



HAL
open science

Synthèse énantiosélective d'1,2 et 1,3-diamines et Développement de réactions multicomposants dans des conditions oxydantes

Fleur Drouet

► **To cite this version:**

Fleur Drouet. Synthèse énantiosélective d'1,2 et 1,3-diamines et Développement de réactions multicomposants dans des conditions oxydantes. Autre. Université Paris Sud - Paris XI, 2011. Français. NNT : 2011PA112344 . tel-00823407

HAL Id: tel-00823407

<https://theses.hal.science/tel-00823407v1>

Submitted on 17 May 2013

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

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



THÈSE

présentée pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR EN SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ PARIS-SUD XI

spécialité chimie organique

par

Fleur DROUET

**SYNTHÈSE ENANTIOSELECTIVE D'1,2 et 1,3-DIAMINES
et
DEVELOPPEMENT DE REACTIONS MULTICOMPOSANTS
DANS DES CONDITIONS OXYDANTES**

Soutenue le 16 décembre 2011 devant la commission d'examen :

M. le Professeur
Mme le Docteur
M. le Professeur
M. le Docteur
Mlle le Docteur
M. le Professeur

Jean-Marie BEAU
Laurence GRIMAUD
Jacques ROUDEN
Frédéric LE STRAT
Géraldine MASSON
Jieping ZHU

Président
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur
Examineur

Sommaire

ABREVIATIONS	7
INTRODUCTION GENERALE	11
PARTIE 1 : REACTION D’UGI A PARTIR D’ALCOOLS	15
CHAPITRE 1 : LES REACTIONS MULTICOMPOSANTS (MCR) ET LES REACTIONS TANDEM EN CONDITIONS OXYDANTES (TOP)	17
I. Introduction.....	17
II. Les réactions tandem, définition.....	18
II.1. D’après Ho	18
II.2. D’après Tietze	18
II.3. D’après Denmark.....	18
II.4. D’après Nicolaou	20
II.5. Dans ce manuscrit	20
III. Les réactions multicomposants.....	21
III.1. Définition.....	21
III.2. Historique	22
IV. Les réactions tandem en conditions oxydantes à partir d’alcools primaires.....	26
IV.1. Avantages des TOP à partir d’alcools primaires	26
IV.2. Les processus tandem oxydation/oléfination	27
IV.2.1. Oxydation stœchiométrique par les métaux.....	27
IV.2.2. Oxydation catalytique par les métaux.....	31
IV.2.3. Les systèmes à base d’oxydants non métalliques	33
IV.3. Les processus tandem oxydation/MCR	36
IV.3.1. Processus tandem oxydation/Biginelli	36
IV.3.2. Processus tandem oxydation/Passerini.....	37
V. Conclusion et objectif.....	39
CHAPITRE 2 : LA REACTION D’UGI A PARTIR D’ALCOOLS PRIMAIRES	41
I. Présentation de la réaction d’Ugi.....	41
II. Les variantes de la réaction d’Ugi.....	43
II.1. Modifications du composé acide.....	43
II.2. Modifications du composé amine	45
II.3. Modifications de l’isonitrile.....	46
II.3.1. TosMIC.....	46
II.3.2. Isocyanoacétamides et Isocyanoacétates	47
II.4. Autres variantes	48
II.4.1. Formation de l’isonitrile in situ	48
II.4.2. Réaction d’Ugi dans des conditions oxydantes	49
III. Choix de l’oxydant	51
III.1. Historique et intérêts de l’utilisation de l’IBX	51
III.2. La structure de l’IBX et ses conséquences.....	53

III.3.	L'IBX dans les processus tandems	55
III.4.	Préparation de l'IBX.....	56
IV.	Mise au point et discussion.....	57
IV.1.	Etudes préliminaires à la mise au point	57
IV.2.	Mise au point des conditions réactionnelles.....	57
V.	Version catalytique.....	64
V.1.	Oxydation catalytique d'alcools primaires par l'iode hypervalent (V)	64
V.2.	Mise au point.....	66
V.2.1.	Etude de l'oxydation.....	66
V.2.2.	Optimisation du processus tandem oxydation catalytique/Ugi-4CR	67
V.2.3.	Etendue et limites de la méthode	68
VI.	Conclusion et perspectives.....	70
PARTIE 2 : SYNTHÈSE ENANTIOSELECTIVE D'1,2 ET 1,3-DIAMINES		71
CHAPITRE 1 : LES ENAMIDES EN ORGANOCATALYSE		73
I.	Synthèse asymétrique et organocatalyse	73
II.	Les acides phosphoriques dérivés du BINOL.....	75
II.1.	Structure et caractéristiques.....	76
II.2.	Préparations	78
II.2.1.	Substitution en position 3,3' des dérivés du BINOL non hydrogénés	78
II.2.2.	Substitution en position 3,3' des dérivés du H ₈ -BINOL	79
III.	Les énamides et èncarbamates.....	81
IV.	Réactions asymétriques catalysées par des acides phosphoriques chiraux impliquant des énamides	82
IV.1.	Addition nucléophile d'« énamides ».....	82
IV.2.	Hydrogénation d'énamides	85
IV.3.	Autres réactions	87
V.	Conclusion	89
CHAPITRE 2 : MCR ASYMETRIQUE, UNE NOUVELLE VOIE D'ACCES AUX 1,3-DIAMINES		91
I.	Introduction.....	91
II.	Synthèse asymétrique d'1,3-diamines	93
II.1.	Addition de Michael : accès aux 1,3-diamines via des composés 1,3-dinitro	93
II.2.	Réaction de Mannich : accès aux 1,3-diamines via des β-amino imines	96
II.3.	Autres méthodes	98
III.	Développement d'une réaction de Mannich 4-composants catalysée par un acide phosphorique chiral	99
III.1.	Réaction de Povarov.....	100
III.2.	Mise au point et champs d'application de la réaction de Mannich 4-composants	101
III.2.1.	Synthèse séquentielle d'1,3-diamines en 2 étapes : Optimisation	101
III.2.2.	Détermination de la configuration du centre stéréogénique créé	103
III.2.3.	Mise au point de la version one-pot.....	103
III.2.4.	Généralisation et discussion.....	104
III.3.	Déprotection du groupement p-nitrophényle	108
III.4.	Mécanisme et sélectivité.....	108
IV.	Conclusion	110

CHAPITRE 3 : α-AMINATION ASYMETRIQUE D'ENAMIDES	111
I. Introduction.....	111
II. α -hydrazination asymétrique d'énamines et d'énamides	113
II.1. α -hydrazination asymétrique d'énamines (catalyse par la proline)	113
II.2. α -hydrazination asymétrique d'« énamides »	115
III. Etude de l' α -hydrazination asymétrique catalysée par les acides phosphoriques et leurs dérivés	117
III.1. Optimisation	117
III.2. Synthèse d'énamides.....	123
III.3. Etendue et limites de la méthode	125
III.4. Mécanisme et nature du catalyseur (Etude réalisée par le Dr Claudia Lalli).....	127
IV. Conclusion	130
PARTIE 3 : REACTIONS DOMINO IMPLIQUANT DES ENAMIDES EN CONDITIONS OXYDANTES.....	131
CHAPITRE 1 : FORMATION DE RADICAUX CATIONIQUES PAR OXYDATION D'ENAMINES.....	133
I. Introduction.....	133
II. Découverte de la « transformation »	136
III. MacMillan et l'activation SOMO	138
IV. Oxyamination radicalaire d'énamines.....	141
V. Conclusion et Objectif	143
CHAPITRE 2 : NOUVELLES MCR A PARTIR D'ENAMIDES DANS DES CONDITIONS OXYDANTES	145
I. Introduction.....	145
II. Mise au point.....	146
II.1. Choix de l'oxydant	146
II.2. Optimisation des conditions.....	147
III. Synthèse d'èncarbamates et énamides	149
III.1. Synthèse d'èncarbamates à partir des acides α,β -insaturés	149
III.2. Synthèse d'èncarbamates cycliques.....	149
III.3. Synthèse d'èncarbamates à partir d'un alcène terminal	150
III.4. Synthèse d'énamides et d'èncarbamates à partir de composés halogénés	151
IV. Etendue et limites de la méthode	151
V. Etude du Mécanisme de l' α -oxyamination	153
VI. Développement d'un processus de double oxydation à partir d'énamides	160
VI.1. Mise au point.....	160
VI.2. Etendue et limites de la méthode	161
VII. Conclusion et perspectives.....	163
CONCLUSION GENERALE.....	165
PARTIE EXPERIMENTALE.....	171
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	295

Abréviations

✓ Unités

Å	Ångstrom
°C	degré Celsius
cm	centimètre
g, mg	gramme, milligramme
h	heure
Hz, MHz	hertz, mégahertz
M	mol.L ⁻¹
min	minute
mL, µL	millilitre, microlitre
mol, mmol	mole, millimole
ppm	partie par million

✓ Réactifs

APTS/ <i>p</i> TSA	acide <i>p</i> -toluènesulfonique
BINOL	1,1'-bi-2-naphtol
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butyllithium
CataCXium	<i>n</i> -butyl-di-1-adalantyl-phosphine
CAN	Cerium Ammonium Nitrate
DBAB	di- <i>tert</i> -butylazodicarboxylate
DEAD	diéthylazodicarboxylate
DIAD	diisopropylazodicarboxylate
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMP	périodinane de Dess-Martin
DPPA	diphénylphosphoryl azide
IBA	acide <i>o</i> -iodosobenzoïque
IBS	acide <i>o</i> -iodoxybenzenesulfonique
IBX	acide <i>o</i> -iodoxybenzoïque
KHMDS	(di-triméthylsilyl)amidure de potassium
K-selectride	tri- <i>sec</i> -butyl(hydrido)borate de potassium
NaHMDS	(di-triméthylsilyl)amidure de sodium

NMI	<i>N</i> -méthylimidazole
NMO	<i>N</i> -méthylmorpholine
PCC	chlorochromate de pyridinium
Phen	phénantroline
Py	pyridine
Red-Al®	hydrure de bis(2-méthoxyéthoxy)aluminium et de sodium
<i>S</i> -Phos	2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxybiphényle
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBAI	iodure de tétrabutylammonium
TEA	triéthylamine
TEMPO	(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl
TFA	acide trifluoroacétique
TFAA	anhydride trifluoroacétique
TosMIC	tosylméthylisonitrile
TPAP	perruthénate de tétrapropylammonium
TPPP	monoperoxy sulfate de tétraphénylphosphonium

✓ Solvants

DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
THF	tétrahydrofuranne
MTBE	méthyl <i>tert</i> -butyl éther

✓ Groupements chimiques

Ac	acétyle
Ar	aromatique
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butyloxy-carbonyle
Bu	butyle
Bz	benzoyle
Cbz	carbobenzyloxy-carbonyle
Et	éthyle
Me	méthyle

MOM	méthoxyméthyle
Ph	phényle
PMB	<i>p</i> -méthoxybenzyle
PMP	<i>p</i> -méthoxyphényle
Pr	propyle
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenyl silyle
Tf	triflate
TMS	triméthylsilyle
Ts	tosyle

✓ Autres abréviations

$[\alpha]_D^T$	pouvoir rotatoire mesuré avec la raie D du sodium (λ : 589 nm)
aq.	aqueux
atm	atmosphère
br	broad (large)
cat.	catalytique
Cq	carbone quaternaire
d	doublet
δ	déplacement chimique
Δ	chauffage
E	électrophile
ee	excès énantiomérique
eq.	équivalent
DFT	Density Functional Theory
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HPLC	chromatographie liquide haute performance
HRMS	spectrométrie de masse haute résolution
IR	Infra-Rouge
<i>J</i>	constante de couplage
m	multiplet
MALDI	Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation
MCR	réaction multicomposants
Mp	point de fusion
MS	spectrométrie de masse
MS	tamis moléculaire
NMR	résonance magnétique nucléaire
Nu	nucléophile

[O]	oxydation
One pot	réaction en un seul pot
ν	longueur d'onde infrarouge
q	quadruplet
r.d.	rapport diastéréomérique
Rdt	rendement
R_f	rapport frontal
r.t.	room temperature (température ambiante)
s	singulet
sat.	Saturé
SET	Single Electron Transfert
SFC	Chromatographie en phase supercritique
SOMO	Singly Occupied Molecular Orbital
t	triplet
t.a.	température ambiante
T (°C)	température en degré Celsius
TLC	Thin Layer Chromatography (chromatographie sur couche mince)
TM	tamis moléculaire
TOF	Time of Flight mass spectrometry
U-4CR	réaction d'Ugi à quatre composants

Introduction générale

La chimie organique connaît depuis plus d'un siècle un essor grandissant en particulier grâce à la synthèse de nouvelles molécules. Elle fait aujourd'hui partie intégrante de notre quotidien où elle a trouvé place dans l'alimentation, les matériaux ainsi que les domaines de la santé et des cosmétiques. Cependant, en raison des catastrophes écologiques et humaines auxquelles elle est liée, cette science a recueilli une image négative auprès de la société actuelle. C'est dans ce contexte que depuis quelques années l'industrie chimique s'efforce d'être plus soucieuse de l'environnement et de prévenir la pollution tout en restant compétitive. Ainsi s'est développé le concept de chimie verte. Basée sur 12 principes, la chimie verte est aujourd'hui une préoccupation majeure pour tout chimiste. Certains de ces principes présentent un intérêt plus particulier pour les chimistes organiciens. On peut par exemple citer l'économie d'atomes et d'étapes ou encore l'utilisation de catalyseurs (Figure 1).

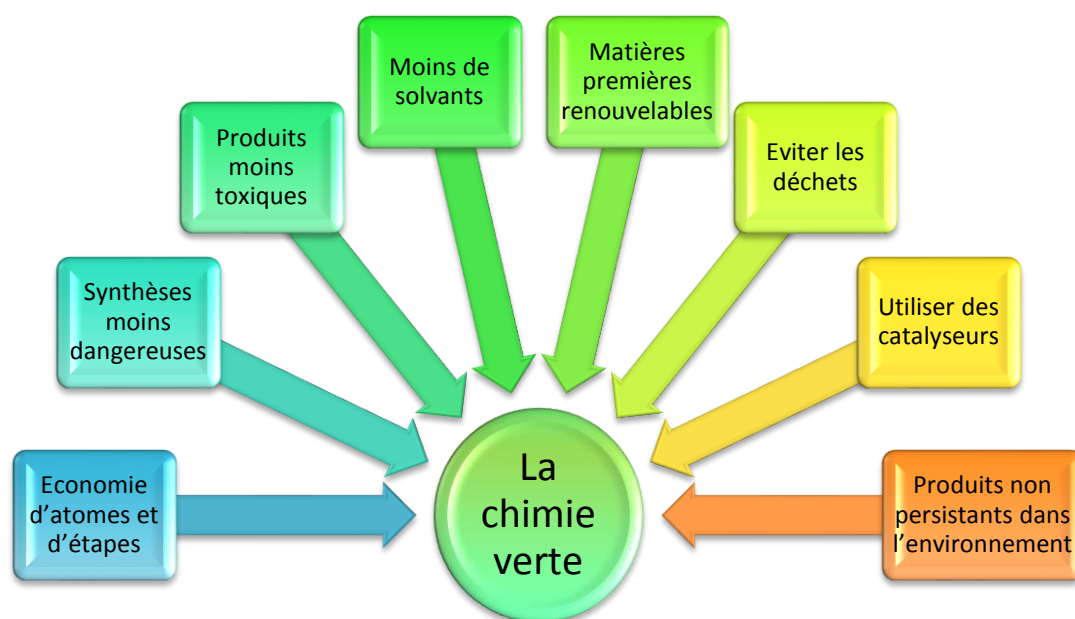


Figure 1 : Principes de la Chimie Verte applicables par les chimistes organiciens

De nombreuses thématiques ont alors été proposées afin de regrouper les nouveaux outils permettant de respecter ces principes. Ainsi, la synthèse asymétrique, l'organocatalyse ou encore les réactions multicomposants ont fait leur apparition.

C'est dans le but de développer de nouvelles méthodes de synthèse en s'adaptant aux principes de chimie verte que s'inclut ce projet de thèse. En effet, depuis plusieurs années, un des objectifs du laboratoire est de développer une chimie plus en accord avec les principes de chimie verte tout en restant efficace. De nombreuses réactions multicomposants ont alors été mises au point, permettant de synthétiser des produits hautement fonctionnalisés avec une grande économie d'atomes et d'étapes. L'organocatalyse asymétrique est également une thématique importante du groupe. Elle permet quant à elle de développer des processus énantiosélectifs évitant ainsi les étapes supplémentaires et les déchets occasionnés par la séparation de deux énantiomères, tout en utilisant des produits non toxiques.

Cette thèse se divise en trois parties, chacune orientée vers le respect d'un ou plusieurs de ces principes.

La première partie portera sur l'étude d'une réaction d'Ugi à partir d'alcools selon un procédé tandem d'oxydation/réaction multicomposant afin de réaliser à la fois une économie d'étapes et de limiter les déchets et l'utilisation de solvants.

La seconde partie sera consacrée à la synthèse énantiosélective d'1,2 et 1,3-diamines catalysée par des dérivés d'acides phosphoriques, des réactions éco-compatibles alliant catalyse, économie d'atomes et utilisation de réactifs respectueux de l'environnement.

Pour finir, la troisième partie fera l'objet de nouvelles réactions multicomposants dans des conditions oxydantes, une illustration saisissante du principe d'économie d'atomes et d'étapes.

Partie 1 :
Réaction d'Ugi à partir d'alcools

Chapitre 1 : Les réactions multicomposants (MCR) et les réactions tandem en conditions oxydantes (TOP)

I. INTRODUCTION

A une époque où la course à la découverte de nouveaux candidats médicaments impose l'utilisation de procédés de synthèse simples, efficaces et respectueux de l'environnement, le regain d'intérêt pour les réactions multicomposants (MCR) est en perpétuelle croissance depuis ces dix dernières années (Figure 2).¹ Ces réactions permettent l'assemblage en une seule opération d'au moins trois composés qui vont constituer la structure du produit final. En opposition avec les voies de synthèse traditionnelles impliquant la formation étape par étape de chaque liaison pour mener à la molécule cible, les MCR permettent d'accéder *one-pot* à une grande diversité et complexité structurale par un enchaînement de réactions qui ne nécessitent pas l'isolement des intermédiaires. Ces atouts font des MCR un outil de choix pour la chimie combinatoire ce qui explique l'intérêt qu'elles suscitent actuellement bien que le concept ait été découvert il y a bien plus d'un siècle.

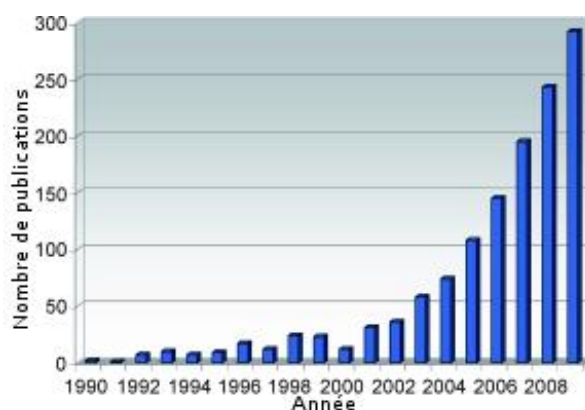


Figure 2 : Nombre de publications traitant des MCR

Les MCR sont considérées comme une sous-classe des réactions appelées réactions « tandem ». Dans la littérature, les termes tandem, domino, cascade etc. sont souvent employés avec des significations différentes suivant les auteurs. Dans ce premier chapitre, nous commencerons donc par exposer les différents sens donnés à ces termes et définirons ceux employés tout au long du manuscrit. Nous nous intéresserons ensuite aux réactions multicomposants, une classe particulière de réactions tandem, et pour finir nous étudierons les réactions tandem réalisées en conditions oxydantes.

¹ (a) Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reaction*; Wiley-VCH: Weinheim, **2005** (b) Domling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17. (c) Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orzu, R. V. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234.

II. LES RÉACTIONS TANDEM, DÉFINITION

La principale caractéristique des réactions tandem est la formation de plusieurs liaisons dans un enchaînement de réactions sans nécessité d'isoler les intermédiaires. Cependant, des définitions distinctes de ce que vont englober les processus tandem ont été proposées, avec quelques désaccords entre certains auteurs. Par souci de clarté, après une présentation des différents termes employés dans la littérature, nous établirons à quelles définitions correspondent les réactions tandem rapportées dans ce manuscrit.

II.1. D'après Ho

En 1992, alors que le terme de réaction tandem est déjà utilisé avec diverses définitions, Ho propose de définir ce type de réaction de la façon suivante : selon lui, il s'agit de la « combinaison de deux réactions ou plus qui ont lieu dans un ordre spécifique, et dans le cas où elles impliquent l'addition séquentielle de réactifs, ceux introduits au cours du processus doivent être intégrés dans le produit final ».² Ainsi, d'après Ho dès lors qu'un réactif de type catalyseur, réducteur, oxydant etc., est additionné au cours de la réaction, on ne peut plus parler d'une réaction tandem.

II.2. D'après Tietze

Pour Tietze le terme tandem signifie que deux transformations doivent avoir lieu en même temps, et non l'une après l'autre. Il préfère donc employer le terme de réaction domino en lui donnant une définition très restreinte : selon lui, « une réaction domino est une séquence impliquant au moins deux transformations chimiques avec création de liaisons, lesquelles ont lieu dans les mêmes conditions opératoires, sans ajout de réactifs ou de catalyseurs, et dans lesquelles chaque réaction est une conséquence des fonctions chimiques créées lors de la réaction précédente ».³

Comme Ho, Tietze donne une définition très restreinte puisque même une réaction au cours de laquelle les conditions sont modifiées par simple chauffage ne rentre plus dans sa définition.

II.3. D'après Denmark

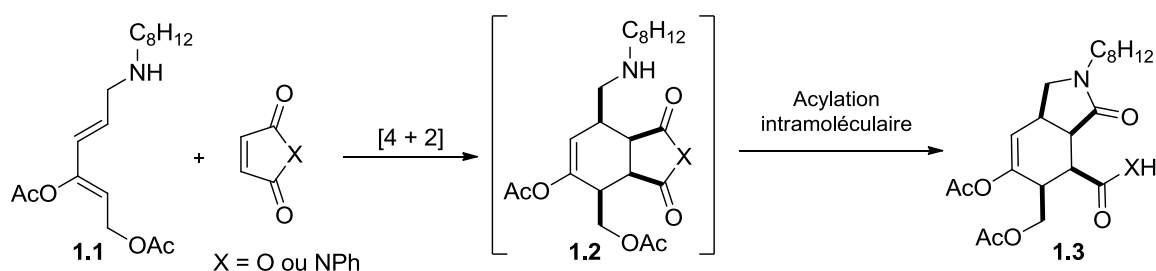
Denmark, quant à lui, propose une définition plus vaste des réactions tandem en considérant toutes les réactions se produisant les unes après les autres au cours d'un processus.⁴ Cependant, il introduit différentes nuances pour préciser la nature de l'enchaînement des réactions. Ainsi, il parlera de réactions tandem en cascade (ou domino), consécutives ou encore séquentielles (*Schéma 1*). Bien que Denmark se limite aux réactions de type cycloadditions, sa classification s'est par la suite étendue à d'autres types de réactions.

² Ho, T.-L. *Tandem Organic Reactions*; Wiley, 1992.

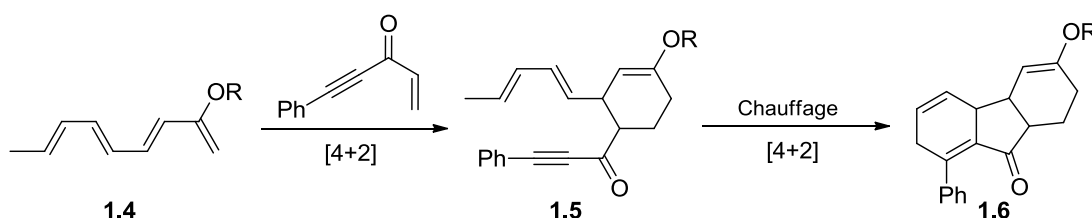
³ (a) Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, 32, 131. (b) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115. (c) Tietze, L. F.; Brasche, G.; Gericke, K. *Domino Reactions in Organic Synthesis*; Wiley, 2006.

⁴ Denmark, S. E.; Thorarensen, A. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 137.

a) Réaction tandem en cascade



b) Réaction tandem consécutive



c) Réaction tandem séquentielle

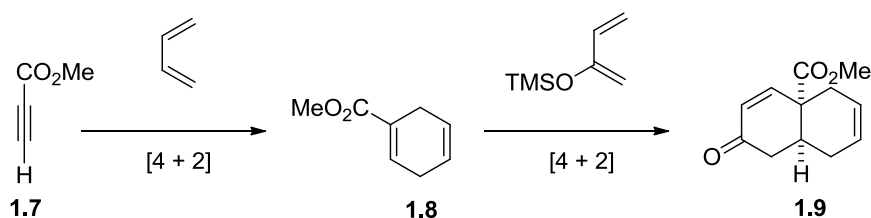


Schéma 1 : Classification des réactions tandem selon Denmark

- Les réactions tandem en cascade (ou domino) :

Dans ce cas, chaque étape réactionnelle provoque un changement structural requis pour l'étape suivante. La réaction globale s'effectue sans modification des conditions réactionnelles ou addition d'un autre réactif. Les intermédiaires dans les réactions en cascade ne peuvent être isolés puisqu'ils sont rapidement convertis dans les conditions réactionnelles. Ainsi, dans l'exemple proposé Schéma 1-a, l'intermédiaire **1.2** ne peut être isolé et subit directement l'acylation intramoléculaire.⁵ Cette définition des réactions domino est en accord avec celle proposée par Tietze.

- Les réactions tandem consécutives :

Les réactions tandem consécutives se différencient des réactions en cascade par le fait que l'intermédiaire est une entité isolable. Le composé intermédiaire possède la fonctionnalité requise pour subir la seconde étape réactionnelle, mais une modification des conditions sous forme

⁵ Franz, A.; Eschler, P. Y.; Tharin, M.; StoeckliEvans, H.; Neier, R. *Synthesis* **1996**, 1239.

d'énergie (lumière ou chauffage) est nécessaire. Dans la réaction tandem consécutive décrite *Schéma 1-b*, le composé intermédiaire **1.5** peut être isolé, toutefois le chauffage additionnel du milieu réactionnel induit la seconde cyclisation de type Diels-Alder.⁶

- Les réactions tandem séquentielles :

Les réactions tandem séquentielles requièrent l'addition d'un ou plusieurs composants supplémentaires (catalyseurs, réactifs...) après la première transformation. Afin que la séquence puisse être qualifiée de tandem, la première réaction doit créer une fonctionnalité nécessaire à son implication lors de la seconde transformation. Dans ce cas, l'intermédiaire pourrait être isolé. Une illustration claire de ce type de séquence est décrite dans la synthèse de la Vernoménine de Danishefsky lors de la formation du bicyclic **1.9** (*Schéma 1-c*).⁷

II.4. D'après Nicolaou

Lors de la publication de ses revues sur les processus tandem en synthèse de produits naturels, Nicolaou préférera utiliser le terme cascade pour englober tous les autres termes utilisés (domino, tandem, séquentielle).⁸ Bien qu'extrêmement simple, cette définition ne permet pas de savoir rapidement quel type d'enchaînement a lieu au cours de la réaction.

II.5. Dans ce manuscrit

Dans ce manuscrit, nous utiliserons la classification proposée par Denmark, en considérant toute réaction impliquant un minimum de deux réactions successives réalisées *one-pot* comme des réactions tandem. Elles seront séparées en trois catégories :

- Les réactions n'impliquant absolument aucun changement tout au long du processus seront nommées réactions tandem en cascade ou réactions domino, en accord avec Tietze et Denmark.
- Les réactions nécessitant un changement de conditions sous forme d'énergie seront nommées réactions tandem consécutives
- Celles qui nécessitent l'addition de réactifs quels qu'ils soient au cours du processus seront nommées réactions tandem séquentielles.

⁶ Kraus, G.A.; Taschner, M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1974-1977.

⁷ Danishefsky, S.; Schuda, P. F.; Kitahara, T.; Etheredge, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6066.

⁸ (a) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134. (b) Nicolaou, K. C.; Chen, J. S. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2993.

III. LES RÉACTIONS MULTICOMPOSANTS

III.1. Définition

Les réactions multicomposants sont des procédés au cours desquels un minimum de trois substrats sont combinés en une seule opération pour former un produit contenant une majorité des atomes de départ.¹ Les autres réactifs tels que les catalyseurs, les réactifs d'oxydation, de réduction etc. ne sont pas considérés comme composants. Les MCR sont donc bien des réactions domino puisqu'elles impliquent plusieurs transformations, chacune étant la conséquence des fonctionnalités produites lors de la transformation précédente.

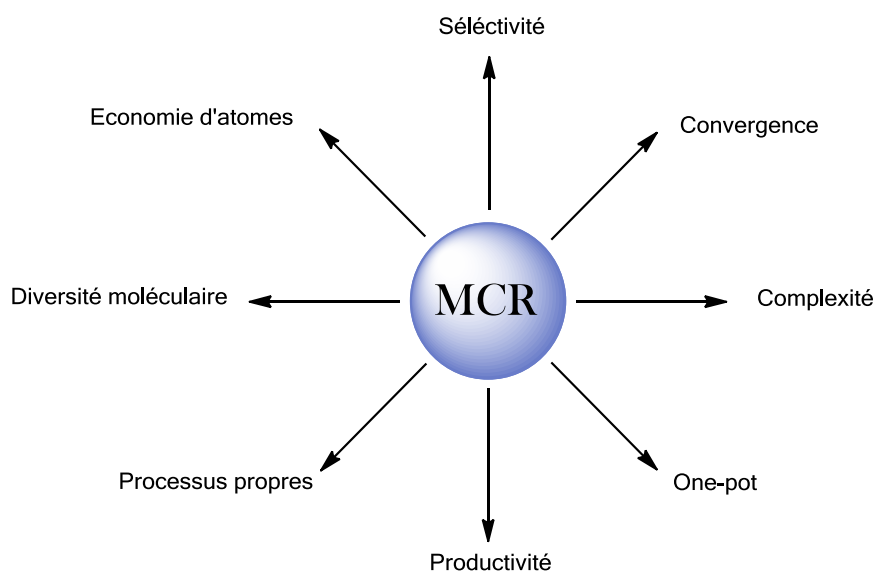


Figure 3 : Avantages des MCR

Présentant de nombreux avantages, ces réactions s'approchent du concept tant recherché de « Synthèse Idéale » (Figure 3) :⁹

- Elles sont **chimio-** et **régiosélectives** puisqu'elles mettent en jeu au minimum trois groupements fonctionnels qui vont réagir les uns avec les autres dans un ordre bien déterminé et de façon sélective.
- **Convergentes et économiques en atomes**,¹⁰ un maximum des atomes portés par les produits de départ sont présents sur la molécule cible. Ceci s'explique par le fait que les MCR impliquent des réactions d'additions plutôt que de substitutions. Ainsi, les nouvelles fonctions créées sont souvent réactives, ce qui peut déclencher une seconde réaction alors qu'une substitution aurait « consommé » le groupement fonctionnel.

⁹ (a) Wender, P. A. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1. (b) Wender, P. A.; Handy, S. T.; Wright, D. L. *Chem. Ind.* **1997**, 765. (b) Domling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3169.

¹⁰ Trost, B. M. *Science* **1991**, 254, 1471.

- Le nombre d'étapes pour synthétiser un produit étant réduit par rapport aux voies de synthèse linéaires, les MCR permettent une réduction des déchets, des traitements etc. ce qui les rend plus **économiques** en temps, en coût et plus **écologiques**.
- Enfin, les MCR offrent une très **grande diversité et complexité moléculaire** par des procédés simples à mettre en œuvre puisque chacun des réactifs peut être modifié. De larges bibliothèques peuvent ainsi être créées pour des études de relations structure/activité dans le cadre de produits biologiquement actifs.¹¹

III.2. Historique

Bien que le terme ne soit apparu que dans les années 1960, c'est dès 1850 qu'a été développée la synthèse d' α -aminoacides de Strecker,¹² considérée comme la première réaction multicomposant. Elle consiste en la condensation d'un aldéhyde et de chlorure d'ammonium en présence de cyanure de potassium pour former un α -aminonitrile **1.10**, qui est ensuite hydrolysé en acide α -aminé correspondant **1.11** (

Schéma 3).

Strecker est l'inventeur reconnu de cette réaction, toutefois, douze ans plus tôt, lors de la réaction de l'huile d'amande amère avec l'ammoniaque, Laurent et Gerhardt auraient observé l'intermédiaire de cette synthèse multi-composants (*Schéma 2*).¹³

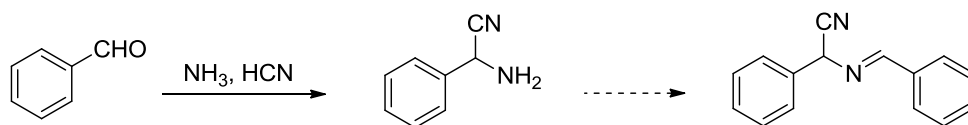


Schéma 2 : Observation de Laurent et Gerhardt

La synthèse des 1,4-dihydropyridines **1.12**, découverte par Hantzsch en 1881, est la première synthèse multicomposant d'hétérocycles. Ces dihydropyridines **1.12** sont obtenues par condensation d'un aldéhyde avec deux molécules d' α -cétosters en présence d'ammoniaque.¹⁴ En 1890, le même auteur rapporte une MCR tout aussi importante permettant l'accès aux pyrroles **1.13**.¹⁵

¹¹ (a) Zhang, J. D.; Rivers, G.; Zhu, Y. Y.; Jacobsen, A.; Peyers, J.; Grundstrom, G.; Burch, P.; Hussein, S.; Marolewski, A.; Herlihy, W.; Rusche, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 825. (b) Akritopoulou-Zanze, I. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, 12, 324.

¹² Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75.

¹³ Laurent, A.; Gerhardt, C. F. *Ann. Chimie Phys.* **1838**, 66, 181.

¹⁴ (a) Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, 14, 1637. (b) Hantzsch, A. *Ann. Chem.* **1882**, 215, 1.

¹⁵ Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1474.

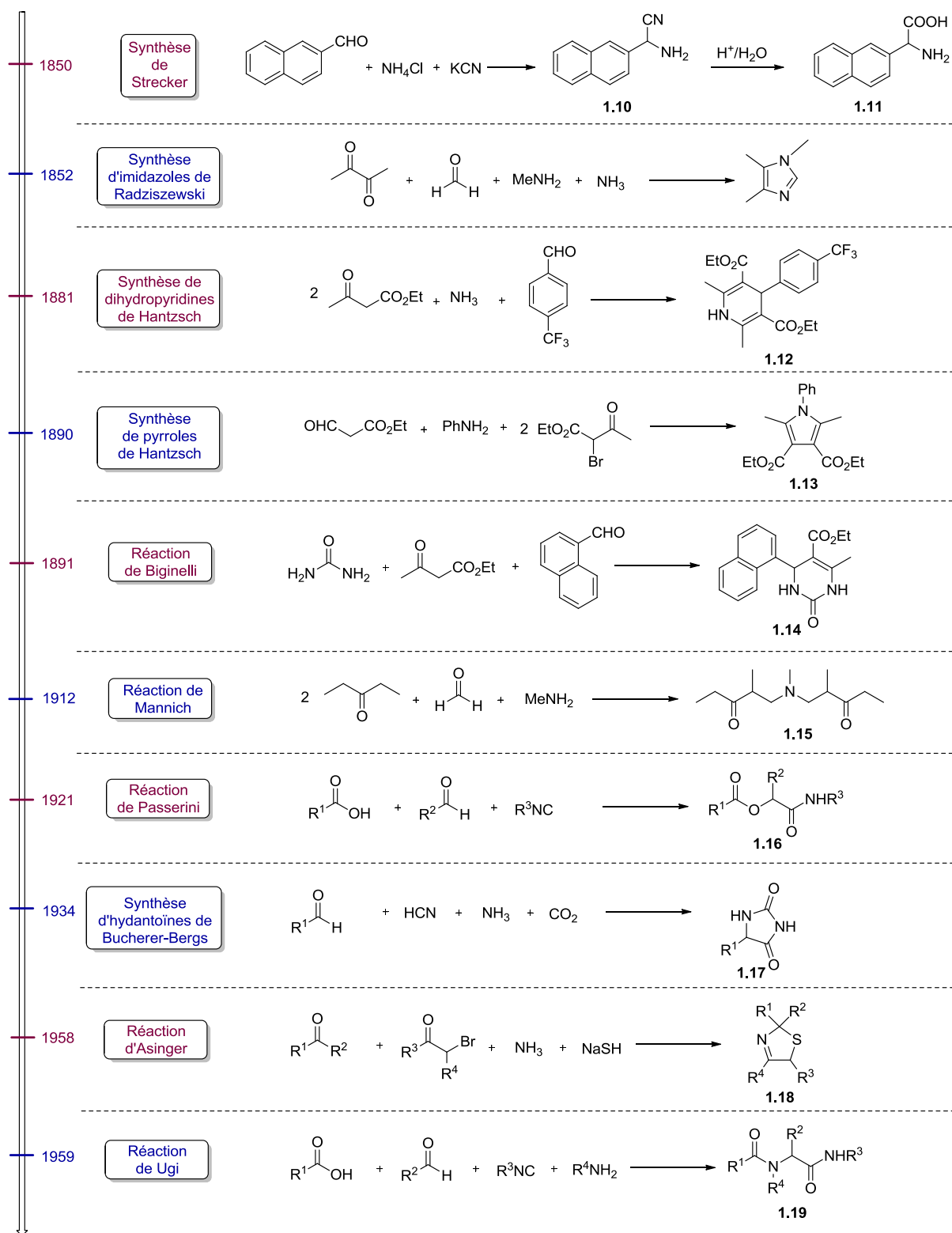


Schéma 3 : Historique des principales MCR découvertes avant 1960

Peu de temps après, en 1891, Biginelli rapporte la formation d'un autre hétérocycle, la dihydropyrimidin-2-(1*H*)-one **1.14** à partir d'un aldéhyde aromatique, d'urée et d'un β -cétoester en milieu acide.¹⁶ Cette réaction est encore aujourd'hui largement étudiée et reste une méthode de choix pour la synthèse de ces composés particuliers.¹⁷

C'est en 1912 que Mannich décrit la condensation du formaldéhyde, d'une amine secondaire et d'un composé carbonyle énolisable donnant accès aux β -aminocétones **1.15**.¹⁸ Certainement l'une des plus utilisées, cette réaction se révèle être encore aujourd'hui un outil puissant pour la synthèse de nombreux produits naturels. Il s'agit d'une réaction clé de ce travail de thèse et son étude sera plus approfondie dans la deuxième partie de ce manuscrit.

En 1921, Passerini fut le premier à exploiter la réactivité des isonitriles dans une réaction trois composants. Par addition d'un isonitrile sur un aldéhyde activé par l'acide carboxylique, elle permet un accès rapide aux α -acyloxy-carboxamides **1.16**.¹⁹

Bucherer et Bergs décrivent dans les années 1930 la première réaction à quatre composants permettant l'accès à des hydantoïnes **1.17**.²⁰ Obtenues grâce à l'ajout d'un quatrième composant à la réaction de Strecker, le CO₂, ces hydantoïnes se sont révélées être d'importants précurseurs pour la synthèse d' α -aminoacides non naturels.²¹

Asinger réalise en 1958 la formation *in situ* de thiols à partir de composés carbonylés α -halogénés et d'hydrogénosulfure de sodium (NaSH) pour les faire réagir avec des composés carbonylés et de l'ammoniaque et conduire à des thiazolines **1.18**.²²

Certainement l'une des réactions multicomposants les plus célèbres, celle découverte par Ugi en 1959 permet d'accéder aux α -acétamidoamides **1.19** à partir d'un acide carboxylique, d'un composé carbonyle, d'un isonitrile et d'une amine primaire.²³ Cette réaction représente probablement l'une des MCR les plus utilisées de cette dernière décennie et elle fera d'Ivar Ugi le chimiste considéré comme pionnier de la MCR moderne. Il s'agit également d'une réaction clé de cette thèse, elle sera ainsi étudiée plus en détails dans le Chapitre 2.

¹⁶ (a) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 2962. (b) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 447.

¹⁷ (a) Kumar, B. R. P.; Sankar, G.; Baig, R. B. N.; Chandrashekar, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4192. (b) Matache, M.; Dobrota, C.; Bogdan, N. D.; Funeriu, D. P. *Curr. Org. Synth.* **2011**, *8*, 356.

¹⁸ Mannich, C.; Krosche, W. *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)* **1912**, *250*, 647.

¹⁹ (a) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126. (b) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 181. (c) Passerini M. *Gazz. Chim. Ital.* **1922**, *52*, 432. (d) Revue : Banfi, L.; Riva, R. *Organic Reactions*, Charette, A.B., Wiley, **2005**, *65*, 1

²⁰ (a) Bucherer, H.T.; Steiner, W. *J. Prakt. Chem.* **1934**, *140*, 291. (b) Bergs, H. *DE-B 566*, **1929**, 94.

²¹ (a) Bucherer, H.T.; Barsch, H. *J. Prakt. Chem.* **1934**, *140*, 151 (b) Chubb, F.L.; Edward, J.T.; Wong, S.C. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2315.

²² Asinger, F.; Thiel, M. *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 667.

²³ (a) Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1959**, *71*, 386. (b) Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1960**, *72*, 267.

Toutes ces réactions sont encore aujourd'hui des méthodes de référence pour accéder aux produits correspondants et il est intéressant de noter que la plupart des MCR importantes historiquement sont basées sur la réactivité du groupement carbonyle (Schéma 4).

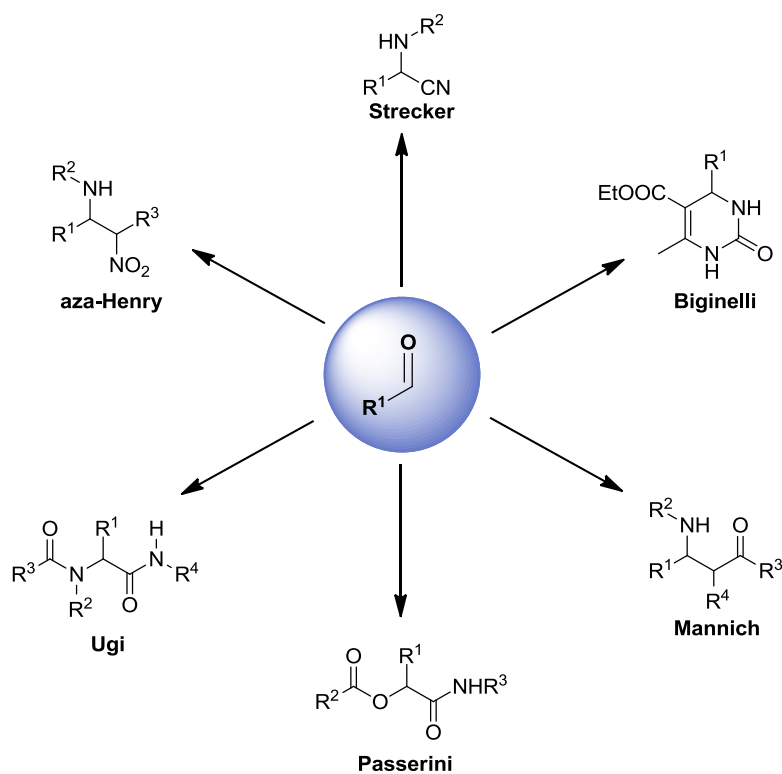


Schéma 4 : MCR à partir d'aldéhydes

Depuis quelques années, le laboratoire s'intéresse au développement de ces réactions multicomposants en conditions oxydantes à partir d'alcools primaires et c'est dans ce contexte qu'a été défini l'objectif de ce sujet. Mais intéressons-nous d'abord aux réactions tandem en conditions oxydantes.

