LiBr as additive

To a solution of KHMDS (0.92 mL; 0.46 mmol; 0.50 M solution in toluene; freshly titrated following protocol T₂.) in anhydrous THF (4.2 mL), at -78 °C under argon, was added a solution of TIPS-diazoacetone **2** (100 mg, 0.42 mmol) in anhydrous THF (2.1 mL) over 10 min. The mixture was stirred for 40 min at -78 °C, after which a solution of dry LiBr (47 mg; 0.54 mmol) and benzaldehyde (38 μ L; 0.38 mmol) in anhydrous THF (2.1 mL) was added over 5 min. This mixture was stirred for 60 min at -78 °C, after which 10 mL of saturated NH₄Cl solution was added and the mixture was warmed to rt. The mixture was then partitioned between ethyl acetate and sequentially, water (20 mL) and brine (20 mL). The combined organic layer was dried (Na₂SO₄), filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed (silica gel neutralized with 2% of NEt₃; petroleum ether/ethyl acetate 10:0 to 5:5) to afford the corresponding diazoaldol **3a**.

2) Procedure without LiBr

To a solution of KHMDS (0.92 mL; 0.45 mmol; 0.50 M solution in toluene; freshly titrated following protocol T₂.) in anhydrous THF (4.2 mL) at -78 °C under argon was added a solution of TIPS-diazoacetone **2** (99 mg, 0.41 mmol) in anhydrous THF (2.1 mL) over 10 min. The mixture was stirred for 40 min at -78 °C, after which a solution of benzaldehyde (38 μ L; 0.37 mmol) in anhydrous THF (2.1 mL) was added over 5 min. This mixture was stirred for 60 min at -78 °C, after which 10 mL of saturated NH₄Cl solution was added and the mixture was warmed to rt. The mixture was then partitioned between ethyl acetate and sequentially, water (20 mL) and brine (20 mL). The combined organic layer was dried (Na₂SO₄), filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed (silica gel neutralized with 2% of NEt₃; petroleum ether/ethyl acetate 10:0 to 5:5) to afford the corresponding diazoaldol **3a** (50 mg, 38% yield) and bis-aldol **60** (21 mg, 12% yield).

1-Diazo-4-hydroxy-3-(hydroxy(phenyl)methyl)-4-phenyl-1-(triisopropylsilyl)butan-2-one (**64a**)



C₂₆H₃₆N₂O₃Si

M = 452.66 g/mol

Orange solid, mp = 145 °C

R_f = 0.67 (petroleum ether/ethyl acetate = 7/3)

Detection: UV

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.45-7.74 (m, 2H, H-6 or H-6'), 7.40-7.27 (m, 7H, H-7, H-6 or H-6', H-8 or H-8'), 7.24-7.17 (m, 1H, H-8 or H-8'), 5.45 (dd, 1H, ³J_{4-OH} = 9.7 Hz, ³J₄₋₃ = 2.5 Hz, H-4), 5.26 (dd, 1H, ³J_{4'-3} = 9.1 Hz, ³J_{4'-OH} = 3.5 Hz, H-4'), 4.65 (d, 1H, ³J_{OH-4} = 9.8 Hz, OH), 3.64 (dd, 1H, ³J_{3-4'} = 9.1 Hz, ³J₃₋₄ = 2.5 Hz, H-3), 2.87 (d, 1H, ³J_{OH-4'} = 3.5 Hz, OH), 0.99 (sep, 3H, ³J₉₋₁₀ = ³J_{9-10'} = 7.5 Hz, H-9), 0.71 (d, 9H, ³J₁₀₋₉ = 7.5 Hz, H-10), 0.70 (d, 9H, ³J_{10'-9} = 7.5 Hz, H-10').

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 200.7 (C-2), 142.9 (C-5), 141.9 (C-5'), 129.1 (C-6 or C-6'), 128.7 (C-7 or C-7'), 128.6 (C-8 or C-8'), 127.4 (C-8 or C-8'), 127.1 (C-6 or C-6'), 125.2 (C-7 or C-7'), 73.5 (C-4'), 72.0 (C-4), 59.8 (C-3), 56.8 (C-1), 18.1 (C-10), 11.4 (C-9).

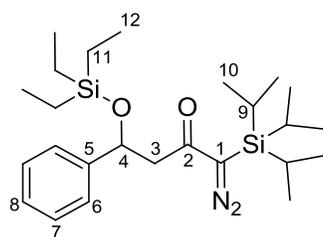
IR (neat) ν_{\max} (cm⁻¹) 3382 (ν_{OH}), 3351 (ν_{OH}), 3061, 3028, 2945, 2886, 2864, 2077 ($\nu_{\text{C=N}_2}$), 1593 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1495, 1448, 1424, 1360, 1334, 1249, 1202, 1188, 1170, 1091, 1074, 1061, 1050, 1041, 1019, 976, 882, 828, 738, 701, 681, 587, 558.

HRMS m/z calcd for C₂₆H₃₆N₂O₃Si [M+Na]⁺: 475.2393, found: 475.2382.

3) With TESCl as additive

To a stirred solution of TIPS-diazoacetone **2** (100 mg, 0.42 mmol) in anhydrous toluene (8.5 mL) at -78 °C was added dropwise KHMDS (0.87 mL; 0.44 mmol; 0.50 M solution in toluene; freshly titrated following protocol T₂) over 15 min. After 5 min stirring, a solution of benzaldehyde (51 μ L, 0.5 mmol) and TESCl (83 μ L; 0.5 mmol) in anhydrous toluene (1.8 mL) was added. After an additional 15 min, the reaction mixture was partitioned between EtOAc and, sequentially, saturated aqueous NH₄Cl (20 mL) and brine (20 mL). The combined organic extract was dried (Na₂SO₄) and concentrated. The residue was chromatographed to afford 3 to 4 products (**3a**, **65b**, **66**, and **67**).

1-diazo-4-phenyl-4-((triethylsilyloxy)-1-(triisopropylsilyl)butan-2-one (**65b**)



65a

C₂₅H₄₄N₂O₂Si₂

M = 460.80 g/mol

Orange oil

R_f = 0.9 (petroleum ether/diethyl ether = 9/1)

Detection: UV; Revelation: PMA

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.41-7.18 (m, 5H, H-6, H-7, H-8), 5.20 (dd, 1H, ³J_{4-3a} = 7.7 Hz, ³J₄₋₃ = 5.3 Hz, H-4), 3.04 (dd, 1H, ²J_{3a-3b} = 14.3 Hz, ³J_{3a-4} = 7.7 Hz, H-3a), 2.74 (dd, 1H, ²J_{3b-3a} = 14.3 Hz, ³J_{3b-4}

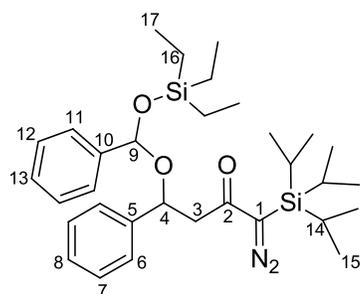
= 5.3 Hz, H-3b), 1.37-1.26 (m, 3H, H-9), 1.05 (d, 18H, $^3J_{10-9} = 7.4$ Hz, H-10), 0.85 (t, 9H, $^3J_{12-11} = 8.0$ Hz, H-12), 0.49 (m, 6H, H-11).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 196.1 (C-2), 144.6 (C-5), 128.4 (C-7), 127.6 (C-8), 126.1 (C-6), 72.3 (C-4), 53.6 (C-1), 50.0 (C-3), 18.5 (C-10), 11.6 (C-9), 6.9 (C-12), 4.9 (C-11).

IR (film) ν_{max} (cm^{-1}) 2949, 2868, 2068 ($\nu_{\text{C}=\text{N}_2}$), 1622 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$), 1462, 1366, 1205, 1087, 1070, 1005, 904, 700, 680, 649.

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 483.2839, found: 483.2823.

10-diazo-3,3-diethyl-11,11-diisopropyl-12-methyl-5,7-diphenyl-4,6-dioxo-3,11-disilatridecan-9-one (66)



66

$\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}_2$

$M = 566.92$ g/mol

Yellow oil

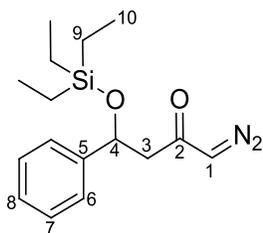
$R_f = 0.78$ (petroleum ether/diethyl ether = 9/1)

Detection: UV; Revelation : PMA

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.46-7.27 (m, 10H, H-6, H-7, H-8, H-11, H-12, H-13), 5.71 (s, 1H, H-9), 4.98 (dd, 1H, $^3J_{4-3a} = 8.2$ Hz, $^3J_{4-3b} = 5.4$ Hz, H-4), 3.11 (dd, 1H, $^2J_{3a-3b} = 15.2$ Hz, $^3J_{3a-4} = 8.2$ Hz, H-3a), 2.78 (dd, 1H, $^2J_{3b-3a} = 15.2$ Hz, $^3J_{3b-4} = 5.4$ Hz, H-3b), 1.38-1.13 (m, 3H, H-14), 1.09-.093 (m, 18H, H-15), 0.73 (t, 9H, $^3J_{17-16} = 7.5$ Hz, H-17), 0.52-0.28 (m, 6H, H-16).

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 589.3258, found: 589.3256.

1-diazo-4-phenyl-4-((triethylsilyl)oxy)butan-2-one (67)



67

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$

$M = 304.46$ g/mol

Yellow oil

$R_f = 0.1$ (petroleum ether/diethyl ether = 9/1)

Detection: UV; Revelation : PMA

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.45-7.27 (m, 5H, H-6, H-7, H-8), 5.23 (bs, 1H, H-1), 5.17 (dd, 1H, ³J_{4-3a} = 8.8 Hz, ³J_{4-3b} = 4.2 Hz, H-4), 2.61 (m, 2H, H-3), 0.84 (t, 9H, ³J₁₀₋₉ = 8.0 Hz, H-10), 0.55-0.44 (m, 6H, H-9).

HRMS *m/z* calcd for C₁₆H₂₄N₂O₂Si [M+Na]⁺: 327.1505, found: 327.1499.

IV. “Methyl-side” aldolisation on α -triisopropylsilyl- α -diazoacetone **2** with LiHMDS

1) Protocol optimized with LDA

To a stirred solution of LiHMDS (1M/THF, 1.0 or 2.0 equiv, freshly titrated following protocol T₃) in anhydrous THF (2 mL) at -25 °C was added a solution of α -triisopropylsilyl- α -diazoacetone **2** (100 mg; 0.42 mmol, 1 equiv) in anhydrous THF (2 mL). After 1 h stirring at the same temperature, the reaction mixture was cooled to -78 °C and a solution of aldehyde (42 μ L; 0.42 mmol) in anhydrous THF (2 mL) was added dropwise. After an additional 1 h stirring at -78 °C, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and slowly warmed to rt. The aqueous layer was extracted with Et₂O (10 mL x 3). The combined organic layer was washed with brine (20 mL), dried (Na₂SO₄), filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed (silica gel neutralized with 2% of NEt₃; petroleum ether/ethyl acetate 10:0 to 5:5) to afford the corresponding diazoaldol **3a**.