IV. LES RÉACTIONS TANDEM EN CONDITIONS OXYDANTES À PARTIR D'ALCOOLS PRIMAIRES

Ces dernières années, les réactions tandem initiées par une réaction d'oxydation ont beaucoup été étudiées. En 2005, Taylor est un des premiers à passer en revue ce type de réactions qu'il nommera TOP (pour *Tandem Oxidation Processes*).²⁴

Notre intérêt se portant plus précisément sur les processus tandem mettant en jeu l'oxydation d'alcools primaires, nous nous limiterons à ces cas. Par ailleurs, un succès tout particulier pour les réactions tandem oxydation/oléfination apparaît nettement dans la littérature. Nous en décrirons donc les exemples notables afin d'illustrer l'utilisation des différents types de systèmes oxydants. Nous nous intéresserons ensuite plus particulièrement aux processus tandem d'oxydation/MCR à partir d'alcools primaires rapportés à ce jour.

IV.1. Avantages des TOP à partir d'alcools primaires

Bien que certains soient commerciaux, la plupart des aldéhydes sont synthétisés à partir des alcools primaires correspondants. Il apparaît donc évident que la possibilité de les former *in situ* présente de nombreux avantages tels que :

- La réduction du nombre d'opérations, permettant un gain significatif en termes de temps et de coût en évitant les étapes de purifications intermédiaires. Le processus sera donc plus respectueux de l'environnement.
- La possibilité de synthétiser des intermédiaires difficiles à manipuler en raison de leur volatilité, toxicité ou autres effets nocifs rencontrés chez certains aldéhydes.
- L'absence de dégradation qui apparaît souvent lors des traitements, de la purification ou du stockage des aldéhydes qui sont connus pour être des composés moyennement stables.
- L'utilisation d'alcools qui sont des précurseurs de choix puisqu'ils sont généralement bon marché, faciles à manipuler et à stocker.

Ainsi, de nouveaux processus tandem à partir d'alcools voient régulièrement le jour, avec l'utilisation de divers systèmes oxydants. Etudions ces systèmes en prenant l'exemple des réactions tandem oxydation/oléfination.

²⁴ Taylor, R. J. K.; Reid, M.; Foot, J.; Raw, S. A. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 851.

IV.2. Les processus tandem oxydation/oléfination

Les différents systèmes oxydant rapportés pour ce type de processus tandem peuvent être classés selon trois catégories : les oxydations à l'aide de métaux employés en quantités stœchiométriques, ou bien impliquant des quantités catalytiques de métaux, ou encore les systèmes à base d'oxydants non métalliques.

IV.2.1. Oxydation stœchiométrique par les métaux

- Utilisation des dérivés du manganèse : MnO_2 et BaMnO_4

C'est en 1998 que Taylor a décrit la première application d'un processus tandem oxydation/oléfination lors de la préparation d'antibiotiques de la famille des Manumycines (Schéma 5).²⁵

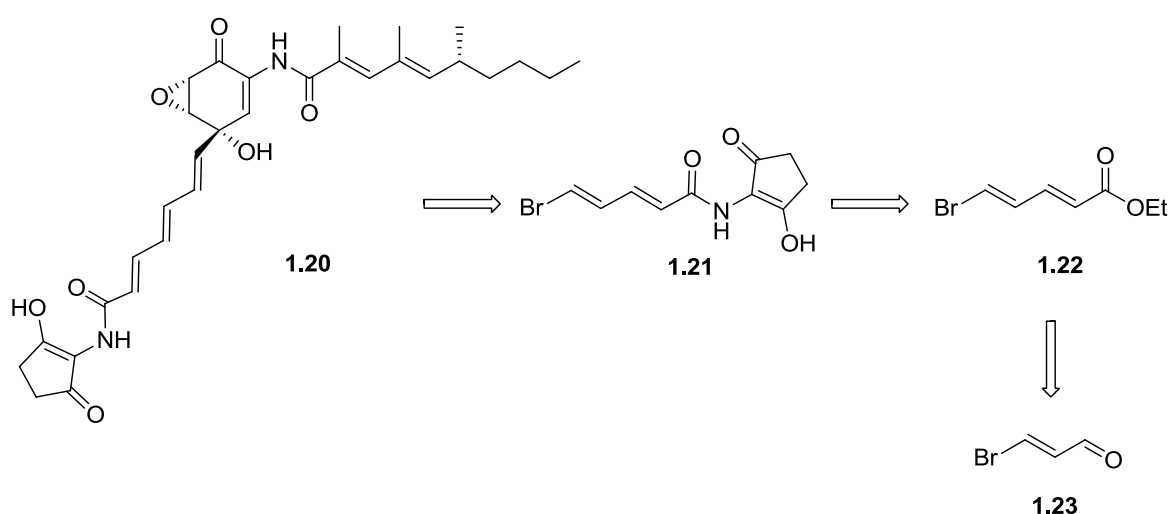


Schéma 5 : Rétrosynthèse de la Manumycine A

Cette synthèse débute par la formation du *E*-3-bromopropenal **1.23** qui est ensuite impliqué dans une oléfination de Wittig pour former l'ester **1.22**. Dans les études initiales, le 3-bromopropénol **1.24** est oxydé afin d'obtenir dans un premier temps l'aldéhyde **1.23** (potentiellement mutagène), qui, lors d'une seconde étape, est engagé dans l'oléfination de Wittig (Schéma 6). Cependant, malgré l'utilisation de divers oxydants, le rendement en ester **1.22** n'excéda pas 30% sur deux étapes. D'autres difficultés sont également apparues lorsque l'aldéhyde bromé **1.23** a été isolé, en raison de sa nature très lacrymogène ainsi que sa capacité à s'isomériser/oligomériser.²⁶ La solution pour palier à ces multiples problèmes a donc été de réaliser l'oxydation de l'alcool *in situ* en développant un processus tandem oxydation/oléfination. Cette approche a été conçue afin de piéger l'aldéhyde dès

²⁵ (a) Macdonald, G.; Alcaraz, L.; Wei, X.; Lewis, N. J.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9823. (b) Wei, X.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3815.

²⁶ Meyers, A. I.; Babiak, K. A.; Campbell, A. J.; Comins, D. L.; Fleming, M. P.; Henning, R.; Heuschmann, M.; Hudspeth, J. P.; Kane, J. M.; Reider, P. J.; Roland, D. M.; Shimizu, K.; Tomioka, K.; Walkup, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5015.

sa formation et avant isomérisation. Cette procédure tandem en cascade conduit à la formation majoritaire de l'isomère *E,E* de l'ester **1.22** avec un rendement de 81%.

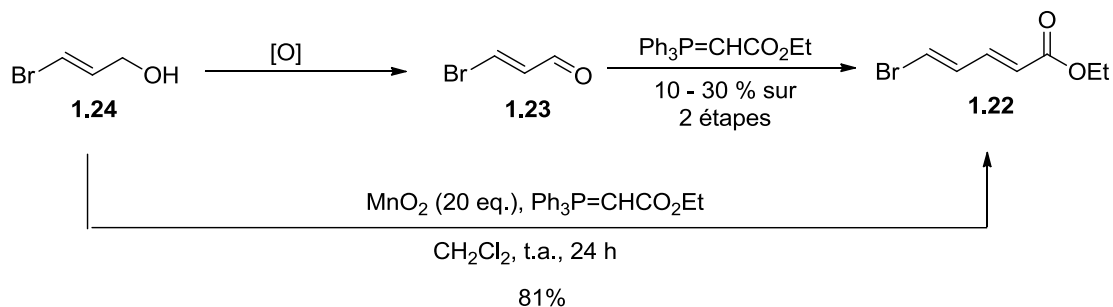


Schéma 6 : 1^{ère} TOP au MnO₂

Le dioxyde manganèse, MnO₂, a été choisi car c'est un oxydant hétérogène doux et inerte vis-à-vis du réactif de Wittig. Ainsi, cette méthode a pu être appliquée à une large gamme d'alcools qui ont été mis en présence de différents types d'ylures stabilisés ou non. L'obtention de l'amide **1.27** (Schéma 7) est particulièrement remarquable puisqu'il est rapporté dans la littérature que l'utilisation de MnO₂ se limiterait aux alcools allyliques, propargyliques ou benzyliques (alcools dits activés en raison de la liaison π adjacente à la liaison C-H en position α du groupement hydroxy). L'équipe de Taylor a rapporté qu'en chauffant à reflux dans du toluène, le dodecanol **1.25** menait à l'amide **1.27** correspondant avec un rendement de 57 % en 6 h, alors que dans des conditions similaires, en l'absence du réactif de Wittig, le décenal était obtenu avec seulement 12 % de rendement après 24 h.^{24,27} L'auteur propose que la présence de réactifs ou sous-produits phosphorés augmenterait l'activité du MnO₂.

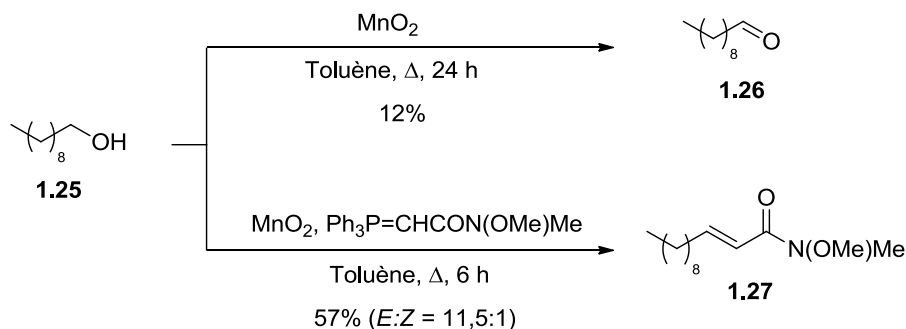


Schéma 7 : Oxydation du dodecanol par MnO₂

Cette sélectivité a fait du MnO₂ un oxydant de choix pour de nombreuses réactions tandem en conditions oxydantes. Cependant, le défaut majeur de ce système est l'utilisation d'un large excès d'oxydant puisque 10 à 20 équivalents de MnO₂ sont nécessaires.

²⁷ Blackburn, L.; Kanno, H.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 115.

L'utilisation d'un autre dérivé du manganèse, le permanganate de barium BaMnO_4 , a été rapportée par Matsuda.²⁸ Cette méthode s'applique à des alcools α,β -insaturés, mis en présence d'ylures stabilisés et seul un léger excès de BaMnO_4 est nécessaire. Dans le cadre de la synthèse d'analogues de la Néoplacine A, un nucléoside carbocyclique possédant une activité contre les leucémies, Matsuda a utilisé cette méthodologie en l'appliquant à la O-isopropylidène-Néoplacine A **1.28** (Schéma 8). Bien qu'il s'agisse d'une structure complexe qui, de plus, possède une fonction amine libre, les produits désirés **1.29** et **1.30** ont été isolés avec de très bons rendements (85 % et 87 % respectivement). En faisant la réaction en 2 étapes, tout d'abord l'oxydation de l'alcool puis la réaction de Wittig, le rendement du produit **1.29** ne dépassait pas 37 %, l'aldéhyde intermédiaire étant instable. Ceci démontre à nouveau l'intérêt du processus tandem. A noter que le permanganate de barium est le seul oxydant qui a permis d'obtenir l'aldéhyde intermédiaire.

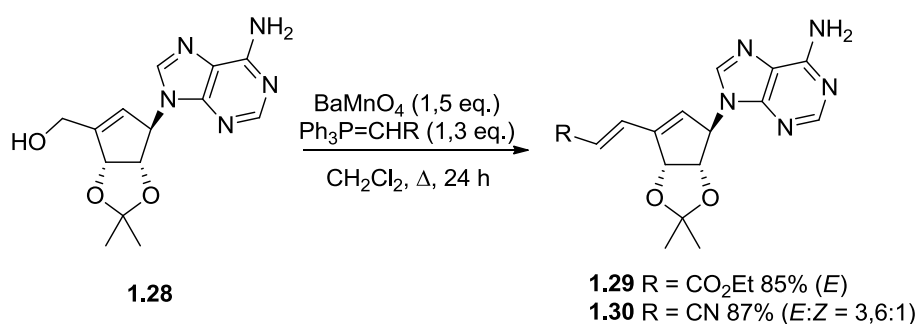


Schéma 8 : Processus tandem oxydation/oléfination au BaMnO_4

- **Utilisation de chlorochromate de pyridinium PCC**

En 2004, Bressette et Tilve proposent chacun un processus tandem oxydation/Wittig employant le PCC comme oxydant. Alors que Bressette rapporte l'utilisation d'un système PCC-Célite pour réaliser les transformations selon un processus séquentiel,²⁹ Tilve propose un système PCC-NaOAc afin de tamponner l'acidité du PCC et réalise une réaction tandem en cascade (Schéma 9).³⁰ Dans ce dernier cas, le réactif de Wittig a été additionné dès le début de la réaction. Toutefois, des rendements légèrement inférieurs à ceux de Bressette ont été obtenus.

²⁸ Shuto, S.; Niizuma, S.; Matsuda, A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4489.

²⁹ Bressette, A. R.; Glover IV, L. C. *Synlett* **2004**, 2004, 738.

³⁰ Shet, J.; Desai, V.; Tilve, S. *Synthesis* **2004**, 2004, 1859.

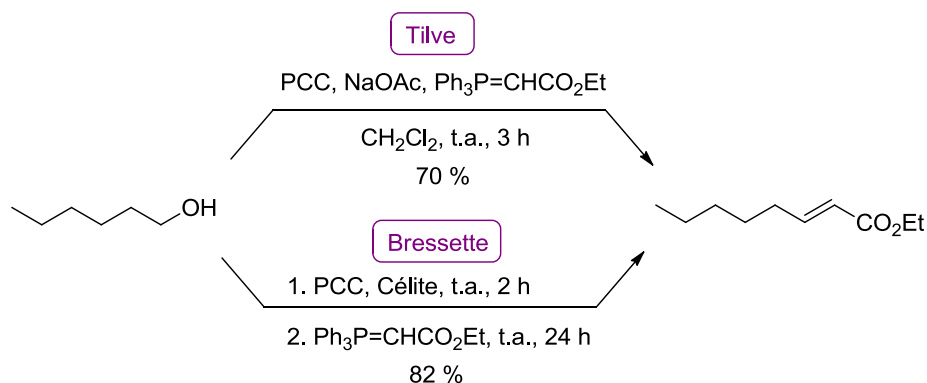


Schéma 9 : Processus tandem oxydation/oléfination au PCC

Bien que cette méthodologie soit efficace et appréciée pour sa sélectivité, l'utilisation du PCC, un dérivé toxique du chrome, n'est pas idéale.

- **Utilisation d'un nouveau système oxydant : AlCl₃-Oxone®**

Plus récemment, Lei a proposé un système s'inscrivant un peu plus dans le principe de chimie verte en n'utilisant ni métaux lourds, ni solvants halogénés. Il décrit l'utilisation de chlorure d'aluminium AlCl₃ en présence d'Oxone® dans l'eau (*Schéma 10*).³¹ Cette méthode reste cependant limitée aux alcools benzyliques portant des groupements électroattracteurs, qui conduisent aux esters α,β -insaturés correspondants avec de très bons rendements. La présence de groupements électrodonneurs sur les noyaux aromatiques donne à l'inverse de mauvais rendements.

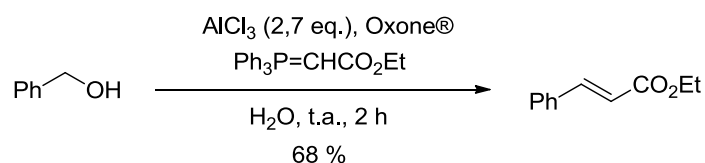


Schéma 10 : Processus tandem oxydation/oléfination à l'aide d'AlCl₃-Oxone®

Ces réactions tandem oxydation/oléfination mettant en jeu un système d'oxydation par les métaux sont efficaces et sélectives, cependant, la chimie du XXI^{ème} siècle se doit d'être toujours plus respectueuse de l'environnement. De nos jours, il serait donc préférable d'utiliser des oxydants moins toxiques ou dans des quantités catalytiques. C'est pourquoi, ces dernières années, plusieurs systèmes impliquant des oxydations catalytiques par les métaux ont vu le jour.

³¹ Wu, S.; Ma, H.; Lei, Z. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8641.

IV.2.2. Oxydation catalytique par les métaux

• Oxydation au ruthénium

C'est dans les années 2000 qu'ont été développés plusieurs systèmes à base de ruthénium comme oxydant, utilisé en quantités catalytiques en présence de *N*-Methylmorpholine-*N*-Oxide (NMO) ou de dioxygène.

Aussi, en 2003, Ley décrit l'utilisation du système TPAP-NMO dans le processus tandem oxydation/oléfination.³² Bien que ce processus soit séquentiel, le système permet d'utiliser une large gamme d'ylures, stabilisés ou non. De ce fait, une nouvelle voie d'accès aux halogénures vinyliques a pu être développée (Schéma 11). Cette méthode a ensuite été reprise pour la synthèse de plusieurs produits biologiquement actifs en raison de son efficacité sur des alcools à la fois benzyliques ou aliphatiques et portant divers groupements fonctionnels.³³

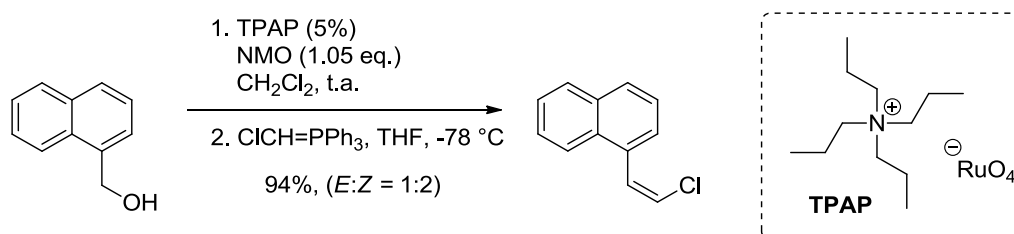


Schéma 11 : Processus tandem oxydation/oléfination à l'aide de TPAP-NMO

En 2001, Kim rapporte la première oxydation aérobie mettant en jeu un catalyseur au ruthénium pour une réaction domino oxydation/Wittig.³⁴ Le catalyseur **1.31**, un complexe de ruthénium commercial, permet d'oxyder des alcools α,β -insaturés en présence de carbonate de césium et sous atmosphère d'oxygène (Schéma 12). Cependant, cette méthode se limite à ce type d'alcools et les rendements obtenus sont plutôt modérés.

Plus récemment, en 2009, Park décrit lui aussi un système mettant en jeu une oxydation aérobie mais cette fois catalysée par des nanoparticules de ruthénium piégées dans de l'oxy-hydroxyde d'aluminium (Schéma 12).³⁵ Cette fois, aucun additif n'est nécessaire et la méthode peut être appliquée à une large gamme d'alcools benzyliques et aliphatiques. Cependant, seuls des ylures stabilisés peuvent être utilisés et des conditions de température plutôt dures s'avèrent nécessaires (chauffage à 110 °C pendant 12 h).

³² MacCoss, R. N.; Balskus, E. P.; Ley, S. V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7779.

³³ Exemples : (a) Göksel, H.; Stark, C. B. W. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3433. (b) Pandya, B. A.; Snapper, M. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3754. (c) Nilewski, C.; Geisser, R. W.; Carreira, E. M. *Nature* **2009**, *457*, 573. (d) Francais, A.; Leyva, A.; Etxebarria-Jardi, G.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2009**, *12*, 340. (e) Francais, A. F. A.; Leyva-Perez, A.; Etxebarria-Jardi, G.; Pena, J.; Ley, S. V. *Chem.-Eur. J.* **2011**, *17*, 329.

³⁴ Kim, G.; Lee, D. G.; Chang, S. B. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2001**, *22*, 943.

³⁵ Lee, E. Y.; Kim, Y.; Lee, J. S.; Park, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2943.

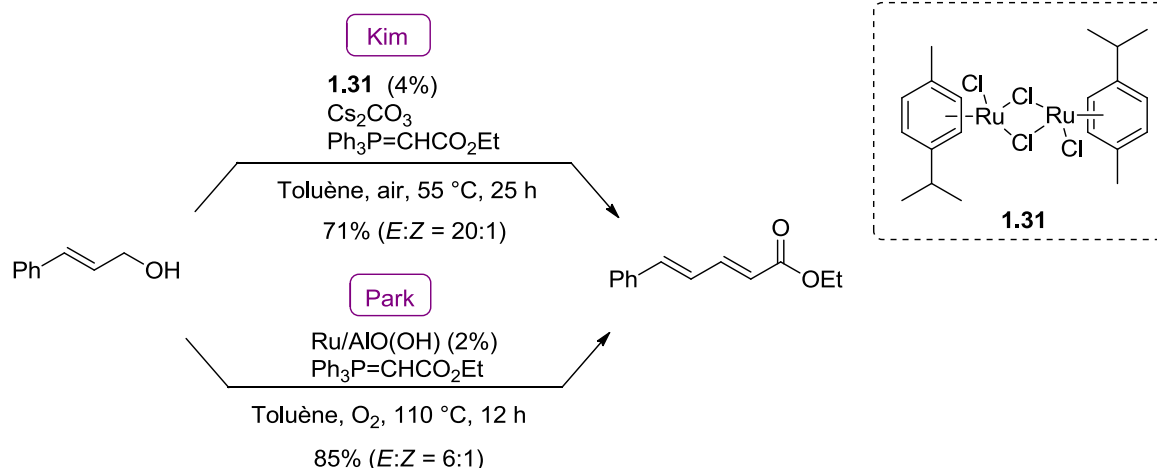


Schéma 12 : Processus tandem oxydation aérobie/oléfination catalysés au Ru

• Catalyse au cuivre

La même année, en 2009, Lebel décrit un élégant processus tandem oxydation aérobie/oléfination avec un catalyseur au cuivre intervenant dans les deux transformations.³⁶ Il s'agit d'une réaction tandem séquentielle basée sur une oxydation à l'aide du complexe CuCl-Phenanthroline-DBAB (*tert*-butyldiazodicarboxylate) combinée à une réaction d'oléfination impliquant un composé diazo et de la triphénylphosphine. Cette réaction est remarquable puisqu'elle met en jeu un catalyseur unique impliqué dans les deux transformations. Ce système est d'autant plus intéressant qu'il est simple et peu coûteux et qu'il s'est avéré être compatible avec des substrats sensibles et énolisables. Il a pu être appliqué aussi bien à des alcools aliphatiques que benzyliques ainsi qu'à des alcools secondaires. Des composés diazo variés ont également pu être employés (Schéma 13).

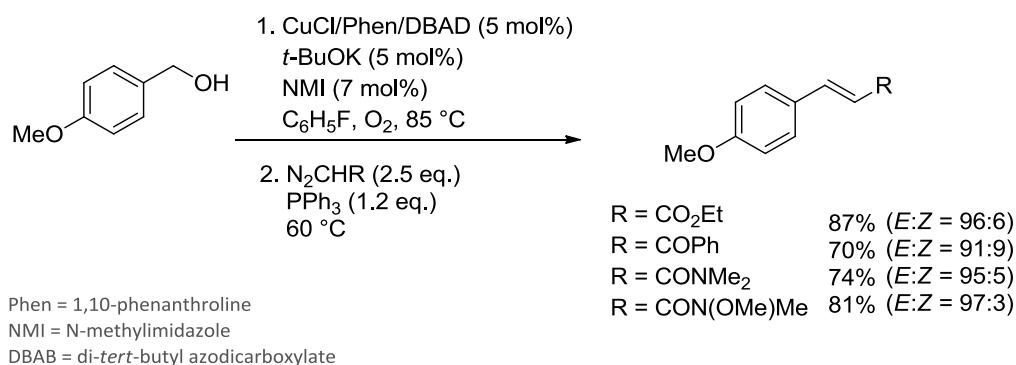


Schéma 13 : Processus tandem oxydation/oléfination catalysé au cuivre

Parallèlement à tous ces procédés faisant intervenir des métaux comme oxydants, d'autres systèmes à base d'oxydants non métalliques ont également été utilisés dans des processus tandems oxydation d'alcool/oléfination.

³⁶ Davi, M.; Lebel, H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 41.

IV.2.3. Les systèmes à base d'oxydants non métalliques

- **Oxydation de Swern**

En 1985, Ireland et Norbeck décrivent une réaction tandem oxydation de Swern/oléfination de Wittig.³⁷ Ils sont alors les précurseurs des « TOP » et trouvent ainsi une solution à la synthèse de l'ester **1.34** (Schéma 14). L'aldéhyde **1.33** étant sujet à l'hydratation ou autre décomposition, ils rencontrèrent de gros problèmes et ne purent l'isoler avec un bon rendement. Le processus tandem Swern/oléfination fut alors une solution au problème, permettant d'obtenir l'ester désiré **1.34** avec un rendement de 98 %.

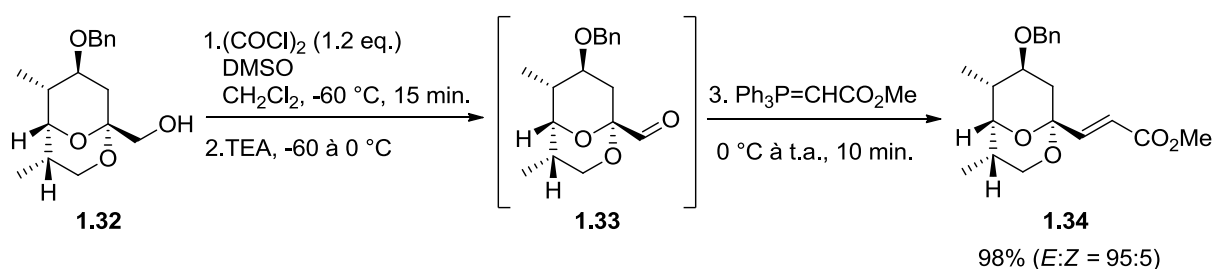


Schéma 14 : Processus tandem Swern/oléfination

- **Oxydation au périodine de Dess-Martin**

Peu de temps après, en 1987, Huang rencontre un problème semblable lors de la synthèse d'un produit marqué, le CI-933 **1.38** marqué ^{14}C , présentant une activité sur le mécanisme de la mémoire.³⁸ Alors que la synthèse prévoit de passer par un intermédiaire ester α,β -insaturé **1.37**, théoriquement synthétisé à partir de l'aldéhyde **1.36**, aucune méthode d'oxydation de l'alcool **1.35** ne lui permet d'isoler l'aldéhyde souhaité. Par une autre procédure nécessitant cependant 12 étapes avec un rendement global de 20%, il obtient l'ester **1.37** à partir de l'alcool **1.35**. Finalement, Huang s'aperçoit qu'en utilisant le périodine de Dess-Martin (DMP) comme oxydant, en présence du réactif de Wittig, l'ester **1.37** désiré peut être préparé efficacement en une seule étape (Schéma 15). Les bénéfices de la procédure tandem en termes d'efficacité et de nombre d'opérations sont ainsi clairement mis en évidence.

³⁷ Ireland, R. E.; Norbeck, D. W. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2198.

³⁸ Huang, C. C. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **1987**, *24*, 675.

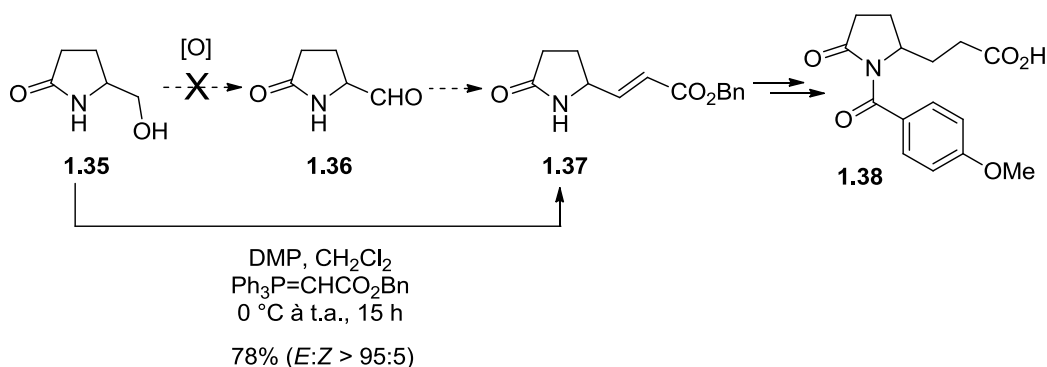


Schéma 15 : Processus tandem oxydation/oléfination par le DMP

L'étendue de cette procédure à base de DMP a ensuite été étudiée par l'équipe de Barrett qui a obtenu de très bons résultats à partir de nombreux alcools aliphatiques et benzyliques.³⁹

- **Oxydation à l'IBX**

Par la suite, Crich et Mo ont décrit l'utilisation d'un autre iode hypervalent comme oxydant, l'acide 2-iodoxybenzoïque ou IBX.⁴⁰ Mis en présence du réactif de Wittig, l'IBX a permis la formation d'esters α,β -insaturés à partir de différents nucléosides (*Schéma 16*). La stabilité des nucléosides dans ces conditions est remarquable notamment par le fait que l'alcool secondaire ne nécessite aucune protection.

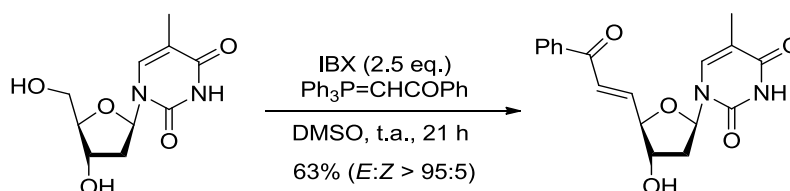


Schéma 16 : Processus tandem oxydation/oléfination par l'IBX

En 2001, Maiti et Yadav ont montré que la procédure impliquant l'IBX peut être appliquée à une large gamme d'alcools et en 2007,⁴¹ cette même méthodologie a été employée par Ichikawa pour la synthèse de la (-)-Agelastatine A.⁴²

- **Oxydation à l'aide du complexe SO₃.Pyridine**

Dans une optique un peu similaire, en 2005, Martín a développé un processus tandem oxydation/oléfination appliqué à des structures glucidiques présentant, en plus de la fonction alcool

³⁹ Barrett, A. G. M.; Hamprecht, D.; Ohkubo, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9376.

⁴⁰ Crich, D.; Mo, X.-S. *Synlett* **1999**, 67.

⁴¹ Maiti, A.; Yadav, J. S. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1499.

⁴² Ichikawa, Y.; Yamaoka, T.; Nakano, K.; Kotsuki, H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2989.

primaire, d'autres fonctions alcools secondaires et tertiaires libres (Schéma 17).⁴³ Il propose ainsi l'utilisation du complexe trioxyde de soufre-Pyridine ($\text{SO}_3\cdot\text{Py}$), un réactif stable, bon marché, facile à manipuler et à conserver. Ce complexe s'avère être chimiosélectif et permet de s'affranchir des étapes de protections-déprotections nécessaires dans de nombreuses autres méthodes ce qui rend ce travail intéressant malgré des rendements parfois modestes et une sélectivité *E/Z* moyenne.

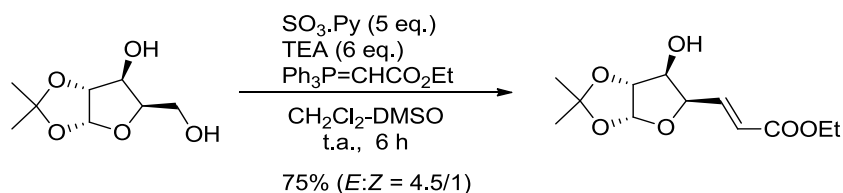


Schéma 17 : Processus tandem oxydation/oléfination à l'aide de $\text{SO}_3\cdot\text{Py}$

- Oxydation à l'aide de TEMPO- $\text{PhI}(\text{OAc})_2$

Enfin, en 2006, Vatèle a proposé une réaction tandem séquentielle qui débute par une oxydation à l'aide d'un sel de *N*-oxoammonium, suivie d'une combinaison avec des ylures stabilisés.⁴⁴ Pour cela, il emploie le système TEMPO- $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ qui a ensuite été utilisé en synthèse totale par Yadav pour la synthèse de l'ester **1.40** de façon efficace sans épimérisation du carbone C_2 de l'alcool **1.39** (Schéma 18).⁴⁵

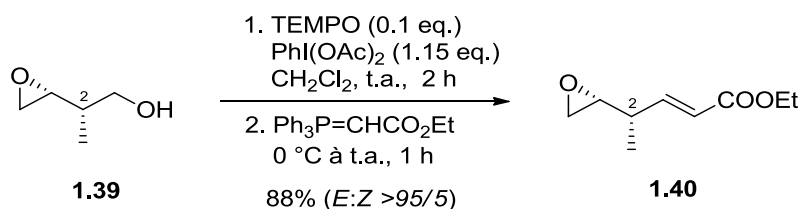


Schéma 18 : Processus tandem oxydation/oléfination à l'aide de TEMPO- $\text{PhI}(\text{OAc})_2$

Dans cette partie, nous avons pu voir que suivant le système oxydant employé, la réaction peut être plus ou moins générale. Ainsi, dans le cas du processus tandem oxydation/oléfination, les limitations de la réaction apparaissent tantôt sur l'alcool primaire, tantôt sur l'ylure. On comprend alors qu'il va être très difficile de développer des MCR à partir d'alcools primaires étant donné que l'oxydant devra être compatible avec tous les autres substrats et intermédiaires de la réaction. C'est pourquoi, peu de processus tandem oxydation d'alcools primaires/MCR ont été développés à ce jour. Etudions néanmoins les quelques exemples rapportés dans la littérature.

⁴³ Pinacho Crisóstomo, F. R.; Carrillo, R.; Martín, T.; García-Tellado, F.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10099.

⁴⁴ Vatèle, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 715.

⁴⁵ Yadav, J. S.; Reddy, P. M. K.; Reddy, P. V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1037.

IV.3. Les processus tandem oxydation/MCR

IV.3.1. Processus tandem oxydation/Biginelli

Le premier processus tandem oxydation/MCR à partir d'un alcool primaire oxydé *in situ* a été réalisé par l'équipe de Khosropour et Khodaei et rapporté en 2005.⁴⁶ Il s'agit de la réaction de Biginelli réalisée selon un processus tandem séquentiel au cours duquel l'alcool est oxydé à l'aide de nitrate de bismuth : $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Deux méthodes sont proposées ; la première se fait dans un solvant organique classique, l'acétonitrile, et permet d'obtenir les dihydropyrimidines à partir d'alcools aliphatiques et benzyliques avec de très bon rendements. La seconde méthode implique l'utilisation des liquides ioniques en réalisant la réaction dans du bromure de tetrabutylammonium (TBAB). Dans ce cas, seuls les alcools benzyliques conduisent aux dihydropyrimidines correspondantes mais la méthode s'avère être plus efficace en termes de temps et de rendement que la première. Ainsi, nous pouvons comparer la synthèse de la dihydropyrimidine **1.45** à partir de l'alcool benzylique **1.41** suivant les deux voies proposées et se rendre compte que l'utilisation du TBAB s'avère être le meilleur système (Schéma 19). La réaction ne nécessite alors ni solvant organique, ni atmosphère inerte.

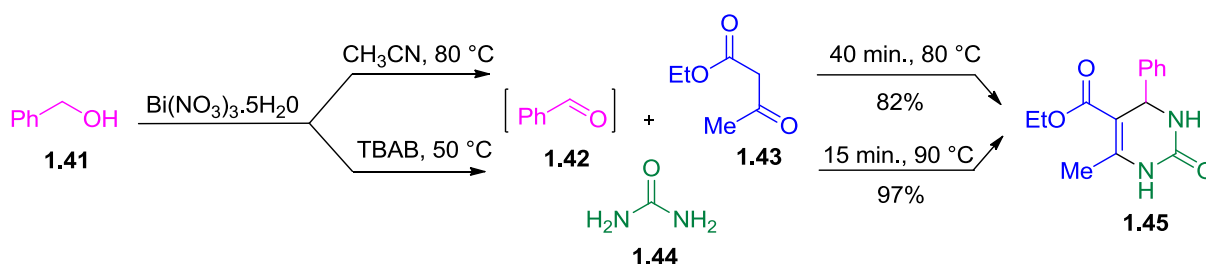


Schéma 19 : Processus tandem oxydation/Biginelli par $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$

En 2010, Yadav décrit une méthodologie ressemblant à celle-ci, exploitant également les propriétés des liquides ioniques.⁴⁷ La réaction a lieu selon un processus tandem séquentiel avec le nitrate de bismuth comme oxydant. Le liquide ionique choisi est l'hydrogénéosulfate de 1-hexyl-3-méthylimidazolium : $[\text{Hmim}]\text{HSO}_4$. Ce dernier joue deux rôles : il est à la fois un catalyseur acide de Brønsted et le solvant pour les deux transformations. Cependant, des résultats similaires à ceux obtenus par la méthode précédente (TBAB) sont observés, avec à nouveau une limitation aux alcools benzyliques.

⁴⁶ Khosropour, A. R.; Khodaei, M. M.; Beygzadeh, M.; Jokar, M. *Heterocycles* **2005**, *65*, 767.

⁴⁷ Garima; Srivastava, V. P.; Yadav, L. D. S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6436.

IV.3.2. Processus tandem oxydation/Passerini

Notre groupe s'est beaucoup intéressé au développement de la réaction de Passerini en conditions oxydantes. En 2006, une première méthodologie a été rapportée. Le choix d'oxydant s'était porté sur l'IBX, afin d'oxyder *in situ* l'alcool en présence des deux autres composants, l'acide et l'isonitrile.⁴⁸ La sélectivité de l'IBX et sa compatibilité avec les autres réactifs et intermédiaires réactionnels ont permis d'obtenir une large gamme d' α -acyloxycarboxamides. Ainsi, le dérivé glucufuranose **1.46**, dont l'aldéhyde correspondant est connu pour être instable, a pu être converti en l' α -acyloxycarboxamide **1.47** grâce à cette méthodologie, avec un rendement de 84 % (Schéma 20).

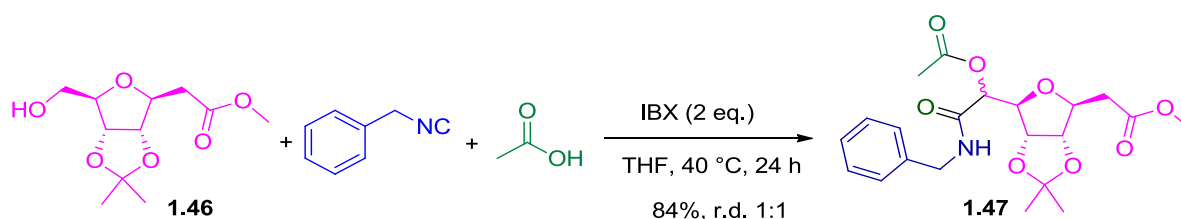


Schéma 20 : Processus tandem en cascade oxydation/Passerini par l'IBX

Une application intéressante de cette méthodologie a été réalisée par le groupe de Wessjohann pour la synthèse du macrocycle à 15 chaînons **1.51**, à partir du triéthylène glycol **1.48**, du diacide **1.49** et du *tert*-butylisonitrile **1.50** mis en présence d'IBX (Schéma 21).⁴⁹

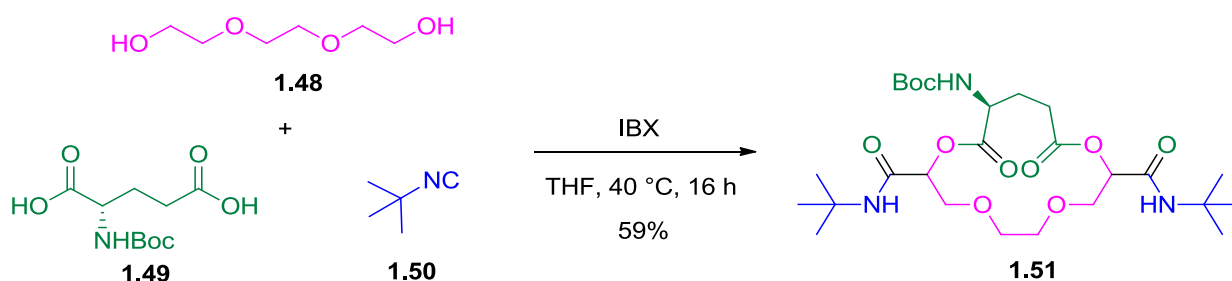


Schéma 21 : Formation d'un macrocycle par un processus tandem oxydation/Passerini

⁴⁸ Ngouansavanh, T.; Zhu, J. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3495.

⁴⁹ Leon, F.; Rivera, D. G.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1762.

Basso a rapporté en 2010 une autre variante intéressante de cette réaction développée dans le domaine de la chimie combinatoire permettant de synthétiser une très large gamme d'oxazolines.⁵⁰ La réaction tandem oxydation à l'IBX/Passerini combinée à une réaction de Staudinger-aza-Wittig permet en seulement deux étapes d'accéder à des oxazolines **1.56** fonctionnalisées (*Schéma 22*). Les conditions initiales ont été légèrement modifiées, la réaction se faisant à partir d'alcools primaires **1.52** portant un groupement azoture en α , à 100 °C et sous irradiations microondes.

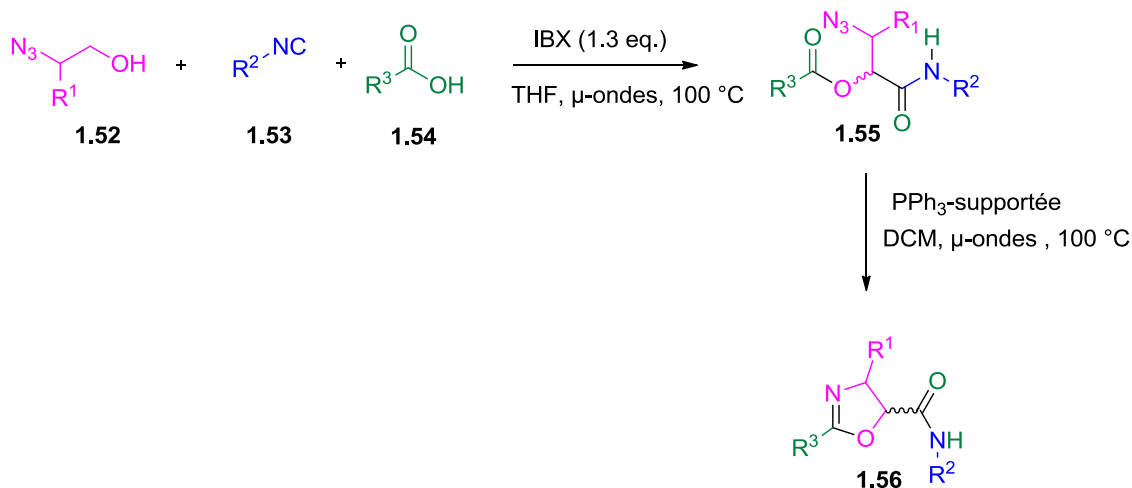


Schéma 22 : Synthèse d'oxazoline via un processus tandem oxydation/Passerini

Très récemment, le laboratoire a mis au point un autre système d'oxydation pour cette réaction tandem dans des conditions oxydantes : la catalyse au cuivre.⁵¹ Une oxydation aérobie au moyen d'une quantité catalytique de CuCl₂ a permis de réaliser la réaction à température ambiante pour à nouveau obtenir une large gamme d' α -acyloxy-carboxamides **1.60** (*Schéma 23*).

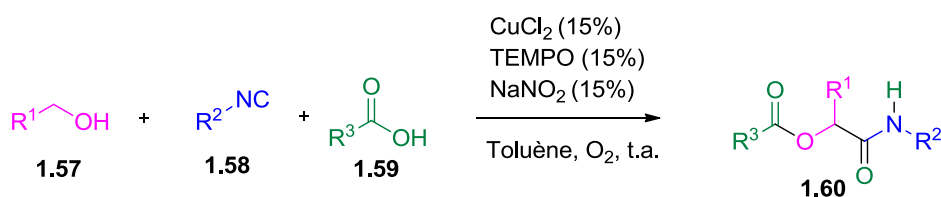


Schéma 23 : Processus tandem en cascade oxydation/Passerini catalysé au cuivre

Il s'agit là des seules réactions tandem oxydation/MCR à partir d'alcools primaires rapportées à ce jour.

⁵⁰ De Moliner, F.; Crosignani, S.; Banfi, L.; Riva, R.; Basso, A. *J. Com. Chem.* **2010**, *12*, 613.

⁵¹ Brioche, J.; Masson, G.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1432.

V. CONCLUSION ET OBJECTIF

Dans ce chapitre, l'intérêt des processus tandem oxydatifs (TOP) a été mis en évidence. En effet, malgré leur complexité, ces processus efficaces se sont avérés sélectifs et ont fait l'objet de nombreuses études en raison des avantages pratiques, économiques et écologiques qu'ils présentent. De ce fait, depuis quelques années, la combinaison de ces TOP à des réactions multicomposants apparaît comme un enjeu indispensable au développement d'une chimie en accord avec les principes de la chimie verte.

Dans ce contexte, notre laboratoire s'est largement intéressé au développement de MCR dans des conditions oxydantes (Schéma 24). Comme nous l'avons vu dans ce chapitre, la réaction de Passerini à partir d'alcools a fait l'objet d'une étude approfondie.^{48,51} Le développement d'autres MCR dans des conditions oxydantes a également suscité un vif intérêt et différents travaux ont été menés. Ainsi, une réaction d'Ugi à trois composants à partir d'une amine secondaire oxydée *in situ* en imine a permis de conduire à la formation de motifs α -acétamidoamide en une seule étape selon un processus domino oxydation/MCR.⁵² Une réaction de Strecker en milieu oxydant a également été étudiée.⁵³ Dans ce cas, la MCR a d'abord lieu, puis l'aminonitrile est oxydé *in situ* en iminonitrile, à nouveau selon un processus domino.

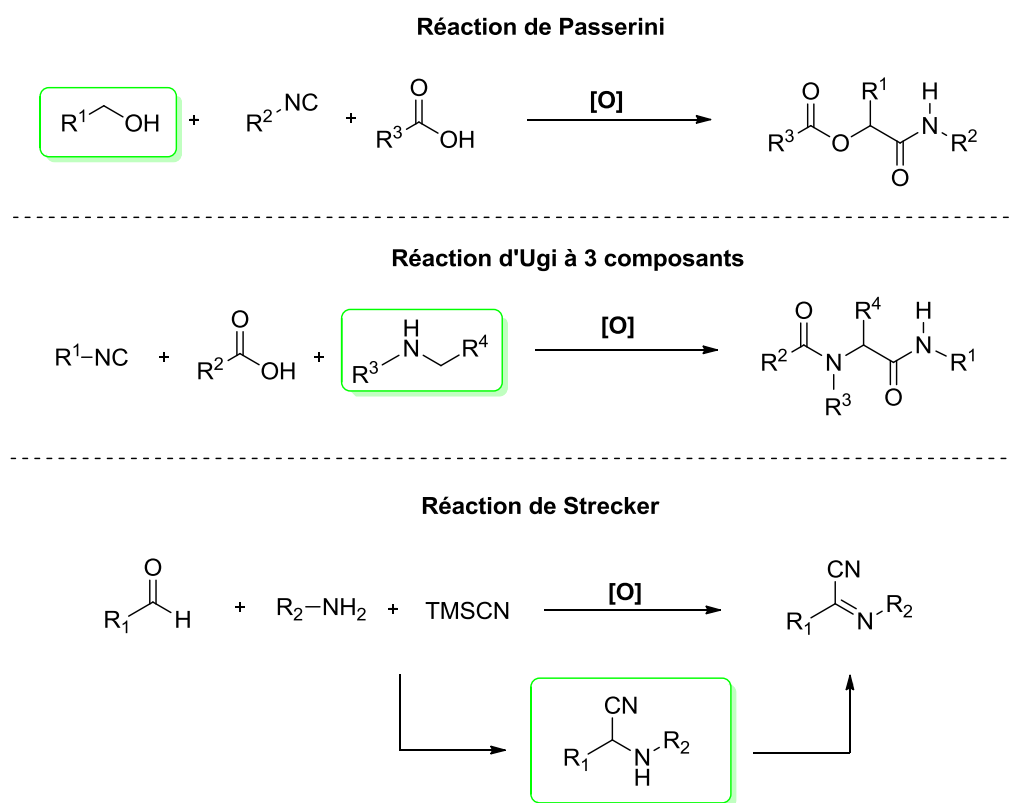


Schéma 24 : MCR dans des conditions oxydantes développées au laboratoire

⁵² Ngouansavanh, T.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5775.

⁵³ Fontaine, P.; Chiaroni, A.; Masson, G.; Zhu, J. P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1509.

Dans la continuité de cette thématique, l'étendue de ce concept oxydation/MCR à la réaction d'Ugi classique nous est apparue comme un challenge à relever. En effet, cette réaction à quatre composants fait partie des nombreuses MCR basées sur la réactivité des aldéhydes. Comme nous le verrons dans le chapitre suivant, elle est par ailleurs très utilisée en synthèse de produits naturels et pour la recherche de nouveaux candidats médicaments.

Nous nous sommes alors proposé de réaliser la première réaction d'Ugi à partir d'alcools primaires, dans des conditions oxydantes (*Schéma 25*). Ainsi, les nombreux avantages liés à la formation *in situ* des aldéhydes pourraient être conférés à cette réaction ce qui en augmenterait l'intérêt d'un point de vue économique et écologique mais également synthétique par l'implication possible d'aldéhydes instables.

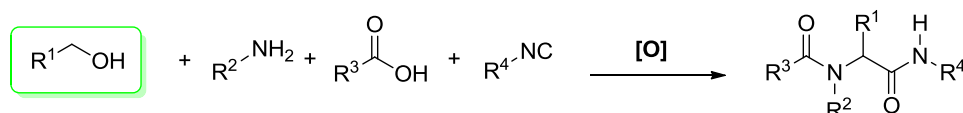


Schéma 25 : Réaction d'Ugi 4 composants à partir d'alcools

Chapitre 2 : La réaction d'Ugi à partir d'alcools primaires

I. PRÉSENTATION DE LA RÉACTION D'UGI

Lors de ses travaux sur les isonitriles en 1959, Ivar Ugi rapporte qu'en mettant un isonitrile en présence d'un aldéhyde, d'une amine primaire et d'un acide carboxylique, des α -acétamidoamides **1.61** hautement fonctionnalisés peuvent être synthétisés en une seule étape (Schéma 26).²³ C'est ainsi qu'a été découverte cette fameuse réaction nommée réaction d'Ugi et notée Ugi-4CR.

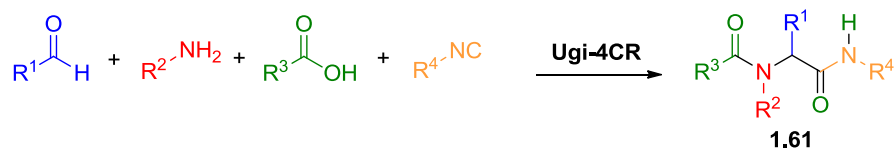


Schéma 26 : Réaction d'Ugi à quatre composants (Ugi-4CR)

De nombreuses études sur le mécanisme de cette réaction ont été réalisées et sont toujours en cours. Le mécanisme simplifié le plus communément admis est représenté ci-dessous (Schéma 27).⁵⁴ Tout commence par la condensation de l'amine sur l'aldéhyde pour former l'imine correspondante **1.62**. Celle-ci est alors protonnée par l'acide carboxylique pour mener à l'iminium **1.63** qui va alors être propice à l'attaque de l'isonitrile pour former l'ion nitrilium **1.64**. Celui-ci va subir l'addition nucléophile de l'ion carboxylate et donner l'imidate **1.65** qui va être transformé selon un réarrangement de Mumm.⁵⁵ Cette dernière étape irréversible va alors déplacer tous les équilibres pour mener à l' α -acétamidoamide **1.61**.

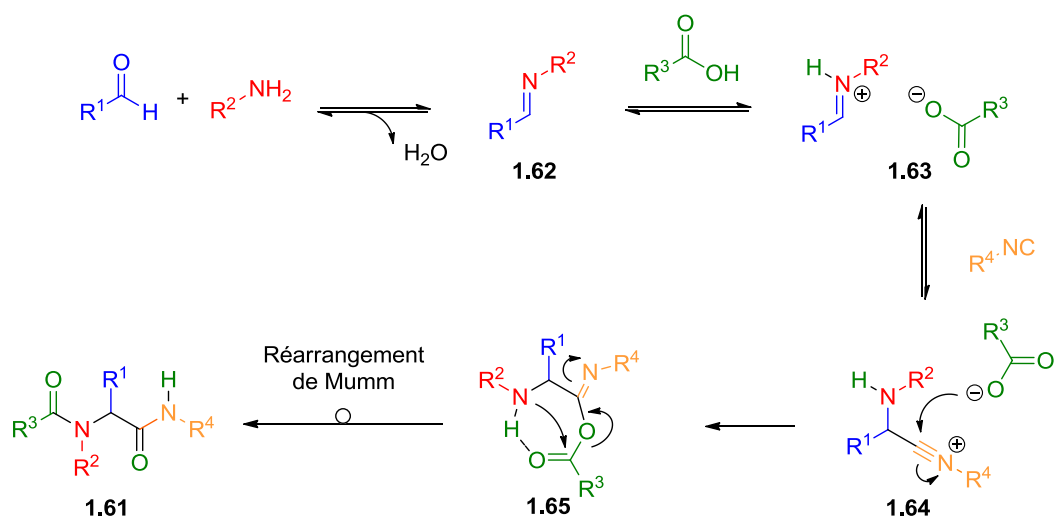


Schéma 27 : Mécanisme de la réaction d'Ugi-4CR

⁵⁴ Ugi, I.; Offermann, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1963**, 2, 624.

⁵⁵ (a) Mumm, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 886. (b) Mumm, O.; Hesse, H.; Volquartz, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1915**, 48, 379.

La possibilité de fonctionnaliser chacun des quatre composants de cette réaction permet un accès rapide à une grande diversité et complexité moléculaire. Pour cette raison, elle est devenue un outil de choix dans les domaines de la chimie médicinale et de la chimie combinatoire. Ainsi, son utilisation pour la découverte de nouveaux produits biologiquement actifs a fait l'objet de nombreuses publications.^{11, 56}

D'autre part, la Ugi-4CR constitue une voie d'accès rapide et efficace aux α -acétamidoamides, elle a donc naturellement trouvé de nombreuses applications en synthèse peptidique. Néanmoins, son intérêt ne se limite pas à ce domaine. En effet, son champ d'application s'est étendu à la synthèse de plusieurs produits naturels.⁵⁷ Un exemple marquant est la synthèse totale de l'Ectéinascidine 743 décrite par Fukuyama.⁵⁸ A partir de l'amine **1.66**, de l'acide **1.67**, d'acétaldéhyde et de 4-méthoxyphénylnitrile, le produit **1.68**, précurseur de l'Ectéinascidine 743, a pu être obtenu avec un rendement de 90 % (Schéma 28). Ainsi, grâce à la réaction d'Ugi-4 composants, plus de 60 % des atomes présents sur la structure finale de l'alcaloïde ont été assemblés en une seule étape.

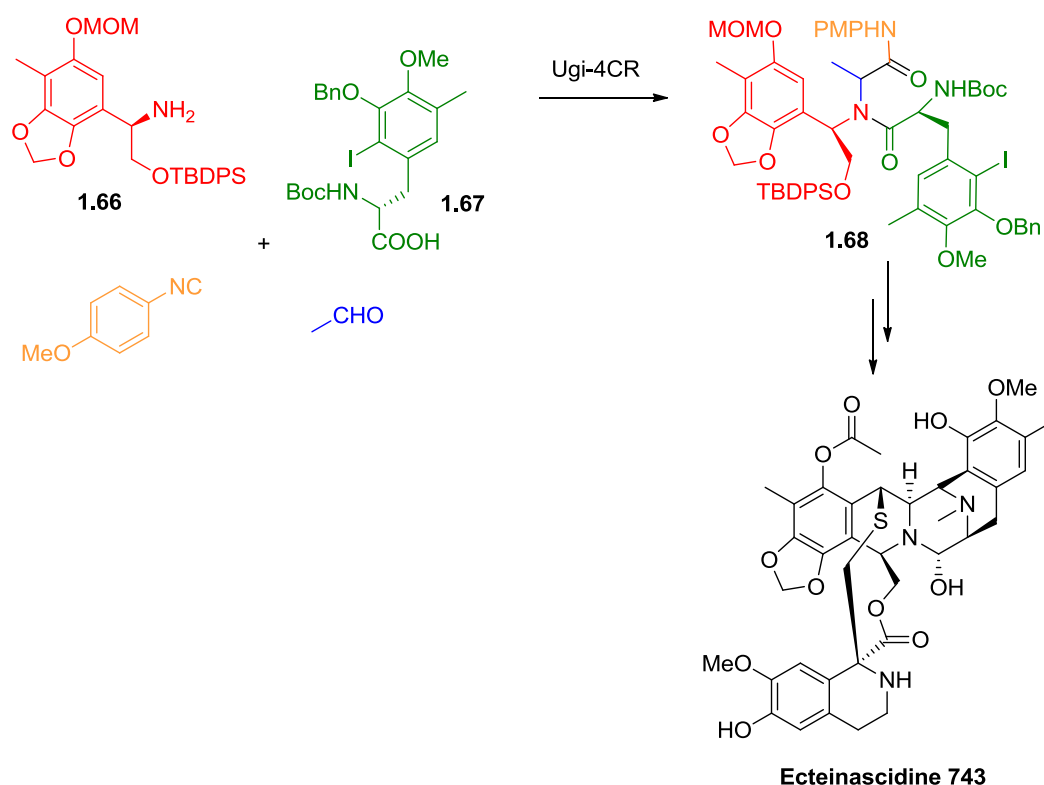


Schéma 28 : Synthèse de l'Ectéinascidine 743 de Fukuyama

⁵⁶ (a) Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7842. (b) Weber, L.; Wallbaum, S.; Broger, C.; Gubernator, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 2280. (c) Weber, L. *Drug Discov. Today* **2002**, *7*, 143. (d) Plant, A.; Thompson, P.; Williams, D. M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4870. (e) Evans, C. G.; Smith, M. C.; Carolan, J. P.; Gestwicki, J. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2587.

⁵⁷ Touré, B. B.; Hall, D. G. dans *Multicomponent Reactions*; Zhu, J.; Bienayme, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**; 342

⁵⁸ Endo, A.; Yanagisawa, A.; Abe, M.; Tohma, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6552.

II. LES VARIANTES DE LA RÉACTION D'UGI⁵⁹

II.1. Modifications du composé acide

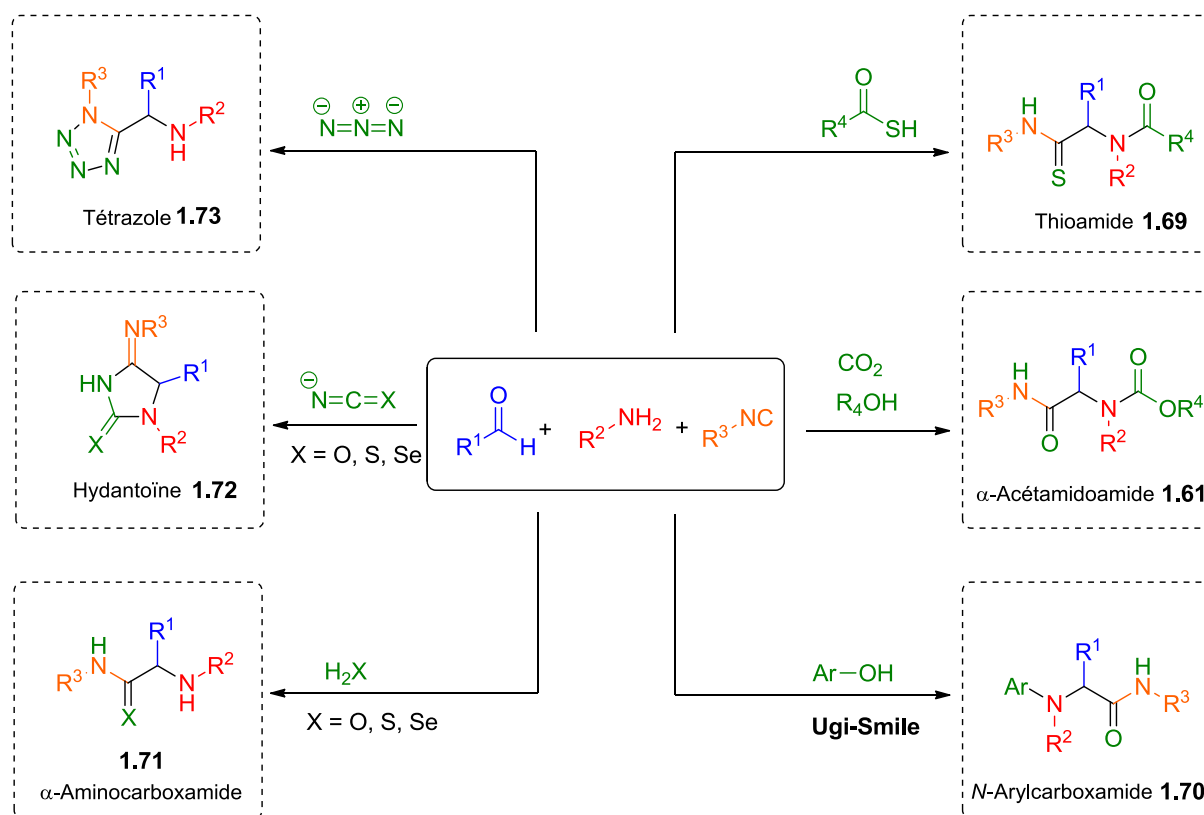


Schéma 29 : Variations sur l'acide de la Ugi-4CR

Quelques mois après la découverte de la réaction d'Ugi-4 composants, Ivar Ugi étudia lui-même l'étendue de cette réaction en substituant l'acide par d'autres composés puis de nombreux chimistes prirent la suite de ses études. Ainsi, divers partenaires « acides » furent utilisés en dehors des acides carboxyliques (Schéma 29). Pour être de bons partenaires dans la réaction d'Ugi, ces composés doivent toutefois répondre à certains critères : ils doivent à la fois pouvoir activer l'addition de l'isonitrile sur l'imine, permettre le piégeage de l'ion nitrilium et être capables d'induire une étape irréversible afin de déplacer les équilibres de la même manière que le réarrangement de Mumm dans le cas des acides carboxyliques.

Ainsi, des adduits de type thioamide **1.69** ont pu être obtenus à partir de dérivés thiocarboxyliques par un mécanisme similaire à la Ugi-4CR classique (Schéma 29).⁶⁰ Une Ugi-5CR a également été décrite, permettant l'accès aux mêmes composés α -acétamidoamides **1.61** que la Ugi-4CR mais en

⁵⁹ Revues : (a) Ugi, I.; Werner, B.; Domling, A. *Molecules* **2003**, *8*, 53. (b) El Kaim, L.; Grimaud, L. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2153. (c) El Kaim, L.; Zhu, J. *Isonitriles et réactions multicomposants* ; Editions T.I., **2010**.

⁶⁰ (a) Heck, S.; Domling, A. *Synlett* **2000**, 424. (b) Kolb, J.; Beck, B.; Domling, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6897. (c) Kolb, J.; Beck, B.; Almstetter, M.; Heck, S.; Herdtweck, E.; Domling, A. *Mol. Divers.* **2003**, *6*, 297. (d) Henkel, B.; Westner, B.; Domling, A. *Synlett* **2003**, 2410.

faisant réagir un monoester d'acide carbonique formé *in situ* par addition de CO₂ sur un alcool.⁶¹ Cette méthode n'est cependant applicable qu'aux alcools de faible poids moléculaire.

Des acides minéraux en solution dans l'eau ont également été utilisés.⁶² L'eau jouant le rôle du nucléophile, des α -aminocarboxamides **1.71** ont pu être synthétisés *via* une tautomérisation en fin de processus. De la même façon, le sulfure et le sélénure d'hydrogène ont mené respectivement à des α -aminothiocarboxamides et des α -aminosélenocarboxamides.⁶³

Dans certains cas, l'étape finale permettant de déplacer les équilibres précédents est une cyclisation. C'est le cas des tétrazoles **1.73**, obtenus par action de l'acide hydrazoïque HN₃ généré *in situ*.⁶⁴ D'autres composés cycliques à fort potentiel synthétique, les hydanthoïnes **1.72** et les sélénio- ou thiohydantoïnes, ont pu être obtenus respectivement à partir des acides isocyaniques, isoséleno- ou isothiocyaniques.⁶⁵

Enfin, une des variantes les plus récentes est la réaction d'Ugi-Smiles rapportée en 2005 par El Kaïm et Grimaud permettant l'accès aux composés de type *N*-arylcarboxamides **1.70**.⁶⁶ Elle repose sur l'utilisation d'alcools aromatiques appauvris en électrons (nitrophénols, hydroxyoxyrimidines...) afin d'en augmenter l'acidité. Le mécanisme de cette réaction diffère de la Ugi-4CR classique par le réarrangement final qui est dans ce cas un réarrangement de Smiles (Schéma 30).

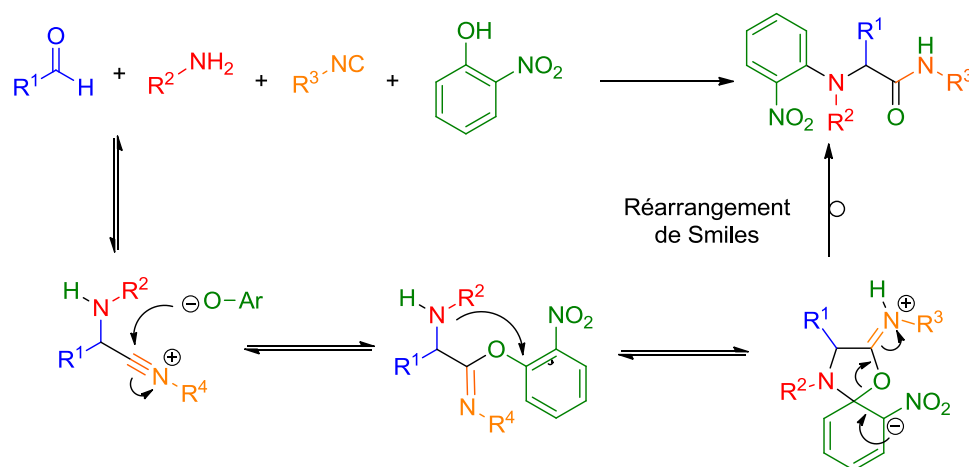


Schéma 30 : Mécanisme de la réaction d'Ugi-Smiles

⁶¹(a) Ugi, I.; Steinbruckner, C. *Chem. Ber./Recl.* **1961**, *94*, 2802. (b) Haslinger, E. *Monatsh. Chem.* **1978**, *109*, 749. (c) Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 867. (d) Hulme, C.; Ma, L.; Romano, J. J.; Morton, G.; Tang, S.-Y.; Cherrier, M.-P.; Choi, S.; Salvino, J.; Labaudiniere, R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1889.

⁶² Ugi, I.; Dömling, A.; Hörl, W. *Endeavour* **1994**, *18*, 115.

⁶³ Ugi, I.; Steinbruckner, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1960**, *72*, 267.

⁶⁴(a) Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1960**, *72*, 639. (b) Ugi, I.; Steinbruckner, C. *Chem. Ber./Recl.* **1961**, *94*, 734. (c) Ugi, I.; Bodesheim, F. *Chem. Ber./Recl.* **1961**, *94*, 2797. (d) Nixey, T.; Kelly, M.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8729.

⁶⁵(a) Ugi, I.; Bodesheim, F.; Rosendahl, K. *Annalen Der Chemie-Justus Liebig* **1963**, *666*, 54. (b) Ugi, I.; Offermann, K. *Chem. Ber./Recl.* **1964**, *97*, 2276. (c) Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, *1993*, 1229.

⁶⁶(a) El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7961. (b) El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Mol. Divers.* **2010**, *14*, 855.

II.2. Modifications du composé amine

Le composé amine a lui aussi fait l'objet de nombreuses variations. En plus des amines primaires utilisées initialement, des amines secondaires ou d'autres dérivés ont été impliqués dans la réaction d'Ugi.⁶⁷ Ainsi, des travaux rapportent l'utilisation d'hydrazines,⁶⁸ d'hydrazones⁶⁹ ou encore d'urée.⁷⁰ L'utilisation de l'ammoniac a aussi fait l'objet d'études variées, permettant un accès direct à des α -acétoamides libres **1.74** (Schéma 31).⁷¹

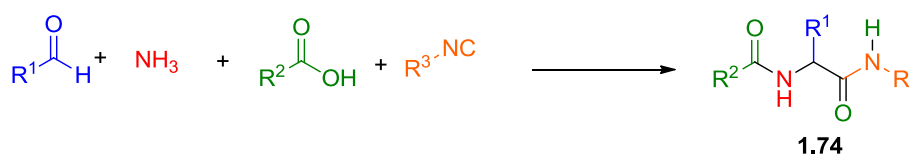


Schéma 31 : Ugi-4CR à partir d'ammoniac

Plus récemment, l'amine a été remplacée par des hydroxylamines (Schéma 32). Une méthode a tout d'abord été rapportée par l'équipe de Guanti pour conduire à des *N*-oxyacétamido acétamides **1.75** à partir d'hydroxylamines *O*-alkylées.⁷² Par la suite, notre laboratoire a proposé un nouvel accès à des α -cétamides **1.76** en présence de *N*-méthylhydroxylamine.⁷³ Cette méthode a dans un premier temps été appliquée à des aldéhydes aliphatiques puis l'ajout d'un acide de Lewis approprié (ZnCl_2) a permis d'étendre la réaction à des aldéhydes aromatiques.⁷⁴

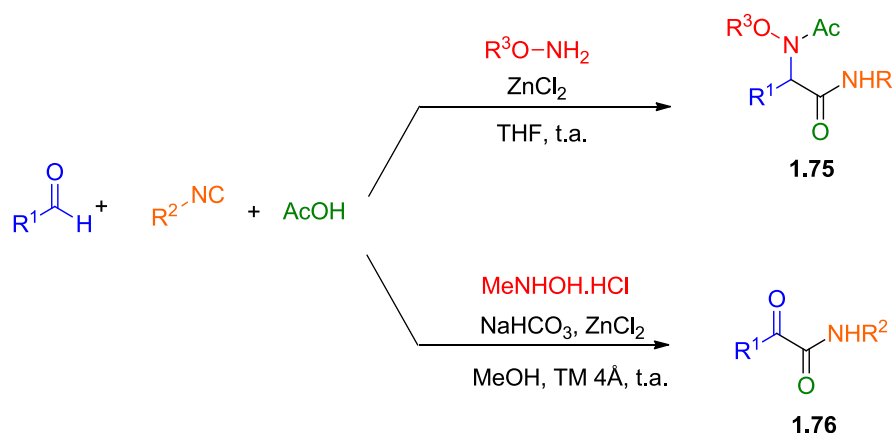


Schéma 32 : Ugi-4CR à partir d'hydroxylamines

⁶⁷ (a) Bonne, D.; Dekhane, M.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4771. (b) Giovenzana, G. B.; Tron, G. C.; Di Paola, S.; Menegotto, I. G.; Pirali, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1099. (c) Tanaka, Y.; Hasui, T.; Suginome, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4407.

⁶⁸ Marcaccini, S.; Pepino, R.; Polo, C.; Pozo, M. C. *Synthesis* **2001**, *2001*, 0085.

⁶⁹ Krasavin, M.; Bushkova, E.; Parchinsky, V.; Shumsky, A. *Synthesis* **2010**, *2010*, 933.

⁷⁰ Von Zychlinski, A.; Ugi, I. *Heterocycles* **1998**, *49*, 29.

⁷¹ (a) Patel, S.; Saroglou, L.; Floyd, C. D.; Miller, A.; Whittaker, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8333. (b) Floyd, C. D.; Harnett, L. A.; Miller, A.; Patel, S.; Saroglou, L.; Whittaker, M. *Synlett* **1998**, *1998*, 637. (c) Kazmaier, U.; Hebach, C. *Synlett* **2003**, *2003*, 1591. (d) Pick, R.; Bauer, M.; Kazmaier, U.; Hebach, C. *Synlett* **2005**, *2005*, 757.

⁷² Basso, A.; Banfi, L.; Guanti, G.; Riva, R.; Riu, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6109.

⁷³ Grassot, J.-M.; Masson, G.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 947.

⁷⁴ Bouma, M.; Masson, G.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2748.

II.3. Modifications de l'isonitrile

II.3.1. TosMIC

Les variations sur l'isonitrile ont été initiées par Van Leusen en 1977 lorsqu'il proposa d'utiliser le toluènesulfonylméthyl isonitrile également nommé TosMIC. Le groupement tosyl est un groupement électroattracteur qui permet d'activer la position en α de l'isonitrile en augmentant son acidité (Figure 4).

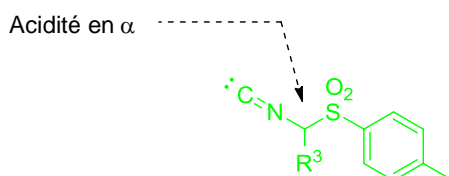


Figure 4 : TosMIC

C'est alors cet atome de carbone qui va initier la réaction, et non plus celui de l'isonitrile. Van Leusen décrit la réaction entre un aldéhyde, une amine et le TosMIC en présence d'une base pour former des imidazolines qui, suite au départ du groupement tosyl, mènent à des imidazoles 1,4,5-trisubstitués **1.77** (Schéma 33).

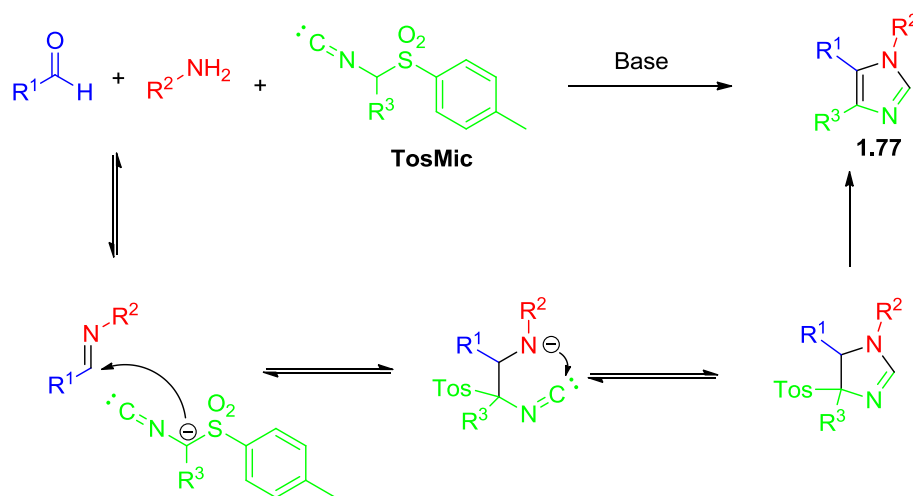


Schéma 33 : Mécanisme de la Ugi-3CR en présence de TosMIC

L'étendue et les limites de cette réaction ont ensuite été étudiées par le laboratoire pharmaceutique GlaxoSmithKline.⁷⁵

⁷⁵ (a) Sisko, J.; Kassick, A. J.; Mellinger, R.; Filan, J. J.; Allen, A.; Olsen, M. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1516. (b) Sisko, J.; Mellinger, M. *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 1349.

II.3.2. Isocyanoacétamides et Isocyanoacétates

Dans les années 2000, des différences de réactivité entre les isocyanoacétates et les isocyanoacétamides ont été observées puis exploitées dans cette réaction. En effet, Orru rapporte dès 2003 que la présence de la fonction ester permet d'activer le carbone en α de l'isonitrile qui, comme dans le cas du TosMIC, va alors initier la réaction.⁷⁶ Il décrit ainsi une élégante Ugi-3CR entre un aldéhyde, une amine et un α -phényl- α -isocyanoacétate **1.81** qui conduit à des imidazolines **1.83** par un mécanisme similaire à celui de Van Leusen, l'amine jouant cette fois le rôle de base en déprotonant le carbone en α de l'isonitrile (Schéma 34).

Notre laboratoire a quant à lui étudié la réactivité des isocyanoacétamides **1.78**. Dans ce cas, l'acidité du proton porté par le carbone en α de l'isonitrile (**H**) n'est pas aussi forte que celle du proton des isocyanoacétates, il n'y aura donc pas déprotonation en présence de l'amine. Cette fois, c'est une addition nucléophile du carbone de l'isonitrile sur l'imine formée *in situ* qui va initier la réaction pour former des oxazoles **1.80** via l'intermédiaire **1.79**.

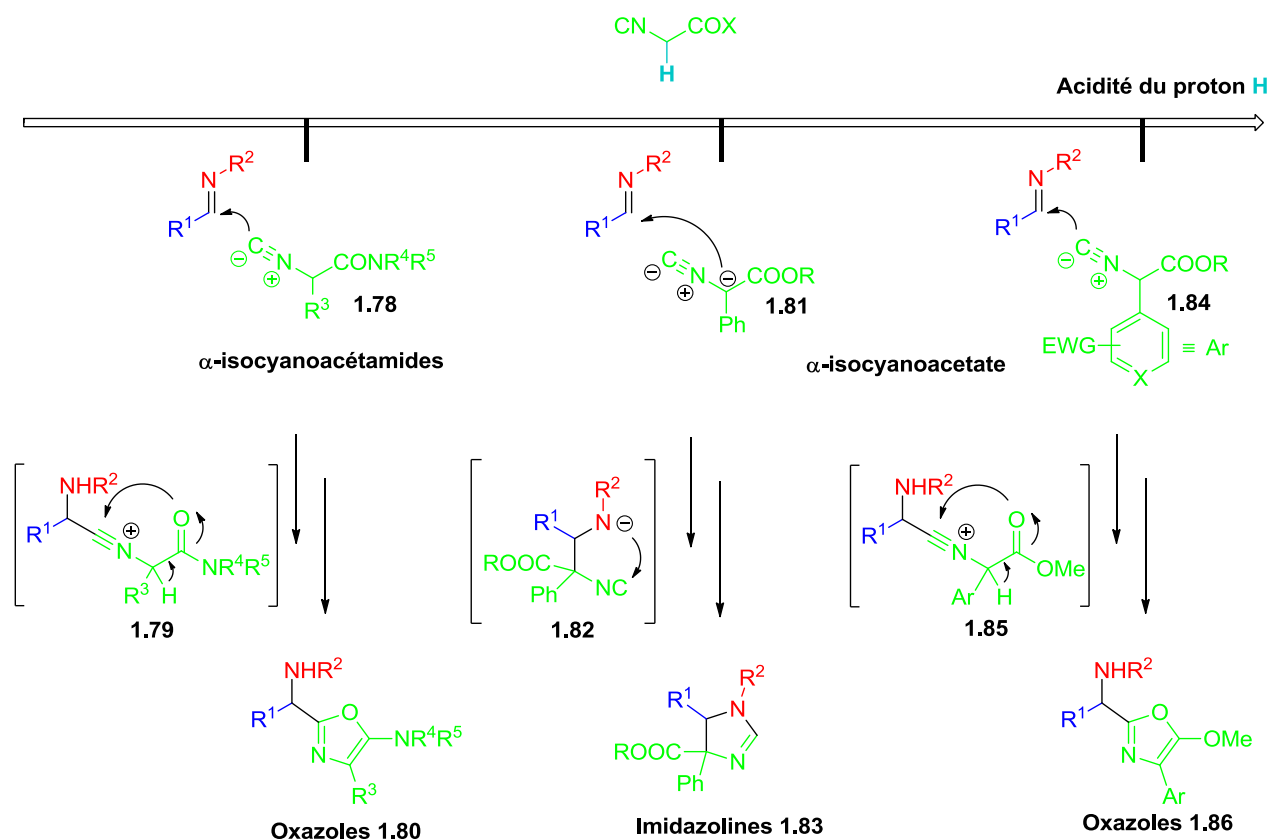


Schéma 34 : Utilisation d'isocyanoacétamides et isocyanoacétates dans une Ugi-3CR

⁷⁶ (a) Bon, R. S.; Hong, C.; Bouma, M. J.; Schmitz, R. F.; de Kanter, F. J. J.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Orru, R. V. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3759. (b) Bon, R. S.; van Vliet, B.; Sprenkels, N. E.; Schmitz, R. F.; de Kanter, F. J. J.; Stevens, C. V.; Swart, M.; Bickelhaupt, F. M.; Groen, M. B.; Orru, R. V. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3542.

Très récemment, l'introduction d'un groupement électroattracteur sur la position α des isocynoacétates a été étudiée. Le proton situé sur le carbone en α de l'isonitrile devient alors plus acide que celui des α -phényl- α -isocynoacétate et la déprotonation peut donc avoir lieu encore plus facilement. Cependant, en raison du groupement électroattracteur, l'énolate issu de la déprotonation est stabilisé et donc moins nucléophile (Schéma 35). Par conséquent, c'est le carbone de l'isonitrile qui va s'additionner sur l'imine, de façon similaire aux isocynoacétamides, pour former des oxazoles **1.86** via l'intermédiaire **1.85** (Schéma 34).

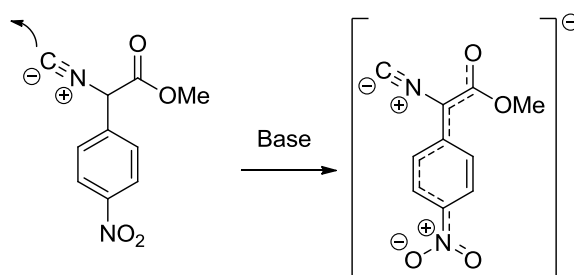


Schéma 35 : Stabilisation de l'énolate des α -nitrophényl- α -isocynoacétates

II.4. Autres variantes

II.4.1. Formation de l'isonitrile *in situ*

Une version un peu particulière de la Ugi-4CR a été développée à partir d'un dérivé bromé qui est transformé *in situ* en isonitrile (Schéma 36).⁷⁷ L'utilisation et la préparation des isonitriles sont assez repoussantes pour les chimistes qui n'y sont pas familiers, principalement en raison de leur odeur, cette alternative est donc très attractive.

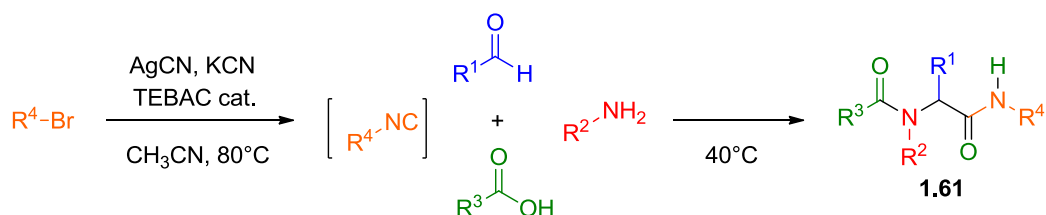


Schéma 36 : Ugi-4CR à partir de dérivés bromés

Dans un processus similaire, une réaction Ugi-Smiles a également été développée à partir de dérivés bromés.⁷⁸

⁷⁷ El Kaim, L.; Grimaud, L.; Schiltz, A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 3024.

⁷⁸ El Kaim, L.; Grimaud, L.; Schiltz, A. *Synlett* **2009**, 1401.