2) Following Taber’s protocol

To a solution of LiHMDS (0.46 mL; 0.46 mmol; 1 M solution in THF; freshly titrated following protocol T₂) in anhydrous THF (4.2 mL) at -78 °C under argon was added a solution of TIPS-diazoacetone **2** (100 mg, 0.42 mmol) in anhydrous THF (2.1 mL) over 10 min. The mixture was stirred for 40 min at -78 °C, after which a solution of dry LiBr (47 mg; 0.54 mmol) and benzaldehyde (38 μ L; 0.38 mmol) in anhydrous THF (2.1 mL) was added over 5 min. This mixture was stirred for 60 min at -78 °C, after which 10 mL of saturated NH₄Cl solution were added and the mixture was warmed to rt. The mixture was then partitioned between ethyl acetate and sequentially, water (20 mL) and brine (20 mL). The combined organic layer was dried (Na₂SO₄), filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed (silica gel neutralized with 2% of NEt₃; petroleum ether/ethyl acetate 10:0 to 5:5) to afford the corresponding diazoaldol **3a**.

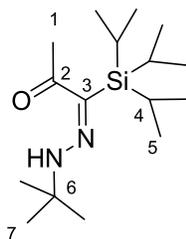
V. “Methyl-side” aldolisation on α -triisopropylsilyl- α -diazoacetone **2** with LiTMP

To a stirred solution of LiTMP (1 or 2 equiv.) prepared from 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (freshly distilled) and *n*-BuLi (freshly titrated following protocol T₃, 2.5M/hexane) in anhydrous THF (4.8 mL/mmol of **2**) at -25 °C was added a solution of α -triisopropylsilyl- α -diazoacetone **2** (1.0 equiv) in anhydrous THF (4.8 mL/mmol of **2**). After 1 h stirring at the same temperature, the reaction mixture was cooled to -78 °C and a solution of aldehyde (1 equiv) in anhydrous THF (4.8 mL/mmol of aldehyde) was added dropwise. After an additional 1 h stirring at -78 °C, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and slowly warmed to rt. The aqueous layer was extracted with Et₂O (x3). The combined organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed (silica gel neutralized with 2% of NEt₃; petroleum ether/ethyl acetate 10:0 to 5:5) to afford the corresponding diazoaldol **3a**.

VI. “Methyl-side” aldolisation on α -triisopropylsilyl- α -diazoacetone **2** with *t*-BuLi

1) Procedure with 1 equivalent of *t*-BuLi

To a stirred solution of *t*-BuLi (1.0 équiv; 0.41 mmol; 1 M/pentane; freshly titrated following protocol T₄) in anhydrous Et₂O (2 mL) at -25 °C was added a solution of α -triisopropylsilyl- α -diazoacetone **2** (98 mg; 0.41 mmol) in anhydrous Et₂O (2 mL). After 1 h stirring at the same temperature, the reaction mixture was cooled to -78 °C and a solution of aldehyde (42 μ L; 0.41 mmol) in anhydrous Et₂O (2 mL) was added dropwise. After an additional 1 h stirring at -78 °C, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (6 mL) and slowly warmed to rt. The aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 6 mL). The combined organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed (silica gel neutralized with 2% of NEt₃; petroleum ether/ethyl acetate 10:0 to 5:5) to afford diazoaldol **3a** (18 mg, 13% yield), hydrazone **80** as a yellow solid (51 mg, 42%) and hydrazone **81** as a yellow oil (21 mg, 13%).

(E)-1-(2-(tert-butyl)hydrazono)-1-(triisopropylsilyl)propan-2-one (80)**80**C₁₆H₃₄N₂OSi

M = 298.54 g/mol

Yellow solid

R_f = 0.80 (petroleum ether/ethyl acetate = 9/1)

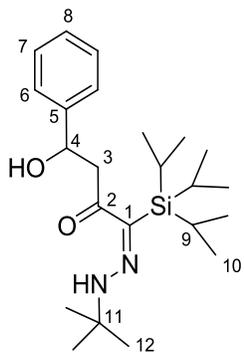
Detection: UV

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 13.5 (bs, 1H, NH), 2.19 (s, 3H, H-1), 1.35 (sep, 3H, ³J₄₋₅ = 7.5 Hz, H-4), 1.29 (s, 9H, H-7), 1.08 (d, 18H, ³J₅₋₄ = 7.5 Hz, H-5).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 197.5 (C-2), 131.0 (C-3), 55.8 (C-6), 29.5 (C-1), 28.9 (C-7), 19.1 (C-5), 12.6 (C-4).

IR (Neat) ν_{max} (cm⁻¹) 2952, 2939, 2922, 2885, 2861, 1588, 1457, 1387, 1364, 1358, 1307, 1251, 1226, 1167, 1072, 1017, 992, 966, 903, 919, 880, 784, 727, 700, 667, 640, 602, 567, 554.

HRMS *m/z* calcd for C₁₆H₃₄N₂OSi [M+Na]⁺: 321.2338, found: 321.2322.

(E)-1-(2-(tert-butyl)hydrazono)-4-hydroxy-4-phenyl-1-(triisopropylsilyl)butan-2-one (81)**81**C₂₃H₄₀N₂O₂Si

M = 404.66 g/mol

Yellow oil

R_f = 0.50 and 0.44 (petroleum ether/ethyl acetate = 9/1)

Detection: UV

Major diastereoisomer:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 13.60 (bs, 1H, NH), 7.44-7.17 (m, 5H, H-6, H-7, H-8), 5.20-5.14 (m, 1H, H-4), 4.27 (d, 1H, ³J_{OH-4} = 1.6 Hz, OH), 2.88 (dd, 1H, ²J_{3a-3b} = 16.7 Hz, ³J_{3a-4} = 2.6 Hz, H-3a), 2.78 (dd, 1H, ²J_{3b-3a} = 16.7 Hz, ³J_{3b-4} = 9.6 Hz, H-3b), 1.33 (s, 9H, H-12), 1.29 (sep, ³J₉₋₁₀ = 7.5 Hz, H-9), 1.06 (d, 18H, ³J₁₀₋₉ = 7.5 Hz, H-10).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 199.0 (C-2), 143.8 (C-5), 130.9 (C-1), 128.6 (C-7), 127.6 (C-8), 125.8 (C-6), 71.1 (C-4), 56.3 (C-11), 48.6 (C-3), 28.9 (C-12), 19.1 (C10-), 12.6 (C-9).

Minor diastereoisomer:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 13.60 (bs, 1H, NH), 7.44-7.17 (m, 5H, H-6, H-7, H-8), 5.14-5.06 (m, 1H, H-4), 4.14 (d, 1H, ³J_{OH-4} = 3.0 Hz, OH), 3.23 (dd, 1H, ²J_{3a-3b} = 16.6 Hz, ³J_{3a-4} = 2.8 Hz, H-3a), 3.08 (dd, 1H, ²J_{3b-3a} = 16.6 Hz, ³J_{3b-4} = 9.6 Hz, H-3b), 1.42 (sep, 3H, ³J₉₋₁₀ = 7.5 Hz, H-9), 1.26 (s, 9H, H-12), 1.09-1.04 (m, 18H, H-10).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 205.0 (C-2), 144.2 (C-5), 130.9 (C-1), 128.4 (C-7), 127.2 (C-8), 126.0 (C-6), 71.2 (C-4), 55.7 (C-11), 45.8 (C-3), 28.9 (C-12), 19.1 (C-10), 12.9 (C-9).

IR (Neat) ν_{\max} (cm⁻¹) 3449 (ν_{OH}), 3029, 2942, 2863, 1643, 1582, 1463, 1389, 1364, 1182, 1118, 1074, 1057, 1017, 917, 881, 788, 757, 733, 698, 673, 641, 600, 566.

HRMS m/z calcd for C₂₃H₄₀N₂O₂Si [M+Na]⁺: 427.2757, found: 427.2751.

2) Procedure with 2 equivalents of *t*-BuLi

To a stirred solution of *t*-BuLi (2.0 equiv; 1 M/pentane; freshly titrated following protocol T₄) in anhydrous Et₂O (4.8 mL/mmol of **2**) at -25 °C was added a solution of α -triisopropylsilyl- α -diazoacetone **2** (1.0 equiv) in anhydrous Et₂O (4.8 mL/mmol of **2**). After 1 h stirring at the same temperature, the reaction mixture was cooled to -78 °C and a solution of aldehyde (1 equiv) in anhydrous Et₂O (4.8 mL/mmol of aldehyde) was added dropwise. After an additional 1 h or 5 h stirring at -78 °C, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and slowly warmed to rt. The aqueous layer was extracted with Et₂O (x3). The combined organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed (silica gel neutralized with 2% of NEt₃; petroleum ether/ethyl acetate 10:0 to 5:5) to afford the corresponding hydrazones **80** and **81**.

VII. “Methyl-side” aldolisation on α -triisopropylsilyl- α -diazoacetone **2** via boron enolates

1) With chlorodicyclohexylborane

To a stirred solution of α -triisopropylsilyl- α -diazoacetone **2** (95 mg; 0.42 mmol) in anhydrous Et₂O (3 mL) at -78 °C were added slowly triethylamine (90 μ L; 0.63 mmol) and then dropwise chlorodicyclohexylborane (1M/hexane; 0.51 mL; 0.50 mmol) under argon. After 1.5 h stirring at -78 °C, a solution of benzaldehyde (51 μ L; 0.50 mmol) in anhydrous Et₂O (1 mL) was added dropwise. After an additional 5 h stirring at -78 °C, the reaction mixture was quenched with a buffered aqueous solution (pH = 7; 1.2 mL). Hydrogen peroxide (30 μ L) was added and the mixture was stirred for 10 min between 0 °C and 5 °C. The organic layer was washed with brine (4 mL), dried (MgSO₄), filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. This solid was dissolved in Et₂O (4 mL), and a buffered aqueous solution (pH = 7; 0.3 mL) and hydrogen peroxide (5 μ L) were added. The mixture was stirred 3 h between 0 °C and 5 °C. The organic layer was washed with brine (4 mL), dried (MgSO₄), filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed (silica gel neutralized with 2% of NEt₃; petroleum ether/ethyl acetate 10:0 to 5:5) to afford the corresponding diazoaldol **3a** as a yellow solid. (114 mg; 83% yield). The aldol **3a** was obtained in a 20% e.e. This value was determined by HPLC on Lu x5 Cellulose-2 column [hexane/*i*-PrOH = 95/5], flow rate 1.0 mL/min, 254 nm, t_R = 5.9 min (major) and 6.6 min (minor).