II.4.2. Réaction d'Ugi dans des conditions oxydantes

Comme nous l'avons mentionné précédemment, une réaction d'Ugi trois composants permettant de bifonctionnaliser une amine secondaire de type tétrahydroisoquinoline a été développée au laboratoire (Schéma 37 a).⁵² La réaction a alors lieu dans des conditions oxydantes selon un processus domino mettant en jeu l'oxydation de l'amine en imine à l'aide d'IBX suivie d'une réaction d'Ugi. Par la suite, l'équipe de Che a montré qu'il était également possible d'oxyder ces tétrahydroisoquinolines ou bien la dibenzylamine à l'aide d'oxygène singulet (Schéma 37 b).⁷⁹ Après une simple évaporation du solvant et ajout de l'acide et de l'isonitrile, la réaction d'Ugi a pu être menée pour former efficacement les composés **1.87** et **1.88**. Enfin, une dernière Ugi-3CR catalysée au cuivre a permis d'étendre l'efficacité de cette méthode aux amines tertiaires de type **1.89** pour conduire, selon un processus tandem oxydation/Ugi-3CR, aux composés **1.90** (Schéma 37 c).⁸⁰

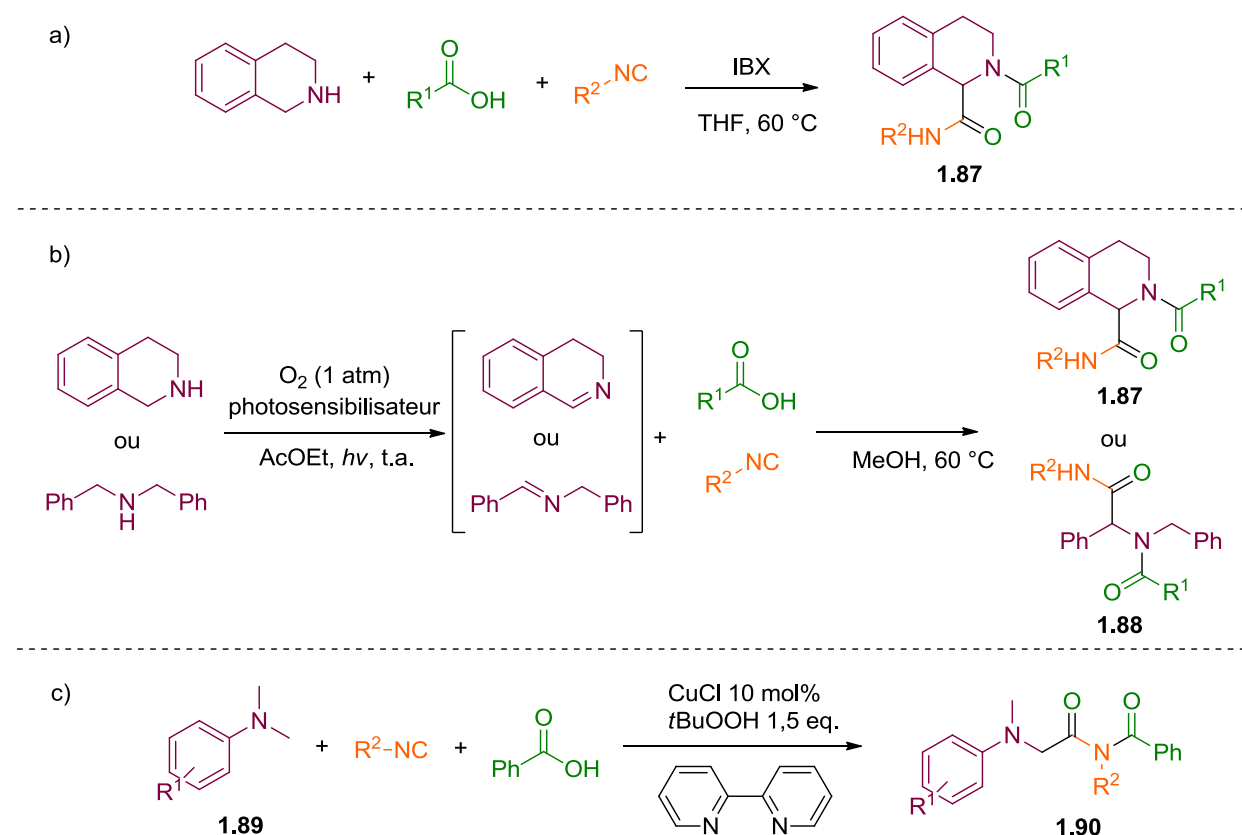


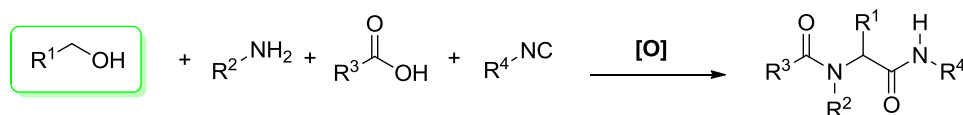
Schéma 37 : Ugi-3CR dans des conditions oxydantes

⁷⁹ Jiang, G.; Chen, J.; Huang, J.-S.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4568.

⁸⁰ Ye, X.; Xie, C.; Pan, Y.; Han, L.; Xie, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4240.

Il ne s'agit là que d'une infime partie des variantes de la réaction d'Ugi qui reste une réaction encore très étudiée. En effet, l'utilisation de composés bifonctionnels a également fait l'objet de nombreuses recherches. De ce fait, un concept particulièrement puissant et florissant ces dernières années est la post-fonctionnalisation des adduits d'Ugi. Le choix judicieux des fonctions initiales qui sont, à la suite de la réaction d'Ugi, engagées dans une autre transformation permet un accès rapide à de nombreux composés hétérocycliques complexes.⁸¹

En raison de l'importance de cette réaction d'Ugi en synthèse organique, nous avons envisagé de réaliser une Ugi-4CR à partir d'alcools en milieu oxydant. Comme nous avons pu le voir dans ce paragraphe, quelques exemples de réaction d'Ugi en présence d'agents oxydants ont déjà été rapportés. Cependant, il s'agit de réactions à trois composants au cours desquelles une amine est oxydée en imine. A ce jour, aucune réaction d'Ugi à partir d'alcools oxydés *in situ* n'a été rapportée.



D'après les études présentées dans le chapitre précédent, il apparaît que différents systèmes oxydants soient à la fois capables d'oxyder des alcools en aldéhydes et compatibles avec les MCR. Ainsi l'IBX, le nitrate de bismuth ou encore un système aérobie à base de cuivre ont montré leur efficacité dans des processus tandem oxydation/Passerini et oxydation/Biginelli.⁴⁶⁻⁵¹

Le point essentiel de ce projet était donc le choix de l'oxydant qui fera l'objet du paragraphe suivant.

⁸¹ Revues et exemples récents : (a) Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2003, 1133. (b) Marcaccini, S.; Torroba, T. dans *Multicomponent Reactions*; Zhu, J.; Bienaymé, H. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**; 33. (c) Akritopoulou-Zanze, I.; Djuric, S. W. *Heterocycles* **2007**, 73, 125. (d) Bonnaterre, F.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, 4. (e) Erb, W.; Neuville, L.; Zhu, J. P. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3109. (f) Riva, R.; Banfi, L.; Basso, A.; Cerulli, V.; Guanti, G.; Pani, M. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5134. (g) Faggi, C.; Garcia-Valverde, M.; Marcaccini, S.; Menchi, G. *Org. Lett.* **2010**, 12, 788. (h) Huang, Y. J.; Domling, A. *Chem. Biol. Drug Des.* **2010**, 76, 130. (i) Bararjanian, M.; Balalaie, S.; Rominger, F.; Movassagh, B.; Bijanzadeh, H. R. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2806. (j) Marcaccini, S.; Menchi, G.; Trabocchi, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2673.

III. CHOIX DE L'OXYDANT

Le choix de l'oxydant s'est fait en fonction de deux caractéristiques indispensables pour réaliser la Ugi-4CR à partir d'alcools : la première est que cet oxydant doit permettre de transformer des alcools en aldéhydes et la seconde est qu'il doit être très chimiosélectif. Il doit en effet être compatible avec tous les réactifs qui sont également potentiellement oxydables : l'amine primaire peut être oxydée en imine voire en nitrile, l'isonitrile peut être oxydé en isocyanate et l'aldéhyde formé *in situ* peut lui-même être suroxydé en acide carboxylique (Schéma 38). D'autre part, cet oxydant doit aussi être compatible avec les intermédiaires de la réaction d'Ugi.

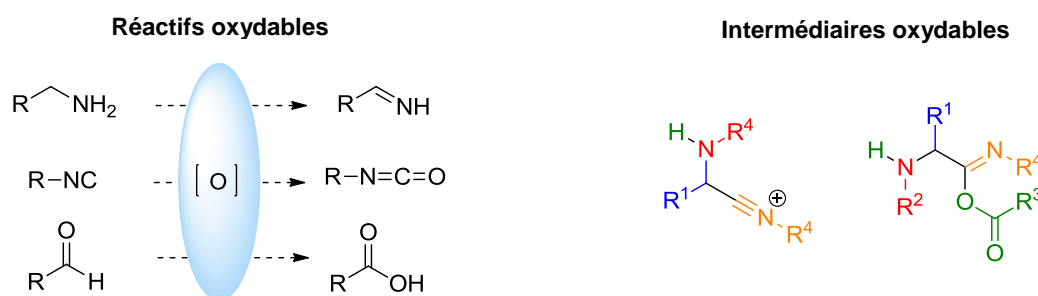
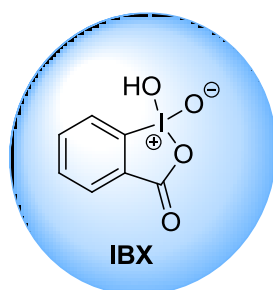


Schéma 38 : Espèces de la Ugi-4CR potentiellement oxydables

Notre choix s'est ainsi porté sur l'acide *o*-iodoxybenzoïque ou IBX (Figure 5) pour les raisons qui seront exposées ci-après.



*Figure 5 : Acide *o*-iodoxybenzoïque*

III.1. Historique et intérêts de l'utilisation de l'IBX

Découvert en 1873 par Hartman et Meyer, il est déjà rapporté à cette époque que l'IBX est réduit lorsqu'il est mis en présence d'alcools.⁸² Cependant, peu d'importance fut accordée à cette observation pendant près d'un siècle. Alors que le milieu médical s'intéressait à l'activité biologique de l'IBX, les chimistes organiciens se sont quelque peu désintéressés de ce composé. Ainsi, d'après des études menées au 20^{ème} siècle, l'IBX et l'IBA se sont avérés posséder une activité bactéricide.

⁸² (a) Hartmann, C.; Meyer, V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 1727. (b) Askenasy, P.; Meyer, V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 1354. (c) Meyer, V.; Wachter, W. *Chem. Ber.* **1892**, 25, 2632

Compte tenu de leurs propriétés oxydantes maintenant bien connues, cette observation n'est plus si surprenante. Cela a néanmoins engendré un certain nombre d'études cliniques sur l'IBX qui a alors été utilisé comme traitement contre les problèmes d'arthrite.⁸³ Par la suite, des doutes sur son efficacité et l'observation d'effets secondaires conséquents ont été rapportés, entraînant l'arrêt de son utilisation dans le milieu médical.

Ce n'est que dans les années 1990' qu'est apparu un soudain intérêt de la part des chimistes pour ce composé. Cet engouement pour l'IBX et de façon générale pour les dérivés de l'iode hypervalent (V) persiste encore aujourd'hui, il en résulte donc un nombre conséquent de revues sur le sujet sorties ces dernières années.⁸⁴

En 1994, Frigerio et Santagostino rapportent la première oxydation de différents alcools à l'aide d'IBX.⁸⁵ Bien que par la suite de nombreuses transformations à base d'IBX aient été rapportées, l'oxydation d'alcools en composés carbonylés reste de loin la plus étudiée.^{84b} Depuis quelques années, un grand nombre de publications témoignent de la surprenante sélectivité de l'IBX lors de l'oxydation d'alcools. En effet, compatible avec un nombre remarquable de fonctionnalités, il a été montré que l'IBX est capable d'oxyder sélectivement les alcools en présence d'amines⁸⁶, d'azotures,⁸⁷ de groupements diazos,⁸⁸ d'époxydes,⁸⁹ de cyclopropanes,⁹⁰ d'alcènes, d'allènes,⁹¹ de silanes,⁹² de phosphates,⁹³ de phosphonates,⁹⁴ de trifluoroborates,⁹⁵ d'oxazoles⁹⁶ et d'un grand nombre d'autres hétérocycles. Il permet également d'oxyder de façon douce, sans problème d'épimérisation.

⁸³ (a) Young, A. G.; Youmans, J. B. *J. Am. Med. Assoc.* **1926**, *87*, 746. (b) Young, A. G.; Youmans, J. B. *J. Am. Med. Assoc.* **1926**, *87*, 1849.

⁸⁴ (a) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299. (b) Uyanik, M.; Ishihara, K. *Chem. Commun.* **2009**, 2086. (c) Yusubov, M. S.; Zhdankin, V. V. *Mendeleev Commun.* **2010**, *20*, 185. (d) Satam, V.; Harad, A.; Rajule, R.; Pati, H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7659. (e) Duschek, A.; Kirsch, S. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1524. (f) Zhdankin, V. V. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1185.

⁸⁵ Frigerio, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019.

⁸⁶ (a) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S.; Palmisano, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272. (b) Eckelbarger, J. D.; Wilmot, J. T.; Gin, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10370.

⁸⁷ (a) Yamaguchi, J.; Seiple, I. B.; Young, I. S.; O'Malley, D. P.; Maue, M.; Baran, P. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3578. (b) Bates, R. W.; Dewey, M. R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3706.

⁸⁸ (a) Bagley, M. C.; Hind, S. L.; Moody, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6897. (b) Davies, J. R.; Kane, P. D.; Moody, C. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7305. (c) Davies, J. R.; Kane, P. D.; Moody, C. J.; Slawin, A. M. Z. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5840.

⁸⁹ (a) Dobler, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 215. (b) Mohapatra, D. K.; Dasari, P.; Rahaman, H.; Pal, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6276.

⁹⁰ (a) Mohapatra, D. K.; Datta, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 642. (b) Siegel, D. S.; Piizzi, G.; Piersanti, G.; Movassaghi, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9292.

⁹¹ Margaros, I.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5585.

⁹² (a) Du, W.; Curran, D. P.; Bevins, R. L.; Zimmer, S. G.; Zhang, J. H.; Burke, T. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 103. (b) Pandey, G.; Gupta, N. R.; Pimpalpal, T. M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2547.

⁹³ (a) Yokokawa, F.; Inaizumi, A.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5903. (b) Yokokawa, F.; Inaizumi, A.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1459.

⁹⁴ Li, G.; Yang, X.; Zhai, H. *J. Org. Chem.* **2008**, *74*, 1356.

⁹⁵ (a) Molander, G. A.; Petrillo, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9634. (b) Molander, G. A.; Jean-Gérard, L. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1297.

⁹⁶ Nicolaou, K. C.; Hao, J.; Reddy, M. V.; Rao, P. B.; Rassias, G.; Snyder, S. A.; Huang, X.; Chen, D. Y. K.; Brenzovich, W. E.; Giuseppone, N.; Giannakou, P.; O'Brate, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12897.

III.2. La structure de l'IBX et ses conséquences

Des études sur la structure de l'IBX ont montré qu'il s'agit d'une molécule plane, excepté l'atome d'oxygène O₄ qui se situe en dehors du plan (Figure 6).⁹⁷ La liaison I-O₄ entre l'atome d'iode et le ligand oxo situé en dehors du plan est préférentiellement décrite comme une liaison dative donneur-accepteur (I⁺-O⁻).⁹⁸ Il en résulte une haute densité électronique au niveau de l'atome d'oxygène O₄.

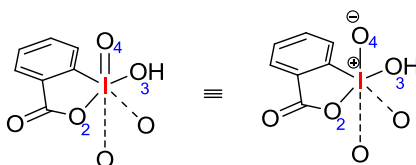


Figure 6 : Structure de l'IBX

L'acide iodosobenzoïque, IBA, qui est la forme réduite de l'IBX, est une molécule stable dans sa forme plane. Goddard propose donc qu'au cours du mécanisme d'oxydation des alcools, l'étape limitante serait un « twist hypervalent », c'est à dire un mouvement coordonné des ligands attachés à l'iode (Schéma 39).⁹⁸ Selon lui, ce mouvement a lieu afin de placer le ligand oxo dans le plan pour générer l'IBA, une espèce totalement plane. Ainsi, après l'attaque de l'alcool sur l'iode électrophile, accompagnée par le départ d'une molécule d'eau, l'alcoypériodinanone **1.91** subit une torsion pour évoluer vers son isomère **1.92** et former l'IBA en générant l'aldéhyde souhaité.

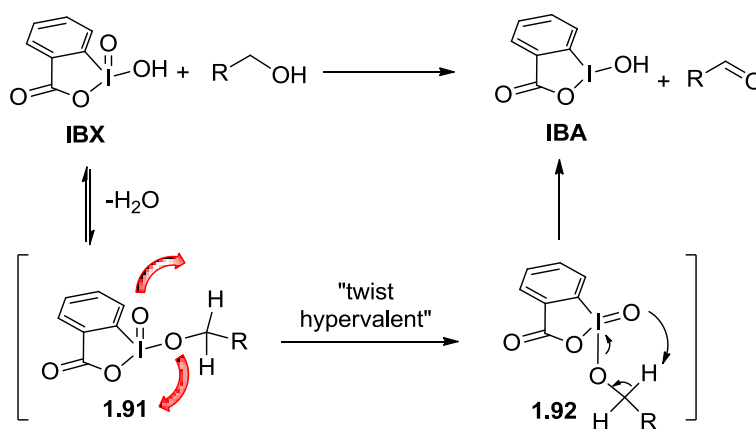


Schéma 39 : Mécanisme de l'oxydation d'alcools à l'aide d'IBX

⁹⁷ (a) Bell, R.; Morgan, K. J. *Journal of the Chemical Society* **1960**, 1209.(b) Siebert, H.; Handrich, M. Z. *Anorg. Allg. Chem.* **1976**, 426, 173.(c) Gougoutas, J. Z. *Crystal Structure Communications* **1981**, 10, 489.(d) Katritzky, A. R.; Savage, G. P.; Gallos, J. K.; Durst, H. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1990**, 1515.(e) J. Stevenson, P.; B. Treacy, A.; Nieuwenhuyzen, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 589.

⁹⁸ Su, J. T.; Goddard, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14146.

Une étude théorique a permis de valider son hypothèse selon laquelle un « twist hypervalent » serait l'étape limitante de l'oxydation d'alcools (Figure 7). Par la suite, une autre étude théorique plus poussée réalisée par Ishihara a également donné des résultats en accord avec cette hypothèse.⁹⁹

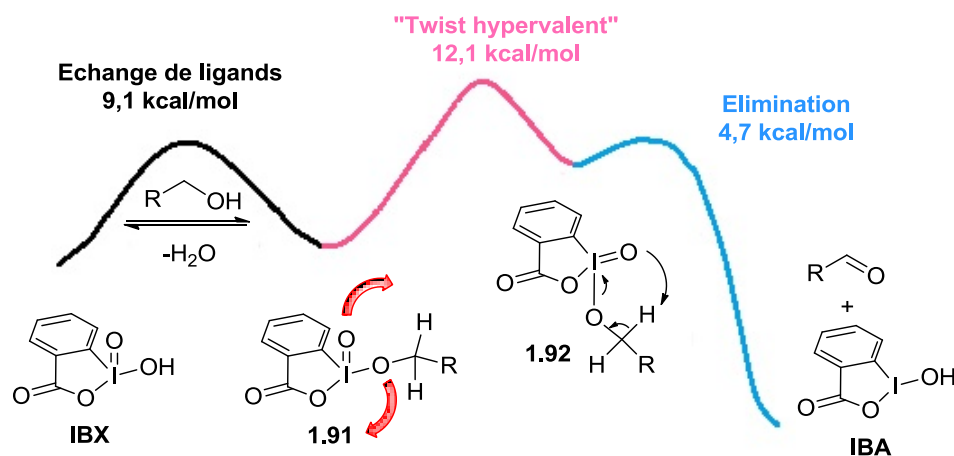


Figure 7 : Barrières d'activation intervenant lors de l'oxydation d'alcools par l'IBX

Par ailleurs, l'IBX possède deux liaisons intermoléculaires I...O avec les molécules voisines qui procurent à l'iode une géométrie octaédrique. Cette structure tridimensionnelle polymérique rend l'IBX insoluble dans la plupart des solvants organiques. Cependant, le DMSO est une exception à cette caractéristique puisqu'il peut servir de ligand à l'IBX, permettant ainsi d'en modifier la structure et d'en améliorer la solubilité (Figure 8).¹⁰⁰

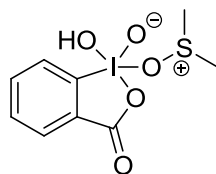


Figure 8 : IBX-DMSO

Ainsi, le DMSO a longtemps été l'unique solvant organique utilisé pour réaliser les oxydations à l'aide d'IBX. Cette contrainte était donc un frein à l'utilisation de l'IBX, en comparaison à celle du périodinanone de Dess-Martin DMP qui bien que plus coûteux et plus sensible (en particulier à l'humidité) est soluble dans le dichlorométhane. Cependant, des recherches ont récemment montré la possibilité de réaliser les oxydations à température ambiante dans le TFA,¹⁰¹ le DMF,¹⁰² le *tert*-butanol,¹⁰³ des liquides ioniques¹⁰⁴ ou des mélanges aqueux.¹⁰⁵ Mais il a également été rapporté que

⁹⁹ Uyanik, M.; Akakura, M.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 251.

¹⁰⁰ Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 993.

¹⁰¹ Moorthy, J. N.; Singhal, N.; Senapati, K. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 767.

¹⁰² Lapitskaya, M. A.; Vasiljeva, L. L.; Pivnitsky, K. K. *Mendeleev Commun.* **2008**, *18*, 309.

¹⁰³ Van Arman, S. A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4693.

les alcools pouvaient être oxydés en chauffant des suspensions d'IBX dans des solvants moins polaires (et plus communs) comme l'acétonitrile, l'acétone, l'acétate d'éthyle, le benzène, le dichlorométhane ou encore le chloroforme.¹⁰⁶ Des oxydations en l'absence totale de solvant, à 60-70°C, ont également été décrites.¹⁰⁷

III.3. L'IBX dans les processus tandems

Cette possibilité de réaliser les oxydations à l'aide d'IBX dans de nombreux solvants, ajoutée à sa tolérance envers de nombreux réactifs fonctionnalisés, a entraîné un intérêt récent pour son application dans des processus tandem d'oxydation. Comme nous l'avons vu précédemment, plusieurs réactions tandem réalisées au laboratoire témoignent de la compatibilité de l'IBX et de sa forme réduite l'IBA avec les MCR telles que la réaction de Passerini, de Strecker ou encore la Ugi-3CR.^{48,52,53} Cette dernière est particulièrement intéressante dans le cadre de ce projet puisqu'elle démontre la compatibilité de l'IBX avec l'acide carboxylique, l'isonitrile et les intermédiaires de la réaction d'Ugi (Schéma 40).

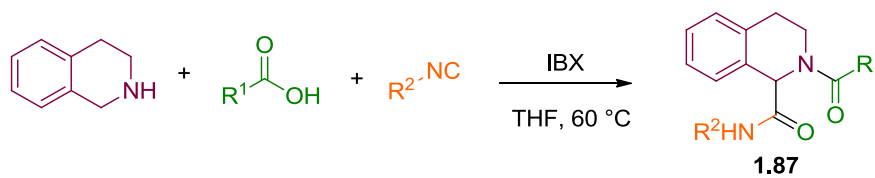


Schéma 40 : Processus tandem oxydation d'amine/Ugi 3-CR à l'aide d'IBX

Ainsi, ces études nous ont confortés dans l'idée que l'IBX serait un oxydant de choix pour développer la première réaction d'Ugi à partir d'alcools selon un processus tandem oxydation d'alcool/Ugi-4CR.

¹⁰⁴ (a) Liu, Z.; Chen, Z.-C.; Zheng, Q.-G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3321. (b) Boschetti, A.; Montagnaro, F.; Rienzo, C.; Santoro, L. *Journal of Cleaner Production* **2007**, *15*, 1797.

¹⁰⁵ (a) Surendra, K.; Krishnaveni, N. S.; Reddy, M. A.; Nageswar, Y. V. D.; Rao, K. R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2058.

¹⁰⁶ (a) More, J. D.; Finney, N. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3001. (b) Ocejo, M.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L.; Reyes, E. *Synlett* **2005**, *2005*, 2110.

¹⁰⁷ Narasimha Moorthy, J.; Singhal, N.; Venkatakrishnan, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5419.

III.4. Préparation de l'IBX

Le protocole qui a été le plus utilisé pour synthétiser l'IBX est sans aucun doute celui initialement proposé par Greenbaum en 1936 puis amélioré en 2000 par Boeckman.¹⁰⁸ Ce dernier met en jeu du bromate de potassium dans une solution aqueuse d'acide sulfurique pour oxyder l'acide *o*-iodobenzoïque. En 1999, Santagostino a proposé une procédure plus adaptée d'un point de vue pratique qui met en jeu l'oxydation de l'acide *o*-iodobenzoïque **1.93** à l'aide d'Oxone® (2KHSO₅-KHSO₄-K₂SO₄) (Schéma 41).¹⁰⁹ Cette méthode simple à mettre en œuvre se fait à partir de réactifs non toxiques, dans l'eau, et permet d'obtenir l'IBX en grosse quantité avec un bon rendement et une pureté minimum de 97 %.

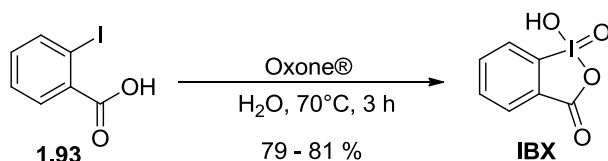


Schéma 41 : Préparation de l'IBX

¹⁰⁸ (a) Greenbaum, F. R. *Am. J. Pharm.* **1936**, *108*, 17. (b) Boeckman, R. K.; Shao, P.; Mullins, J. J. *Org. Synth.* **2000**, *77*, 141.

¹⁰⁹ Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.

IV. MISE AU POINT ET DISCUSSION

IV.1. Etudes préliminaires à la mise au point

Pour commencer la mise au point de cette réaction, nous avons tout d'abord analysé l'oxydation d'alcools primaires en aldéhydes réalisée par Finney.^{106a} Dans cette étude, bien qu'il choisisse d'utiliser trois équivalents d'IBX pour augmenter la vitesse de réaction, il précise qu'un léger excès peut suffire. De plus, la réaction étant plus rapide dans l'acétonitrile que dans les autres solvants, il est alors le solvant le plus approprié pour diminuer la quantité d'oxydant tout en conservant une oxydation complète en un temps convenable (quelques heures).

Afin d'éviter l'utilisation d'un trop large excès d'oxydant qui augmenterait les risques que ce dernier interfère avec les autres réactifs et intermédiaires de la réaction d'Ugi, nous avons choisi de faire les premiers essais avec seulement 1,2 équivalents d'IBX dans l'acétonitrile.

Bien que l'acétonitrile ne soit pas le solvant idéal pour la réaction d'Ugi plutôt favorisée par les solvants polaires protiques comme le méthanol, la polarité de l'acétonitrile pourrait suffire au bon déroulement de la réaction.

Cependant, une autre incompatibilité entre les conditions de l'oxydation et les conditions de la réaction d'Ugi se pose. En effet, lors de la mise au point de sa méthode, Finney a réalisé les oxydations avec une concentration en alcool de 0.14M pour permettre une solubilité suffisante de l'IBX. La réaction d'Ugi est quant à elle connue pour être plus efficace avec des concentrations comprises entre 0,5M et 2M.¹¹⁰ Une concentration intermédiaire de 0,3M sera donc choisie pour débiter notre étude.

IV.2. Mise au point des conditions réactionnelles

Lors d'un premier essai, l'alcool *para*-chlorobenzyle, l'allylamine, le *tert*-butylisonitrile et l'acide acétique ont été mis en présence d'1,2 eq. d'IBX dans l'acétonitrile (*Schéma 42*). Le milieu réactionnel a été chauffé pendant 3 h à reflux puis refroidi à température ambiante. Cependant, un mélange complexe de produits a été obtenu, sans trace du produit d'Ugi souhaité. Divers changements de solvant et de température ont été réalisés en vain. Il semblerait que l'IBX ne soit pas sélectif envers l'alcool par rapport à l'amine primaire présente dans le milieu. Il est vrai qu'à ce jour, il n'existe aucune réaction tandem impliquant l'oxydation sélective d'alcools primaires en présence d'une amine primaire non protégée.

¹¹⁰ Marcaccini, S.; Torroba, T. *Nat. Protocols* **2007**, *2*, 632.

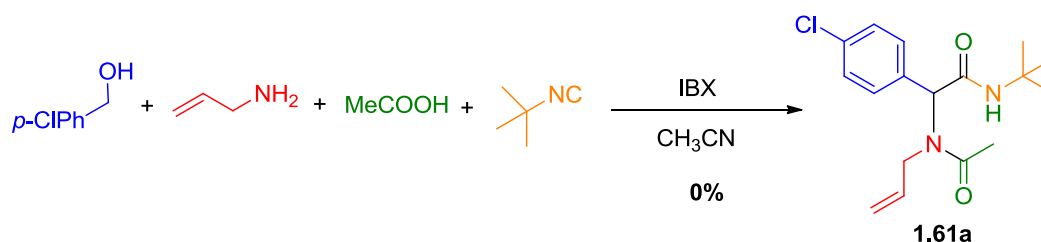


Schéma 42 : Ugi-4CR à partir de l'alcool *p*-chlorobenzyle en présence d'IBX

Bien que suite à cette observation il semble impossible de réaliser une réaction domino selon la définition de Tietze et de Denmark, il apparaît néanmoins intéressant de voir si une réaction tandem séquentielle pourrait palier à ce problème. La même réaction a alors été réalisée en faisant tout d'abord l'oxydation de l'alcool en présence d'IBX dans l'acétonitrile à reflux puis, après retour à température ambiante, l'addition des autres réactifs. Cette fois, un résultat encourageant a été observé puisque l' α -acétamidoamide souhaité a pu être obtenu avec un rendement de 35 % (Tableau 1, Entrée 1).

S'en est alors suivi une optimisation des conditions en commençant par la mise au point des quantités de chaque réactif (Entrée 2). L'ajout d'un léger excès d'amine (1,2 eq.), d'isonitrile (1.5 eq.) et d'acide (1.5 eq.) ont permis d'augmenter considérablement le rendement à 50 %.

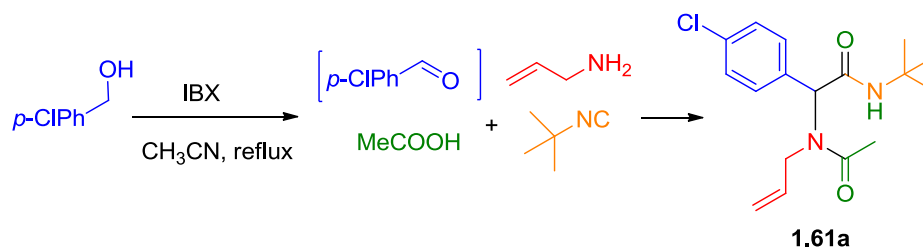
D'après la littérature, une légère augmentation de la température lors de la réaction d'Ugi entraîne dans certains solvants une augmentation du rendement,¹¹¹ cependant, aucune différence n'a été observée dans notre cas (Entrée 3).

Comme nous l'avons précisé précédemment, il a également été rapporté de nombreuses fois que la concentration est une condition majeure au bon déroulement de la réaction d'Ugi, celle-ci étant favorisée par une concentration en aldéhyde comprise entre 0,5 et 2M.¹¹⁰ Cependant, l'étape d'oxydation est favorisée dans un milieu plus dilué. Ainsi, d'après les travaux de Finey, la concentration optimale en alcool est de 0.14M. Différentes concentrations ont alors été testées et le meilleur résultat a été obtenu à une concentration de 0.5M (Entrées 4-5).

Préformer l'imine en ajoutant l'amine à l'aldéhyde formé *in situ* 2 h avant d'ajouter l'isonitrile et l'acide carboxylique a également eu un effet non négligeable puisque le rendement est alors passé à 64 % (Entrée 6).

¹¹¹ Cristau, P.; Vors, J.-P.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4079.

Tableau 1 : Optimisation de la Ugi-4CR à partir d'alcools en présence d'IBX



Entrée	Solvant	Préformation de l'imine	RNH ₂ /RNC/RCOOH (eq.)	Conc.	Temps	Rdt 1.61a
1	CH ₃ CN	Non	1,1/1,1/1,0	0,3 M	64 h.	35 %
2	CH ₃ CN	Non	1,2/1,5/1,5	0,3 M	64 h.	50 %
3 ^a	CH ₃ CN	Non	1,2/1,5/1,5	0,3 M	64 h.	50 %
4	CH ₃ CN	Non	1,2/1,5/1,5	0,25 M	64 h.	42 %
5	CH ₃ CN	Non	1,2/1,5/1,5	0,5 M	64 h.	57 %
6	CH ₃ CN	Oui – 2 h	1,2/1,5/1,5	0,5 M	64 h.	64 %
7	CH ₃ CN/THF	Oui – 2 h	1,2/1,5/1,5	0,5 M	64 h.	61 %
8	CH ₃ CN/MeOH 4/1	Oui – 2 h	1,2/1,5/1,5	0,5M	64 h.	79 %
9	CH ₃ CN/MeOH 1/1	Oui – 1 h	1,2/1,5/1,5	0,5 M	40 h.	78 %

^a Oxydation à reflux puis réaction d'Ugi à 40°C

Pour finir, la polarité du milieu réactionnel a été modulée par l'ajout d'un second solvant (*Entrées 7-9*). Cependant, comme il est nécessaire de réaliser l'oxydation dans l'acétonitrile afin que cette étape soit complète et terminée en un temps raisonnable, le second solvant n'a pu être additionné qu'à la seconde étape. L'inconvénient est donc que ce changement implique des conditions d'oxydations à nouveau plus concentrées. Toutefois, lorsque la réaction a été conduite dans un mélange acétonitrile/méthanol (1/1), un bon rendement de 78 % a été obtenu, tout en permettant une diminution du temps de réaction de 24 h ce qui est non négligeable. Il s'agit de la concentration maximale possible pour permettre l'agitation et avoir un milieu homogène tout au long de la réaction malgré les nombreux composés insolubles (IBX, IBA et produit de la réaction dans certains cas).

L'étendue de la réaction a alors été étudiée, en engageant dans un premier temps divers alcools benzyliques (*Schéma 43*). Les produits d'Ugi ont été isolés avec de très bons rendements, variant de 69 à 99 % tout en modifiant les substituants du noyau aromatique ainsi que les autres partenaires de la réaction.

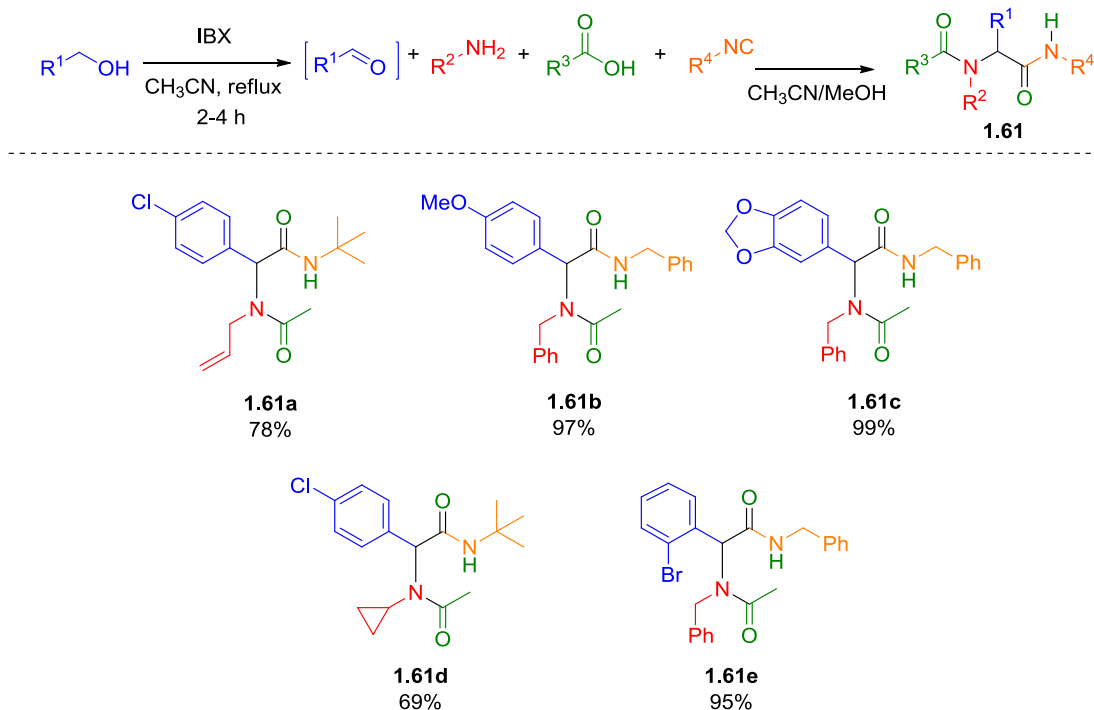
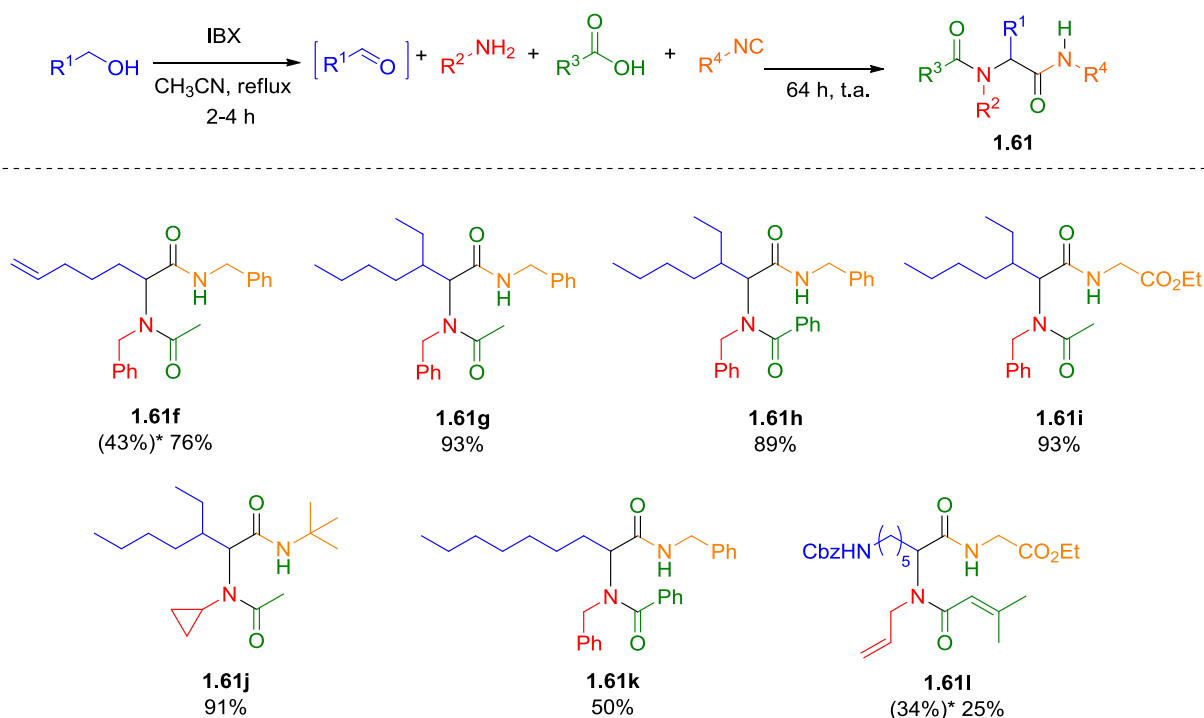


Schéma 43 : Ugi-4CR à partir d'alcools benzyliques en présence d'IBX

Cette méthodologie a ensuite été appliquée à des alcools aliphatiques, cependant dans ce cas il apparaît que le mélange acétonitrile/méthanol ne soit pas toujours le meilleur solvant (*Schéma 44*). En effet, lors de la mise en jeu d'alcools présentant une structure plutôt linéaire, l'utilisation d'acétonitrile seul s'avère donner un meilleur résultat, impliquant donc un temps réactionnel de 64 h. Ainsi, le produit **1.61f** a été obtenu avec un rendement de 43 % dans un mélange acétonitrile/méthanol alors que dans l'acétonitrile seul le même produit a été isolé avec 76 % de rendement.

A nouveau de très bons rendements ont été obtenus, à la fois avec des alcools aliphatiques linéaires et β -branchés. Les partenaires amine, acide et isocyanure peuvent également être fonctionnalisés, les conditions permettant toujours d'obtenir l'adduit d'Ugi de manière efficace. Citons les exemples de l'hex-5-en-1-ol qui a été oxydé sélectivement (en présence d'un alcène terminal), ou encore de l'introduction de la fonction ester sur le partenaire isocyanure qui ont permis de synthétiser les α -acétamidoamides **1.61h** et **1.61i** hautement fonctionnalisés.



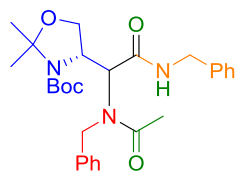
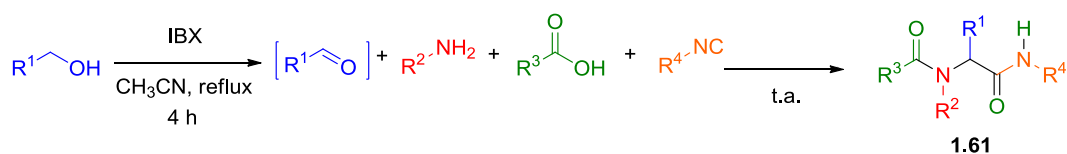
* Ugi-4CR réalisée selon le protocole mis au point pour les alcools benzylques dans un mélange CH₃CN/MeOH 1/1 en 40 h

Schéma 44 : Ugi-4CR à partir d'alcools aliphatiques en présence d'IBX

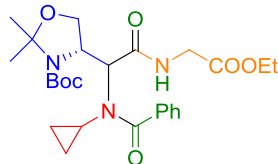
Un petit bémol apparaît quant à la présence de l'amine protégée sur le composé alcool, qui n'a permis d'obtenir le produit d'Ugi **1.61l** correspondant qu'avec seulement 34 % de rendement. Bien que ce rendement soit faible, il reste cependant correct compte tenu de la complexité du processus.

Afin d'élargir le champ d'application de la méthode, nous avons souhaité l'appliquer à un alcool chiral (dérivé du sérinol) afin de synthétiser *in situ* l'aldéhyde de Garner. Ce dernier présente parfois quelques soucis de stabilité, ce qui rend sa conservation très difficile. L'intérêt de le synthétiser *in situ* sans épimérisation du centre chiral paraît alors évident, et sa réussite serait représentative des avantages de la méthodologie mise au point.

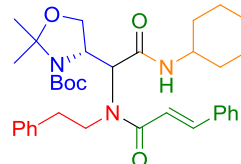
Le sérinol a alors été mis en jeu dans des processus tandem oxydation/Ugi-4CR et les produits souhaités ont été obtenus efficacement (Schéma 45). Les méthodes A et B correspondant aux méthodes mises au point pour les alcools benzylques et aliphatiques ont toutes deux été testées pour chaque transformation car il apparaît parfois une inversion du diastéréoisomère majoritaire suivant le solvant utilisé (produit **1.61n**). Il a également été remarqué que le temps nécessaire pour que la réaction d'Ugi soit complète était supérieur de 24 h en comparaison aux autres alcools, et ce, quel que soit le solvant.

**1.61m**

A : 82%, r.d. 2/1
B : 80%, r.d. 3/1

**1.61n**

A : 85%, r.d. 1/5
B : 73%, r.d. 1,5/1

**1.61o**

A : 80%, r.d. 5/1
B : 87%, r.d. 4/1

Méthode A : Ugi-4CR réalisée dans un mélange CH₃CN/MeOH 1/1 en 64 h

Méthode B : Ugi-4CR réalisée dans CH₃CN en 87 h

Schéma 45 : Ugi-4CR à partir d'alcools chiraux en présence d'IBX

Des essais ont également été réalisés sur l'isopropylidène glycérol, un autre alcool chiral. Malheureusement, le produit désiré n'a jamais pu être observé en raison de la dégradation de l'aldéhyde dans les conditions d'oxydation.

Cette méthodologie efficace présente de nombreux avantages qui pourraient la rendre intéressante d'un point de vue industriel. Elle implique en effet un processus *one-pot* qui permet d'éviter les étapes de purifications et de stockage des aldéhydes, espèces parfois instables, tout en combinant l'oxydation à une réaction multicomposant très convergente donnant accès à des produits hautement fonctionnalisés. L'utilisation de l'IBX, un oxydant facilement accessible, non toxique et stable en présence d'air et d'humidité, pourrait rendre la méthode très attractive. Malheureusement, l'IBX a été suspecté de décomposition violente lors d'impact ou à haute température (> 200°C), limitant clairement les applications industrielles.¹¹²⁺¹⁰⁹ En effet, pour des raisons de sécurité, il est évité de le conserver sur de longues durées. Par ailleurs, une quantité stœchiométrique d'IBX est requise.

¹¹² Plumb, J. B.; Harper, D. J. *Chem. Eng. News* **1990**, 68, 3.

Dans la perspective d'être plus en accord avec les principes de chimie verte, plusieurs possibilités s'offrent à nous afin de réaliser l'oxydation d'alcools primaires tout en améliorant ces points.

Tout d'abord, une alternative stabilisée de l'IBX est disponible commercialement, il s'agit du SIBX dont la composition est la suivante : 49% d'IBX, 29% d'acide isophtalique et 22% d'acide benzoïque. Cependant, il apparaît évident que la présence des acides carboxyliques va poser problème puisqu'ils risquent d'entrer en compétition avec celui choisi pour la réaction d'Ugi. Nous n'avons donc pas envisagé l'utilisation du SIBX.

Il existe d'autres possibilités afin de réaliser l'oxydation de façon efficace tout en évitant les potentiels risques liés à l'IBX : soit l'utilisation de réactifs supportés, un système largement étudié ces dernières années,¹¹³ soit l'oxydation à l'aide d'un système catalytique basé sur la génération *in situ* de l'IBX. C'est sur cette deuxième voie que s'est portée notre attention.

¹¹³ Quelques exemples d'utilisation d'IBX-supporté: (a) Mulbaier, M.; Giannis, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4393. (b) Zollner, T.; Gebhardt, P.; Beckert, R.; Hertweck, C. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 112. (c) Gudmundsson, K. S.; Sebahar, P. R.; Richardson, L. D.; Miller, J. F.; Turner, E. M.; Catalano, J. G.; Spaltenstein, A.; Lawrence, W.; Thomson, M.; Jenkinson, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5048. (d) Bernini, R.; Mincione, E.; Crisante, F.; Barontini, M.; Fabrizi, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1307.

V. VERSION CATALYTIQUE

V.1. Oxydation catalytique d'alcools primaires par l'iode hypervalent (V)

Lors de l'oxydation d'alcools en aldéhydes, l'IBX est réduit en IBA. L'IBA étant un intermédiaire lors de la préparation de l'IBX à partir de l'acide *o*-iodobenzoïque, la possibilité de pouvoir le réoxyder *in situ* en IBX à l'aide d'un oxydant terminal paraît très intéressante (Schéma 46).

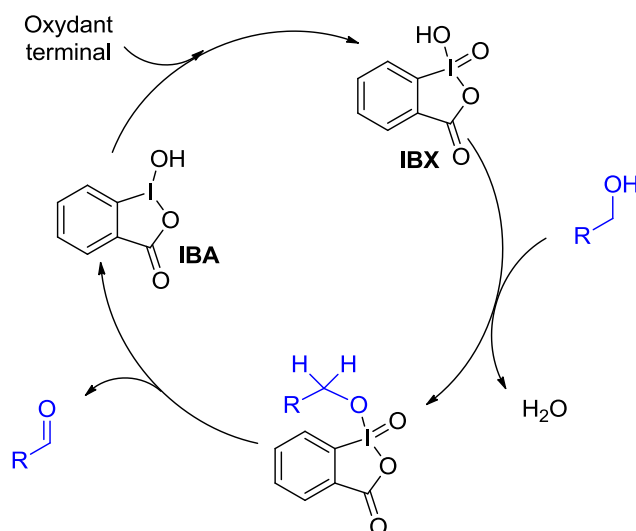


Schéma 46 : Cycle catalytique de l'oxydation *in situ* de l'IBX

C'est sur ce concept que se sont penchés plusieurs groupes en proposant divers oxydants terminaux.

Ainsi, en 2005, Vinod propose d'utiliser l'Oxone[®], oxydant de la méthode de Santagostino pour préparer l'IBX, dans un mélange acétonitrile/eau.¹¹⁴ L'Oxone[®] présente de nombreux avantages : il est commercial, peu coûteux, stable et non toxique. En 2006, Giannis améliore le TON de l'IBX par addition d'un catalyseur de transfert de phase.¹¹⁵ En présence d'hydrogénéosulfate de tetra-*n*-butylammonium Bu₄N⁺HSO₄⁻, l'Oxone[®] est en équilibre avec le tetra-*n*-butylammonium d'oxone (*n*-Bu₄N⁺HSO₅⁻). Dans un solvant biphasique acétate d'éthyle/eau, cet oxydant convertit aisément l'acide *o*-iodobenzoïque et l'IBA en IBX. Cependant, ces méthodes sont limitées à la synthèse d'aldéhydes aromatiques car la présence d'eau dans ces conditions entraîne la formation de l'acide carboxylique à la place de l'aldéhyde dans le cas des alcools aliphatiques.

Ce problème de suroxydation a été évité par Mc Kenzie qui a remplacé l'Oxone[®] par du monoperoxyulfate de tétraphénylphosphonium (TPPP) permettant de réaliser la réaction dans des conditions anhydres. Trois équivalents de TPPP sont alors nécessaires pour réoxyder l'IBX réduit.¹¹⁶

¹¹⁴ Thottumkara, A. P.; Bowsher, M. S.; Vinod, T. K. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2933.

¹¹⁵ Schulze, A.; Giannis, A. *Synthesis* **2006**, 257.

¹¹⁶ Page, P. C. B.; Appleby, L. F.; Buckley, B. R.; Allin, S. M.; McKenzie, M. J. *Synlett* **2007**, 1565.

Récemment, dans une étude très complète concernant l'oxydation catalytique d'alcools par les dérivés de l'iode hypervalent, Ishihara a montré que l'IBS (*Figure 9*), un analogue soufré de l'IBX, était le meilleur oxydant et pouvait oxyder sélectivement des alcools primaires benzyliques et aliphatiques en aldéhydes en présence d'Oxone® comme oxydant terminal, dans l'acétonitrile.⁹⁹ Un léger excès d'Oxone® est alors suffisant pour avoir une oxydation complète en présence d'1 à 2 % d'acide iodobenzènesulfonique.

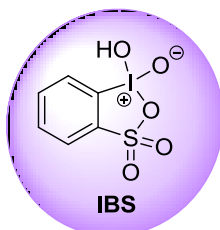


Figure 9 : acide o-iodoxybenzenesulfonique

Cet analogue soufré est un oxydant puissant qui présente cependant une faible stabilité thermique, c'est pourquoi l'utilisation d'IBX lui était préférée dans le cas des oxydations « stœchiométriques ».¹¹⁷ Cependant, le former *in situ* palie à ces problèmes d'instabilité et en fait un oxydant de choix pour notre réaction tandem oxydation catalytique d'alcools/réaction d'Ugi.

Dans son étude, Ishihara a comparé l'oxydation de l'alcool **1.95** à l'aide d'IBX et d'IBS générés *in situ* (*Figure 10*).

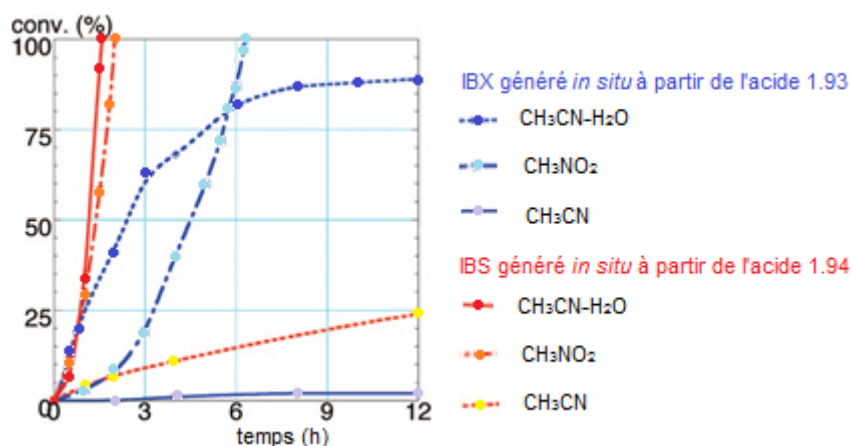
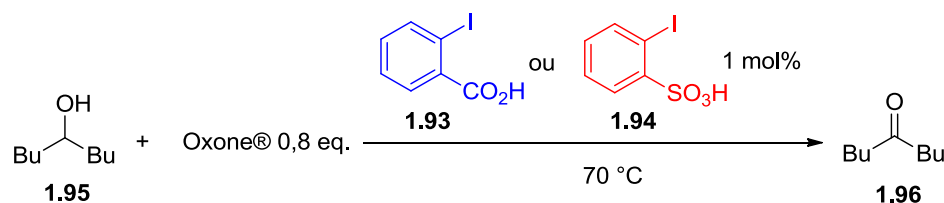


Figure 10 : Oxydation catalytique en présence d'IBX ou d'IBA générés in situ

¹¹⁷ Kuposov, A. Y.; Litvinov, D. N.; Zhdankin, V. V.; Ferguson, M. J.; McDonald, R.; Tykwinski, R. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4791.

Il apparaît clairement que l'oxydation dans des solvants anhydres est beaucoup plus rapide avec l'IBS qu'avec l'IBX. Dans des solvants aqueux, l'IBX semble néanmoins être le meilleur oxydant. Une autre remarque importante est que la vitesse d'oxydation dans les réactions impliquant une quantité catalytique d'IBX ou d'IBS est accélérée lorsque l'Oxone® est pulvérisé (l'Oxone® commercial est agité pendant 4 h afin d'obtenir une poudre fine, augmentant ainsi la surface de contact). Par exemple, la fréquence de renouvellement (ou TOF) de l'IBS est passée de 63 à 120 h⁻¹ avec l'utilisation de l'Oxone® en poudre. L'addition de Na₂SO₄ anhydre permet également d'augmenter la vitesse de réaction.

V.2. Mise au point

V.2.1. Etude de l'oxydation

Pour démarrer l'optimisation, nous nous sommes inspirés du travail d'Ishihara afin d'oxyder les alcools à l'aide d'IBS généré *in situ* à partir d'*o*-iodobenzène sulfonate de sodium **1.97** en présence d'Oxone®. Ce précurseur de l'IBS sera nommé pré-IBS. Le pré-IBS **1.97** peut être synthétisé aisément, à partir de l'acide 2-aminobenzène sulfonique en 2 étapes *via* un intermédiaire diazonium non isolé (Schéma 47).^{99,118}

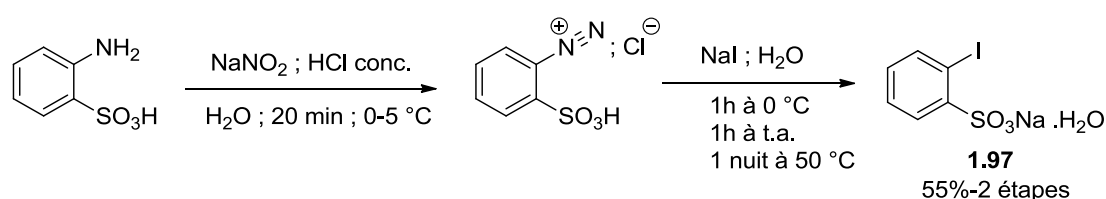


Schéma 47 : Préparation du pré-IBS

Quelques essais préliminaires ont été réalisés sur l'étape d'oxydation afin de déterminer la quantité de pré-IBS nécessaire ainsi que la concentration optimale compatible avec la réaction d'Ugi [0,5-2M] (Tableau 2).

Tableau 2 : Etude de l'oxydation catalytique de l'acide *p*-chlorobenzoylique

Entrée	Pré-IBS	C° alcool	Rdt
1	1 mol%	0.5 M	88 %
2	2 mol%	0.5 M	83 %
3	2 mol%	1 M	61 %

¹¹⁸ Koser, G. F.; Sun, G.; Porter, C. W.; Youngs, W. J. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7310.

D'après ces résultats, il apparaît nettement qu'1 % de pré-IBS est suffisant (*Entrées 1 et 2*). Par ailleurs, l'augmentation de la concentration de 0,5M à 1M a entraîné une baisse conséquente du rendement (*Entrée 3*). En réalité, une suroxydation de l'aldéhyde en acide carboxylique correspondant a lieu, entrant alors en compétition avec l'oxydation de l'alcool. Une concentration de 0.5M avec une quantité de 1 % de pré-IBS ont été choisies afin de développer la réaction d'Ugi en condition catalytique d'oxydant.

V.2.2. Optimisation du processus tandem oxydation catalytique/Ugi-4CR

Lors d'un premier essai, l'alcool *para*-chlorobenzyle, la cyclopropylamine, le *tert*-butylisonitrile et l'acide acétique ont été mis en présence d'1 % de pré-IBS et 0,6 équivalents d'Oxone® en poudre dans l'acétonitrile (*Tableau 3, Entrée 1*). Le produit d'Ugi a alors été obtenu avec un faible rendement de 17 %. D'après les observations faites lors de la mise au point de cette réaction avec une quantité stœchiométrique d'IBX, l'ajout de méthanol dans le cas des alcools benzyles permet d'augmenter l'efficacité de la réaction. Cependant, l'ajout d'un second solvant risque à nouveau d'influencer le rendement de l'une ou l'autre des transformations puisqu'elle implique une modification des concentrations. En effet, l'oxydation ne peut avoir lieu que dans l'acétonitrile.

En réalisant la réaction avec un ratio 1/1 acétonitrile/méthanol, le rendement de la réaction a chuté à 12 % alors qu'un ratio 4/1 a permis une amélioration encourageante du rendement qui alors est passé à 37 % (*Entrée 2-3*). Enfin, c'est en augmentant la quantité d'amine introduite à 2,5 équivalents que le rendement optimisé de 65 % a pu être obtenu (*Entrée 4*). Le même produit avait été isolé avec un rendement de 69 % en version stœchiométrique. Des expériences de contrôle ont permis de voir que l'isonitrile se dégradait complètement en présence du système oxydant pré-IBS/Oxone®. Nous supposons donc que l'excès d'amine permet de consommer le système oxydant introduit en léger excès.

Tableau 3 : Mise au point de la réaction

Entrée	Solvant	Amine	Rendement 1.61e
1	CH ₃ CN	1,2 eq.	17 %
2	CH ₃ CN/MeOH : 1/1	1,2 eq.	12 %
3	CH ₃ CN/MeOH : 4/1	1,2 eq.	37 %
4	CH ₃ CN/MeOH : 4/1	2,5 eq.	65 %

V.2.3. *Etendue et limites de la méthode*

Ainsi, les conditions optimales en main, la méthode a pu être appliquée à d'autres alcools benzyliques (*Schéma 48*). On peut remarquer que de bons rendements sont obtenus avec les alcools dont le noyau aromatique est faiblement enrichi ou appauvri en électrons (produits **1.61p** et **1.61e**). Cependant, dans le cas des alcools dont le groupement est plus fortement enrichi en électrons, les rendements chutent considérablement (produits **1.61b** et **1.61c**).

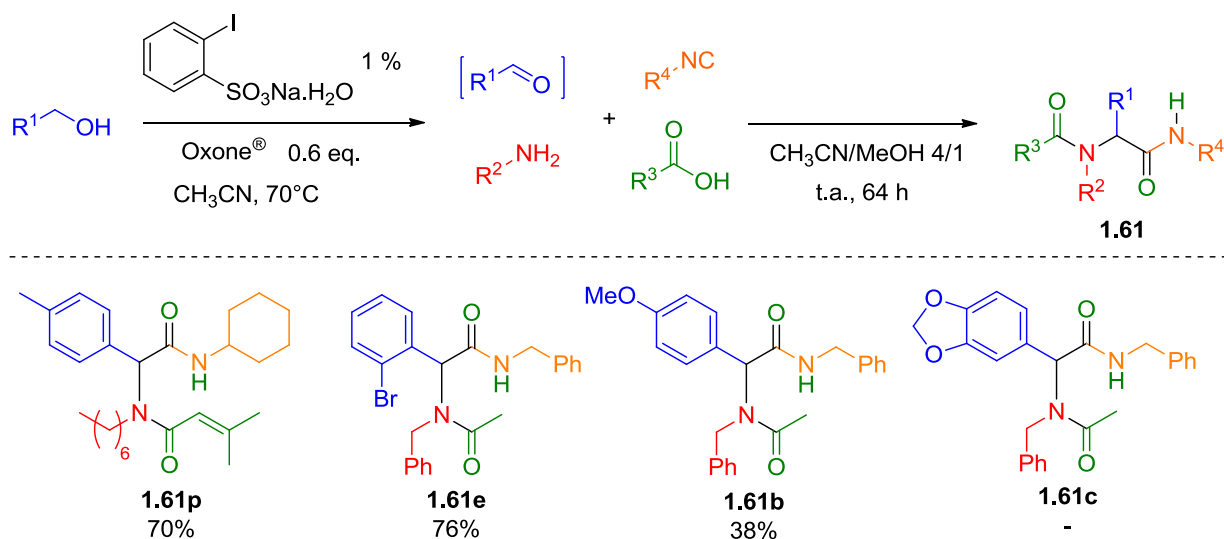
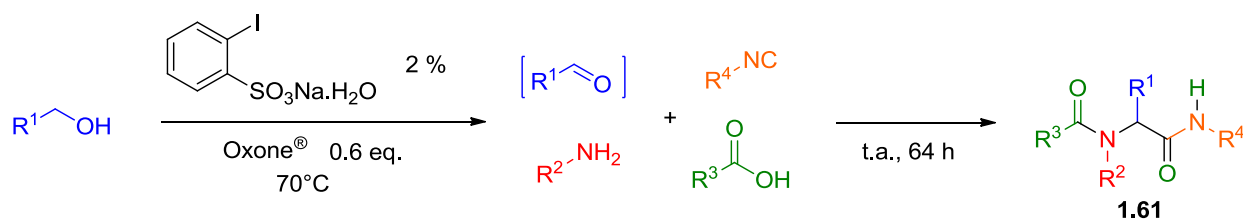


Schéma 48 : Application aux alcools benzyliques

Par la suite, l'application à des alcools aliphatiques s'est avérée être plus délicate. En effet, Ishihara avait montré que dans ce cas, il était nécessaire de réaliser l'oxydation dans les conditions suivantes : 2 % de pré-IBS, dans le nitrométhane, avec une plus faible concentration (0,2M) et une addition lente de l'alcool sur l'oxydant. Nous avons alors tenté d'adapter ces conditions à notre méthode excepté la concentration puisque nous avons précédemment observé qu'il était impératif de conserver une concentration minimum de 0,5M. Par ailleurs, les réactions ont été réalisées en parallèle dans l'acétonitrile et dans le nitrométhane, le premier étant le meilleur solvant pour le processus tandem et le second étant le solvant de choix déterminé pour l'oxydation catalytique d'alcools aliphatiques.

Dans tous les cas, on peut remarquer que de meilleurs résultats sont obtenus lorsque la réaction a lieu dans l'acétonitrile (*Schéma 49*). Cependant, bien que les alcools substitués en positions 2 aient donné des résultats corrects (produits **1.61j** et **1.61q**), les alcools linéaires ont mené aux produits d'Ugi avec des rendements décevants (produits **1.61k** et **1.61f**).



Rendements de la réaction réalisée dans CH₃CN (ou dans le MeNO₂)

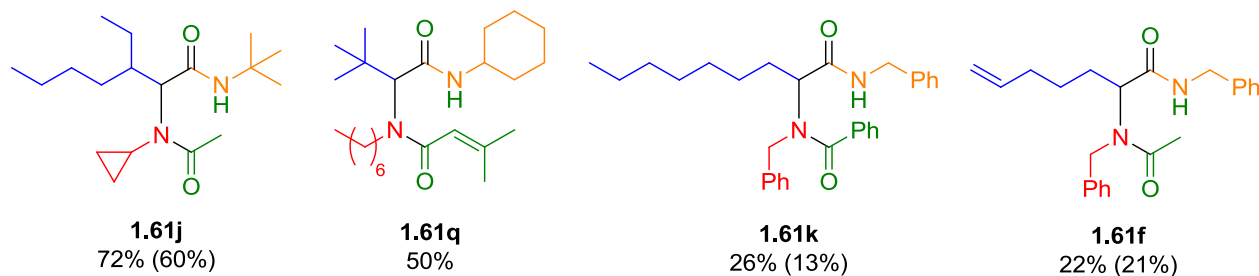


Schéma 49 : Application aux alcools aliphatiques

Enfin, la synthèse de l'aldéhyde de Garner a également été testée, cependant une dégradation complète lors de l'étape d'oxydation a été observée.

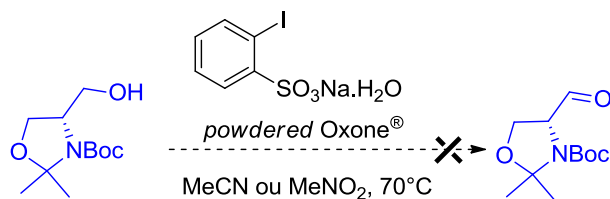


Schéma 50 : Essai de synthèse de l'aldéhyde de Garner

VI. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Ces travaux nous ont permis de développer deux nouveaux processus tandem séquentiels oxydation/réaction d'Ugi (*Schéma 51*). Ainsi, différents α -acétamidoamides fonctionnalisés ont pu être obtenus efficacement à partir d'alcools en milieu oxydant. Les deux systèmes oxydants proposés génèrent une oxydation d'alcool en aldéhyde par un dérivé de l'iode hypervalent (V). Le premier repose sur une utilisation d'IBX en quantité stœchiométrique. Il a permis l'obtention d'une large gamme de produits d'Ugi avec de très bons rendements. Le second fait intervenir un oxydant terminal afin de réoxyder l'iode hypervalent réduit par l'alcool permettant ainsi d'introduire seulement 1 à 2% du composé iodé, le pré-IBS, précurseur de l'IBS généré *in situ*. Bien que les résultats soient plus mitigés, cette méthode permet d'éviter l'utilisation et par conséquent la conservation d'IBX, et requiert une quantité catalytique de dérivé iodé.

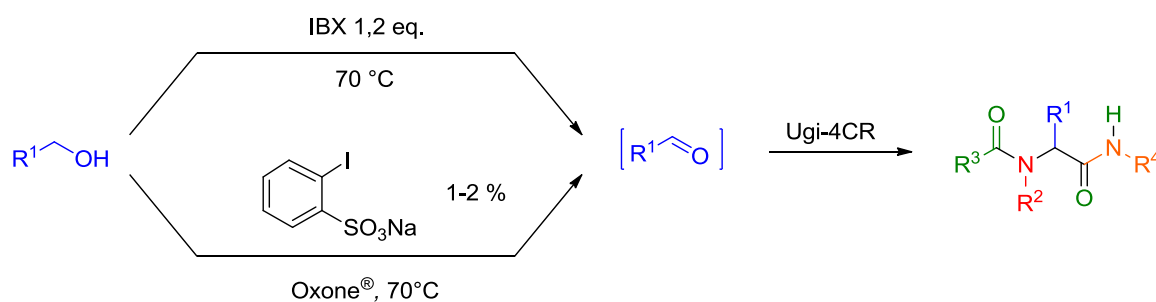


Schéma 51 : Deux processus tandem oxydation d'alcools/Ugi-4CR

Ces méthodes présentent de nombreux avantages puisqu'elles permettent d'éviter les étapes de traitement, purification et stockage des aldéhydes, des composés pas toujours très stables. Ainsi, elles permettent de réaliser des économies en termes de temps, d'argent et de déchets.

Nous pouvons donc envisager d'appliquer ces conditions aux multiples variantes de la réaction d'Ugi. Un premier essai encourageant a été réalisé sur la synthèse d'oxazoles en présence d'isocynoacétamides. Le 3-phénylpropanal a été préparé *in situ* à partir de l'alcool correspondant dans les conditions mises au point pour la Ugi-4CR puis mis en présence de morpholine et de l'isocynoacétamide **1.98** pour mener à l'oxazole **1.99** *via* une Ugi-3CR avec un bon rendement de 57 % (*Schéma 52*). Ce résultat mérite donc d'être exploité afin d'élargir le champ d'application de ce processus tandem oxydation d'alcool/MCR.

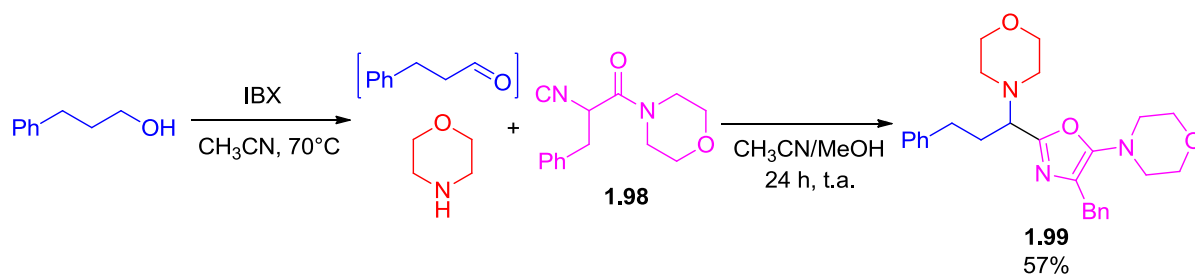


Schéma 52 : Processus tandem oxydation d'alcool/Ugi-3CR

Partie 2 :
Synthèse énantiosélective d'1,2 et 1,3-diamines

Chapitre 1 : Les énammides en organocatalyse

I. SYNTHÈSE ASYMÉTRIQUE ET ORGANOCATALYSE

Dans cette seconde partie nous nous sommes intéressés à un autre enjeu majeur pour les chimistes organiciens qui est la synthèse énantiosélective de produits optiquement purs. En effet, il est maintenant connu de tous que les deux énantiomères d'une même molécule peuvent avoir des activités biologiques radicalement différentes. Bien que cette différence puisse être amusante dans certains domaines, comme dans la différence olfactive entre les deux énantiomères du limonène, il peut malheureusement s'agir d'une différence vitale dans le cas des molécules d'intérêt thérapeutique (Figure 11). Un exemple particulièrement marquant est le thalidomide, un médicament prescrit principalement aux femmes enceintes dans les années 1950 dont l'énantiomère *S* est un puissant sédatif et anti-nauséeux alors que l'énantiomère *R* est tératogène. Malheureusement commercialisé sous sa forme racémique, le thalidomide s'est avéré responsable de graves malformations congénitales faisant entre 10000 et 20000 victimes. Cette tragédie eut un effet accélérateur sur la modification des normes de mise sur le marché des médicaments. Pour cette raison, la FDA (Food and Drug Administration) exige aujourd'hui l'étude biologique approfondie des deux énantiomères d'un mélange racémique ce qui pousse de plus en plus les laboratoires pharmaceutiques à commercialiser les médicaments sous la forme d'un seul énantiomère.

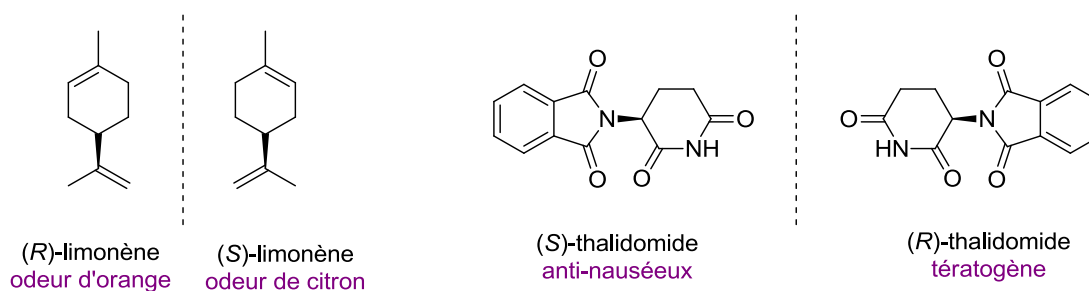


Figure 11 : Configuration absolue et activité biologique

Dans ce contexte, la demande de synthèse de produits optiquement purs s'est accrue. Un nouveau domaine est alors venu concurrencer le dédoublement (ou résolution) auparavant le plus utilisé dans l'industrie pharmaceutique, il s'agit de la catalyse asymétrique. Elle s'est alors imposée comme la méthode de choix pour la formation de composés énantiomériquement purs puisque de très faibles quantités d'auxiliaires chiraux sont mises en jeu.

Depuis le début des années 2000, alors que les deux types de catalyseurs employés étaient les complexes métalliques et les enzymes, une approche intermédiaire à ces deux extrêmes a émergé :

l'organocatalyse.¹¹⁹ Celle-ci peut se définir comme l'accélération de réactions chimiques par l'addition d'une quantité substœchiométrique d'un composé organique ne contenant pas de métal.

Toujours dans l'objectif de développer des méthodes plus respectueuses des concepts de chimie verte, l'organocatalyse s'est inscrite naturellement dans notre projet. En effet, au vue de l'importance des composés azotés et plus particulièrement de la fonction amine, nous avons pour projet de développer un nouvel accès à des composés aminés énantio-purs à partir d'énamides mis en présence d'électrophiles. Trouver un catalyseur à la fois efficace et respectueux de l'environnement nous a alors paru indispensable.

L'organocatalyse présente principalement deux types d'action pour catalyser les réactions : soit la formation de liaisons covalentes entre le catalyseur et le substrat, illustrée par l'utilisation de catalyseurs tels que les dérivés de la proline ou les imidazolidinones, soit la catalyse *via* des liaisons hydrogènes, essentiellement représentée par les catalyseurs de type thiourées, acides phosphoriques ou les alcaloïdes de quinquina.

Afin de catalyser efficacement la synthèse de divers dérivés aminés à partir d'énamides, notre choix s'est porté sur les acides phosphoriques, des catalyseurs bifonctionnels reconnus pour leur efficacité dans les réactions énantiosélectives impliquant des énammides.

Dans les paragraphes qui suivent, nous allons dans un premier temps étudier les caractéristiques et la préparation des acides phosphoriques puis nous nous intéresserons à la réactivité des énammides et pour terminer, nous étudierons les transformations à partir d'énammides en présence d'acides phosphoriques chiraux rapportés dans la littérature.

¹¹⁹ (a) Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis – From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**. (b) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267. (c) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638. (d) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138.

II. LES ACIDES PHOSPHORIQUES DÉRIVÉS DU BINOL

Bien que l'activation électrophile d'un substrat à l'aide d'acides de Brønsted soit l'approche la plus simple et la plus communément employée pour favoriser une réaction, ce n'est que récemment que la recherche s'est concentrée sur la catalyse par des acides de Brønsted chiraux.¹²⁰ Des produits énantiomériquement enrichis sont alors obtenus grâce à une quantité catalytique d'une molécule chirale portant une fonction acide. Parmi cette grande famille des acides de Brønsted chiraux, on peut distinguer une classe particulière que sont les acides phosphoriques dérivés du BINOL.

Appliqués en synthèse pour la première fois par les pionniers Akiyama et Terada en 2004,¹²¹ les acides phosphoriques chiraux ont ensuite reçu une grande attention et se sont avérés très efficaces pour le développement de nombreuses transformations en version asymétrique. De ce fait, une très large gamme d'acides phosphoriques dérivés du BINOL ont été employés (Figure 12).

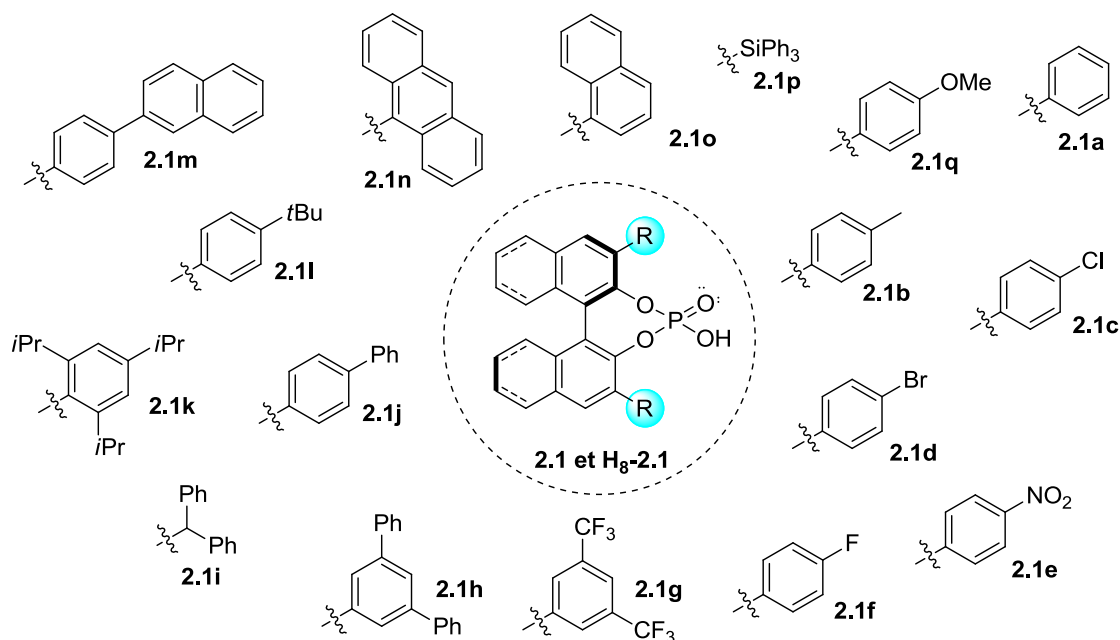


Figure 12 : Les acides phosphoriques les plus rencontrés en catalyse asymétrique

¹²⁰ (a) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744 (b) Terada, M. *Synthesis* **2010**, 1929 (c) Kampen, D.; Reisinger, C. M.; List, B. In *Asymmetric Organocatalysis*; 291, 395

¹²¹ (a) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566. (b) Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356.

II.1. Structure et caractéristiques

La raison de l'efficacité de ces acides phosphoriques chiraux repose sur leur structure assez particulière. En effet, il s'agit tout d'abord de catalyseurs bifonctionnels qui présentent un site acide de Brønsted et un site base de Lewis (*Figure 13*). Cette caractéristique leur permet d'agir à la fois comme donneur et accepteur d'hydrogène et ainsi d'activer simultanément deux espèces (un nucléophile et un électrophile).

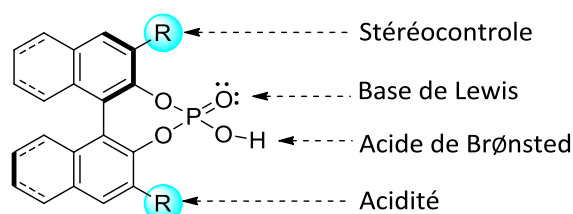


Figure 13 : Structure des acides phosphoriques chiraux

Prenons l'exemple de la première réaction de Mannich catalysée par un acide phosphorique chiral décrite par Terada.^{121b} Ce dernier propose une double activation de l'imine aromatique **2.2** (par le site acide de Brønsted) et de l'acétylacétone **2.3** (par le site base de Lewis) *via* des liaisons hydrogènes selon l'état de transition **A** (*Schéma 53*).¹²² En les rapprochant ainsi, le catalyseur induit une asymétrie et par conséquent un processus énantiosélectif. Cette double activation a ensuite été confirmée par les études DFT de Simón et Goodman.¹²³

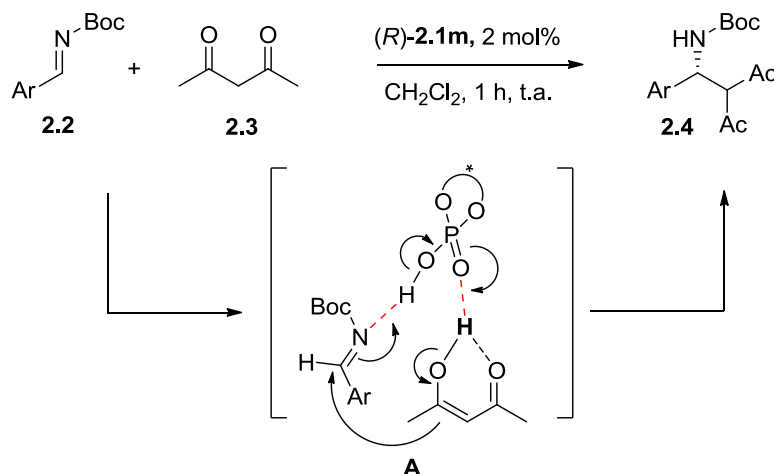


Schéma 53 : Réaction de Mannich proposée par Terada

Les acides phosphoriques chiraux se distinguent cependant des autres catalyseurs bifonctionnels. En effet, les catalyseurs bifonctionnels portent habituellement des fonctions acides et basiques assez

¹²² (a) Gridnev, I. D.; Kouchi, M.; Sorimachi, K.; Terada, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 497. (b) Terada, M. *Chem. Commun.* **2008**, 4097.

¹²³ Simón, L.; Goodman, J. M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1775.

faibles, chacune introduite individuellement sur la molécule. Les acides phosphoriques présentent quant à eux les deux fonctions sur le même site phosphoré.

D'autre part, le catalyseur présente une structure cyclique qui va permettre une certaine rigidité du squelette chiral. Cette rigidité est introduite grâce au 1,1'-Bi-2,2'-naphthol (ou BINOL), un dérivé chiral largement utilisé comme ligand en catalyse organométallique en raison de sa disponibilité commerciale sous forme de chacun des énantiomères *R* ou *S* et de sa symétrie C_2 (Figure 14). Cette symétrie est un point crucial pour la catalyse par les acides phosphoriques. En effet, lors du cycle catalytique, il est fréquent que le proton acide migre d'un oxygène à l'autre des deux liaisons P-O, mais grâce à la symétrie C_2 du BINOL, l'espèce chirale reste inchangée.

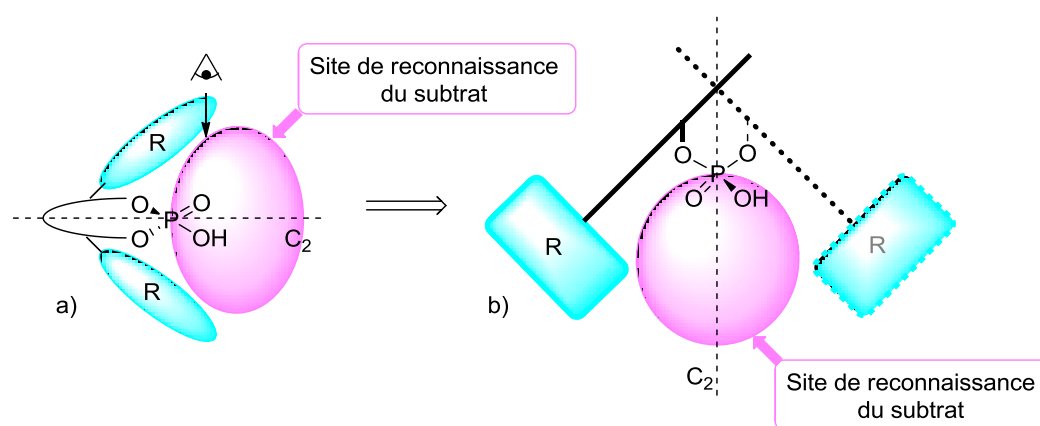


Figure 14 : Représentations des acides phosphoriques chiraux a) par Terada b) par Simón et Goodman

Un autre avantage de ces dérivés du BINOL est la possibilité d'introduire des groupements en positions 3 et 3' du squelette binaphtyle, indispensables à l'induction asymétrique. Ces derniers, ajustables d'un point de vue stérique et électronique, vont alors entraîner des variations de l'efficacité et la sélectivité des réactions étudiées. Ainsi, lors de l'étude d'une réaction asymétrique de type Mannich, Akiyama a montré que la présence d'hydrogènes en position 3,3' provoquait une absence totale d'énantiosélectivité alors que l'introduction de groupements phényles puis *para*-nitrophényles conduisait aux excès énantiomériques respectifs de 27 % et 87 % (Schéma 54).^{121a}

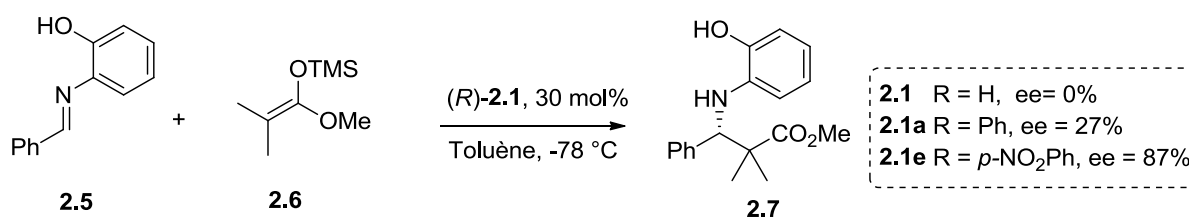


Schéma 54 : Réaction de Mannich proposée par Akiyama

D'après Berkessel et O'Donoghue, ces grandes variations de sélectivité ne sont pas dues aux éventuelles variations d'acidité que pourraient engendrer la modification des substituants en positions 3,3' car il semblerait que le pK_a de ces acides phosphoriques dérivés du BINOL varie très peu (pK_a (DMSO)= 2,4-4,2).¹²⁴ La modification de l'encombrement stérique serait donc la raison majeure de ces résultats, celui-ci permettant de créer un site de reconnaissance efficace du substrat, localisé dans un environnement chiral propice à une meilleure énantiosélectivité.

Enfin, les acides phosphoriques dérivés du BINOL présentent parfois de meilleures efficacités et sélectivités sous leur forme octahydrogénée. Ce phénomène a beaucoup été observé lors de l'utilisation du H₈-BINOL comme ligand en catalyse organométallique.¹²⁵ Cette différence a alors été attribuée à deux phénomènes : 1) à la modification de l'angle dièdre des groupements biaryles qui est plus grand dans le cas du H₈-BINOL que du BINOL simple, 2) à l'encombrement stérique plus important des hydrogènes du cyclohexane (hybridation sp^3 du carbone) par rapport à ceux du phényle (hybridation sp^2 plane du carbone). Ces deux modifications permettent ainsi de créer un site de reconnaissance plus adaptée à la coordination avec certains substrats et favorisent l'induction asymétrique.

II.2. Préparations

Les ligands dérivés du BINOL sont très utilisés en catalyse organométallique, leur synthèse a donc été largement étudiée. La méthode la plus utilisée repose sur l'introduction efficace des substituants en positions 3 et 3' sur le BINOL par un couplage de Suzuki-Miyaura, suivie d'une phosphorylation puis d'une hydrolyse acide pour obtenir les acides phosphoriques chiraux (Schéma 55).