2) With (-)-B-chlorodiisopinocampheylborane

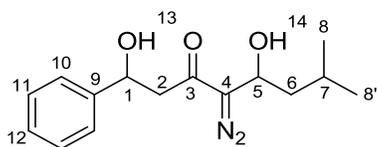
To a stirred solution of α -triisopropylsilyl- α -diazoacetone **2** (95 mg; 0.42 mmol) in anhydrous Et₂O (3 mL) at -78 °C were added slowly triethylamine (90 μ L; 0.63 mmol) and then (-)-B-chlorodiisopinocampheylborane dropwise (50 wt % in hexane; 0.35 mL; 0.50 mmol) under argon. After 1.5 h stirring, a solution of benzaldehyde (51 μ L; 0.50 mmol) in anhydrous Et₂O (1 mL) was added dropwise. After an additional 5 h stirring at -78 °C, the reaction mixture was quenched with a buffered solution (pH = 7; 1.2 mL). Hydrogen peroxide (30 μ L) was added and the mixture was stirred for 10 min between 0 °C and 5 °C. The organic layer was washed with brine (4 mL), dried (MgSO₄), filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed (silica gel neutralized with 2% of NEt₃; petroleum ether/ethyl acetate 10:0 to 5:5) to afford the corresponding diazoaldol **3a** as a yellow solid (116 mg; 84% yield). The final product was contaminated with traces of diisopinocampheol. The aldol **3a** was obtained in a 20% e.e. This value was determined by HPLC on Lu x5 Cellulose-2 column [hexane/*i*-PrOH = 95/5], flow rate 1.0 mL/min, 254 nm, t_R = 5.8 min (major) and 6.5 min (minor).

Experimental Section - Chapter 4

I. Procedure for “diazo-side” extension on diazoaldol **3a**

To a stirred solution of 1-diazo-4-hydroxy-4-phenyl-1-(triisopropylsilyl)butan-2-one **3a** (153 mg; 0.4 mmol) and isovaleraldehyde (47 μ L; 0.4 mmol) in anhydrous Et₂O (5 mL) at -16 °C was slowly added TBAF (1 M/THF, 0.44 μ L, 0.4 mmol). After 120 min stirring at -16 °C under argon, the reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous NH₄Cl solution (8 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 10 mL) and the combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The oily residue was purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 10:0 to 5:5) to isolate the expected bisaldol **4c** as a yellow oil, as a mixture of diastereoisomers (104 mg; 85%).

4-diazo-1,5-dihydroxy-7-methyl-1-phenyloctan-3-one (**4c**)



4c

C₁₅H₂₀N₂O₃

M = 276.33 g/mol

Yellow oil

R_f = 0.4 and 0.33 (cyclohexane/ethyl acetate = 6/4)

Detection: UV; Revelation: vanilin

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.48-7.28 (m, 5H, H-10, H-11, H-12), 5.21 (dd, 1H, ³*J*_{1-2a} = 9.3 Hz, ³*J*_{1-2b} = 3.2 Hz, H-1), 4.97-4.86 (m, 1H, H-5), 3.67 (bs, 1H, OH-13 ou OH-14), 3.27 (bs, 1H, OH-13 ou OH-14), 2.91 (dd, 1H, ²*J*_{2a-2b} = 15.4 Hz, ³*J*_{2a-1} = 9.3 Hz, H-2a), 2.77 (dd, 1H, ²*J*_{2b-2a} = 15.4 Hz, ³*J*_{2b-1} = 3.2 Hz H-2b), 1.72 (sep, 1H, ³*J*₇₋₈ = ³*J*_{7-8'} = 7.0 Hz, H-7), 1.67-1.56 (m, 1H, H-6a), 1.42-1.28 (m, 1H, H-6b), 0.95 (d, 3H, ³*J*₈₋₇ = 7.0 Hz, H-8), 0.94 (d, 3H, ³*J*_{8'-7} = 7.0 Hz, H-8').

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 193.2 (C-3), 142.8 (C-9), 128.8 (C-11), 128.0 (C-12), 125.7 (C-10), 73.7 (C-4), 70.8 (C-1), 64.2 (C-5), 47.1 (C-2), 42.5 (C-6), 24.8 (C-7), 23.0 (C-8), 22.2 (C-8').

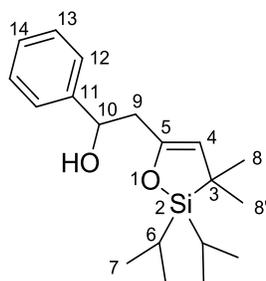
IR (film) ν_{max} (cm⁻¹) 3390 (ν_{OH}), 2955, 2929, 2869, 2081 ($\nu_{\text{C=N}_2}$), 1752, 1602 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1493, 1466, 1452, 1367, 1283, 1236, 1199, 1169, 1132, 1109, 1056, 1025, 954, 914, 878, 843, 757, 698, 612, 555.

HRMS *m/z* calcd for C₁₅H₂₀N₂O₃ [M+Na]⁺: 229.1372, found: 299.1365.

II. Procedure for thermal activation of diazoaldol **3a**

A solution of diazoaldol **3a** (27 mg; 0.08 mmol) in anhydrous toluene (5 mL) was heated to reflux during 10 minutes under argon and then concentrated under reduced pressure. The cyclic product **97a** was formed, which proved too sensitive to be purified by column chromatography.

2-(2,2-diisopropyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1,2-oxasilol-5-yl)-1-phenylethanol (**97a**)



97a

$C_{19}H_{30}O_2Si$

$M = 318.53 \text{ g/mol}$

Yellow oil

$R_f = 0.65$ (petroleum ether/ethyl acetate = 9/1)

Detection: UV

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.58-7.12 (m, 5H, H-12, H-13, H-14), 4.91 (dd, 1H, $^3J_{10-9a} = 8.6 \text{ Hz}$, $^3J_{10-9b} = 3.4 \text{ Hz}$, H-10), 4.54 (s, 1H, H-4), 3.50 (bs, 1H, OH), 2.81-2.10 (m, 2H, H-9), 1.44-1.20 (m, 2H, H-6), 1.20-0.98 (m, 18H, H-7, H-8, H-8').

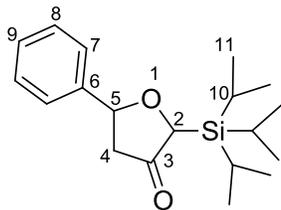
^{13}C NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 153.1 (C-5), 143.9 (C-11), 128.3 (C-13), 127.3 (C-14), 125.8 (C-12), 116.7 (C-4), 72.8 (C-10), 41.8 (C-9), 26.6 (C-3), 26.0 (C-8 or C-8'), 25.8 (C-8 or C-8'), 17.7 (C-7), 12.1 (C-6).

IR (Neat) ν_{max} (cm^{-1}) 3460 (ν_{OH}), 3029, 2942, 2865, 2103, 1752, 1646, 1494, 1462, 1416, 1382, 1366, 1279, 1198, 1155, 1123, 1044, 1013, 947, 915, 880, 830, 798, 774, 753, 697, 682, 648, 605, 579, 562.

HRMS m/z calcd for $C_{19}H_{30}O_2Si$ $[M+Na]^+$: 341.1913, found: 341.1914.

III. Procedure for hv activation on diazoaldol **3a**

A solution of diazoaldol **3a** (27 mg, 0.08 mmol) in anhydrous toluene (5 mL), under argon, was irradiated using UV light (UV Philips HPR, 365 nm, 125 W, Hg Lamp, 18 cm) for 6 hours. The solution was concentrated to afford a *cis/trans* mixture of dihydrofuran-3(2*H*)-one **6a** (*cis/trans*: 52/48). The mixture was purified with high-performance thin layer chromatography (HPTLC) (silica gel neutralized with cyclohexane and 2% of NEt_3 ; cyclohexane/ethyl acetate: 98/2), to afford 5-phenyl-2-(triisopropylsilyl)dihydrofuran-3(2*H*)-one **6a** as a yellow oil (*cis/trans*: 85/15; 6 mg; 12% yield).

5-phenyl-2-(triisopropylsilyl)dihydrofuran-3(2H)-one (6a)**6a**C₁₉H₃₀O₂Si

M = 318.53 g/mol

Yellow oil

R_f = 0.53-0.51 (cyclohexane/ethyl acetate
= 9.5/0.5)

Detection: UV; Revelation : vanilin

Major diastereoisomer 6a-cis

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.44-7.28 (m, 5H, H-7, H-8, H-9), 5.12 (dd, 1H, ³J_{5-4a} = 11.8 Hz, ³J_{5-4b} = 5.5 Hz, H-5), 4.19 (s, 1H, H-2), 2.79 (dd, 1H, ²J_{4b-4a} = 17.0 Hz, ³J_{4b-5} = 5.5 Hz, H-4b), 2.56 (dd, 1H, ²J_{4a-4b} = 17.0 Hz, ³J_{4a-5} = 11.8 Hz, H-4a), 1.34 (sep, 3H, ³J₁₀₋₁₁ = 7.1 Hz, H-10), 1.14 (d, 18H, ³J₁₁₋₁₀ = 7.1 Hz, H-11).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 217.8 (C-3), 140.8 (C-6), 128.7 (C-8), 128.0 (C-9), 125.9 (C-7), 81.6 (C-5), 77.6 (C-2), 47.7 (C-4), 19.0 (C-10), 10.9 (C-11).

Characteristic signals of the minor diastereoisomer 6a-trans

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.52 (dd, 1H, ³J_{5-4a} = 8.5 Hz, ³J_{5-4b} = 4.6 Hz, H-5), 4.24 (s, 1H, H-2), 3.06 (dd, 1H, ²J_{4a-4b} = 17.6 Hz, ³J_{4a-5} = 8.5 Hz, H-4a), 2.70 (ddd, 1H, ²J_{4b-4a} = 17.6 Hz, ³J_{4b-5} = 4.6 Hz, ⁴J_{4b-2} = 1.0 Hz, H-4b).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 128.7 (C-8), 127.8 (C-9), 125.8 (C-7), 78.1 (C-5), 74.5 (C-2), 45.3 (C-4), 18.9 (C-10), 11.0 (C-11).

IR (film) ν_{max} (cm⁻¹) 2942, 2865, 1740 (ν_{C=O}), 1463, 1367, 1176, 1144, 1019, 883, 735, 697.

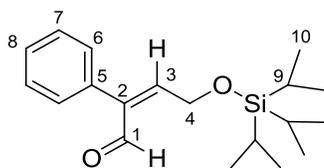
HRMS m/z calcd for C₁₉H₃₀O₂Si [M+Na]⁺: 341.1913, found: 341.1905.