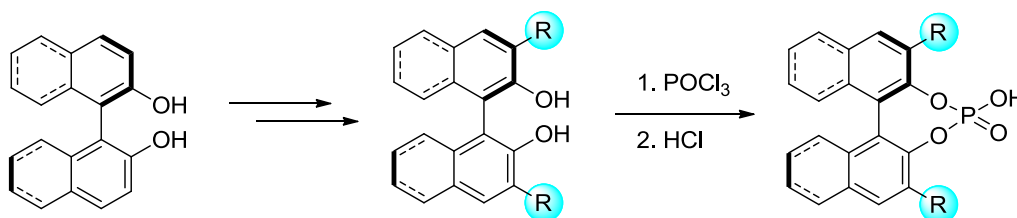


Schéma 55: Synthèse d'acides phosphoriques à partir du BINOL

Alors que la substitution du BINOL nécessite la protection des fonctions phénols, son homologue octahydrogéné H₈-BINOL peut quant à lui être substitué sélectivement en présence des fonctions phénols libres. Etudions ces différentes voies d'accès aux dérivés du BINOL substitués en positions 3,3'.

II.2.1. Substitution en position 3,3' des dérivés du BINOL non hydrogénés

Lors de la première étape, les fonctions phénols sont protégées sous forme méthoxy (OMe) ou méthoxyéthoxyméthyl (MOM), des groupements *ortho*-directeurs qui permettent l'introduction

¹²⁴ Christ, P.; Lindsay, A. G.; Vormittag, S. S.; Neudörfel, J.-M.; Berkessel, A.; O'Donoghue, A. C. *Chem.–Eur. J.* **2011**, *17*, 8524.

¹²⁵ Au-Yeung, T. T. L.; Chan, S.-S.; Chan, A. S. C. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 537.

régiosélective de l'halogène ou de la fonction acide boronique en positions 3,3' du BINOL (Schéma 56). Une *ortho*-lithiation a alors lieu, suivie de l'insertion d'iode, de brome ou d'une fonction acide boronique. Le couplage de Suzuki-Miyaura est ensuite effectué, permettant d'introduire une large gamme de noyaux aromatiques sur ces positions.

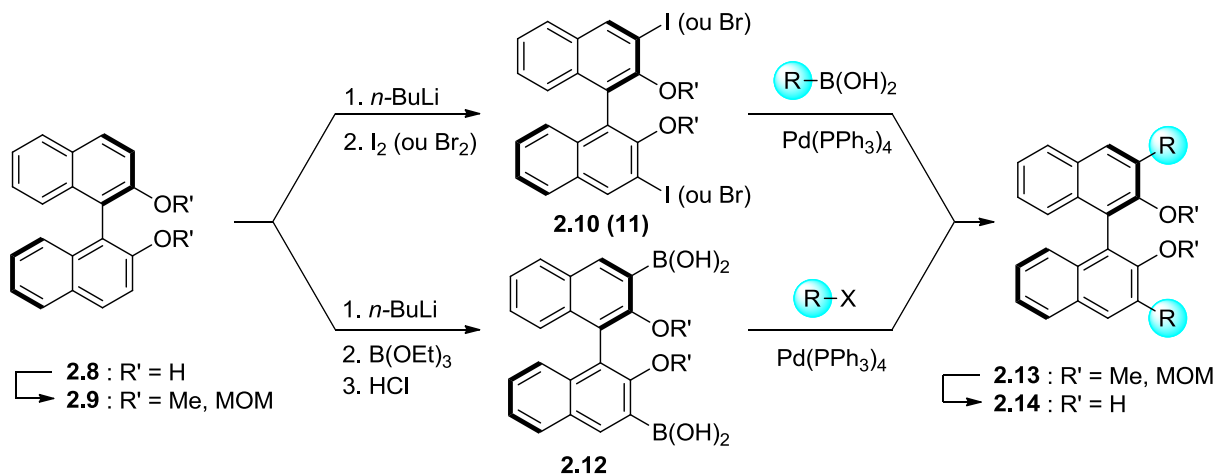


Schéma 56 : Voies de synthèse du BINOL substitué en positions 3,3'

II.2.2. Substitution en position 3,3' des dérivés du H₈-BINOL

Les dérivés du H₈-BINOL substitués en positions 3,3' peuvent être obtenus de manière similaire aux dérivés non hydrogénés. Le BINOL est dans un premier temps hydrogéné pour obtenir le H₈-BINOL (Schéma 57) qui peut ensuite subir la séquence : protection, *ortho*-lithiation et insertion de l'halogène ou de l'acide boronique, couplage de Suzuki-Miyaura puis déprotection.

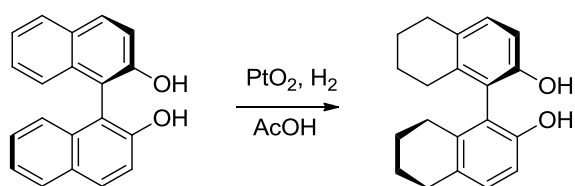
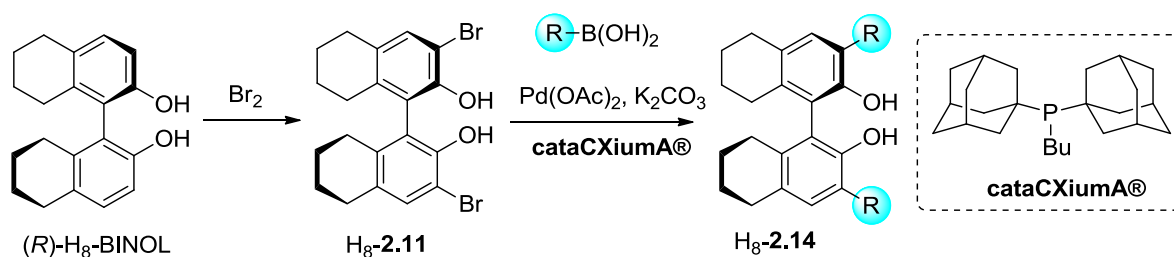


Schéma 57 : Hydrogénation du R-BINOL

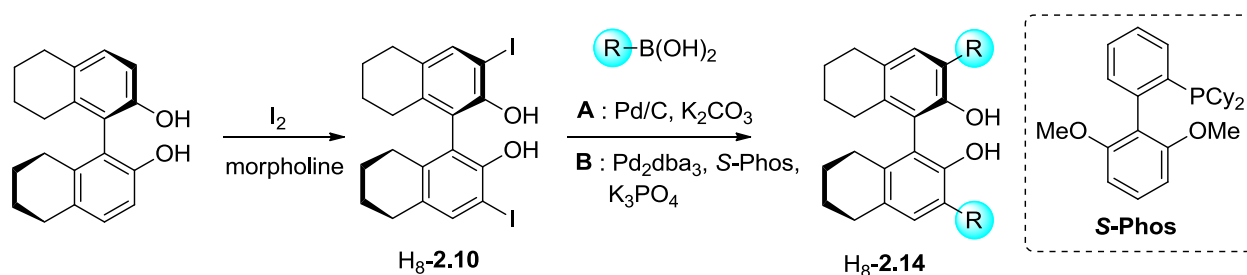
Des études ont par ailleurs montré qu'il était possible de réaliser les étapes d'halogénéation régiosélective et le couplage de Suzuki-Miyaura en présence des fonctions phénols libres sur le H₈-BINOL. Ainsi en 2008, Beller propose de réaliser le couplage sur le dérivé bromé H₈-2.11 en présence d'une source de palladium et du ligand, *n*-butyl-di-1-adalantyl-phosphine ou cataCXiumA® (Schéma 58).¹²⁶

¹²⁶ Bartoszek, M.; Beller, M.; Deutsch, J.; Klawonn, M.; Köckritz, A.; Nemati, N.; Pews-Davtyan, A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1316.

Schéma 58 : Substitution du H₈-BINOL proposée par Beller

Bien qu'efficace, cette réaction nécessite des conditions de manipulation contraignantes en raison de l'hypersensibilité de cette phosphine à l'air. Ceci implique également des contraintes de stockage du cataCXium® qui est par ailleurs relativement coûteux.

Pour ces raisons, Rouden et Blanchet ont proposé en 2009 deux autres systèmes permettant de se libérer des contraintes variées qui peuvent être liées au ligand ou à la source de palladium (Schéma 59).¹²⁷ Pour cela ils rapportent des couplages de Suzuki à partir du composé diiodé H₈-2.10 en l'absence totale de ligand, à l'aide de palladium sur charbon (Système A). En plus d'être efficace et de ne nécessiter aucun ligand, cette méthode présente l'avantage d'employer une source de palladium économique, stable et recyclable. Toutefois, dans le cas des acides boroniques très encombrés, la réaction étant trop lente, l'addition d'un ligand est alors nécessaire. L'utilisation du ligand S-Phos, associé au Pd₂dba₃ permet donc d'accélérer la réaction et d'effectuer des couplages avec des acides boroniques très encombrés (Système B). Comparé au CataCXiumA®, cette phosphine présente l'avantage d'être stable à l'air. Elle peut, de plus, être récupérée en fin de réaction.

Schéma 59 : Substitution du H₈-BINOL proposée par Rouden et Blanchet

¹²⁷ Pousse, G.; Devineau, A.; Dalla, V.; Humphreys, L.; Lasne, M.-C.; Rouden, J.; Blanchet, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10617.

III. LES ÉNAMIDES ET ÈNECARBAMATES

En raison des améliorations réalisées ces dernières années pour synthétiser les énamides et les ènecarbamates, ces composés sont devenus un outil largement utilisé en synthèse. En effet, ils offrent de multiples possibilités d'introduire des fonctions azotées ce qui constitue un challenge constant en synthèse puisque la quasi-totalité des produits biologiquement actifs en possède au moins une. Les énamides et les ènecarbamates appartiennent à un même type de produit que l'on notera « énamide ».

Les « énamides » ont ainsi démontré leur utilité dans une large gamme de réactions, incluant des réactions péricycliques, anioniques ou encore radicalaires.¹²⁸

Souvent comparés à leurs homologues énamines, les « énamides » sont un équilibre subtil entre réactivité et stabilité. Ces composés ambidents présentent à la fois un site électrophile sur le carbone en α et un site nucléophile sur le carbone en β (Figure 15). Leur réactivité est cependant tempérée comparée à celle des énamines en raison du groupement électroattracteur porté par l'azote, qui leur concède une stabilité chimique significative. En effet, alors que les énamines qui portent un hydrogène sur l'atome d'azote se tautomérisent en imines, les « énamides » possédant cette liaison N-H sont très stables à température ambiante. Elles peuvent ainsi être purifiées aisément par chromatographie sur gel de silice ou d'alumine et conservées pendant de longues durées sans risque de décomposition.

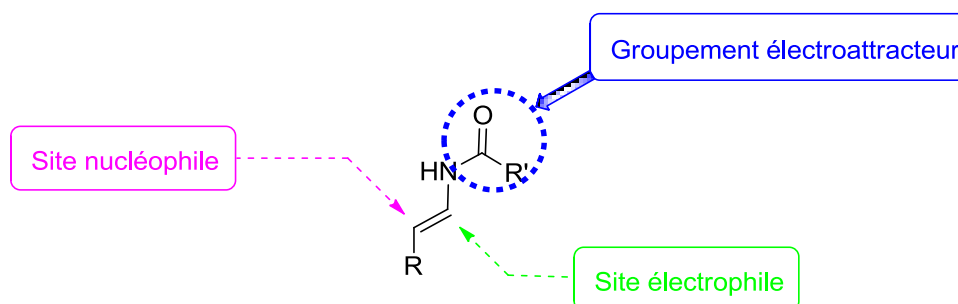


Figure 15 : Structure de la classe des "énamides"

La découverte de cet avantage a entraîné de nombreuses études sur l'addition nucléophile de ces composés. Celles-ci ont révélé la capacité des « énamides » à réagir en tant que nucléophiles sur des électrophiles relativement réactifs en présence d'un catalyseur approprié. Par ailleurs, il a également été démontré que la présence d'acides de Brønsted pouvait entraîner l'isomérisation des « énamides » en imines électrophiles. Ainsi, les énamides et ènecarbamates font l'objet d'un intérêt récent en synthèse asymétrique.

Voyons maintenant les quelques exemples de réactions asymétriques catalysées par des acides phosphoriques chiraux impliquant des énamides ou ènecarbamates.¹²⁹

¹²⁸ Carbery, D. R. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3455.

IV. RÉACTIONS ASYMÉTRIQUES CATALYSÉES PAR DES ACIDES PHOSPHORIQUES CHIRAUX IMPLIQUANT DES ÉNAMIDES

La catalyse des « énamides » par les acides phosphoriques peut se faire selon deux voies (*Figure 16*) : a) soit par activation à l'aide d'une liaison hydrogène entre l'« énamide » et le site base de Lewis de l'acide phosphorique pour rendre l'« énamide » très nucléophile et apte à attaquer des électrophiles activés b) soit par isomérisation de l'« énamide » en imine sous l'action de l'acide phosphorique, voire la protonation l'« énamide » pour former un ion iminium apte à subir une attaque nucléophile.

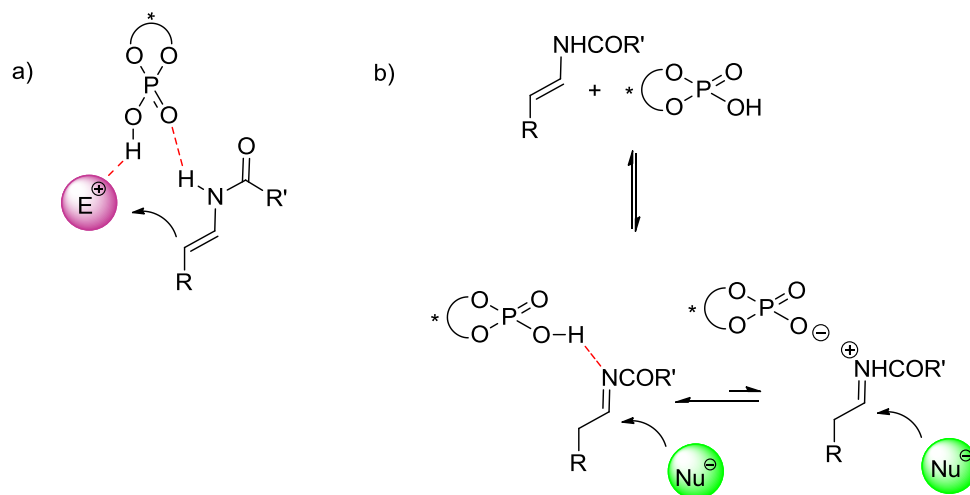


Figure 16 : La catalyse des « énamides » par les acides phosphoriques

IV.1. Addition nucléophile d'« énamides »

La création de liaisons C-C à partir d'« énamides » catalysée par les acides phosphoriques chiraux est de plus en plus étudiée. Le groupe de Terada s'est plus particulièrement intéressé à l'addition d'« énamides » sur des imines (*Schéma 60*).¹³⁰ Dès 2006, il rapporte l'addition d'énecarbamates disubstitués de type **2.16** sur des imines aromatiques à l'aide du catalyseur **2.1n** (*Schéma 60a*). Cette réaction de type aza-ène mène à l'intermédiaire amino imine **2.20** qui après hydrolyse par un traitement acide permet d'obtenir la β -aminocétone **2.18** avec de très bons rendements et excès énantiomériques. A noter que la charge catalytique peut être diminuée à 0,05 mol%.

¹²⁹ Gopalaiah, K.; Kagan, H. B. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4599.

¹³⁰ Terada, M.; Machioka, K.; Sorimachi, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2254.

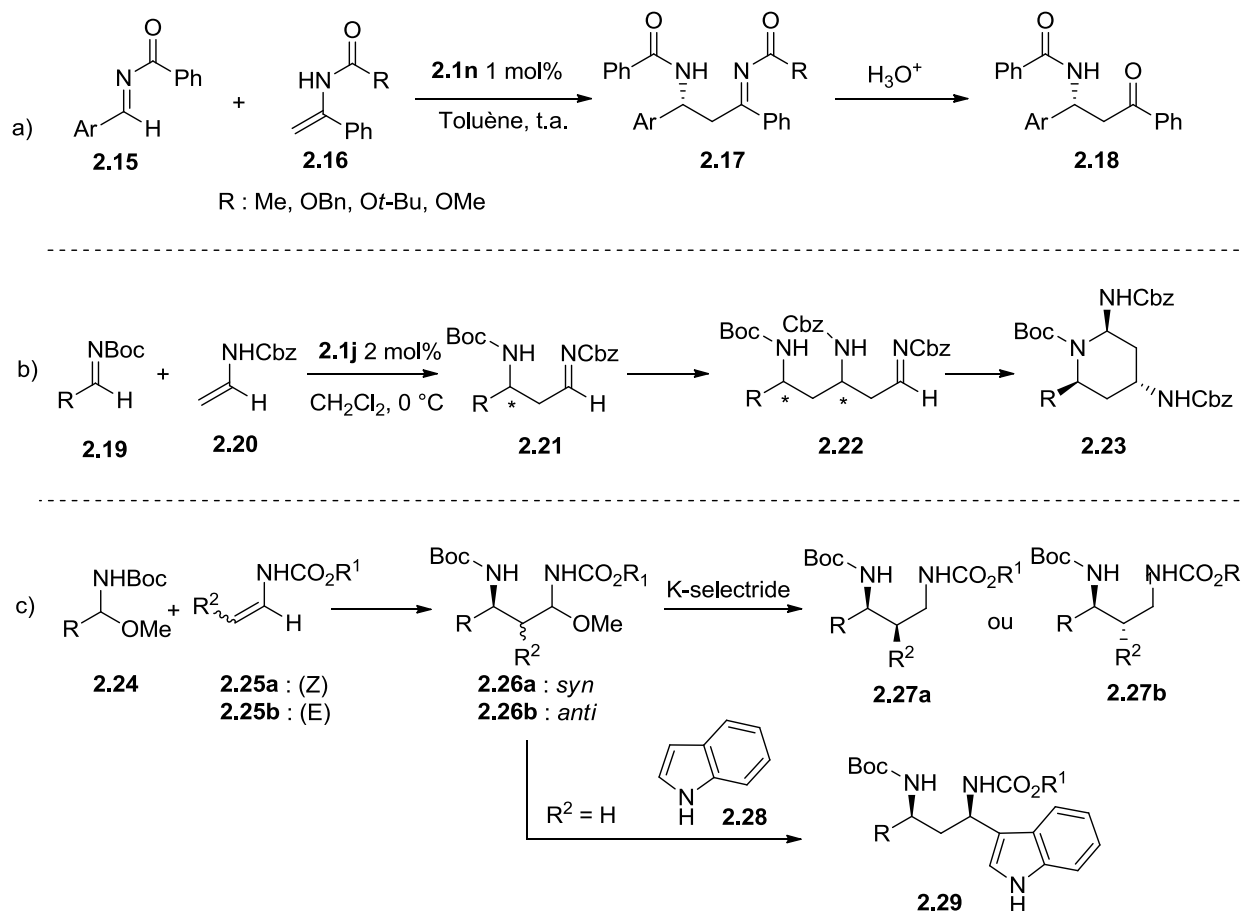


Schéma 60 : Additions nucléophiles d'énamides catalysées par des acides phosphoriques chiraux

L'efficacité de l'acide phosphorique chiral provient de sa double fonctionnalité puisqu'il active l'imine de façon électrophile et accepte le proton de l'énamide grâce à l'atome d'oxygène selon le modèle suivant proposé par Terada (Figure 17).

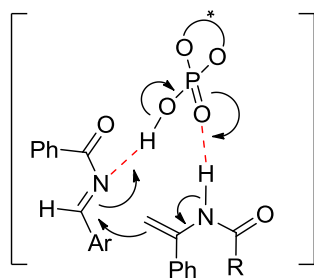


Figure 17 : Activation de l'énamide et de l'imine par l'acide phosphorique chiral

Par la suite, le groupe a étudié l'étendue de cette réaction en utilisant des èncarbamates monosubstitués **2.20** (Schéma 60b). Une réaction tandem de type additions nucléophiles/cyclisation en présence du catalyseur **2.1j** a alors permis d'obtenir des dérivés pipéridines **2.23** avec la création

de plusieurs centres stéréogéniques.¹³¹ Au cours de ce processus, l'amino imine **2.21** formée lors de la première étape peut subir une seconde réaction de type aza-ène pour former l'amino imine **2.22** qui par cyclisation intramoléculaire mène majoritairement à l'isomère *trans* du dérivé pipéridine **2.23** énantioenrichi (ee >97%). Les hautes énantio- et diastéréosélectivités de cette réaction ont été attribuées à la double induction asymétrique provenant de la combinaison de l'amino imine **2.21** optiquement active et de l'acide phosphorique chiral **2.1j** qui se complètent. Enfin, la dernière étape de cyclisation stéréosélective serait contrôlée par le substrat plutôt que par le catalyseur. Cette synthèse efficace de dérivés pipéridines est compatible à la fois avec des imines aromatiques et des imines aliphatiques.

En 2009, une autre variante de l'addition d'énamides sur des imines est à nouveau rapportée par le groupe de Terada.¹³² Cette fois, l'imine est générée *in situ* à partir de l'éther d'hémiaminal **2.24** en présence de l'acide phosphorique chiral pour accéder à des 1,3-diamines énantioenrichies (Schéma 60c). L'amino imine **2.30** est alors piégée par le méthanol généré lors de la première étape, pour former l'hémiaminal **2.26** (Schéma 61). Ce dernier peut ensuite être réduit à l'aide de K-selectride permettant alors d'accéder à des 1,3-diamines **2.27** ou bien subir une réaction de Friedel-Crafts selon un processus tandem séquentiel pour fournir l'indole substitué **2.29** (Schéma 60c).

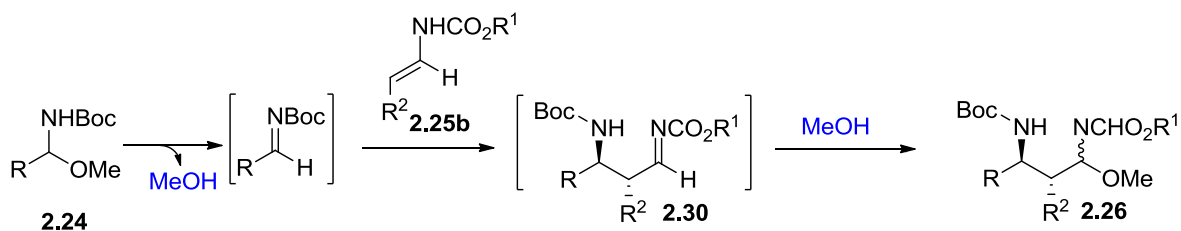


Schéma 61 : Formation *in situ* de l'imine et attaque nucléophile du MeOH généré

Appliquée à des éthers d'hémiaminal aromatiques, l'attaque d'énecarbamates monosubstitués, protégés par un groupement benzyloxycarbonyl (Cbz) en présence du catalyseur **2.1h** permet d'obtenir efficacement les hémiaminaux correspondant ensuite réduits en 1,3-diamines.

La méthode peut également être appliquée à des éthers aliphatiques, cependant, l'énecarbamate doit dans ce cas être protégé par un groupement plus électro attracteur, le trichloroéthoxycarbonyl (Troc) afin d'éviter sa protonation par l'acide phosphorique qui engendre dans ce cas la formation de produits indésirables. Le meilleur catalyseur s'est alors avéré être l'acide phosphorique **2.1k**.

Enfin, lors de l'addition d'énecarbamates substitués ($R^2 \neq H$), suivie de la réduction au K-selectride, les produits *syn* **2.27a** et *anti* **2.27b** ont pu être obtenus respectivement à partir des énecarbamates *Z* **2.25a** et *E* **2.25b**, avec de hautes énantio- et diastéréosélectivités.

¹³¹ Terada, M.; Machioka, K.; Sorimachi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10336.

¹³² Terada, M.; Machioka, K.; Sorimachi, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2553.

Toujours dans le cadre de ses recherches sur les additions nucléophiles d'énamides catalysées par des acides phosphoriques chiraux, le groupe de Terada a étudié l'addition d'èncarbamates **2.32** sur des glyoxylates **2.31** pour mener à des cétoalcools (*Schéma 62*).¹³³ Bien que les èncarbamates de configuration *E* donnent le produit *anti* avec de très hautes énantio- et diastéréosélectivités, les résultats obtenus avec leur isomère *Z* sont plus mitigés. En effet, les èncarbamates *Z* requièrent des temps de réaction plus long et les produits sont obtenus avec de plus faibles diastéréosélectivités. De plus, l'isomère majoritaire qui est également le produit *anti* est obtenu avec un faible excès énantiomérique.

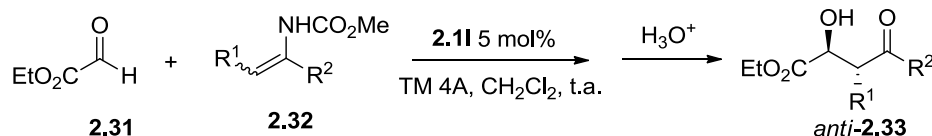


Schéma 62 : Addition d'un èncarbamate sur un glyoxylate

Une étude théorique sur le mode de complexation a permis de montrer qu'une double interaction par liaisons hydrogène entre l'acide phosphorique et le glyoxylate était cruciale pour avoir une bonne énantiosélectivité (*Figure 18*). Les auteurs suggèrent donc qu'une interaction défavorable entre l'èncarbamate de configuration *Z* et ce complexe acide phosphorique-glyoxylate serait la cause des mauvais résultats obtenus.

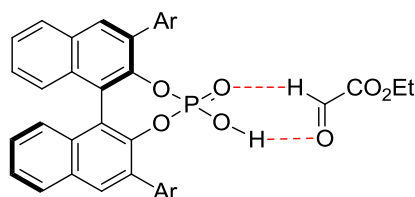


Figure 18 : Liaisons hydrogènes entre le catalyseur et le glyoxylate

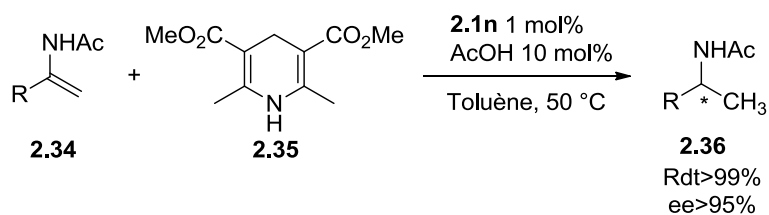
IV.2. Hydrogénation d'énamides

L'hydrogénation est la réaction impliquant des énammides la plus étudiée en catalyse asymétrique. Elle permet l'accès à différents types d'amides et d'amines avec de très hauts excès énantiomériques. Pour cette raison, c'est aujourd'hui une méthode de choix pour la synthèse de produits biologiquement actifs dans l'industrie pharmaceutique.

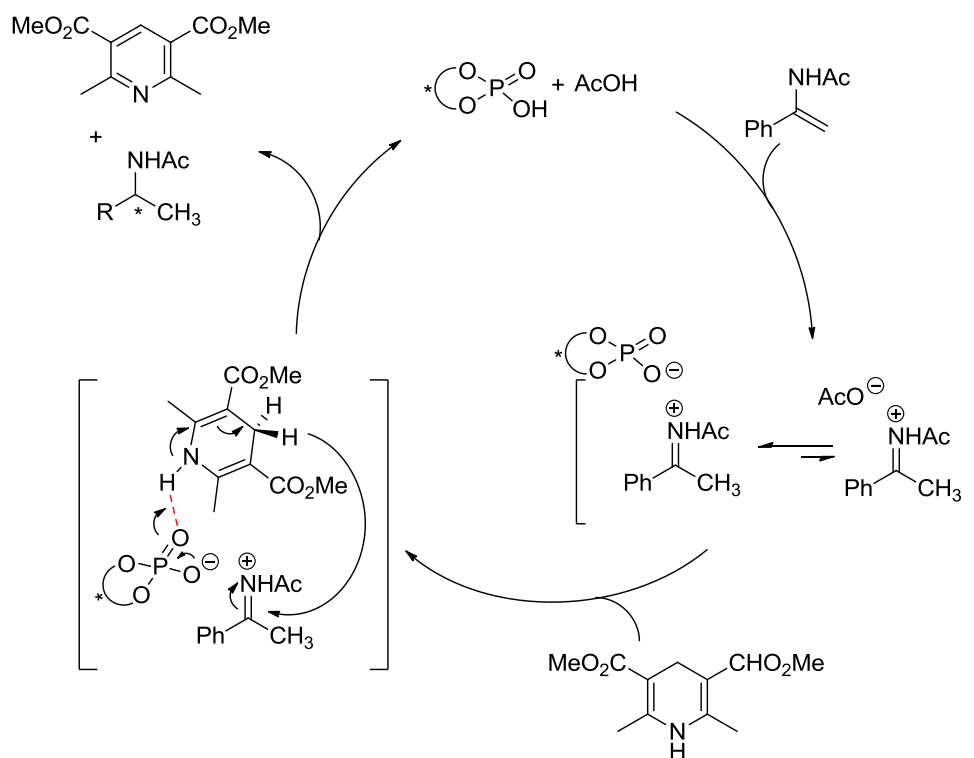
L'hydrogénation d'énamides catalysée par des acides phosphoriques chiraux a été étudiée en 2009 par le groupe d'Antilla.¹³⁴ Il réalise alors une double catalyse acide à l'aide d'un système acide phosphorique chiral/acide acétique en présence de l'ester de Hantzsch comme réducteur (*Schéma 63*).

¹³³ Terada, M.; Soga, K.; Momiyama, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4122.

¹³⁴ Li, G.; Antilla, J. C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1075.

*Schéma 63 : Hydrogénation d'énamides*

En l'absence d'acide acétique, la réaction peut également avoir lieu et mener à des excès énantiomériques similaires à ceux obtenus lors des réactions catalysées par le duo d'acides. Des temps de réactions deux à trois fois plus longs sont cependant nécessaires et l'efficacité de la réaction est considérablement réduite. Le mécanisme alors proposé par l'auteur implique la formation d'un intermédiaire acyliminium à partir de l'énamide en présence du système acide phosphorique/acide acétique (*Schéma 64*). Cet iminium va alors être apte à faire abstraction d'un hydrure provenant de l'ester de Hantzsch. Dans cette seconde étape, seul l'acide phosphorique est suffisamment actif pour catalyser l'hydrogénation de l'iminium, induisant ainsi une sélectivité. Le rôle de l'acide acétique serait seulement de conserver une concentration suffisante en intermédiaire iminium pour faciliter la réaction, la quantité d'acide phosphorique introduit n'étant que de 1 %.

*Schéma 64 : Mécanisme de l'hydrogénation d'énamides*

IV.3. Autres réactions

Dans les réactions décrites dans le premier paragraphe, l'« énamide » joue le rôle de nucléophile, activé par le site base de Lewis de l'acide phosphorique chiral. Cependant, ce catalyseur peut également isomériser les « énammides » en raison de leur site acide de Brønsted, pour former une imine. C'est ainsi que peuvent avoir lieu les réactions d'hydrogénation décrites dans le paragraphe précédent. Cependant, ces imines peuvent également subir l'attaque d'un nucléophile activé et former de nouvelles liaisons C-C.

Sur ce principe, Terada a développé une réaction de Mannich à partir d'une large gamme d'énecarbamates mis en présence d'acétylacétone comme nucléophile et du catalyseur **2.1k** (Schéma 65).¹³⁵

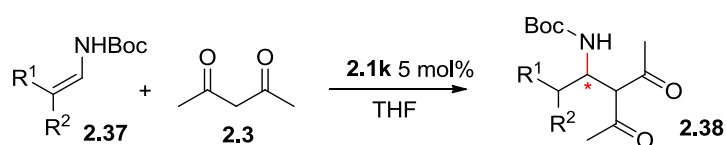


Schéma 65 : Réaction de Mannich à partir d'énecarbamates

Des réactions de Friedel-Crafts sur des énammides et ènecarbamates jouant le rôle d'électrophile ont également été développées par les groupes de Zhou et Terada (Schéma 66 a et b respectivement). Zhou rapporte la réaction d'indole avec des α -aryl énammides **2.39** en présence du catalyseur **2.1k** alors que Terada rapporte la même réaction sur des ènecarbamates **2.36** pour former des 1-indoyles amines **2.40** et **2.41**.

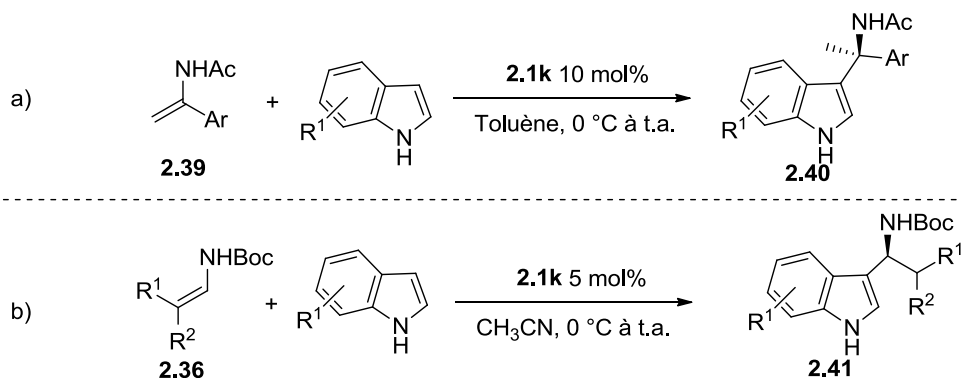


Schéma 66 : Réactions de Friedel-Crafts à partir d'énammides et d'énecarbamates

A noter que lorsque l'hydrogène porté par l'azote de l'indole ou de l'énamide est remplacé par un groupement méthyle, aucune réaction n'a lieu. Cette observation démontre que ces atomes d'hydrogènes sont indispensables pour l'activation à l'aide du catalyseur acide phosphorique. Zhou propose alors le modèle ci-après (Schéma 67). L'acide phosphorique chiral activerait l'indole et l'énamide (isomérisé en imine en présence de l'acide phosphorique) *via* des liaisons hydrogène.

¹³⁵ Terada, M.; Tanaka, H.; Sorimachi, K. *Synlett* **2008**, 2008, 1661.

L'indole attaquerait alors l'imine par la face *Re*, menant au produit de Friedel-Crafts **2.40** de configuration *S*.

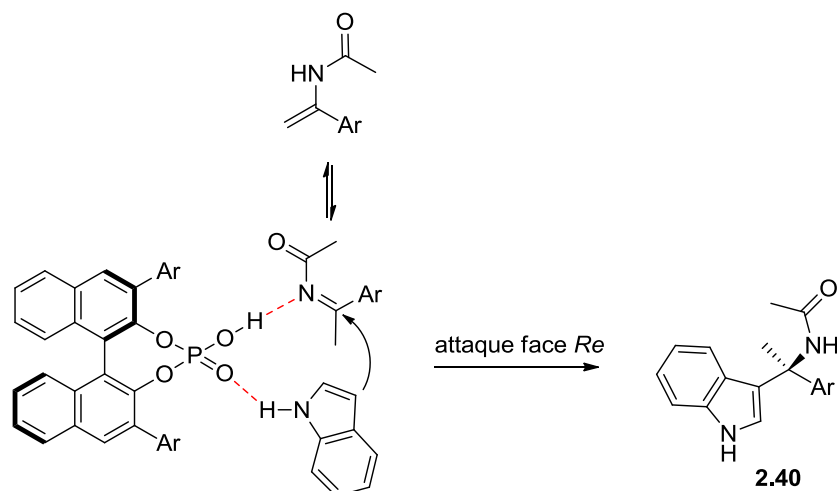


Schéma 67 : Mécanisme de la réaction de Friedel-Crafts à partir d'énamides

Enfin, Tsogoeva a exploité la possibilité d'activer les énamides à la fois en électrophile et en nucléophile.¹³⁶ Ainsi, il propose l'auto-condensation des α -aryl énamides **2.42** sur eux-mêmes en présence du catalyseur **2.1e** pour former des β -aminocétones **2.44** énantioenrichies (*Schéma 68*).

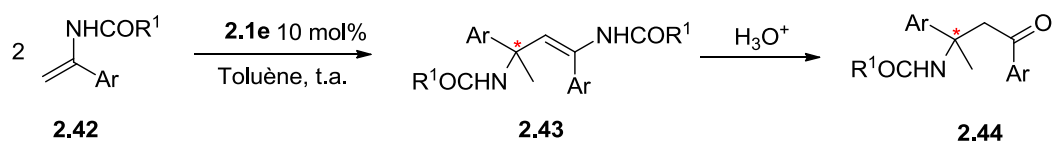


Schéma 68 : Auto-condensation d'énamides

¹³⁶ Baudequin, C.; Zamfir, A.; Tsogoeva, S. B. *Chem. Commun.* **2008**, 4637.

V. CONCLUSION

Plusieurs exemples de la littérature ont bien démontré la possibilité de catalyser la formation de liaisons C-C sur des « énamides » à l'aide d'acides phosphoriques chiraux plus ou moins efficacement. Ces réactions reposent soit sur l'addition nucléophile des « énamides » sur divers électrophiles carbonés, soit sur leur isomérisation en imines pour ensuite être attaqués par un autre nucléophile.

Basés sur ces observations, nous avons envisagé de réaliser dans un même processus l'addition nucléophile des ènecarbamates sur un électrophile en présence d'un second nucléophile qui s'additionnerait sélectivement en α de l'azote de ce même ènecarbamate, le tout catalysé par un acide phosphorique dérivé du BINOL (Figure 19).

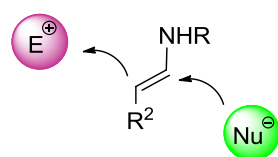


Figure 19

Nous avons donc étudié le développement d'une réaction de Mannich à 4 composants catalysée à partir d'un ènecarbamate, d'un aldéhyde et d'une amine (pour former *in situ* l'électrophile imine), et d'un nucléophile supplémentaire. En présence d'acides phosphoriques chiraux, nous espérons pouvoir obtenir des 1,3-diamines énantioenrichies.

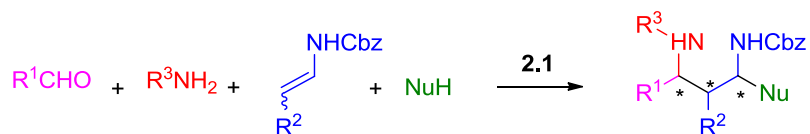


Schéma 69 : Réaction de Mannich à 4 composants catalysée par un acide phosphorique chiral

Dans une autre partie de ce projet, nous nous sommes intéressés à la formation de liaisons C-N catalysée par des acides phosphoriques chiraux à partir d'énamides. En effet, comme nous avons pu le voir dans ce chapitre, la formation de liaisons C-C a fait l'objet de nombreuses études, cependant, aucune addition d'énamide sur des azotes électrophiles n'avait été rapportée au commencement de ce projet. Nous avons donc envisagé de réaliser l'addition d'énamides sur des composés diazodicarboxylates catalysée par des acides phosphoriques dérivés du BINOL (Schéma 70).

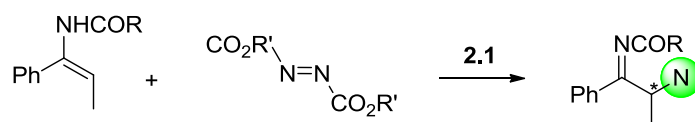


Schéma 70 : Addition d'énamides sur un électrophile azoté

Chapitre 2 : MCR asymétrique, une nouvelle voie d'accès aux 1,3-diamines

I. INTRODUCTION

Comme nous l'avons vu dans la première partie de ce manuscrit, l'intérêt des réactions multicomposants (MCR) est multiple puisqu'elles engendrent un haut degré de complexité et de diversité moléculaire en minimisant le nombre d'opérations, permettant ainsi de réaliser des économies à la fois en terme d'atomes mais également en termes de coût et de déchets. Cependant, bien que ces réactions soient très intéressantes d'un point de vue industriel, les contraintes actuelles imposent la nécessité de synthétiser des produits énantiomériquement purs. Combiner les mérites des MCR à l'organocatalyse asymétrique présente donc un réel défi que relève depuis une dizaine d'année un nombre croissant de chimistes, mais ce domaine reste tout de même peu exploré.¹³⁷

Par ailleurs, la synthèse d'1,3-diamines énantipures est un enjeu important car elles constituent un motif que l'on retrouve à la fois dans des ligands chiraux,¹³⁸ dans des intermédiaires de synthèse de produits naturels et dans la structure de produits biologiquement actifs.¹³⁹ Cependant, il existe peu de méthodes directes permettant l'accès à ces 1,3-diamines énantioenrichies. Elles sont donc la plupart du temps synthétisées en plusieurs étapes à partir d'1,3-diols ou d'autres substrats optiquement purs.¹⁴⁰

Dans ce contexte, nous avons envisagé de réaliser une réaction de Mannich 4-composants catalysée par un acide phosphorique dérivé du BINOL. Ainsi, nous proposons de développer un accès direct, convergent et énantiosélectif au motif 1,3-diamine (Schéma 71).

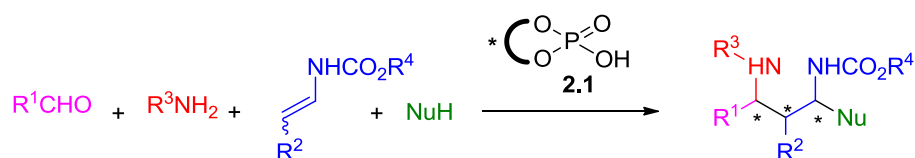


Schéma 71 : Réaction de Mannich à 4 composants catalysée par un acide phosphorique chiral

¹³⁷ Ramón, D. J.; Yus, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602.

¹³⁸ (a) Pini, D.; Mastantuono, A.; Uccello-Barretta, G.; Iuliano, A.; Salvadori, P. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9613. (b) Ogino, K.; Tamiya, H.; Kimura, Y.; Azuma, H.; Tagaki, W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1996**, 979. (c) Kizirian, J.-C. *Chem. Rev.* **2007**, *108*, 140.

¹³⁹ (a) Kung, H. F.; Guo, Y. Z.; Yu, C. C.; Billings, J.; Subramanyam, V.; Calabrese, J. C. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 433. (b) Bergeron, R. J.; Feng, Y.; Weimar, W. R.; McManis, J. S.; Dimova, H.; Porter, C.; Raisler, B.; Phanstiel, O. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1475. (c) Cohen, F.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10782. (d) Komoda, M.; Kakuta, H.; Takahashi, H.; Fujimoto, Y.; Kadoya, S.; Kato, F.; Hashimoto, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 121. (e) Busscher, G. F.; Rutjes, F. P. J. T.; van Delft, F. L. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 775. (f) Gardner, D. S.; Santella Iii, J. B.; Tebben, A. J.; Batt, D. G.; Ko, S. S.; Traeger, S. C.; Welch, P. K.; Wadman, E. A.; Davies, P.; Carter, P. H.; Duncia, J. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 586. (g) Tatsumi, T.; Awahara, C.; Naka, H.; Aimoto, S.; Konno, H.; Nosaka, K.; Akaji, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2720.

¹⁴⁰ (a) Roos, G. H. P.; Donovan, A. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 991. (b) Kaiser, A.; Balbi, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1001. (c) Reetz, M. T.; Kayser, F.; Harms, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8769.