IV. Metallo-catalysed reactions on diazoaldol **3a**

1) Procedure with Rh₂(OAc)₄

To a solution of rhodium (II) acetate dimer (1 mg; 1% mol) in anhydrous toluene (5 mL) was added a solution of diazoaldol **3a** (100 mg; 0.29 mmol) in anhydrous toluene (2 mL). The mixture was heated to reflux under argon for 10 minutes. The mixture was filtered on Celite® with dichloromethane and then concentrated under reduced pressure. The oily residue was purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate: 10:0 to 5:5) to afford compound **140** (17 mg; 19% yield), silylated enol ether **143** (3 mg, 3% yield) and two other products (HRMS : C₃₈H₅₈O₄Si₂; 5 mg each; 3% yield each).

(*Z*)-2-phenyl-4-((triisopropylsilyl)oxy)but-2-enal (**140**)



Suggested structure

140C₁₉H₃₀O₂Si

M = 318.53 g/mol

Orange oil

*R*_f = 0.72 (petroleum ether/ethyl acetate = 9.5/0.5)

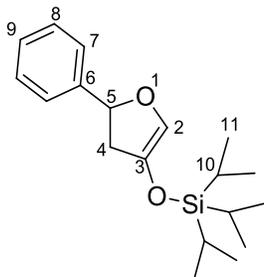
Detection: UV

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 9.96 (s, 1H, H-1), 7.36-7.15 (m, 5H, H-6, H-7, H-8), 5.99 (t, 1H, ³J_{3,4} = 8.7 Hz, H-3), 3.85 (d, 2H, ³J_{4,3} = 8.7 Hz, H-4), 1.25-1.13 (m, 3H, H-9), 1.06 (d, 18H, ³J_{10,9} = 7.0 Hz, H-10).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 187.0 (C-1), 148.8 (C-2), 139.3 (C-5), 128.9 (C-7 or C-8), 128.4 (C-7 or C-8), 126.9 (C-3), 126.7 (C-8), 31.5 (C-4), 18.0 (C-10), 12.9 (C-9).

IR (film) ν_{max} (cm⁻¹) 2942, 2865, 1691 (ν_{C=O}), 1623, 1462, 1332, 1172, 1015, 882, 696, 680.

HRMS *m/z* calcd for C₁₉H₃₀O₂Si [M+Na]⁺: 341.1913, found: 341.1892.

triisopropyl((5-phenyl-4,5-dihydrofuran-3-yl)oxy)silane (143)**143**C₁₉H₃₀O₂Si

M = 318.53 g/mol

Yellow oil

R_f = 0.9 (petroleum ether/ethyl acetate = 9/1)

Detection: UV; Revelation : vanilin

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.44-7.27 (m, 5H, H-7, H-8, H-9), 6.16 (t, 1H, ⁴J₂₋₄ = 2.2 Hz, H-2), 5.45 (dd, 1H, ³J_{5-4a} = 10.5 Hz, ³J_{5-4b} = 9.1 Hz, H-5), 3.07 (ddd, 1H, ²J_{4a-4b} = 14.7 Hz, ³J_{4a-5} = 10.5 Hz, ⁴J_{4a-2} = 2.2 Hz, H-4a), 2.74 (ddd, 1H, ²J_{4b-4a} = 14.7 Hz, ³J_{4b-5} = 9.1 Hz, ⁴J_{4b-2} = 2.2 Hz, H-4b), 1.23-1.19 (m, 3H, H-10), 1.09 (d, 18H, ³J₁₁₋₁₀ = 6.0 Hz, H-11).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 143.0 (C-6), 135.4 (C-3), 128.6 (C-7 ou C-8), 127.8 (C-9), 126.8 (C-2), 125.8 (C-7 ou C-8), 81.0 (C-5), 40.8 (C-4), 17.9 (C-11), 12.5 (C-10).

IR (film) ν_{max} (cm⁻¹) 2942, 2865, 2865, 1462, 1299, 1254, 1087, 882, 826, 695.

HRMS *m/z* calcd for C₁₉H₃₀O₂Si [M+Na]⁺: 341.1913, found: 341.1898.

2) Procedure with Cu(OAc)₂

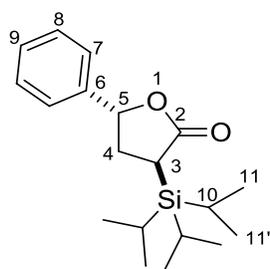
To a solution of dry copper (II) acetate (3 mg; 5% mol) in anhydrous toluene (5 mL) was added a solution of diazoaldol **3a** (107 mg; 0.29 mmol) in anhydrous toluene (2 mL). The mixture was heated to reflux under argon for 10 minutes. The mixture was filtered on Celite® with dichloromethane and then concentrated under reduced pressure. The oily residue was purified by HPTLC (silica gel neutralized with cyclohexane and 2% of NEt₃; cyclohexane/ethyl acetate: 95/5) to afford silylated enol ether **143** (31 mg, 32% yield).

3) Procedure with Cu(Acac)₂

A solution of copper (II) acetylacetonate (4 mg; 5% mol) and diazoaldol **3a** (100 mg; 0.29 mmol) in anhydrous toluene (7 mL) was heated to reflux under argon for 1 hour. The mixture was filtered on Celite® with dichloromethane and then concentrated under reduced pressure. The oily residue was purified by HPTLC (silica gel neutralized with cyclohexane and 2% of NEt₃; cyclohexane/ethyl acetate: 95/5) to afford silylated enol ether **143** (28 mg, 30% yield).

4) Procedure with Cu(OTf)₂ in toluene

A solution of copper (II) triflate (2 mg; 5% mol) and diazoaldol **3a** (44 mg; 0.13 mmol) in anhydrous toluene (4 mL) was heated to reflux under argon for 10 minutes. The mixture was filtered on Celite® with dichloromethane and then concentrated under reduced pressure. The oily residue was purified by HPTLC (silica gel neutralized with cyclohexane and 2% of NEt₃; cyclohexane/ethyl acetate: 95/5) to afford dihydrofuran-2(3*H*)-one **5a-cis** (4 mg, 10% yield), dihydrofuran-2(3*H*)-one **5a-trans** (6 mg; 16% yield), and 5-phenyldihydrofuran-3(2*H*)-one **144** (2 mg, 10% yield).

5-phenyl-3-(triisopropylsilyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (5a-trans)**5a-trans**C₁₉H₃₀O₂Si

M = 318.53 g/mol

Yellow solid

*R*_f = 0.55 (petroleum ether/ethyl acetate
= 9.5/0.5)

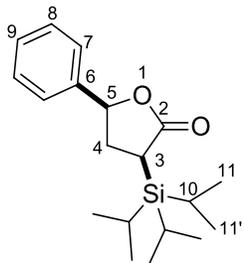
Detection: UV; Revelation : vanilin

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.42-7.29 (m, 5H, H-7, H-8, H-9), 5.52 (t, 1H, ³*J*₅₋₄ = 7.8 Hz, H-5), 2.76-2.67 (m, 1H, H-4b), 2.53 (dd, 1H, ³*J*_{3-4a} = 10.8 Hz, ³*J*_{3-4b} = 5.2 Hz, H-3), 2.46-2.35 (m, 1H, H-4a), 1.35 (sep, 3H, ³*J*₁₀₋₁₁ = ³*J*_{10-11'} = 7.4 Hz, H-10), 1.18 (d, 9H, ³*J*₁₁₋₁₀ = 7.4 Hz, H-11), 1.13 (d, 9H, ³*J*_{11'-10} = 7.4 Hz, H-11').

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 179.7 (C-2), 140.9 (C-6), 128.9 (C-8), 128.3 (C-9), 125.2 (C-7), 79.6 (C-5), 33.8 (C-4), 25.5 (C-3), 18.9 (C-11), 18.8 (C-11'), 11.3 (C-10).

IR (film) ν_{max} (cm⁻¹) 2923, 2865, 1752 (ν_{C=O}), 1461, 1384, 1146, 1121, 1027, 945, 882, 752, 698.

HRMS *m/z* calcd for C₁₉H₃₀O₂Si [M+Na]⁺: 341.1913, found: 341.1913.

5-phenyl-3-(triisopropylsilyl)dihydrofuran-2(3H)-one (5a-cis)**5a-cis**C₁₉H₃₀O₂Si

M = 318.53 g/mol

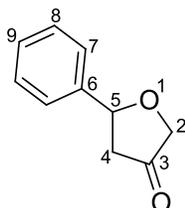
Yellow solid

R_f = 0.53 (petroleum ether/ethyl acetate
= 9.5/0.5)

Detection: UV; Revelation : vanilin

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.43-7.29 (m, 5H, H-7, H-8, H-9), 5.38 (dd, 1H, ³J_{5-4a} = 10.4 Hz, ³J_{5-4b} = 6.5 Hz, H-5), 2.75-2.64 (m, 1H, H-4b), 2.57-2.46 (m, 1H, H-3), 2.24-2.12 (m, 1H, H-4a), (sep, 3H, ³J₁₀₋₁₁ = ³J_{10-11'} = 7.5 Hz, H-10), 1.13 (d, 9H, ³J₁₁₋₁₀ = 7.5 Hz, H-11), 1.11 (d, 9H, ³J_{11'-10} = 7.5 Hz, H-11').

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 179.3 (C-2), 140.0 (C-6), 128.9 (C-8), 128.4 (C-9), 125.4 (C-7), 81.5 (C-5), 35.2 (C-4), 26.6 (C-3), 19.1 (C-11), 19.0 (C-11'), 11.1 (C-10).

5-phenyldihydrofuran-3(2H)-one (144)⁹⁵**144**C₁₀H₁₀O₂

M = 162.19 g/mol

Orange oil

Detection: UV

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.50-7.30 (m, 5H, H-7, H-8, H-9), 5.30 (dd, 1H, ³J_{5-4b} = 9.4 Hz, ³J_{5-4a} = 6.5 Hz, H-5), 4.26 (m, 1H, H-2a), 4.02 (d, 1H, ²J_{2b-2a} = 16.9 Hz, H-2b), 2.88 (dd, 1H, ²J_{4a-4b} = 18.0 Hz, ³J_{4a-5} = 6.5 Hz, H-4a), 2.56 (m, 1H, H-4b).

5) Procedure with Cu(OTf)₂ in methanol

A solution of copper (II) triflate (3 mg; 5% mol) and diazoaldol **3a** (64 mg; 0.18 mmol) in dry methanol (4 mL) was stirred overnight at RT. The mixture was filtered on Celite® with dichloromethane and then concentrated under reduced pressure. The oily residue was purified by HPTLC (silica gel neutralized with cyclohexane and 2% of NEt₃; cyclohexane/ethyl acetate: 95/5) to afford dihydrofuran-2(3H)-one **5a-cis** (18

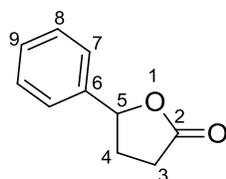
⁹⁵ Ye, L.; Cui, L.; Zhang, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3258-3259.

mg, 31% yield), 5-phenyl-2-(triisopropylsilyl)dihydrofuran-3(2*H*)-one **6a** (*cis/trans* : 81/19; 8 mg, 14% yield) and 5-phenyldihydrofuran-3(2*H*)-one **144** (2 mg, 8% yield).