Bien qu'il existe quelques méthodes permettant de synthétiser les 1,3-diamines de façon diastéréosélective,¹⁴¹ très peu de méthodes asymétriques permettent d'obtenir directement et énantiosélectivement ces composés. Dans ce chapitre nous étudierons les quelques synthèses asymétriques d'1,3-diamines rapportées dans la littérature avant d'exposer le travail réalisé sur cette nouvelle MCR asymétrique que nous proposons.

¹⁴¹ (a) Merla, B.; Arend, M.; Risch, N. *Synlett* **1997**, 1997, 177. (b) Merla, B.; Risch, N. *Synthesis* **2002**, 2002, 1365. (c) Hou, X.-L.; Luo, Y.-M.; Yuan, K.; Dai, L.-X. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1487. (d) Chauveau, A.; Martens, T.; Bonin, M.; Micouin, L.; Husson, H. P. *Synthesis* **2002**, 2002, 1885. (e) Giampietro, N. C.; Wolfe, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12907. (f) Kurokawa, T.; Kim, M.; Du Bois, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 2777.

II. SYNTHÈSE ASYMÉTRIQUE D'1,3-DIAMINES

En parcourant la littérature, il apparaît que la synthèse asymétrique de ce motif chiral se fait principalement selon deux voies d'accès : soit suivant une réaction de Mannich asymétrique pour former des β -amino imines, soit suivant la synthèse asymétrique de composés 1,3-dinitro par une addition de Michael, ces deux types de composés étant des précurseurs directs d'1,3-diamines.

II.1. Addition de Michael : accès aux 1,3-diamines *via* des composés 1,3-dinitro

Les composés portant un motif 1,3-dinitro peuvent être réduits en 1,3-diamines par simple hydrogénation (Schéma 72).

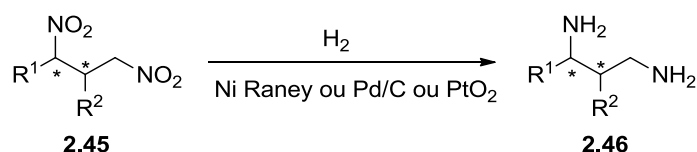


Schéma 72 : Réduction du groupement nitro en amine

De ce fait, depuis quelques années, la synthèse asymétrique de ces groupements précurseurs d'1,3-diamines chirales a fait l'objet de plusieurs études (Schéma 73).

La première synthèse asymétrique de composés portant un motif 1,3-dinitro a été réalisée par le groupe de Du en 2006.¹⁴² Il propose l'addition de Michael asymétrique de nitroalcanes **2.46** sur des nitrostyrènes **2.47** à l'aide d'un complexe de zinc (II) comme catalyseur. En présence du ligand bis(oxazoline) ou bis(thiazoline) **2.48**, le diastéréoisomère *syn* est obtenu majoritairement avec de très hautes énantiosélectivités. A noter que l'addition d'isopropoxyde de titane est nécessaire pour activer le diéthyle zinc.

Peu de temps après, l'équipe de Wang a développé une version organocatalysée de cette transformation.¹⁴³ En présence du dérivé d'alcaloïde de Cinchona **2.49**, l'addition du 2-nitropropane sur différents nitrostyrènes a permis d'obtenir les produits correspondants avec une bonne énantiosélectivité. L'utilisation de nitroéthane ou de nitropropane a également conduit aux produits désirés mais dans ce cas la diastéréosélectivité de la réaction est plutôt modérée et le temps de réaction très long (6 à 12 jours). Cependant, de façon complémentaire aux autres méthodes, celle-ci permet d'obtenir majoritairement le diastéréoisomère *anti*.

L'équipe de Feng a ensuite testé différents complexes métalliques (Cu^{II}, Ni^{II}, Yb^{III}, Sc^{III}, In^{III}) en présence de ligands chiraux *N,N'*-dioxydes **2.50** et c'est un nouveau complexe de lanthanide qui s'est révélé induire la meilleure énantiosélectivité.¹⁴⁴ En présence d'imidazole, l'addition de nitroéthane sur différents nitrostyrènes a permis d'obtenir les produits 1,3-dinitro efficacement. Pour la première

¹⁴² Lu, S. F.; Du, D. M.; Xu, J. X.; Zhang, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7418.

¹⁴³ Wang, J.; Li, H.; Zua, L. S.; Jiang, W.; Wang, W. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2047.

¹⁴⁴ Yang, X.; Zhou, X.; Lin, L.; Chang, L.; Liu, X.; Feng, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7079.

fois, la méthode a également été appliquée à des nitroalcènes aliphatiques. Bien que dans ce cas l'efficacité de la réaction soit parfois modérée, le produit *syn* est chaque fois obtenu majoritairement avec de très hautes énantiosélectivités en deux jours et demi.

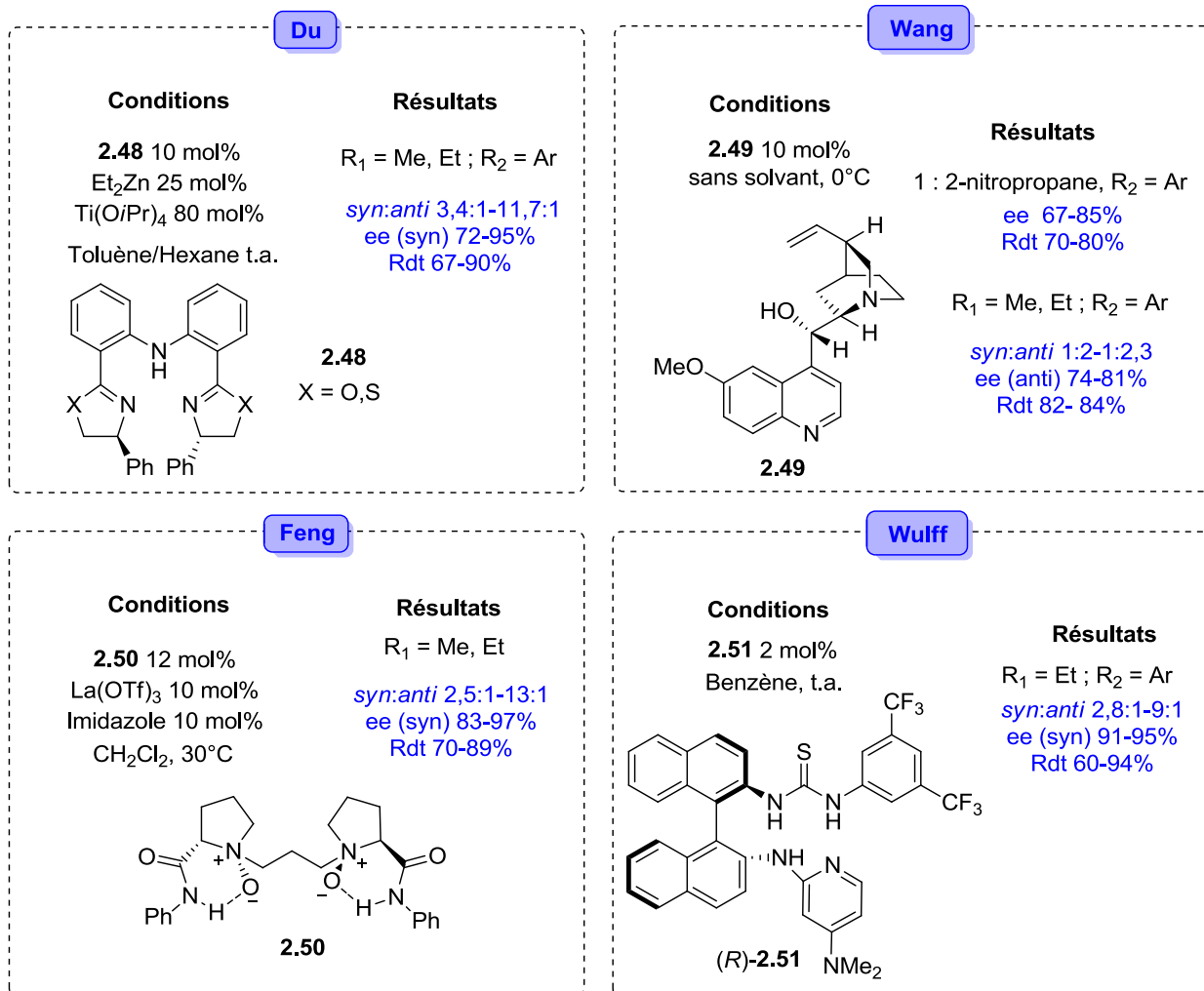
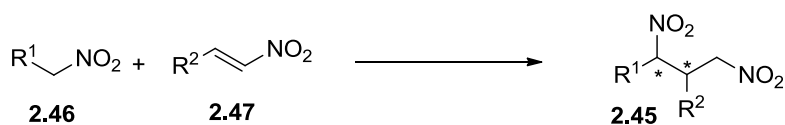


Schéma 73 : Addition de Michael asymétrique à partir de nitroalcènes

Enfin, l'équipe de Wulff a réussi à diminuer considérablement le temps de réaction de cette transformation à l'aide d'un catalyseur bifonctionnel thiourée-DMAP **2.51**.¹⁴⁵ En effet, ce catalyseur permet d'activer à la fois le nitrostyrène par la fonction thiourée ainsi que le nitroalcane, déprotonné par la partie DMAP, par liaisons hydrogène. Les composés 1,3-dinitro sont ainsi obtenus avec de très hautes énantio- et diastérosélectivités en seulement 12 à 40 heures. Une particularité remarquable de cette réaction est l'augmentation de l'induction asymétrique avec la diminution de la charge catalytique (Tableau 4). Cela engendre néanmoins une augmentation du temps réactionnel et afin

¹⁴⁵ Rabalakos, C.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13524.

d'obtenir un bon compromis entre vitesse de réaction et induction asymétrique, la charge catalytique a été fixée à 2 mol%.

Tableau 4 : Addition de Michael catalysée par un catalyseur bifonctionnel thiourée-DMAP

Entrée	2.51 (mol%)	Rendement	syn : anti	ee (%)
1	20	80 %	60:40	82
2	10	40 %	71:29	84
3	5	70 %	76:24	90
4	2	43 %	82:18	94

Le groupe de Maruoka a également rapporté une addition de Michael asymétrique mais cette fois, le nitronate **2.52** est préformé, ce qui permet de diminuer le temps de réaction à 1 heure (Schéma 74).¹⁴⁶ Par cette méthode, l'addition du nitronate de silyle **2.52** sur différents nitroalcènes aliphatiques et aromatiques **2.47** en présence du sel d'ammonium quaternaire **2.53** permet d'obtenir, après hydrolyse, l'isomère *syn* (dr >95 :5), avec de très bons excès énantiomériques.

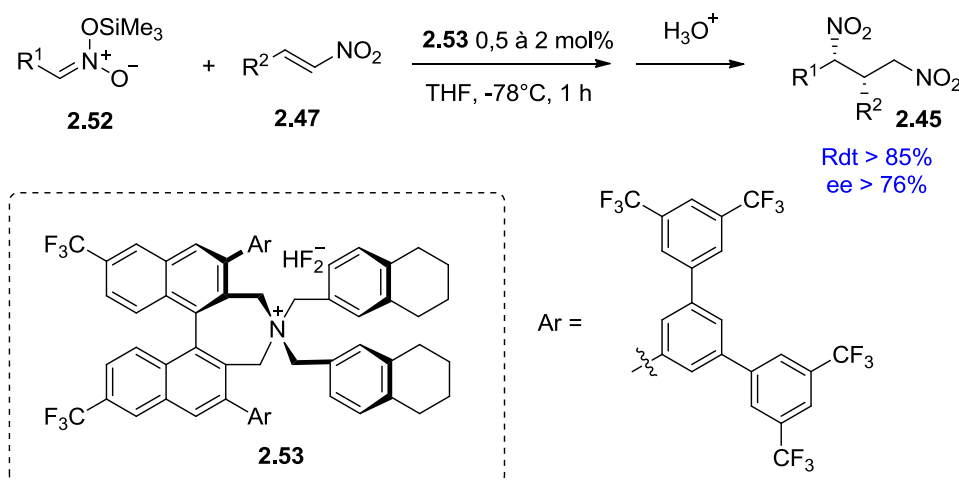


Schéma 74 : Addition asymétrique d'un nitronate de silyle sur un nitroalcène

Toutes ces additions de Michael permettent d'obtenir efficacement les composés portant un groupement 1,3-dinitro et avec de hautes à très hautes énantiosélectivités. Quelques limites apparaissent tout de même en ce qui concerne le groupement R¹ qui est la plupart du temps soit un éthyle soit un méthyle. D'autre part, lors des additions à partir de nitroalcènes, de bons résultats ne sont obtenus qu'avec des groupements R² aromatiques. Seule la méthode de Maruoka, qui nécessite de synthétiser préalablement le nitronate, donne de bons résultats dans le cas de groupements R² aliphatiques.

¹⁴⁶ Ooi, T.; Takada, S.; Doda, K.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7606.

II.2. Réaction de Mannich : accès aux 1,3-diamines *via* des β -amino imines

Le groupe de Kobayashi fut le premier à rapporter l'addition énantiosélective d'« énammides » sur des imines.¹⁴⁷ En présence d'un complexe $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -diamine chirale, de nombreuses β -amino imines ont pu être obtenues énantiosélectivement (Schéma 75).

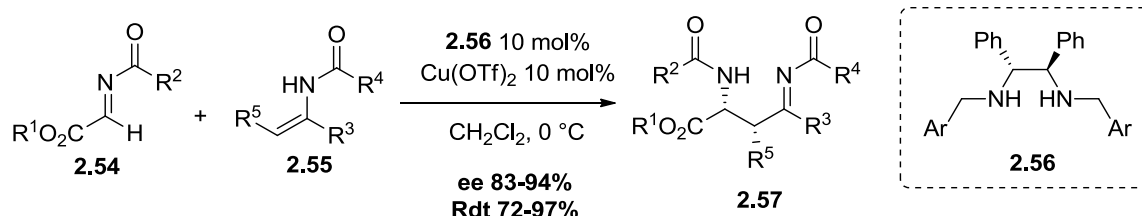


Schéma 75 : Synthèse asymétrique de β -amino imines catalysée par un complexe de $\text{Cu}(\text{II})$

Quelques années plus tard, Terada a rapporté la formation de β -amino imines **2.20** en version organocatalytique.¹³⁰ Cette addition nucléophile d'« énammides » catalysée par un acide phosphorique dérivé du BINOL **2.1n**, étudiée dans le chapitre précédent, permet d'obtenir efficacement les produits **2.20** avec de très hautes énantiosélectivités (Schéma 76).

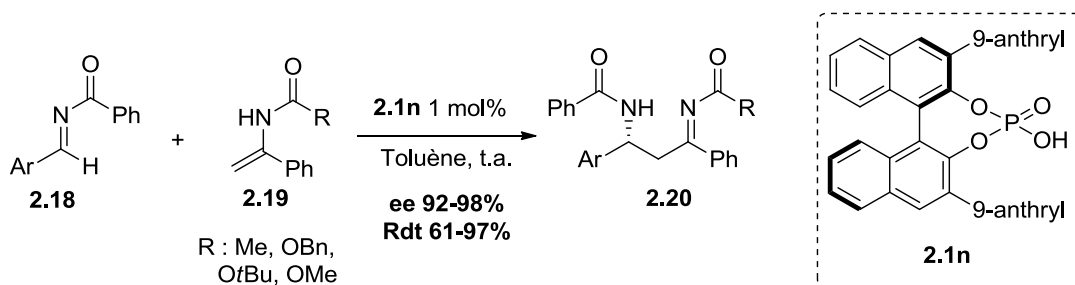


Schéma 76 : Synthèse asymétrique de β -amino imines catalysée par un acide phosphorique chiral

Les β -amino imines peuvent ensuite être réduites pour donner les 1,3-diamines. Alors que Terada propose de réduire la β -amino imine préalablement isolée à l'aide de Red-Al, Kobayashi a mis au point une réaction *one-pot* séquentielle au cours de laquelle la β -amino imine est réduite *in situ* par l'hydruire $\text{LiAlH}(\text{Ot-Bu})_3$ en présence d'iodure de lithium (Schéma 77). Dans les deux cas, le diastéréoisomère *syn* est obtenu majoritairement.

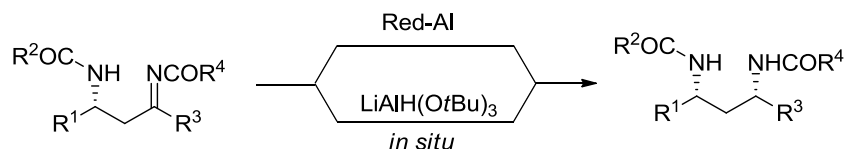


Schéma 77 : Réduction des β -amino imines

¹⁴⁷ Matsubara, R.; Nakamura, Y.; Kobayashi, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1679.

On peut également citer une méthode particulièrement intéressante, bien que non catalytique, qui est l'utilisation d'imines chirales (Schéma 78). Inspiré par les travaux d'Ellman qui a cyclisé la diimine chirale **2.58** en présence de différentes bases pour former sélectivement l'amino imine **2.59**,¹⁴⁸ le groupe de Chen a ensuite rapporté la synthèse d'1,3-diamines *syn* et *trans* à partir de la *N*-tert-butylsulfinyl imine chirale **2.60**.¹⁴⁹ En présence de LDA, cette imine **2.60** est déprotonée puis piégée par l'imine tosylée **2.61** pour former la β -amino sulfinylimine **2.62** avec une très haute diastéréosélectivité (>99:1). De nouveau orienté par les travaux d'Ellman sur la réduction diastéréosélective de β -hydroxy sulfinylimines,¹⁵⁰ l'utilisation de catécholborane ou de LiBHEt₃ a permis d'obtenir respectivement les 1,3-diamines *syn*-**2.63** et *anti*-**2.63**. L'auxiliaire chiral peut ensuite être facilement enlevé par traitement acide.

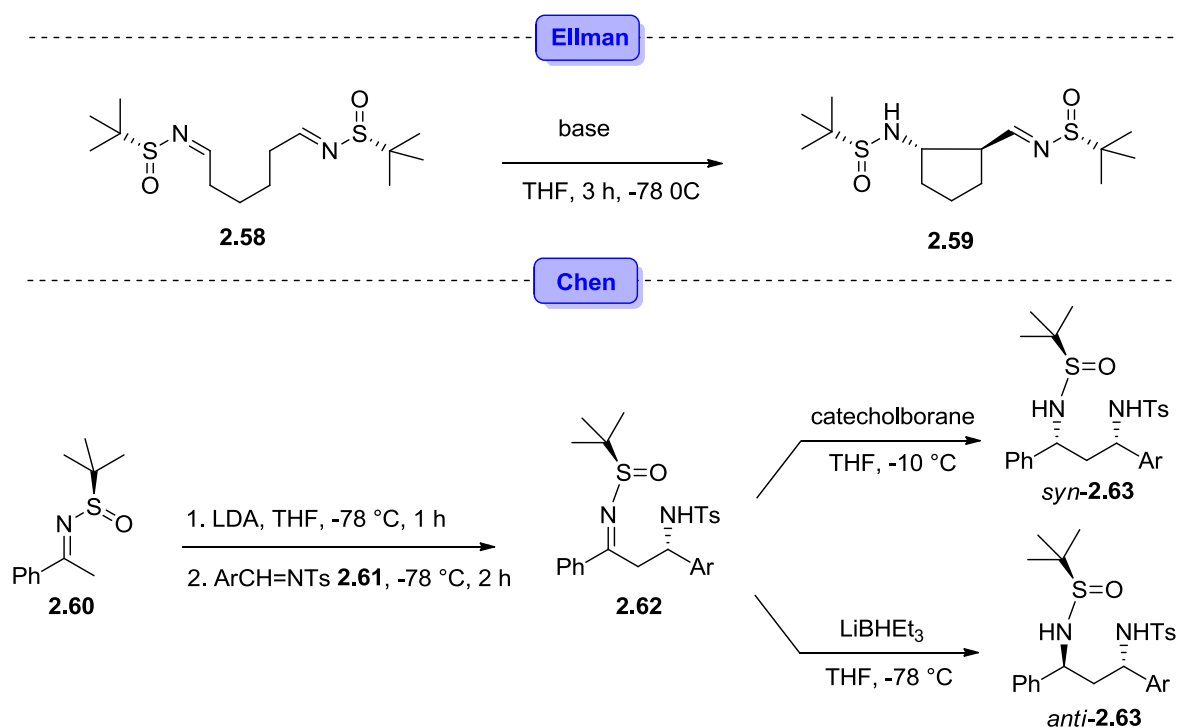


Schéma 78 : Synthèse asymétrique de β -amino imines et 1,3-diamines à partir d'imines chirales

¹⁴⁸ Schenkel, L. B.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3621.

¹⁴⁹ Zhao, C. H.; Liu, L.; Wang, D.; Chen, Y. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2977.

¹⁵⁰ (a) Kochi, T.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6518. (b) Kochi, T.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11276.

II.3. Autres méthodes

Une autre méthode intéressante bien que moins directe est celle proposée par Trost et Du Bois (Schéma 79).¹⁵¹ Lors d'une première étape, le composé allylique **2.64** subit une amination asymétrique catalysée au palladium en présence du nucléophile sulfamate **2.65**. A l'aide du ligand **2.66**, l'ènesulfonamide **2.67** énantioenrichi est obtenu efficacement. Ce dernier est alors engagé dans une cyclisation oxydante diastéréosélective catalysée au rhodium pour former l'aziridine **2.68**. Mise en présence d'un nucléophile tel que l'azoture de sodium, l'aziridine s'ouvre pour former l'hétérocycle à 6 chaînons **2.69** qui n'est autre qu'une 1,3-diamine protégée (voire le précurseur d'une 1,2,3-triamine).

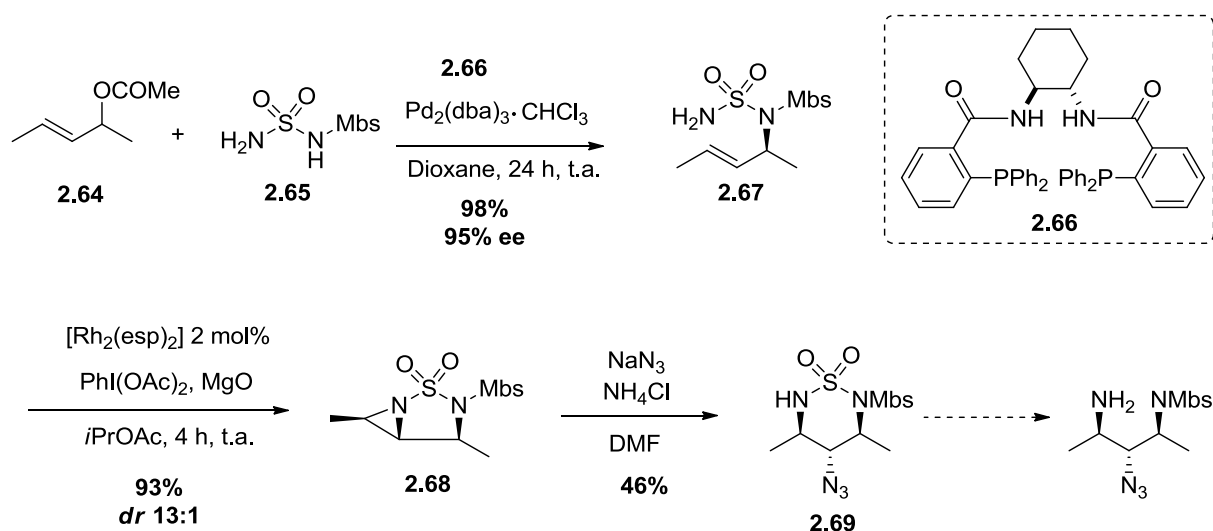


Schéma 79 : Synthèse d'une 1,3-diamine chirale via une amination asymétrique catalysée au palladium

Bien qu'efficace, cette amination asymétrique nécessite deux étapes additionnelles pour obtenir le motif 1,3-diamine protégée et sa généralité a très peu été étudiée.

En conclusion de ce résumé des synthèses asymétriques permettant d'accéder aux 1,3-diamines rapportées à ce jour, il apparaît nécessaire de développer de nouvelles méthodes directes et générales pour synthétiser ce motif. C'est dans ce contexte que s'inscrit notre projet de développement d'une réaction de Mannich 4 composants catalysée par un acide phosphorique dérivé du BINOL.

¹⁵¹ Trost, B. M.; Malhotra, S.; Olson, D. E.; Maruniak, A.; Du Bois, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4190.

III. DÉVELOPPEMENT D'UNE RÉACTION DE MANNICH 4-COMPOSANTS CATALYSÉE PAR UN ACIDE PHOSPHORIQUE CHIRAL

Travaux réalisés en collaboration avec Guillaume Dagousset

L'objectif de ce projet est de développer un nouvel accès direct à des 1,3-diamines chirales *via* une réaction de Mannich 4-composants (Mannich-4CR) énantiosélective. A partir d'un aldéhyde, d'une amine, d'un ènecarbamate et d'un nucléophile mis en présence d'un acide phosphorique chiral, cette réaction permettrait d'accéder simplement à ce motif 1,3-diamine dont l'intérêt est varié.

Plusieurs réactions parasites pourraient cependant compromettre le bon déroulement de cette réaction. En effet, comme dans toutes les réactions multicomposants, les réactifs et intermédiaires doivent réagir entre eux dans un ordre bien défini. Pour obtenir la diamine **2.70** souhaitée, les transformations doivent avoir lieu de la façon suivante (*Schéma 80*) : tout d'abord, la formation de l'imine **2.71** par condensation entre l'amine et l'aldéhyde ; cette imine **2.71** va ensuite subir l'attaque nucléophile de l'ènecarbamate pour mener au β -amino iminium **2.72** qui va subir l'attaque du second nucléophile pour former le composé souhaité **2.70**.

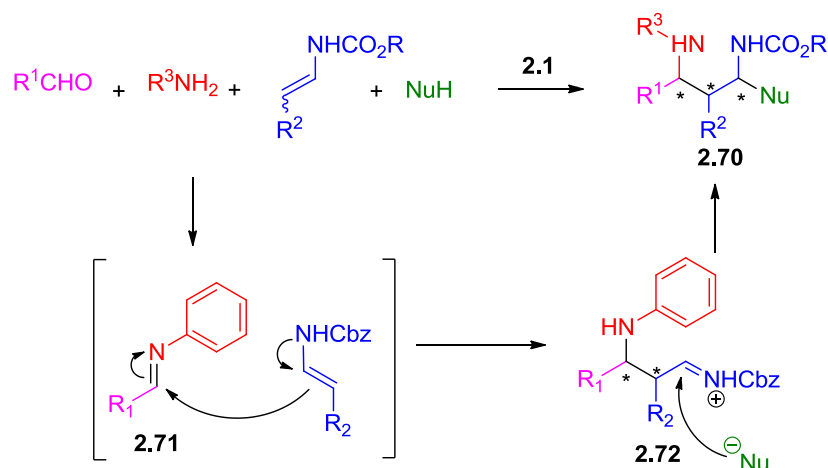


Schéma 80 : Enchaînement des transformations de la Mannich-4CR

Il existe cependant deux risques majeurs qui sont l'attaque nucléophile de l'imine **2.71** par le second nucléophile à la place de l'ènecarbamate de façon irréversible et la cyclisation intramoléculaire de type aza-Friedel-Crafts de l'intermédiaire **2.72** menant à l'adduit de Povarov **2.73** (*Figure 20*). En effet, des travaux réalisés au laboratoire ont montré la possibilité de synthétiser des tétrahydroquinolines substituées par une réaction de Povarov trois composants entre un aldéhyde, une amine et un ènecarbamate, en présence d'un acide phosphorique chiral.¹⁵²

¹⁵² (a) Liu, H.; Dagousset, G.; Masson, G.; Retailleau, P.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4598. (b) Dagousset, G.; Zhu, J.; Masson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14804.

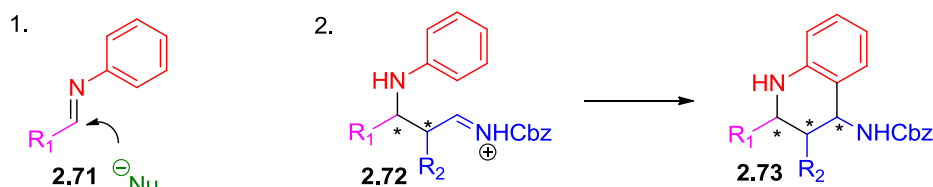


Figure 20 : Réactions secondaires possibles lors de la Mannich-4CR

III.1. Réaction de Povarov

Une réaction de Povarov trois-composants énantiosélective a récemment été développée au laboratoire. Lors de la mise au point de cette réaction, l'addition de l'èncarbamate **2.75** sur l'imine **2.74** a été étudiée en présence de différents acides phosphoriques **2.1** (Tableau 5).

Tableau 5 : Comparaison des catalyseurs acides phosphoriques pour la réaction de Povarov

Entrée	R (2.1)	Rendement	ee
1	<i>p</i> -MePh (2.1b)	63 %	88 %
2	<i>p</i> -ClPh (2.1c)	62 %	92 %
3	<i>p</i> -MeOPh (2.1q)	51 %	90 %
4	<i>p</i> - <i>t</i> BuPh (2.1l)	59 %	86 %
5	Ph (2.1a)	56 %	87 %
6	SiPh ₃ (2.1p)	36 %	27 %
7	Ph (H₈-2.1a)	51 %	91 %
8	<i>p</i> -ClPh (H₈-2.1c)	61 %	93 %

L'acide phosphorique dérivé du BINOL octahydrogéné portant des groupements *p*-chlorophényles en positions 3 et 3' **H₈-2.1c** s'est révélé être le plus sélectif. Il est important de tenir compte de cette observation puisque de façon similaire à cette réaction de Povarov, l'étape énantiosélective de notre réaction de Mannich 4-composants sera l'addition asymétrique de l'èncarbamate sur l'imine. De ce fait, le choix du catalyseur se portera naturellement sur l'acide phosphorique **H₈-2.1c**. Par ailleurs, il a été observé que les meilleurs résultats étaient obtenus dans le dichlorométhane à 0 °C.

Une autre caractéristique de cette réaction est l'utilisation d'anilines appauvries en électrons comme partenaire amine. Il sera donc important d'étudier l'influence que ce paramètre aura sur notre synthèse d'1,3-diamines.

Un autre facteur déterminant au bon déroulement de cette Mannich-4CR sera de choisir un nucléophile apte à piéger rapidement l'intermédiaire iminium **2.72** pour éviter la cyclisation intramoléculaire qui mènerait au produit de Povarov.

A ce sujet, des travaux réalisés par le groupe de Lavilla nous permettent d'être optimistes sur la faisabilité de notre projet.¹⁵³ En effet, il a montré qu'il était possible qu'une réaction de Povarov classique (condensation entre une aniline, un aldéhyde et une oléfine activée menant aux adduits tétrahydroquinolines) soit interrompue par l'addition d'un second nucléophile adapté. Ainsi, alors que mise en présence d'un aldéhyde et d'un éther d'énol cyclique l'aniline mène classiquement au produit de Povarov **2.77**, l'addition d'un autre nucléophile de type alcool ou thiol permet de piéger l'intermédiaire oxocarbonium et mène au produit **2.76** (Schéma 81).

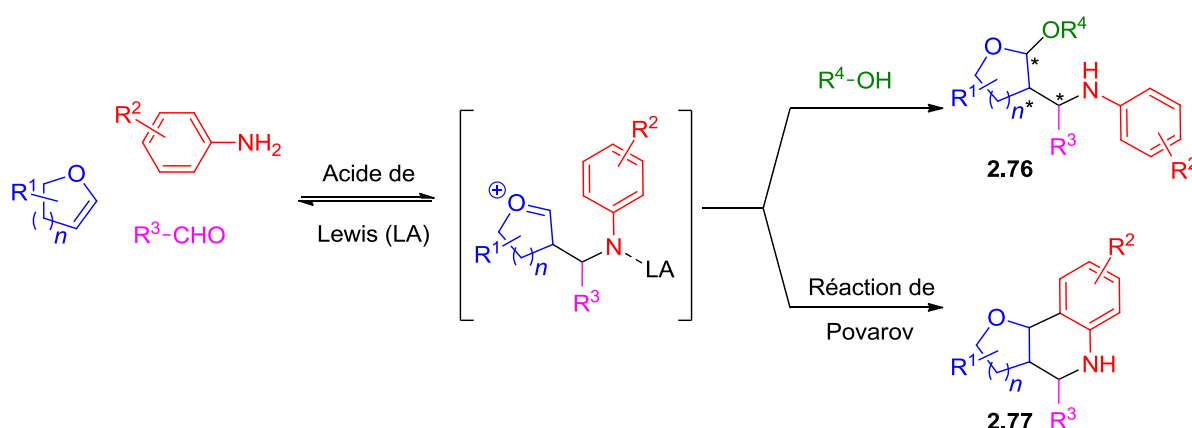


Schéma 81 : Interruption de la réaction de Povarov classique

Orientés par ces travaux rapportés dans la littérature et réalisés au laboratoire, nous avons effectué l'étude de cette Mannich-4CR asymétrique en utilisant l'éthanol comme nucléophile qui semble être potentiellement compatible.

III.2. Mise au point et champs d'application de la réaction de Mannich 4-composants

III.2.1. Synthèse séquentielle d'1,3-diamines en 2 étapes : Optimisation

Lors d'un premier essai, le benzaldéhyde, la *p*-méthoxyaniline, l'ènecarbamate **2.75** et 17 équivalents d'éthanol (soit 100 μ L à notre échelle) ont été mis en présence du catalyseur **H₈-2.1c** dans le dichlorométhane à 0°C. Dans ces conditions, l'aminoéther **2.78** a pu être isolé avec un rendement de 21 % (r.d. 1,9/1) (Schéma 82). Cependant, comme nous le redoutions, le produit souhaité a été obtenu en mélange avec le produit de Povarov **2.79**. Afin de déterminer l'excès énantiomérique, la réduction de l'éther d'hémiaminal **2.78** obtenu a tout de même été entreprise. Différents couples agent réducteur/acide ont alors été testés. Finalement, ce n'est qu'en utilisant du cyanoborohydrure de sodium en présence d'acide *p*-toluène sulfonique que l'1,3-diamine **2.80** a pu être obtenue et l'excès énantiomérique a alors été déterminé par HPLC chirale (ee 77 %).

¹⁵³ Jiménez, O.; de la Rosa, G.; Lavilla, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6521.

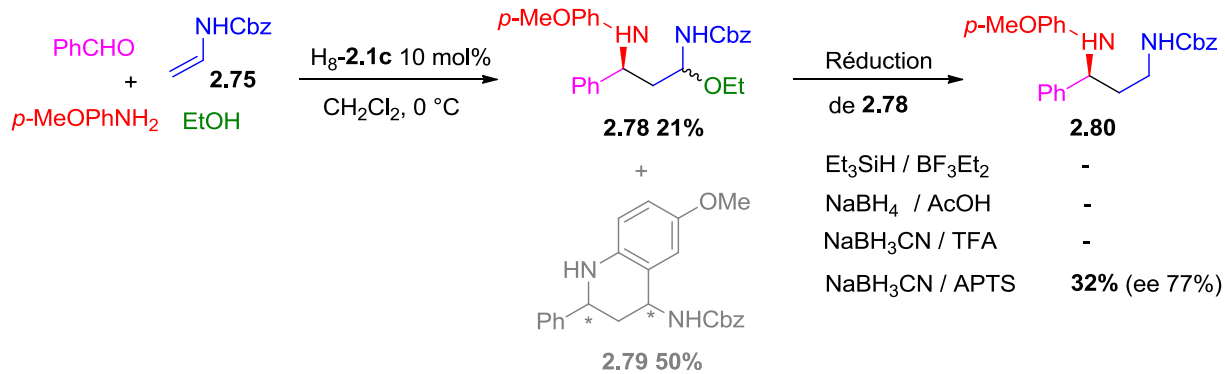
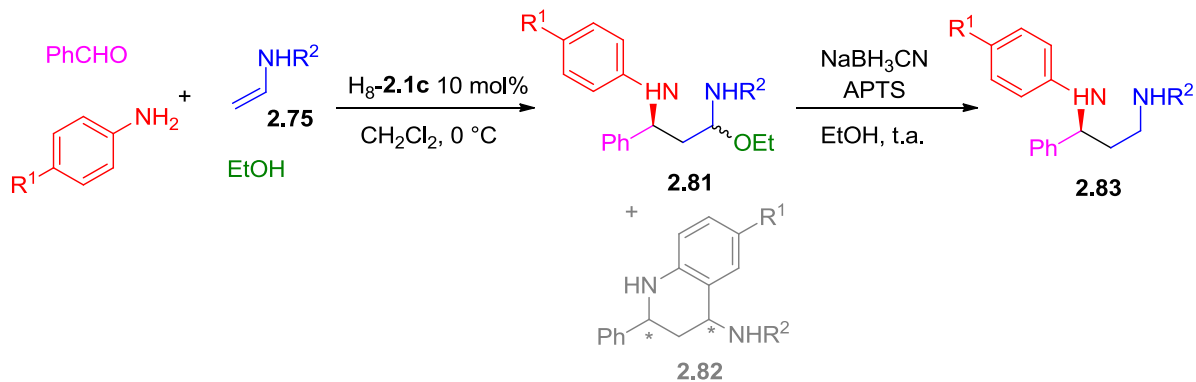


Schéma 82 : Premier essai de Mannich 4-CR puis essais de réduction

Bien que notre transformation possède une étape commune à la réaction de Povarov (étape d'addition de Mannich asymétrique) les conditions réactionnelles ne sont pas les plus favorables et restent à optimiser. En augmentant la quantité d'éthanol jusqu'à 250 équivalents, la formation du produit de Povarov n'a jamais pu être empêchée. Nous avons donc envisagé de modifier le partenaire aniline afin d'étudier son influence sur l'addition du nucléophile éthanol sur l'iminium intermédiaire qui doit être favorisée par rapport à la cyclisation intramoléculaire. Aussi, des anilines moins riches en électrons ont été employées (Tableau 6).

Tableau 6 : Mise au point de la Mannich-4CR



Entrée	R ¹	R ²	EtOH (eq.)	Rdt 2.81 (d.r.)	Rdt 2.82	Rdt 2.83 sur 2 étapes	ee 2.83
1	OMe	Cbz	17	21 % (1,9/1)	50 %	7 %	77 %
2	H	Cbz	17	77 % (2/1)	11 %	39 %	92 %
3	Cl	Cbz	17	85 % (1,6/1)	0 %	70 %	92 %
4	Cl	Boc	17	85 % (1,1/1)	0 %	65 %	90 %
5	NO₂	Cbz	17	72 % (1,6/1)	0 %	50 %	93 %
6	NO ₂	Cbz	10	63 % (1,6/1)	0 %	44 %	94 %
7	NO ₂	Cbz	5	55 % (1,6/1)	0 %	35 %	95 %

Lorsque l'aniline non substituée a été employée, le produit souhaité **2.81** a été obtenu majoritairement, bien qu'en mélange avec la tétrahydroquinoline **2.82** (Entrée 2). Des anilines portant des groupements électroattracteurs ont alors été testées et dans ce cas, l'éther d'hémiainal **2.81** a été obtenu sans traces du sous-produit **2.82** (Entrées 3 et 5).

Par ailleurs, le remplacement du groupement Cbz de l'énecarbamate par un groupement Boc n'a pas entraîné d'amélioration puisque des résultats légèrement plus faibles en termes d'efficacité et d'énantiosélectivité ont été obtenus (Entrée 4). Pour finir, l'influence de la quantité d'éthanol introduite a été étudiée (Entrées 6-7). Il apparaît qu'une diminution de celle-ci s'accompagne d'une augmentation peu significative de l'énantiosélectivité mais également d'une baisse conséquente du rendement. L'utilisation de 17 équivalents d'éthanol a donc été nécessaire à l'efficacité de la transformation.

Pour la suite de ces travaux, nous avons choisi de travailler avec la *p*-nitroaniline, d'une part en raison de la plus haute sélectivité obtenue mais également et plus particulièrement en vue d'une déprotection future de l'amine. En effet, l'amine protégée par le groupement *p*-nitrophényle ainsi obtenue sera plus simple à déprotéger comparée à celle portant un groupement *p*-chlorophényle également obtenue efficacement.

III.2.2. Détermination de la configuration du centre stéréogénique créé

Afin de déterminer la configuration absolue des composés 1,3-diamines, l'intermédiaire aminoéther **2.81** portant un groupement $R^2 = Cl$ a été mis en présence d'APTS afin de former la tétrahydroquinoline correspondante **2.82** (Schéma 83). Ainsi, par comparaison des données physiques et spectroscopiques avec le produit **2.82** dont la configuration absolue avait été déterminée par analyse RX lors des travaux réalisés au laboratoire sur la réaction de Povarov, il apparaît que le produit obtenu possède un carbone C_3 de configuration *S*.

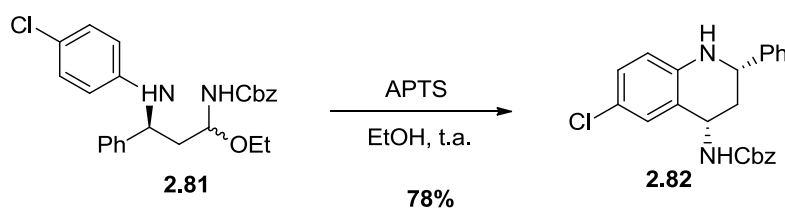


Schéma 83 : Formation de la tétrahydroquinoline à partir de l'aminéoéther correspondant

III.2.3. Mise au point de la version one-pot

Avant de passer à la généralisation de cette méthode, nous avons envisagé de réaliser la réaction de Mannich 4-composants suivie de la réduction en un seul pot. Toujours dans l'objectif d'être de plus en plus en accord avec les principes de chimie verte, réaliser ces deux transformations *one-pot* permettrait d'éviter le traitement et la purification de l'éther d'hémiainal intermédiaire et par conséquent un gain de temps, une diminution du coût et des déchets et éventuellement un meilleur rendement.