6) Procedure with AgF

To a solution of diazoaldol **3a** (69 mg; 0.20 mmol) in dry acetonitrile (1.8 mL) under argon was added AgF (38 mg; 0.30 mmol). The solution was stirred for 3 hours protected from light at rt. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (4 mL) and diluted with diethyl ether (5 mL). The organic layer was washed with water (2 x 5 mL), dried (MgSO₄), filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed (silica gel neutralized with 2% of NEt₃; petroleum ether/ethyl acetate 10:0 to 5:5) to afford 5-phenyldihydrofuran-3(2*H*)-one **144** (12 mg, 38% yield) and 5-phenyldihydrofuran-2(3*H*)-one **112** (18 mg, 57% yield).

5-phenyldihydrofuran-2(3*H*)-one (**112**)⁹⁶



112

C₁₀H₁₀O₂

M = 162.19 g/mol

Red oil

Detection: UV

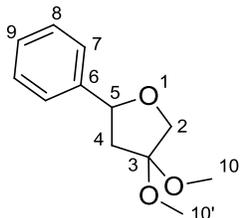
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.58-7.28 (m, 5H, H-7, H-8, H-9), 5.55-5.48 (m, 1H, H-5), 2.77-2.58 (m, 3H, H-3b, H-4), 2.30-2.07 (m, 1H, H-3a).

V. Brönsted acid catalysed reactions on diazoaldol **3a**

1) Procedure with triflic acid in methanol

To a solution of diazoaldol **3a** (43 mg; 0.12 mmol) in dry methanol (6 mL) under argon was added HOTf (2 μL; 0.03 mmol). The solution was stirred for 4 days at RT. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (2 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (2 x 5 mL), dried (Na₂SO₄), filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The oily residue was purified by HPTLC (silica gel neutralized with cyclohexane and 2% of NEt₃; cyclohexane/ethyl acetate : 95/5) to afford 4,4-dimethoxy-2-phenyltetrahydrofuran **145** as a yellow solid (19 mg, 74% yield).

⁹⁶ Dohi, T.; Takenaga, N.; Goto, A.; Maruyama, A.; Kita, Y. *Org. Lett.*, **2007**, 9 (16), 3129-3132.

4,4-dimethoxy-2-phenyltetrahydrofuran (145)⁹⁷**145**C₁₂H₁₆O₃

M = 208.25 g/mol

Yellow solid

*R*_f = 064 (petroleum ether/ethyl acetate = 95/5)

Detection: UV

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.41-7.28 (m, 5H, H-7, H-8, H-9), 5.02 (dd, 1H, ³J_{5-4a} = 9.8 Hz, ³J_{5-4b} = 6.3 Hz, H-5), 4.07 (dd, 1H, ²J_{2a-2b} = 9.4 Hz, ³J_{2a-4a} = 0.6 Hz, H-2a), 3.91 (dd, 1H, ²J_{2b-2a} = 9.4 Hz, H-2b), 3.31 (s, 3H, H-10), 3.27 (s, 3H, H-10'), 2.50 (dd, 1H, ²J_{4b-4a} = 12.7 Hz, ³J_{4b-5} = 6.3 Hz, H-4b), 2.02 (dd, 1H, ²J_{4a-4b} = 12.7 Hz, ³J_{4a-5} = 9.8 Hz, ³J_{4a-2a} = 0.6 Hz, H-4a),

2) Procedure with triflic acid in dichloromethane

To a solution of diazoaldol **3a** (48 mg; 0.14 mmol) in dry dichloromethane (6 mL) under argon was added HOTf (2 μL; 0.03 mmol). The solution was stirred for 4 days at RT. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (2 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (2 x 5 mL), dried (Na₂SO₄), filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The oily residue was purified by HPTLC (silica gel neutralized with cyclohexane and 2% of NEt₃; cyclohexane/ethyl acetate: 95/5) to afford 5-phenyl-2-(triisopropylsilyl)dihydrofuran-3(2*H*)-one **6a** as a yellow oil (*cis/trans* : 80/20; 11 mg, 26%).

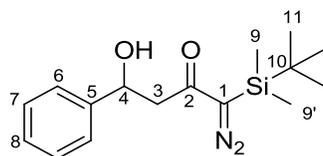
VI. Procedure for the “methyl-side” aldolisation on α-*tert*-butyl-dimethylsilyl-α-diazoacetone 39

To a stirred solution of LDA (freshly titrated following protocol T₁,⁸⁹ 2M/THF, 2.0 equiv; 10,18 mmol) in anhydrous THF (24 mL) at -25 °C was added a solution of α-*tert*-butyl-dimethylsilyl-α-diazoacetone **39** (1.01 g; 5.09 mmol) in anhydrous THF (24 mL). After 1 h stirring at the same temperature, the reaction mixture was cooled to -78 °C and a solution of benzaldehyde (0.52 mL; 5.09 mmol) in anhydrous THF (24 mL) was added dropwise. After an additional 1 h stirring at -100 °C, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (70 mL) and slowly warmed to rt. The aqueous layer was extracted with Et₂O

⁹⁷ Ciufolini, M. A.; Deaton, M. V.; Zhu, S.; Chen, M. Tetrahedron, **1997**, 53, 16299-16312.

(3 x 25 mL). The combined organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was chromatographed (silica gel neutralized with 2% of NEt₃; petroleum ether/ethyl acetate 10:0 to 5:5) to afford the corresponding diazoaldol **40a** as a yellow oil (837 mg; 54% yield), and the C-deprotected aldol **36a** as an orange oil (281 mg; 29% yield).

1-(*tert*-butyldimethylsilyl)-1-diazo-4-hydroxy-4-phenylbutan-2-one (**40a**)



40a

C₁₆H₂₄N₂O₂Si

M = 304.46 g/mol

Yellow oil

R_f = 0.30 (petroleum ether/ethyl acetate = 9/1)

Detection: UV; Revelation : vanilin

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.40-7.30 (m, 4H, H-6, H-7), 7.90-7.23 (m, 1H, H-8), 5.16 (dt, ³J_{4-3a} = 8.6 Hz, ³J_{4-3b} = ³J_{4-OH} = 3.0 Hz, H-4), 4.0 (d, 1H, ³J_{4-3b} = 3.0 Hz, OH), 2.92 (dd, 1H, ²J_{3a-3b} = 16.0 Hz, ³J_{3a-4} = 8.6 Hz, H-3a), 2.84 (dd, 1H, ²J_{3b-3a} = 16.0 Hz, ³J_{3b-4} = 3.0 Hz, H-3b), 0.94 (s, 9H, H-11), 0.24 (s, 3H, H-9), 0.23 (s, 3H, H-9').

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 197.5 (C-2), 142.9 (C-5), 128.5 (C-7), 127.6 (C-8), 125.7 (C-6), 70.5 (C-4), 55.3 (C-1), 47.4 (C-3), 26.4 (C-11), 18.8 (C-10), -6.3 (C-9 et C-9').

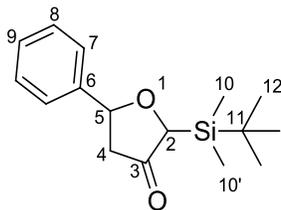
IR (film) ν_{max} (cm⁻¹) 3425 (ν_{O-H}), 2927, 2067 (ν_{C=N2}), 1615 (ν_{C=O}), 1250, 1177, 820, 808, 732, 698.

HRMS *m/z* calcd for C₁₆H₂₄N₂O₂Si [M+Na]⁺: 327.1505, found: 327.1503.

VII. Metallo-catalysed reactions on diazoaldol **40a**

1) Procedure with Rh₂(OAc)₄

A solution of rhodium (II) acetate dimer (1 mg; 5% mol) and diazoaldol **40a** (100 mg; 0.29 mmol) in anhydrous toluene (7 mL) was heated to reflux under argon for 10 minutes. The mixture was filtered on Celite® with dichloromethane and then concentrated under reduced pressure. The oily residue was purified by HPTLC (silica gel neutralized with cyclohexane and 2% of NEt₃; cyclohexane/ethyl acetate: 95/5) to afford 2-(*tert*-butyldimethylsilyl)-5-phenyldihydrofuran-3(2*H*)-one **146** as a yellow solid (*cis/trans*: 85/15; 32 mg, 35% yield).

2-(tert-butyltrimethylsilyl)-5-phenyldihydrofuran-3(2H)-one (146)**146**C₁₆H₂₄O₂Si

M = 276.45 g/mol

Yellow solid

R_f = 0.45-0.43 (cyclohexane/ethyl acetate = 9.5/0.5)

Detection: UV; Revelation : vanilin

Major diastereoisomer (**146-cis**)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.46-7.29 (m, 5H, H-7, H-8, H-9), 5.14 (dd, ³J_{5-4a} = 12.0 Hz, ³J_{5-4b} = 5.4 Hz, 1H, H-5), 4.06 (s, 1H, H-2), 2.77 (dd, ³J_{4a-4b} = 16.9 Hz, ³J_{4b-5} = 5.4 Hz, 1H, H-4b), 2.43 (dd, ³J_{4a-4b} = 16.9 Hz, ³J_{4a-5} = 12.0 Hz, 1H, H-4a), 1.01 (s, 9H, H-12), 0.15 (s, 3H, H-10), 0.13 (s, 3H, H-10').

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 217.5 (C-3), 140.8 (C-6), 128.7 (C-8), 128.1 (C-9), 125.9 (C-7), 81.3 (C-5), 78.6 (C-2), 47.6 (C-4), 26.8 (C-12), 17.3 (C-11), -7.4 (C-10), -7.8 (C-10').

Characteristic signals of the minor diastereoisomer (**146-trans**)

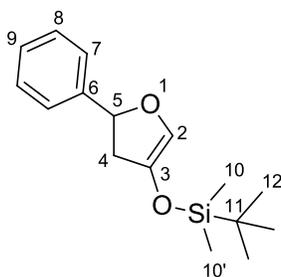
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 7.46-7.29 (m, 5H, H-7, H-8, H-9), 5.40 (m, 1H, H-5), 4.17 (s, 1H, H-2), 2.89 (dd, 1H, ²J_{4a-4b} = 17.5 Hz, ³J_{4b-5} = 5.9 Hz, H-4b), 2.65 (ddd, ²J_{4a-4b} = 17.5 Hz, 1H, ³J_{4a-5} = 6.1 Hz, ⁴J_{4a-2} = 1.2 Hz, H-4a), 0.98 (s, 9H, H-12), 0.09 (s, 3H, H-10), 0.07 (s, 2H, H-10').

IR (film) ν_{max} (cm⁻¹) 3326 (ν_{OH}), 2945, 2891, 2867, 2085 (ν_{C=N₂}), 1606 (ν_{C=O}), 1462, 1383, 1350, 1298, 1274, 1247, 1187, 1173, 1163, 1135, 1100, 1020, 992, 976, 948, 922, 882, 864, 864, 799, 736, 682, 656, 630, 598, 561.

HRMS m/z calcd for C₁₆H₂₄O₂Si [M+Na]⁺: 229.1443, found: 299.1438.

2) Procedure with Cu(OAc)₂

A solution of copper (II) acetate (1 mg; 5% mol) and diazoaldol **40a** (51 mg; 0.17 mmol) in anhydrous toluene (7 mL) was heated to reflux under argon for 10 minutes, the blue solution turned to orange during reflux. The mixture was filtered on Celite® with dichloromethane and then concentrated under reduced pressure. The oily residue was purified by HPTLC (silica gel neutralized with cyclohexane and 2% of NEt₃; cyclohexane/ethyl acetate: 95/5) to afford 2-(*tert*-butyldimethylsilyl)-5-phenyldihydrofuran-3(2*H*)-one **146** as a yellow solid (*cis/trans*: 82/18; 16 mg, 34% yield) and *tert*-butyldimethyl((5-phenyl-4,5-dihydrofuran-3-yl)oxy)silane **147** as a yellow oil (23 mg, 49% yield).

***tert*-butyldimethyl((5-phenyl-4,5-dihydrofuran-3-yl)oxy)silane (147)****147**C₁₆H₂₄O₂Si

M = 276.45 g/mol

Yellow oil

*R*_f = 0.81 (petroleum ether/ethyl acetate = 95/0.5)

Detection: UV; Revelation : vanilin

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.47-7.28 (m, 5H, H-7, H-8, H-9), 6.14 (t, 1H, ⁴*J*₂₋₄ = 2.2 Hz, H-2), 5.45 (dd, 1H, ³*J*_{5-4a} = 10.5 Hz, ³*J*_{5-4b} = 8.9 Hz, H-5), 3.04 (ddd, 1H, ²*J*_{4a-4b} = 14.8 Hz, ³*J*_{4a-5} = 10.5 Hz, ⁴*J*_{4a-2} = 2.2 Hz, H-4a), 2.69 (ddd, 1H, ²*J*_{4b-4a} = 14.8 Hz, ³*J*_{4b-5} = 8.9 Hz, ⁴*J*_{4b-2} = 2.2 Hz, H-4b), 0.93 (s, 9H, H-12), 0.16 (s, 3H, H-10), 0.15 (s, 3H, H-10').

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 143.0 (C-6), 135.1 (C-3), 128.7 (C-7 ou C-8 ou C-9), 127.8 (C-7 ou C-8 ou C-9), 127.1 (C-2), 125.8 (C-7 ou C-8 ou C-9), 81.0 (C-5), 40.6 (C-4), 25.8 (C-12), 18.2 (C-11), -4.6 (C-10 et C-10').

IR (film) ν_{max} (cm⁻¹) 2955, 2927, 2357, 1462, 1253, 1091, 839, 698.

HRMS *m/z* calcd for C₁₆H₂₄O₂Si [M+Na]⁺: 229.1443, found: 299.1455.

3) Procedure with Cu(OTf)₂ in toluene

A solution of copper (II) triflate (3 mg; 5% mol) and diazoaldol **40a** (51 mg; 0.17 mmol) in anhydrous toluene (7 mL) was heated to reflux under argon for 10 minutes. The mixture was filtered on Celite® with dichloromethane and then concentrated under reduced pressure. The oily residue was purified by HPTLC (silica gel neutralized with cyclohexane and 2% of NEt₃; cyclohexane/ethyl acetate: 95/5) to afford 2-(*tert*-butyldimethylsilyl)-5-phenyldihydrofuran-3(2*H*)-one **146** as a yellow solid (*cis/trans*: 85/15; 16 mg, 34% yield) as a yellow solid along with traces of 5-phenyldihydrofuran-3(2*H*)-one **112**.

4) Procedure with Cu(OTf)₂ in methanol

A solution of copper (II) triflate (3 mg; 5% mol) and diazoaldol **40a** (52 mg; 0.17 mmol) in anhydrous methanol (7 mL) was stirred overnight at rt under argon. The mixture was filtered on Celite® with dichloromethane and then concentrated under reduced pressure. The oily residue was purified by HPTLC (silica gel neutralized with cyclohexane and 2% of NEt₃; cyclohexane/ethyl acetate: 95/5) to afford 2-(*tert*-butyldimethylsilyl)-5-phenyldihydrofuran-3(2*H*)-one **146** as a yellow solid (*cis/trans*: 86/14; 13 mg, 27% yield).

Liste des abréviations

Å : Ångström	HPLC : high performance liquid chromatography
AcOEt : acétate d'éthyle	HRMS : high-resolution mass spectra
ADMC : chlorure de 2-azido-1,3-diméthylimidazolium	HSQC : heteronuclear single quantum correlation
Alk : alkyle	Hz : hertz
aq : aqueuse	<i>i</i> -Pr : <i>isopropyle</i>
Ar : aryle	IR : infrarouge
C : concentration	js : jours
CaH ₂ : hydrure de calcium	KHMDS : bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
CCM : chromatographie sur couche mince	LDA : <i>diisopropyl</i> amidure de lithium
CH ₂ Cl ₂ : dichlorométhane	LiHMDS : bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
CH ₃ CN : acétonitrile	LiTMP : tétraméthylpipéridure de lithium
Coll : collaborateurs	M : masse molaire
COSY : correlated spectroscopy	mass : massique
CTP : catalyseur de transfert de phase	Me : méthyle
Δ : Chauffage	min : minute(s)
Dia : diastéréoisomère	mmol : millimole(s)
DIPEA : N, N- <i>diisopropyléthyl</i> amine	mp : melting point
DRX : Diffractométrie de rayons X	<i>p</i> -ABSA : <i>p</i> -acétamidobenzènesulfonyle
ee : excès énantiomérique	PE : éther de pétrole
er : rapport énantiomérique	Ph : phényle
équiv. : équivalent	Rdt : rendement
Et : éthyle	Rf : rapport frontal
Et ₂ O : éther diéthylique	RMN : résonance magnétique nucléaire
F ⁻ : ion fluorure	ta : température ambiante
g : gramme(s)	TBAC : chlorure de tetrabutylammonium
h : heure(s)	TBS : <i>t</i> -butyldiméthylsilyle
hν : lumière	TBSOTf : triflate de <i>t</i> -butyldiméthylsilyle
HMBC : heteronuclear multiple bond correlation	TEAC : chlorure de tétraéthylammonium
TES : triéthylsilyle	TBAB : bromure de tetrabutylammonium

Liste des abréviations

TESOTf : triflate de triéthylsilyle

THAB : bromure de tétrahexylammonium

THF : tétrahydrofurane

TIPS : triisopropylsilyle

TIPSOTf : triflate de triisopropylsilyle

TM : tamis moléculaire

TsCl : chlorure de toluènesulfonamide

TsN₃ : azoture de *p*-toluènesulfonamide

TREAT-HF ou Et₃N·3HF : complexe de trihydrofluorure de triéthylamine

Tf : triflate

Ts : tosyle

t-Bu : *tert*-butyle

t-BuLi : *tert*-butyldiméthyllithium

UV : ultraviolet

Publications et communications

* Présentations de posters

Poster pour les JED (Journée de l'Ecole Docotrale), 30 juin 2017, Université d'Angers, TIPS-Diazoacetone: new building-block for the convergent elaboration of functionalized carbon chains, Sigrid Gavelle, Gilles Dujardin, Catherine Gaulon-Nourry.

Poster pour les JED (Journée de l'Ecole Docotrale), 29 octobre 2018, Université de Rennes, TIPS-Diazoacetone: new building-block for the convergent elaboration of functionalized carbon chains, Sigrid Gavelle, Gilles Dujardin, Catherine Gaulon-Nourry (Prix du poster).

* Communications à des colloques/congrès avec actes

SCF-BPL-2017, du 2 au 4 mai 2017, Le Mans, "TIPS-Diazoacetone: new building-block for the convergent elaboration of functionalized carbon chains" Sigrid Gavelle, Gilles Dujardin, Catherine Gaulon-Nourry.

56^{ème} Semaine d'Etude en Chimie Organique (SECO), 12-17 Mai 2019, Annecy-La Clusaz, "TIPS-Diazoacetone: new building-block for the convergent elaboration of functionalized carbon chains" Sigrid Gavelle, Gilles Dujardin, Catherine Gaulon-Nourry (en anglais).

* Actions de communication grand public

Nuit européenne des chercheurs, 28 septembre 2017, Le Mans, Vulgarisation des thématiques de recherche de l'équipe MSO.

Fête de la science, 13-14 octobre 2018, Abbaye de l'Epau, Le Mans, Expériences de chimie amusante pour l'année de la chimie.

* Publications dans des journaux avec comité de lecture

"Advances in the TBAF-induced aldol-type addition of α -trialkylsilyl- α -diazoacetones: TIPS versus TES" Imen Abid, Sigrid Gavelle, Anne-Caroline Chany, Frederic Legros, Pascal Gosselin, Souhir Abid, Gilles Dujardin, Catherine Gaulon-Nourry, *C. R. Chimie* **2017**, *20*, 595-600.

*** Publications en cours de rédaction**

« One-pot batch and flow processes for the safe synthesis of diazoacetone »
Sigrid Gavelle, Mona Oltmann, Imen Abid Walha, Stéphane Bidou, Andreas Kirschning, Gilles Dujardin and Catherine Gaulon-Nourry*

Soumission prévue dans le journal *Synthesis*, article de type Practical Synthetic Procedures.

“Aldol addition of TIPS-diazoacetone: synthetic and mechanistic aspects”
Sigrid Gavelle, Imen Abid Walha, Frédéric Legros, Pascal Gosselin, Arnaud Martel, Annie Ribaud, Gilles Dujardin and Catherine Gaulon-Nourry*

Soumission prévue dans le journal : *The Journal of Organic Chemistry*.

Bibliographie

- ¹ Lancou, A.; Haroun, H.; Kundu, U. K.; Legros, F.; Zimmermann, N.; Mathé-Allainmat, M.; Lebreton, J.; Dujardin, G.; Gaulon-Nourry, C.; Gosselin, P. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9652-9657.
- ² Abid, I.; Gosselin, P.; Mathé-Allainmat, M.; Abid, S.; Dujardin, G.; Gaulon-Nourry, C. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (20), 9980-9988.
- ³ (a) Calter, M. A.; Sugathapala, P. M.; Zhu, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3837-3840. (b) Calter, M. A.; Zhu, C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1415-1419.
- ⁴ Zhou, L.; Doyle, M. P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 796-799.
- ⁵ (a) Bel Abed, H.; Mammoliti, O.; Bande, O.; Van Lommen, G.; Herdewijn, P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7845-7858. (b) Bel Abed, H.; Mammoliti, O.; Bande, O.; Van Lommen, G.; Herdewijn, P. *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 7159-7166.
- ⁶ (a) Deng, G.; Wang, F.; Lu, S.; Cheng, B. *Org. Lett.* **2015**, *17* (19), 4651-4653. (b) Wang, F.; Lu, S.; Chen, B.; Zhou, Y.; Yang, Y.; Deng, G. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6248-6251. (c) Zhang, J.; Deng, G.; Wang, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 3979-3986.
- ⁷ (a) Deng, G.; Tian, X.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 587-589. (b) Liao, M.; Dong, S.; Deng, G.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4537-4540. (c) Deng, G.; Jiang, N.; Ma, Z.; Wang, J. *Synlett* **2002**, *11*, 1913-1915. (d) Dong, C.; Deng, G.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5560-5564. (e) Deng, G.; Tian, X.; Qu, Z.; Wang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2773-2776.
- ⁸ Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, *96*, 7503-7509.
- ⁹ (a) Doyle, M. P.; Kundu, K.; Russell, A. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5171-5174. (b) Kundu, K.; Doyle, M. P. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 574-577. (c) Liu, Y.; Zhang, Y.; Jee, N.; Doyle, M. P. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1605-1608. (d) Truong, P.; Xu, X.; Doyle, M. P. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2093-2096.
- ¹⁰ Dong, C.; Mo, F.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1971-1974.
- ¹¹ (a) Padwa, A.; Sa´, M. M.; Weingarten, M. D. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2371-2386. (b) Padwa, A.; Sa´, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5087-5090.

- ¹² (a) Taber, D. F.; Herr, R. J.; Gleave, D. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 194-198. (b) Taber, D.F.; Kanai, K. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 11767-11782. (c) Taber, D.; Kanai, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7983-7987. (d) Taber, D. F.; Jiang, Q. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1876-1884. (e) Taber, D.; Xu, M.; Hartnett, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13121-13126.
- ¹³ Taber, D.; Gu, P. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 5904-5907.
- ¹⁴ Woolsey, N. F.; Khalil, M. H. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3521-3528.
- ¹⁵ (a) Pinho, V. D.; Burtoloso, A. C. B. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 289-292. (b) Rosset, I. G.; Burtoloso, A. C. B. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (18), 9464-9470.
- ¹⁶ Kaori, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1934-1939.
- ¹⁷ (a) Pellicciari, R.; Castagnino, E.; Corsano, S. *J. Chem. Res. (S)* **1979**, 76-77. (b) Pellicciari, R.; Castagnino, E.; Fringuelli, R.; Corsano, S. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 481-484. (c) Pellicciari, R.; Sisani, E.; Fringuelli, R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4039-4042. (d) Pellicciari, R.; Fringuelli, R.; Sisani, E.; Curini, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 2566-2569.
- ¹⁸ Brückmann, R.; Schneider, K.; Maas, G. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5517-5530.
- ¹⁹ Chany, A.-C.; Legros, F.; Haroun, H.; Kumar Kundu, U.; Biletski, B.; Torlak, S.; Mathé-Allainmat, M.; Lebreton, J.; Macé, A.; Carboni, B.; Renoux, B.; Gosselin P.; Dujardin, G.; Gaulon-Nourry C. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2988-2992.
- ²⁰ Travaux de thèse non publiés d'Anthony Lancou sur la TBS-diazoacétone réalisés à l'université du Mans.
- ²¹ Kruglaya, O. A.; Fedot'eva, I. B.; Fedot'ev, B.V.; Kalikhman, I. D.; Brodskaya, E. I.; Vyazankin, N. S. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *142*, 155-164.
- ²² Brückmann, R.; Maas, G. *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 635-641.
- ²³ (a) Mckervery, M. A.; Ratananukul, P. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 117-120. (b) Smith, J. A. I.; Wang, J.; Nguyen-Mau, S-M.; Lee, V.; Sintim, H. O. *Chem. Commun.* **2009**, 7033-7035. (c) Zhao, Q.; Liu, S.; Li, Y.; Wang, Q. *J. Agric. Food. Chem.* **2009**, *57*, 2849-2855.
- ²⁴ Regitz, M. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1964**, *676*, 101-109.

- ²⁵ Proctor, L. D.; Warr, A. *J. Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 884-892.
- ²⁶ Hendrickson, J. B.; Wolf, W. A. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3610-3618.
- ²⁷ Presset, M.; Mailhol, D.; Coquerel, Y.; Rodriguez, J. *Synthesis*, **2011**, *16*, 2549-2552.
- ²⁸ Baum, J. S.; Shook, D. A.; Davies, H. M. L.; Smith, H. D. *Synth. Commun.* **1987**, *17* (14), 1709-1716.
- ²⁹ Sharpe, R. J.; Malinowski, J. T.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17990-17998.
- ³⁰ Zakharova, V. M.; Hennig, L.; Nikolaev, V. A. *Synthesis*, **2005**, *17*, 2871-2874.
- ³¹ Kitamura, M.; Tashiro, N.; Okauchi, T. *Synlett*, **2009**, *18*, 2943-2944.
- ³² (a) Arai, S.; Hasegawa, K.; Nishida, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1023-1026. (b) Hasegawa, K.; Arai, S.; Nishida, A. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 1390-1401.
- ³³ (a) Dar'in, D.; Kantin, G.; Krasavin, M. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 5239-5242. (b) Dar'in, D.; Kantin, G.; Krasavin, M. *Synthesis*, **2019**, *51*, 4284-4290.
- ³⁴ Bidou, S. Master I, Université du Maine, 2016.
- ³⁵ Droste, J. J.; Audia, J. E. *e-EROS encyclopedia of reagents for organic synthesis*, **2001**, 1-2.
- ³⁶ (a) Sachse, A.; Penkova, L.; Noël, G.; Dechert, S.; Varzatskii, O. A.; Fritsky, I. O.; Meyer, F. *Synthesis*, **2008**, *5*, 800-806. (b) Outirite, M.; Bentiss, F.; Buisine, E.; Capet, F.; Lagrenée, M. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, *47*, 1025-1030.
- ³⁷ Pietruszka, J.; Witt, A. *Synthesis*, **2006**, *24*, 4266-4268.
- ³⁸ Nicewicz, D.; Brétéché, G.; Johnson, J. *Org. Synth.* **2008**, *85*, 278-286.
- ³⁹ Qi, H.; Yang, Z.; Xu, J. *Synthesis* **2011**, *5*, 723-730.
- ⁴⁰ Dharanipragada, R.; VanHulle, K.; Bannister, A.; Bear, S.; Kennedy, L.; Hruby, V. J. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4733-4748.
- ⁴¹ Hassner A.; Stern, M.; Gottlieb, H. E. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2304-2306.
- ⁴² Conrow, R. E.; Dean, D. *Organic Process Research & Development*, **2008**, *12*, 6, 1285-1286.

- ⁴³ Hassner, A.; Stern, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 478-479.
- ⁴⁴ Review sur les dangers associés à la manipulation et l'utilisation de NaN₃ en synthèse : Archibald, T., doi : 10.1021/bk-2014-1181.ch003.
- ⁴⁵ Soumission prévue dans le journal Synthesis, article de type Practical Synthetic Procedures.
- ⁴⁶ Jas, G.; Kirschning, A. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5708-5723.
- ⁴⁷ Hock, K. J.; Koenigs, R. M. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 10571-10583.
- ⁴⁸ Deadman, B. J.; O'Mahony, R. M.; Lynch, D.; Crowley, D. C.; Collins, S. G.; Maguire, A. R. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3423-3431.
- ⁴⁹ O'Mahony, R. M.; Lynch, D.; Hayes, H. L. D.; Ni Thuama E.; Donnellan, P.; Jones, R. C.; Glennon, B.; Collins, S. G.; Maguire, A. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6533-6539.
- ⁵⁰ Martin, L. J.; Marzinzik, A. L.; Ley, S. V.; Baxendale, I. R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 320-323.
- ⁵¹ Boyle, R. E. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 11, 3880-3882.
- ⁵² Marsden, S. P.; Ducept, P. C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2005**, *1*, 1-6.
- ⁵³ Abid, I.; Gavelle, S.; Chany, A.-C., Legros, F.; Gosselin, P.; Abid, S.; Dujardin, G.; Gaulon-Nourry, C. *C. R. Chimie*, **2017**, *20*, 595-600.
- ⁵⁴ TES-diazoacétone **35** synthétisée par Frédéric Legros, technicien CNRS, IMMM, Le Mans Université.
- ⁵⁵ Bohdan Biletski, Master II, Le Mans Université, **2015**.
- ⁵⁶ Analyses DRX réalisées par les Dr. Annie Ribaud et Jérôme Lhoste, IMMM, Le Mans Université.
- ⁵⁷ (a) Ma, Y.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14818-14825. (b) Collum, D. B.; McNeil, A. J.; Ramirez, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3002-3017. (c) Polt, R.; Seebach, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2622-2632.

- ⁵⁸ (a) Uyehara, T.; Shida, N.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3139-3145. (b) Bunnage, M. E.; Chernega, A. N.; Davies, S. G.; Goodwin, C. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1994**, 2373-2384. (c) The chemistry of organolithium compounds, *Volume 2*, **2006**, Wiley, chapitre 8, Valnot, J.-V.; Maddaluno, J.; p. 549.
- ⁵⁹ (a) Regitz, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6*, 733-749. (b) Tedder, J. M.; Webster, B. *J. Chem. Soc.* **1960**, 4417-4420.
- ⁶⁰ Glidewell, C.; Lloyd, D.; Lumbard, K. W. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1987**, 501-508.
- ⁶¹ Bel Abed, H.; Mammoliti, O.; Bande, O.; Van Lommen, G.; Herdewijn, P. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6489-6491.
- ⁶² Reddy, R. E.; Kowalski, C. J. *Org. Synth.* **1993**, *71*, 146.
- ⁶³ Modélisation moléculaire et diagramme d'enthalpie libre réalisé par le Pr. Arnaud Martel, IMMM, Le Mans Université.
- ⁶⁴ Calculs réalisés au niveau B3LYP/6-31+G(d) par le Pr. Arnaud Martel, IMMM, Le Mans Université.
- ⁶⁵ Aldéhydes précurseurs des diazoaldols **3o** à **3q** synthétisés par Frédéric Legros, technicien CNRS, et Morgan Goulvent, étudiant en Licence Professionnelle de Chimie Fine, Le Mans Université, **2017**.
- ⁶⁶ Morales, S.; Guijarro, F. G.; García Ruano, J. L.; Cid, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1082-1089.
- ⁶⁷ Imen Abid Walha, thèse portant sur l' « Aldolisation des α -trialkylsilyl- α -diazoacétones induite par l'ion fluorure » soutenue le **17/01/2017**, Le Mans Université.
- ⁶⁸ Brown, H.C.; Bhat, K.S.; Randad, R. S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1570-1576.
- ⁶⁹ Harrison-Marchand, A.; Barozzino-Consiglio, G.; Maddaluno, J. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 622-639.
- ⁷⁰ Guyon, H.; Boussonnière, A.; Castanet, A.-S. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4949-4957.
- ⁷¹ Yu, K.; Lu, P.; Jackson, J. J.; Nguyen, T.-A. D.; Alvarado, J.; Stivala, C. E.; Ma, Y.; Mack, K. A.; Hayton, T. W.; Collum, D. B.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 527-533.
- ⁷² (a) Loebach, J. L.; Dawn M. Bennett, D. M.; Danheiser, R. L. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8380-8389. (b) Austin, W. F.; Zhang, Y.; Danheiser, R. L. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 915-925.

- ⁷³ (a) Marsden, S. P.; and Pang, W.-K. *Chem. Commun.* **1999**, 1199–1120. (b) Marsden, S. P.; Ducept, P. C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2005**, *1*, 1-6. (c) Marsden, S. P.; Steer, J. T.; Orlek, B. S. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 5503–5512.
- ⁷⁴ (a) Munschauer, B. R.; Maas, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 306-308. (b) Munschauer, B. R.; Maas, G. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1227-1234. (c) Manz, B.; Maas, G. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10053-10072. (d) Kerth, J.; Maas, G. *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 2633-2643. (e) Jikyo, T.; Schatz, J.; Maas, G. *J. Phys. Org. Chem.* **2003**, *16*, 504-512. (f) Kerth, J.; Jikyo, T.; Maas, G. *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 1894-1903.
- ⁷⁵ (a) Bolm, C.; Kasyan, A.; Drauz, K.; Günther, K.; Raabe, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2288-2290. (b) Bolm, C.; Saladin, S.; Claßen, A.; Kasyan, A.; Veri, E.; Raabe, G. *Synlett* **2005**, 461-464. (c) Marsden, S. P.; Pang, W.-K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6077-6080. (d) Müller, P.; Lacrampe, F.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1503-1510.
- ⁷⁶ (a) Kotkar, S. P.; Suryavanshi, G. S.; Sudalai, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1795-1798. (b) Curti, C.; Brindani, N.; Battistini, L.; Sartori, A.; Pelosi, G.; Mena, P.; Brighenti, F.; Zanardi, F.; Del Rio, D. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 4082-4092. (c) Grover, H. K.; Emmett, M. R.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4838-4841. (d) Liu, C.-X.; Wang, L.; Chen, J.-F.; Guo, Z.-Y.; Tu, X.; Deng, Z.-S.; Zou, K. *Magn. Reson. Chem.* **2015**, *53*, 317-322.
- ⁷⁷ (a) Hudrlik, P. F.; Peterson, D.; Chou, D. *Synth. Commun.* **1975**, 359-365. (b) Uematsu, T.; Matsuo, N.; Sanemitsu, Y. *Agr. Biol. Chem.* **1984**, *48*, 2477-2481.
- ⁷⁸ Grieco, P. A.; Wang, C.-L. J.; Burke, S. D. *J. C. S. Chem. Comm.* **1975**, 537-538.
- ⁷⁹ (a) Larson, G. L.; Fuentes, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2418-2419. (b) Larson, G. L.; Betancourt de Perez, R. M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5257-5260. (c) Merritt, A. T.; Pouwer, R. H.; Williams, D. J.; Williams, C. M.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4745-4747.
- ⁸⁰ Yamamoto, Y.; Maruyama, K.; Matsumoto, K. *Organometallics*, **1984**, *3*, 1583-1585.
- ⁸¹ Kim, Y.; Chang, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 218-222.
- ⁸² (a) Murthy, A. S.; Mahipal, B.; Chandrasekhar, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6959-6966. (b) Boyer, A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4771-4775. (c) Clark, J. S.; Yang, G.; Osnowski, A. P. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1464-1467. (d) Veerasamy, N.; Ghosh, A.; Li, J.; Watanabe, K.; Serrill, J. D.; Ishmael, J. E.; McPhail, K. L.; Carter, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 770-773.

- ⁸³ Mirsadeghi, S.; Rickborn, B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 986-992.
- ⁸⁴ Li, T.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 17439-17443.
- ⁸⁵ Travaux d'extension « diazo-side » sur la TIPS-diazoacétone **2** réalisés conjointement avec Imen Abid Walha lors de sa thèse. Les premiers essais avaient été réalisés au cours de mon stage de M1 en 2015 à Le Mans Université.
- ⁸⁶ Ciufolini, M. A.; Deaton, M. V.; Zhu, S.; Chen, M. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 16299-16312.
- ⁸⁷ (a) Pirrung, M. C.; Werner, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6060-6062. (b) Clark, J. S.; Labre, F.; Thomas, L. H. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 4823-4830. (c) Nambu, H.; Jinnouchi, H.; Fujiwara, T.; Yakura, T. *Synlett*, **2016**, *27*, 1106-1109.
- ⁸⁸ Prudent Practices for Disposal of Chemicals From Laboratories, **1991**, 87-88.
- ⁸⁹ Vedejs, E.; Engler, D. A.; Telschow, J. E. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 188-196.
- ⁹⁰ Lucette Duhamel, L.; Plaquevent, J.-C. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *448*, 1-3.
- ⁹¹ Love, B. E.; Jones, E. G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3755-3756.
- ⁹² Burchat, A. F.; Chong, J. M.; Nielsen, N. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *542*, 281-283.
- ⁹³ Prepared by F. Legros and M. Goulvent, according to: *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2988-2992.
- ⁹⁴ Prepared by I. Abid according to: Morales, S.; Guijarro, F. G.; García Ruano, J. L.; Cid, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1082-1089.
- ⁹⁵ Ye, L.; Cui, L.; Zhang, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3258-3259.
- ⁹⁶ Dohi, T.; Takenaga, N.; Goto, A.; Maruyama, A.; Kita, Y. *Org. Lett.*, **2007**, *9* (16), 3129-3132.
- ⁹⁷ Ciufolini, M. A.; Deaton, M. V.; Zhu, S.; Chen, M. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 16299-16312.

Titre : TIPS-Diazoacétone : nouveau synthon pour l'élaboration de chaînes diazocarbonylées C-silylées – Application à la synthèse d'oxacycles silylés à 5 chaînons.

Mots clés : TIPS-diazoacétone, diazoacétone, synthèse « one-pot », flux continu, aldolisation, diazoaldol, hétérocycles C-silylés.

Résumé : Les composés α -diazocarbonylés sont des intermédiaires de synthèse importants en chimie organique. La décomposition de la fonction diazo promet un large panel de réactions, notamment des insertions X-H, migrations ou réarrangements. Comparativement, il existe peu de voies de synthèse pour accéder à ces composés α -diazocarbonylés hautement valorisables. Dans ce contexte, nous avons étudié le potentiel synthétique de l' α -triisopropylsilyl- α -diazoacétone (TIPS-diazoacétone) comme synthon diazoté à 3 atomes de carbone pour élaborer des chaînes diazocarbonylées silylées inédites par réaction d'aldolisation dite « methyl-side ». Plus qu'un simple groupement protecteur de la position diazotée, ce groupement triisopropylsilyle constitue un élément de structure permettant d'accéder, *via* décomposition du diazo, à des molécules silylées originales.

La première partie de ces travaux a concerné la mise au point d'une méthode de synthèse de la diazoacétone, précurseur direct de la TIPS-diazoacétone, permettant d'éviter la manipulation d'azotures organiques à caractère explosif. Une synthèse en trois étapes « one-pot » a ainsi été développée avec formation *in-situ* de l'azoture intermédiaire.

La transposition de cette méthode en flux continu a parallèlement été étudiée.

L'étude de l'aldolisation « methyl-side » de la TIPS-diazoacétone a ensuite constitué le cœur de ce projet. Les différents paramètres étudiés (nature et quantité de base, température, ajout d'une espèce activant l'électrophile) ont permis de proposer des conditions réactionnelles pour former les diazoaldols C-silylés originaux attendus avec de bons rendements et de façon reproductible, en utilisant une base lithiée. Une hypothèse mécanistique a été émise pour rationaliser les résultats expérimentaux de cette réaction d'aldolisation, étayée par des calculs de modélisation moléculaire.

La transformation des nouveaux motifs diazoaldols C-silylés obtenus en composés silylés originaux par décomposition du groupement diazo a été amorcée dans la troisième partie de ce projet. Des réactions d'insertion O-H intramoléculaire et de réarrangement de Wolff ont pu être menées, sous catalyse acide, pour conduire, avec des rendements modestes, à divers hétérocycles oxygénés, C- ou O-silylés originaux.

Title: TIPS-diazoacetone: new building-block for the elaboration of C-silylated diazocarbonyl chains – Application to the synthesis of silylated five-membered O-heterocycles.

Keywords: TIPS-diazoacetone, diazoacetone, one-pot synthesis, flow process, aldolisation, diazoaldol, C-silylated heterocycles.

Abstract: α -diazocarbonyl compounds are important synthetic intermediates in organic chemistry. Decomposition of the diazo functionality promotes a wide range of synthetic transformations among which X-H insertions, migrations or rearrangements. By comparison, few synthetic pathways are available to access these highly valuable α -diazocarbonyl scaffolds. In this context, our objective was to study the synthetic potential of α -trialkylsilyl- α -diazoacetone (TIPS-diazoacetone) as a three-carbon building-block to elaborate a range of original functionalized C-silyl diazocarbonylated compounds, through “methyl-side” aldol addition. More than a protective group for the diazo carbon, the triisopropylsilyl moiety is a structural element allowing the access to original silylated molecules *via* diazo decomposition.

The first part of this work was devoted to the development of a safe method to access diazoacetone, the direct precursor of TIPS-diazoacetone, without handling potentially explosive organic azides. A convenient one-pot, three-step procedure was

implemented, involving *in-situ* formation of the intermediate organic azide. Transposition of the method to continuous flow process was also studied.

The “methyl-side” aldol addition of TIPS-diazoacetone was then explored. Several parameters were investigated (nature and amount of base, temperature, addition of an activating agent to the electrophile), providing conditions which allowed the synthesis of the expected original C-silylated aldols in good yields and in a reproducible way. Mechanistic rational was proposed to account for the experimental results observed, supported by molecular modelling.

Transformation of our C-silylated diazoaldols into original silylated compounds, through diazo decomposition, was initiated in the third part of the project. Intramolecular O-H insertion and Wolff rearrangement could be achieved under acid catalysis to provide original C- or O-silylated five-membered O-heterocycles.