Tableau 7 : Optimisation du processus tandem séquentiel Mannich-4CR/Réduction

$\text{PhCHO} + \text{p-NO}_2\text{PhNH}_2 + \text{NHCbz-2.75} \xrightarrow[\text{EtOH}]{\text{1. H}_8\text{-2.1c 10 mol\%, CH}_2\text{Cl}_2, 0^\circ\text{C}}$
 $\xrightarrow{\text{2. NaBH}_3\text{CN, APTS}}$ **2.84a**

Entrée	2.75 (eq.)	T°	NaBH ₃ CN (eq.)	APTS.H ₂ O (eq.)	Rdt	ee
1	1.1	t.a.	4	3	32 %	92 %
2	1.1	t.a.	7	5	60 %	93 %
3	1.2	t.a.	7	5	70 %	92 %
4	1.5	0°C à t.a.	20	10	86 %	96 %

Lors de cette mise au point (*Tableau 7*), la réaction de Mannich 4-composants a tout d'abord été réalisée dans les conditions optimisées précédemment mais en fin de réaction le réducteur et l'acide ont été additionnés au milieu. Pour le premier essai, seuls 4 équivalents de réducteur accompagnés de 3 équivalents d'acide ont été utilisés (*Entrée 1*). L'1,3-diamine souhaitée **2.84a** a alors été obtenue avec un rendement de 32 % et un excès énantiomérique de 92 %. Bien que cette transformation *one-pot* soit moins efficace que la version en deux étapes (rendement 50 %), la sélectivité reste similaire. Suite à ce résultat encourageant, nous avons alors entrepris une légère optimisation et modifiant la quantité d'acide et de réducteur (*Entrées 2 et 4*). L'augmentation des quantités d'acide et de réducteur s'accompagne d'une hausse significative des rendements. Nous avons aussi pu observer qu'en augmentant légèrement la quantité d'ènecarbamate, l'efficacité et l'énantiosélectivité peuvent être améliorées (*Entrée 3*). Finalement, les conditions optimales de la transformation sont fixées à l'utilisation d'1,5 équivalent d'ènecarbamate **2.75** et à une température de 0°C lors de l'addition du NaBH₃CN (20 équivalents) et de l'APTS (10 équivalents) avant le retour à température ambiante. L'1,3-diamine **2.84a** a ainsi été isolée avec un rendement de 86 % et un excès énantiomérique de 96 %, des résultats largement supérieurs à ceux obtenus par notre méthode en deux étapes initiale.

La généralisation et les limites de la transformation ont alors été étudiées dans ces conditions.

III.2.4. Généralisation et discussion

Pour commencer, nous avons étudié la réaction en présence de l'ènecarbamate **2.75** non substitué pour former des 1,3-diamines de type **2.84** (*Schéma 84*). En utilisant des benzaldéhydes électroappauvris ou enrichis ou bien un aldéhyde hétéroaromatique comme le furfural, les diamines correspondantes ont chaque fois été obtenues efficacement avec de hautes énantiosélectivités. Cependant, lorsque des benzaldéhydes porteurs de groupement très électroattracteurs tels que *p*-CF₃ ou *p*-NO₂ ont été employés, le produit souhaité **2.84h** n'a pas pu être obtenu. Par ailleurs, d'autres aldéhydes comme le cinnamaldehyde et divers aldéhydes aliphatiques linéaires ou énolisables ont été engagés dans la réaction et se sont avérés être de très bons substrats lorsque la

réaction a été menée à -30°C . En effet, afin d'éviter l'isomérisation de l'imine intermédiaire en énamine, favorisée dans le cas des aldéhydes aliphatiques linéaire, la réaction est menée à -30°C . Les 1,3-diamines correspondantes **2.84e-g** ont été isolées avec de bons rendements et énantiosélectivités.

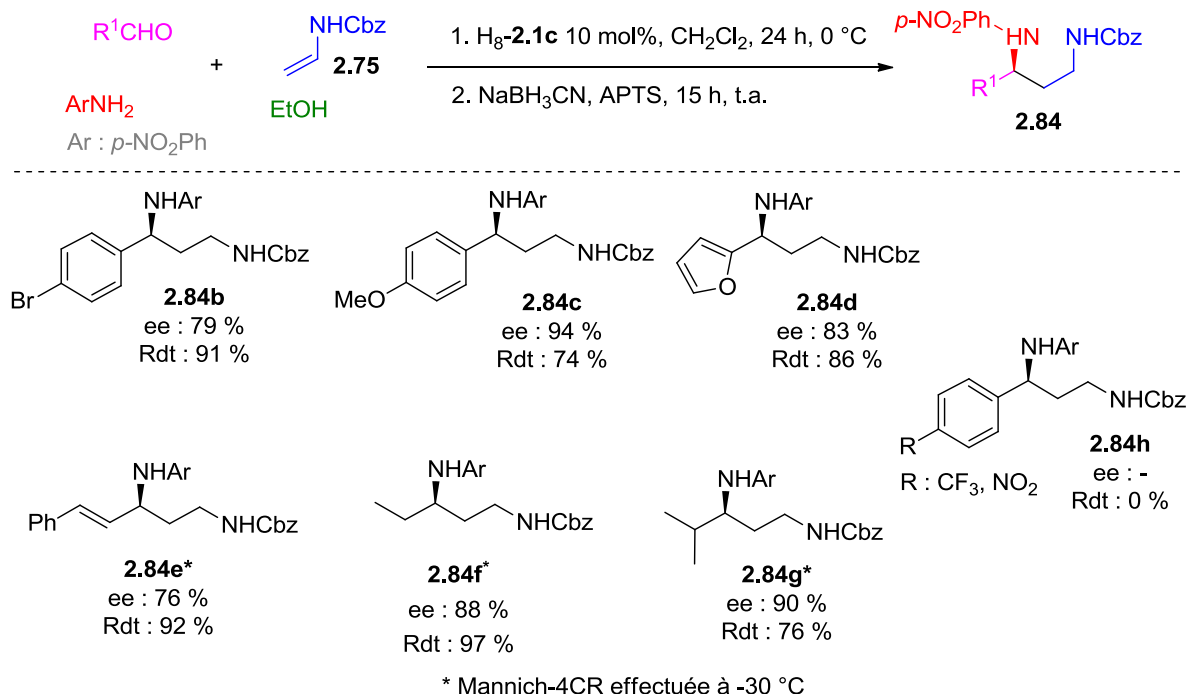


Schéma 84 : Synthèse d'1,3-diamines à partir d'èncarbamates non substitués

Afin d'élargir le champ d'application cette méthode, divers èncarbamates substitués ont été synthétisés. De façon générale, la synthèse des èncarbamates de configuration *E* se fait à partir du chlorure d'acryloyle **2.85** ou de l'acide **2.86** α,β -insaturé (Schéma 85).¹⁵⁴ La transformation se fait en deux étapes en commençant par la formation de l'acyle azide **2.87**. Ce dernier peut alors subir un réarrangement de Curtius pour conduire à l'isocyanate intermédiaire qui va être piégé par l'alcool pour former l'èncarbamate souhaité **2.88**.

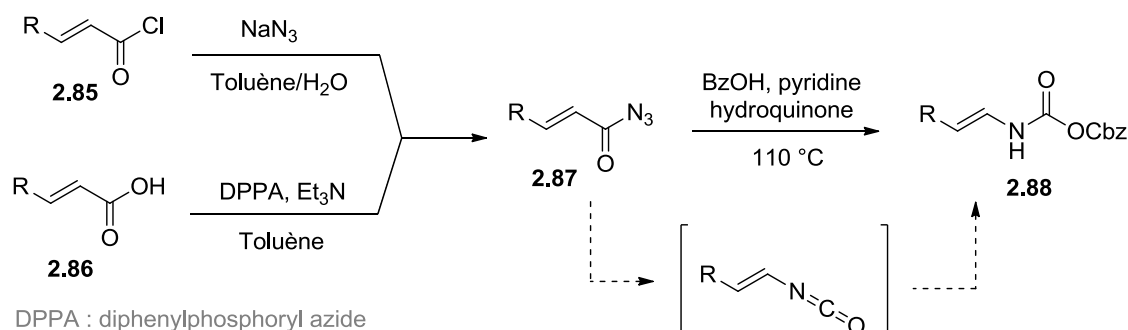


Schéma 85 : Synthèse d'èncarbamates de configuration *E*

¹⁵⁴ (a) Ninomiya, K.; Shioiri, T.; Yamada, S. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2151. (b) Wieber, G. M.; Hegedus, L. S.; Akermark, B.; Michalson, E. T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4649. (c) Terada, M.; Sorimachi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 292.

Une approche différente a été employée pour obtenir les ènecarbamates de configuration Z. Cette fois, la méthode de Petrini impliquant l'emploi d' α -amidosulfones, précurseurs stables d'imines en milieu basique, a été utilisée.¹⁵⁵ L' α -amidosulfone **2.92** est d'abord synthétisée à partir d'un aldéhyde **2.89**, du carbamate **2.90** et du benzènesulfinate de sodium **2.91** en présence d'acide formique (Schéma 86).¹⁵⁶ Puis, en présence d'une base, l'imine est libérée et s'isomérise spontanément dans le milieu réactionnel pour former majoritairement l'ènecarbamate de configuration Z.

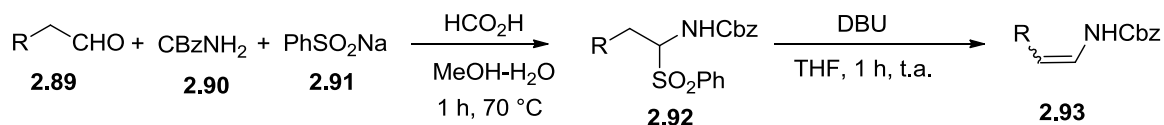
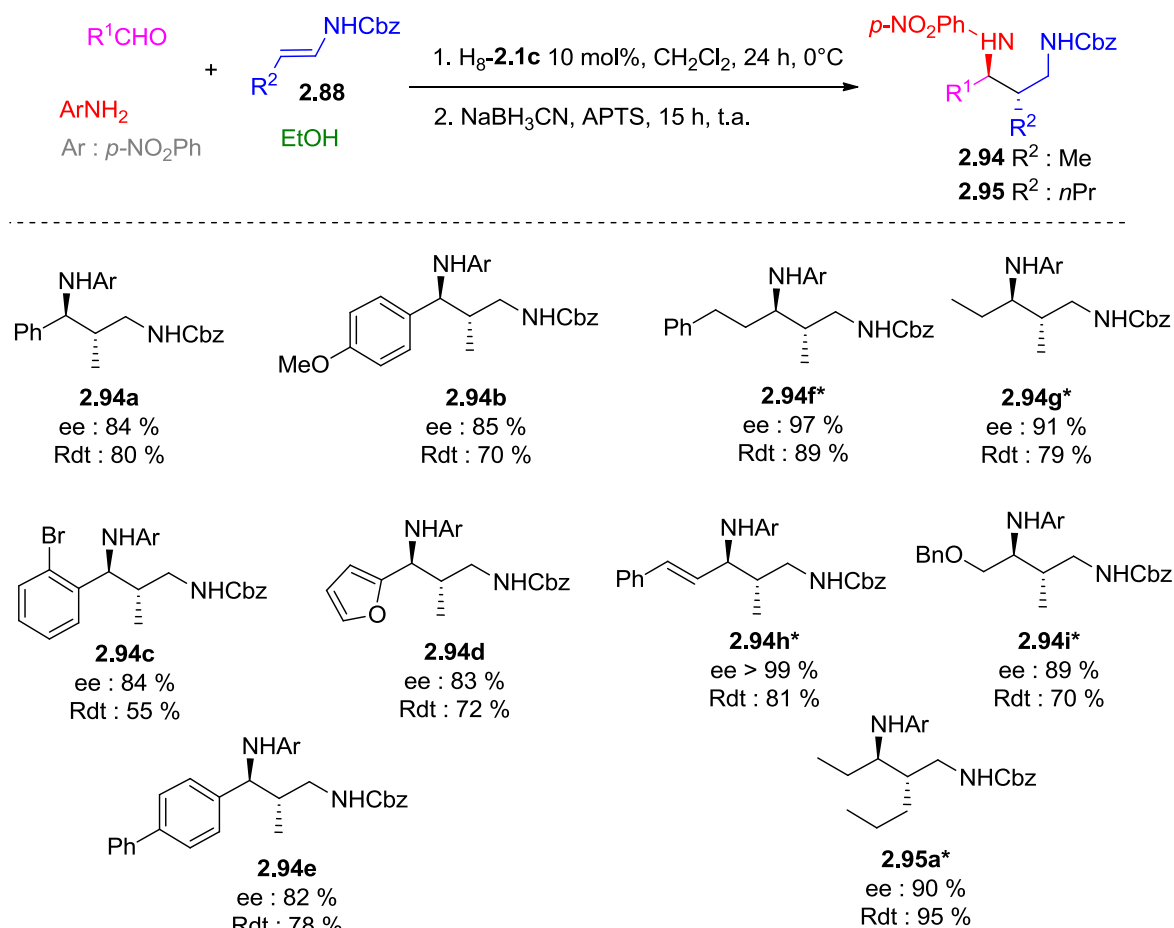


Schéma 86 : Synthèse d'ènecarbamates de configuration Z

Le processus Mannich-4CR/Réduction a alors été appliqué à divers ènecarbamates substitués de configuration E (Schéma 87).



* Mannich-4CR effectuée à -30 °C

Schéma 87 : Synthèse d'1,3-diamines à partir d'ènecarbamates substitués de configuration E

¹⁵⁵ Mecozzi, T.; Petrini, M. *Synlett* **2000**, 73.

¹⁵⁶ a) Pearson, W. H.; Lindbeck, A. C.; Kampf, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2622. b) Mecozzi, T.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8970.

En faisant à nouveau varier la nature de l'aldéhyde, les 1,3-diamines **2.94** et **2.95** de stéréochimie *anti* ont été obtenues avec d'excellents excès diastéréoisomériques (*anti/syn* > 95/5) et de très bonnes énantiosélectivités. Seul l'*o*-bromobenzaldéhyde conduit à la diamine **2.94c** avec un rendement plus faible de 55 % certainement dû à l'encombrement stérique. A noter que de nouveau, les réactions à partir d'aldéhydes aliphatiques ont été menées à -30 °C et non à 0 °C comme celles impliquant des aldéhydes aromatiques.

La stéréochimie relative des produits obtenus a été déterminée en isolant l'intermédiaire aminoéther **2.96** issu de la Mannich-4CR qui, mis en conditions acides conduit à l'adduit de Povarov **2.97** dont la stéréochimie relative peut être déterminée grâce aux constantes de couplage observées en RMN (*Schéma 88*).

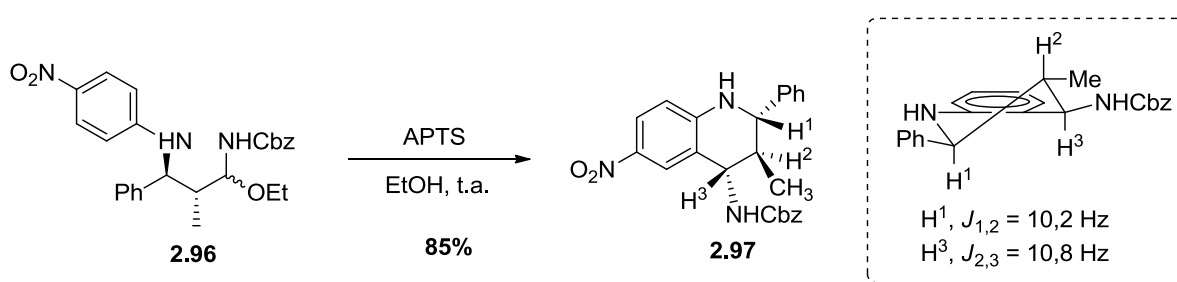


Schéma 88 : Détermination de la stéréochimie absolue des 1,3-diamines formées

Pour finir l'étude de la généralité de cette méthode, nous l'avons appliquée l'ènecarbamate de configuration *Z* (*Z*)-**2.93**. De façon surprenante, bien que le rendement soit plus faible, la sélectivité est identique à celle obtenue lors de l'utilisation de l'ènecarbamate de configuration *E* (*Schéma 89*). En effet, l'isomère *anti* est obtenu majoritairement avec un rendement de 62 % et un excès de 90 %. Il apparaît donc que l'isomère *Z* soit moins réactif que l'isomère *E*. D'autre part, il semble qu'une isomérisation *Z/E* de l'ènecarbamate ait lieu en présence de l'acide phosphorique dans les conditions réactionnelles et que celle-ci soit plus rapide que l'addition de l'ènecarbamate *Z* sur l'imine. En effet, des réactions de contrôle ont permis de confirmer que l'ènecarbamate de configuration *Z* s'isomérisait en présence de l'acide phosphorique Aussi, en travaillant à -30°C, comme lors de l'utilisation d'aldéhydes aliphatiques, l'addition sur l'imine étant ralentie, l'ènecarbamate *Z* s'isomérisait totalement en *E*, plus stable dans ces conditions, et mène ainsi au produit *anti*.

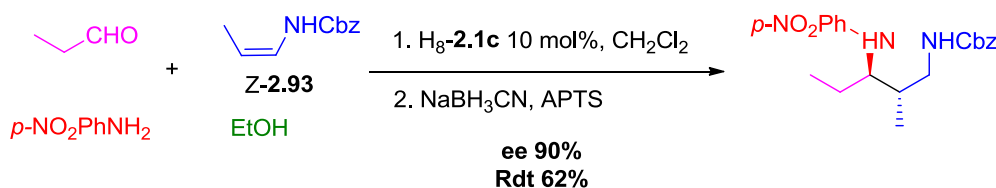


Schéma 89 : Synthèse d'1,3-diamines à partir d'un ènecarbamate Z

III.3. Déprotection du groupement *p*-nitrophényle

Dans un premier temps, des essais pour déprotéger le groupement *p*-nitrophényle en une seule étape à l'aide de CAN ont été réalisés. Cependant, même en modifiant la quantité de CAN introduite ainsi que la température, seules des traces de produit désiré ont été isolées dans le meilleur des cas. C'est finalement en deux étapes que le composé **2.84g** a pu être déprotégé. Dans un premier temps, le groupement nitro est réduit en présence de zinc puis l'aniline résultante subit une coupure oxydante en présence de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ suivant la méthode proposée par Snapper et Hoveyda pour mener à l'amine libre avec un rendement non optimisé de 40 % (Schéma 90).¹⁵⁷

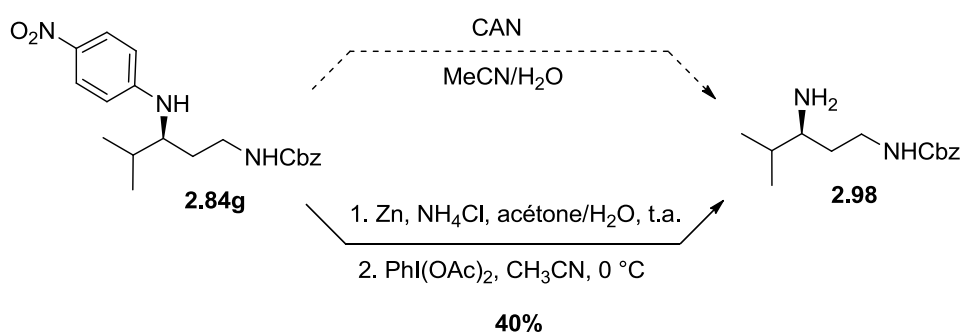


Schéma 90 : Déprotection du groupement *p*-nitrophényle

III.4. Mécanisme et sélectivité

Le mécanisme que l'on peut proposer pour cette Mannich-4CR est le suivant (Schéma 91) : dans un premier temps, l'iminium **2.99** est formé par condensation entre l'aniline et l'aldéhyde et protonation par l'acide phosphorique. L'iminium **2.99** peut alors subir l'addition nucléophile de l'éthanol pour former l'aminoéther **2.100**. Dans les conditions réactionnelles, si cet aminoéther **2.100** est formé, il peut être reconverti en iminium **2.99**, il s'agit donc d'un équilibre. D'autre part, en présence de l'èncarbamate, l'acide phosphorique, présent sous forme de paire d'ions chirale avec l'iminium, peut interagir suivant l'état de transition **A** en activant l'èncarbamate *via* une liaison hydrogène. Il en résulte alors l'attaque par la face *Si* de l'èncarbamate sur l'iminium **2.99** pour mener à l'intermédiaire imine **2.101** en créant deux centres asymétriques. Cette étape irréversible permet ainsi de déplacer les équilibres vers la formation de cette imine **2.101**. Cette dernière est ensuite piégée par l'éthanol pour former l'aminoéther stable **2.102** qui est alors réduit *in situ* et conduit à l'1,3-diamine *anti* **2.103**.

Il est intéressant de noter que l'addition de l'èncarbamate sur l'imine **2.101** n'a jamais été observée même en utilisant deux équivalents d'èncarbamate alors que l'addition sur l'iminium **2.99** se fait efficacement. L'excès d'éthanol est certainement la raison essentielle de ce phénomène. Par ailleurs, alors que l'aminoéther **2.100**, formé lors de l'addition d'éthanol sur l'iminium **2.99**, se retransforme rapidement en iminium dans les conditions réactionnelles, l'aminoéther **2.102** est beaucoup plus stable.

¹⁵⁷ Wieland, L. C.; Vieira, E. M.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 570.

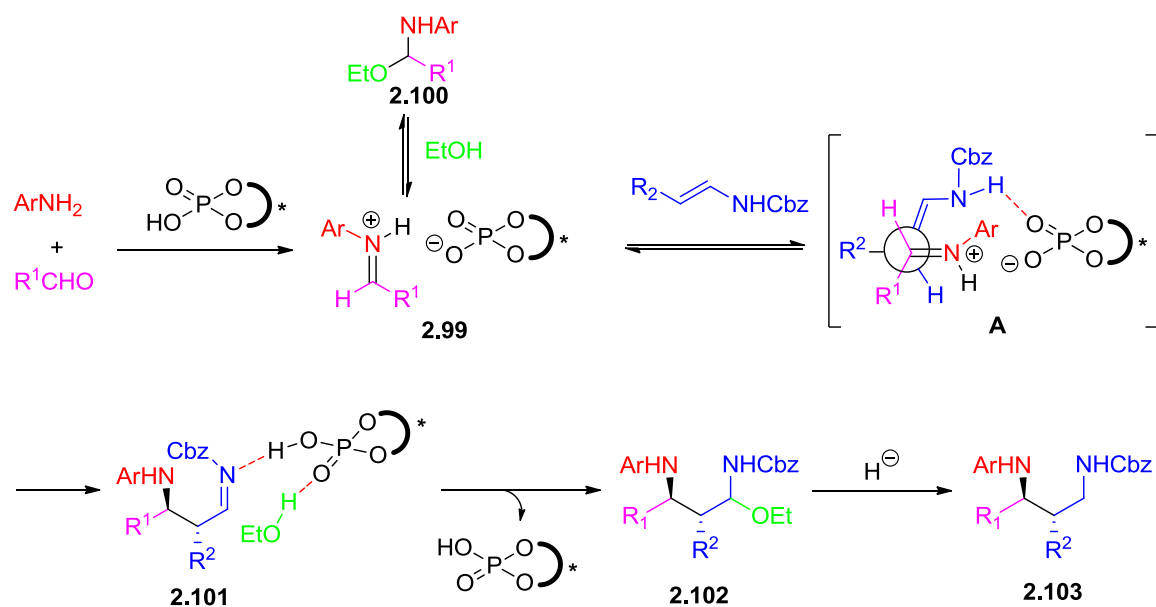


Schéma 91 : Mécanisme proposé pour la Mannich-4CR catalysée par un acide phosphorique chiral

Très récemment, en se basant sur des calculs (DFT), Simon et Goodman ont proposé un modèle qui permettrait d'expliquer le manque de réactivité de l'énecarbamate de configuration *Z* par rapport à son isomère *E* observée expérimentalement.¹²³ Ainsi, l'état de transition **B** fait apparaître une interaction défavorable entre l'énecarbamate *Z* et la paire d'ions chiral (**2.99**) qui n'existe pas sur l'état de transition **A** mettant en jeu l'énecarbamate *E* (Figure 21).

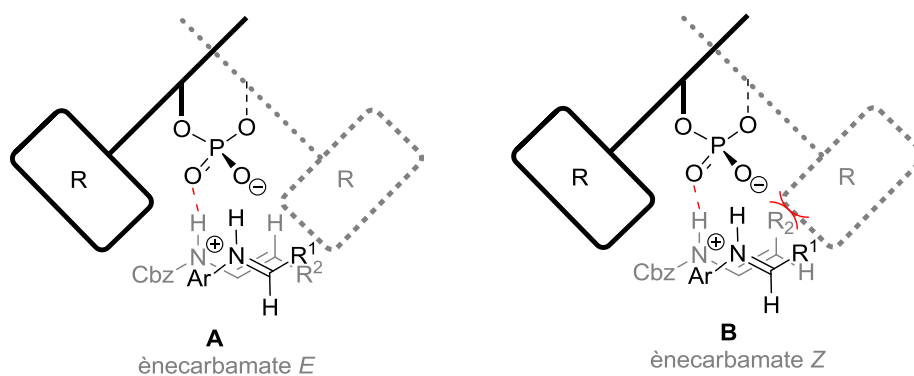


Figure 21 : Etats de transition selon le modèle de Simon et Goodman

IV. CONCLUSION

Au cours de ce projet, nous avons mis au point une réaction de Mannich 4-composant entre un aldéhyde, une amine, un ènecarbamate et l'éthanol en présence d'un acide phosphorique dérivé du BINOL. Suivi de la réduction *in situ* de l'aminoéther, cette réaction multicomposant asymétrique a permis d'accéder à de nombreux composés 1,3-diamines.

Cette réaction de Mannich 4 composants suivi d'une réduction *in situ* est une alternative intéressante aux méthodes existantes pour synthétiser le motif 1,3-diamine. En effet, la combinaison entre réaction multicomposant et organocatalyse asymétrique en fait une transformation élégante et attractive pour la découverte de nouveaux produits biologiquement actifs.

Hautement sélective cette réaction démontre à nouveau l'efficacité des acides phosphoriques dérivés du BINOL à catalyser l'addition d'« énamides » sur des imines. Dans la continuité de ce projet, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à l' α -amination asymétrique d'« énamides » catalysée par ces acides phosphoriques chiraux. Jamais rapportée à ce jour, l'étude de cette réaction fera l'objet du chapitre suivant.

Chapitre 3 : α -Amination asymétrique d'énamides

I. INTRODUCTION

Dans la continuité de notre travail sur la réactivité des « énamides » impliqués dans des réactions catalysées par des acides phosphoriques chiraux, nous avons envisagé l'étude de l' α -amination asymétrique de ces composés. Comme nous l'avons exposé dans le premier chapitre, la création de liaisons C-C catalysée par les acides phosphoriques chiraux à partir d'« énamides » a fait l'objet de nombreuses études. En revanche, aucune création de liaison C-N n'a été rapportée à ce jour et ce malgré l'importance des fonctions azotées en synthèse de produits biologiquement actifs. Ceci peut s'expliquer en partie par le fait que le composé azoté est souvent le partenaire nucléophile d'une réaction.¹²⁹

Cependant, différents composés peuvent être des sources électrophiles azotées. Dans la littérature, on retrouve par exemple les sulfonyl azides, les composés 1-chloro-1-nitroso, les nitrosobenzènes et le plus fréquemment les azodicarboxylates. Ces composés de type diazène sont commerciaux, peu coûteux et leur réactivité est relativement élevée en raison des deux groupements carboxylates ce qui en fait des partenaires électrophiles azotés très utilisés en synthèse.¹⁵⁸ Ils sont plus particulièrement des réactifs de choix pour les réactions asymétriques permettant de créer un centre stéréogénique porteur d'une liaison C-N nommées α -hydrazinations asymétriques.

Nous avons vu dans les chapitres précédents que les acides phosphoriques dérivés du BINOL catalysaient efficacement l'addition nucléophile d'énamides grâce à leur site base de Lewis. Par analogie à l'activation d'électrophiles de type imine, nous avons alors pensé qu'ils pourraient également activer les composés diazènes *via* une liaison hydrogène avec leur site acide de Brønsted créant ainsi un environnement chiral propice à l'hydrazination asymétrique des énamides (*Figure 22*).

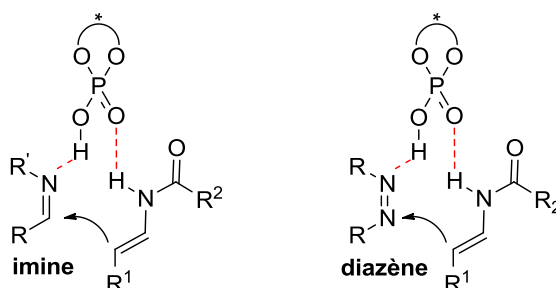


Figure 22 : Activation simultanée d'un énamide et d'un électrophile

¹⁵⁸ (a) Košmrlj, J.; Kočevar, M.; Polanc, S. *Synlett* **2009**, 2009, 2217. (b) Vallribera, A.; Sebastian, R. M.; Shafir, A. *Curr. Org. Chem.* **2011**, 15, 1539.

Nous avons alors pu constater que l' α -hydrazination asymétrique d'énamides a très peu été étudiée. En revanche, l' α -hydrazination asymétrique de leur homologue énamine a fait l'objet de nombreuses études dans le cadre des recherches sur l' α -amination asymétrique de composés carbonylés catalysée par la proline.^{119a,159}

Les réactions d' α -hydrazination asymétrique d'énamides et d'énamines rapportées à ce jour seront décrites dans la première partie de ce chapitre puis le travail réalisé dans le cadre de notre projet sera exposé dans la seconde partie.

¹⁵⁹ (a) Erdik, E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8747. (b) Greck, C.; Drouillat, B.; Thomassigny, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 1377. (c) Janey, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4292. (d) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471. (e) Nájera, C.; Sansano, J. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584. (f) Pihko, P. M.; Majander, I.; Erkkilä, A. In *Asymmetric Organocatalysis*; List, B., Ed. 2010; Vol. 291, p 29.

II. α -HYDRAZINATION ASYMÉTRIQUE D'ÉNAMINES ET D'ÉNAMIDES

Bien que l' α -hydrazination asymétrique d'énamides en présence des catalyseurs organiques n'ait pas encore été rapportée, celle des composés carbonylés énolisables mis en présence de catalyseurs dérivés de la proline a fait l'objet de plusieurs études. Dans ce cas, l'énamine formée *in situ* s'additionne efficacement sur des composés azodicarboxylates qui s'avèrent être de très bons électrophiles azotés.

II.1. α -hydrazination asymétrique d'énamines (catalyse par la proline)

Les premières α -hydrazinations asymétriques d'énamines ont été rapportées en 2002 simultanément par List et Jørgensen.¹⁶⁰ Ils ont été les premiers à rapporter l'amination d'aldéhydes catalysée par la proline à l'aide d'azodicarboxylates pour former les α -hydrazinoaldéhydes **2.104** correspondants (Schéma 92). Ces derniers étant configurationnellement instables, ils ont été réduits en alcools **2.105**. Alors que le groupe de List a choisi d'isoler ces alcools **2.105**, celui de Jørgensen a préféré les cycliser en oxazolidinones **2.106**. Dans les deux cas, bien que la réaction soit limitée à des groupements R¹ aliphatiques, les produits correspondants ont été obtenus efficacement avec de hautes énantiosélectivités.

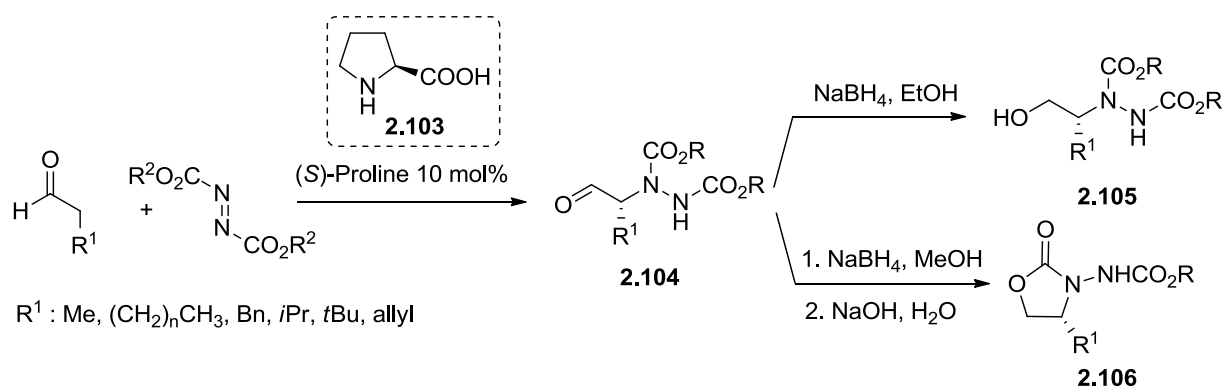


Schéma 92 : α -hydrazination d'aldéhydes catalysée par la Proline

Quelques semaines après la publication de ces α -hydrazinations d'aldéhydes, l'équipe de Jørgensen a étendu l'application de cette méthode à des cétones aliphatiques (Schéma 93).¹⁶¹

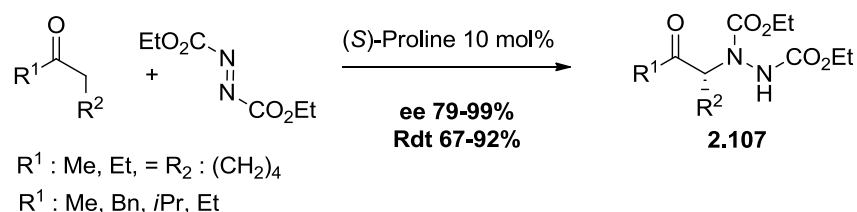


Schéma 93 : α -hydrazination de cétones catalysée par la Proline

¹⁶⁰ (a) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5656. (b) Bøgevig, A.; Juhl, K.; Kumaragurubaran, N.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1790.

¹⁶¹ Kumaragurubaran, N.; Juhl, K.; Zhuang, W.; Bøgevig, A.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6254.

Ainsi, des α -hydrazinocétone aliphatiques **2.107** énantioenrichies ont pu être synthétisées efficacement.

Suite à ces travaux, l' α -hydrazination catalysée par la proline fut appliquée à de nombreux composés carbonylés permettant notamment la création de centres quaternaires (Schéma 94).¹⁶² La proline a également fait l'objet de modifications pour former de nombreux catalyseurs encore plus efficaces et sélectifs. Citons le dérivé très encombré **2.110**,¹⁶³ le catalyseur **2.111** dérivé du tétrazole,¹⁶⁴ le catalyseur **2.112**, portant des sites d'activation supplémentaires,¹⁶⁵ et plus récemment, le catalyseur **2.113** proposé par Chen qui permet de réaliser l' α -hydrazination d'aldéhydes en seulement 5 minutes avec de très hautes énantiosélectivités (ee 92 à >99 %) et rendements (rdt 80-97 %).¹⁶⁶

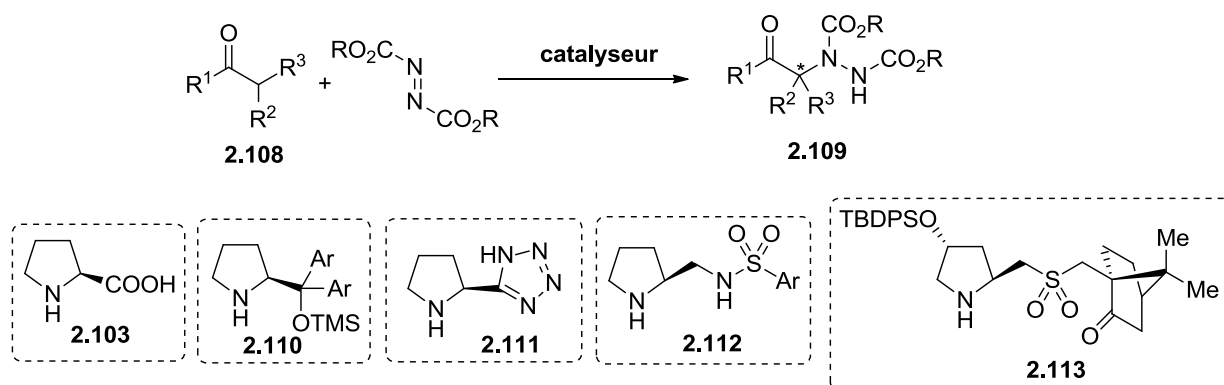


Schéma 94 : α -hydrazination de composés carbonylés catalysée par la proline et ses dérivés

De façon intéressante, des stéréosélectivités différentes ont pu être obtenues en fonction du catalyseur dérivé de la proline employé. Jørgensen a observé qu'en utilisant le catalyseur **2.110** dérivé de la L-Proline, l' α -hydrazination d'aldéhydes menait aux produits de configuration opposée à celle obtenue avec la L-Proline **2.103**.¹⁶³ Ce résultat a été expliqué par une différence mécanistique entre la proline **2.103** et son dérivé **2.110**. Alors que l'addition catalysée par la proline **2.103** est stéréocontrôlée par des liaisons hydrogènes entre l'azodicarboxylate et l'énamine, celle catalysée par le dérivé **2.110** est contrôlée par l'encombrement stérique menant ainsi aux aldéhydes **2.104** de configurations absolues opposées (Schéma 95).

¹⁶² α -hydrazinations catalysées par la proline simple : (a) Vogt, H.; Vanderheiden, S.; Bräse, S. *Chem. Commun.* **2003**, 2448. (b) Chowdari, N. S.; Ramachary, D. B.; Barbas, C. F. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1685. (c) Suri, J. T.; Steiner, D. D.; Barbas, C. F. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3885. (d) Kotkar, S. P.; Chavan, V. B.; Sudalai, A. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1001. (e) Baumann, T.; Vogt, H.; Bräse, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007, 266. (f) Baumann, T.; Bächle, M.; Hartmann, C.; Bräse, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2008, 2207.

¹⁶³ (a) Franzén, J.; Marigo, M.; Fielenbach, D.; Wabnitz, T. C.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18296. (b) Dinér, P.; Kjærsgaard, A.; Lie, M. A.; Jørgensen, K. A. *Chem.–Eur. J.* **2008**, 14, 122.

¹⁶⁴ Chowdari, N. S.; Barbas, C. F. *Org. Lett.* **2005**, 7, 867.

¹⁶⁵ Dahlin, N.; Bøgevig, A.; Adolfsson, H. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1101.

¹⁶⁶ Liu, P.-M.; Magar, D. R.; Chen, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 5705.

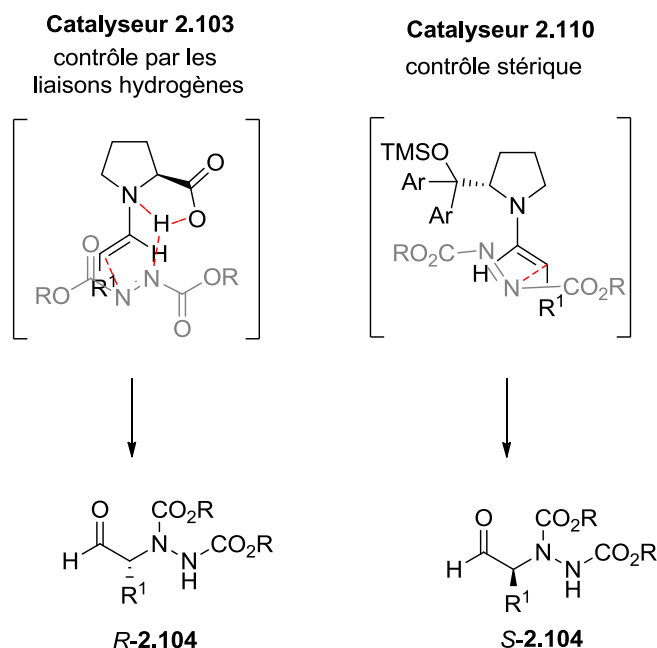
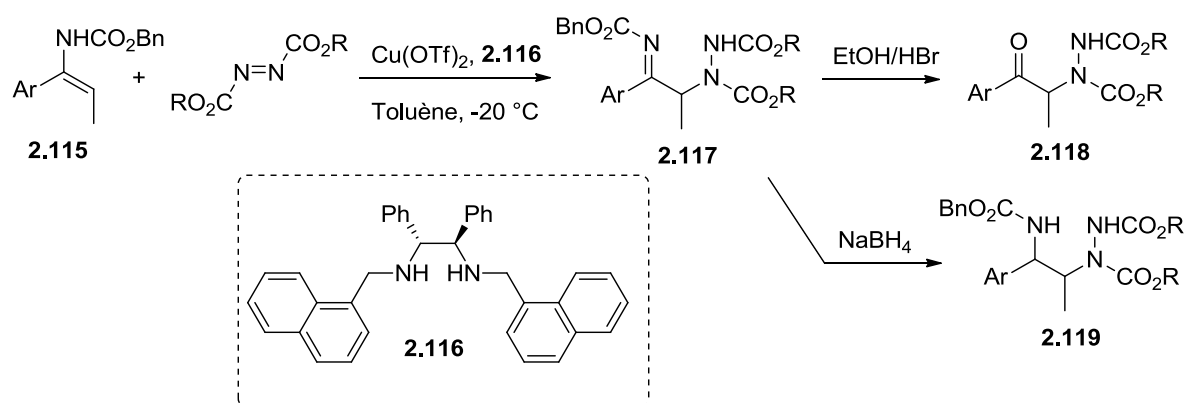


Schéma 95 : Contrôle de l'addition de l'énamine sur le diazène en fonction du catalyseur

II.2. α -hydrazination asymétrique d'« énamides »

A l'opposé de l' α -hydrazination asymétrique des composés carbonylés, l'addition de diazènes sur des « énamides » a très peu été étudiée. Au commencement de notre projet, seul Kobayashi avait rapporté l'étude d'une telle transformation avec l'addition d'azodicarboxylates sur des ènecarbamates catalysée au cuivre (Schéma 96).¹⁶⁷

Schéma 96 : α -hydrazination d'ènecarbamates catalysée au Cuivre

La méthode a dans un premier temps été développée à l'aide du diazène portant un groupement R = benzyle et de l'ènecarbamate **2.115** dérivé de la propiophénone. L'excès énantiomérique a été déterminé après hydrolyse de l'imine intermédiaire **2.117** en hydrazinocétone **2.118**. Bien que

¹⁶⁷ (a) Matsubara, R.; Kobayashi, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7993. (b) Matsubara, R.; Kobayashi, S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 292.

différents complexes de zinc et d'argent soient capables de catalyser cette transformation, c'est en utilisant le triflate de cuivre (II) combiné au ligand chiral diamine **2.116** que les meilleurs résultats ont été obtenus. Par ailleurs, l'utilisation de DIAD (R = isopropyle) a permis d'obtenir de meilleures énantiosélectivités.

La méthode a ensuite été appliquée à différents énecarbamates dérivés de cétones aromatiques et aliphatiques. L'hydrazinoimine intermédiaire **2.117** a ensuite été soit hydrolysée par traitement acide pour former l'hydrazinocétone **2.118** correspondante, soit réduite en un précurseur d'*anti*-1,2-diamine **2.119**. Quelle que soit la configuration *E* ou *Z* de l'énecarbamate, les produits obtenus présentent la même configuration absolue avec cependant une faible efficacité dans le cas des énecarbamates *Z*.

Au cours de notre projet, une autre α -hydrazination asymétrique d'énamides a été rapportée par l'équipe de Feng (Schéma 97).¹⁶⁸ Egalement catalysée par un complexe de cuivre, l'addition de diazènes sur des énamides **2.120** protégés par un groupement acétyle en présence d'un ligand chiral de type *N,N'*-dioxyde **2.121** permet d'obtenir des 1,2-hydrazinoimines énantioenrichies. A partir d'énamides de configuration *Z*, les produits de configuration (*S*) peuvent être obtenus avec de très hautes énantiosélectivités. En revanche, bien que la réactivité des énamides de configuration *E* semble plus élevée que celle de leur isomère *Z*, l'énantiosélectivité obtenue reste relativement faible. Il est tout de même intéressant de voir que dans ce cas, le produit de configuration (*R*) est obtenu.

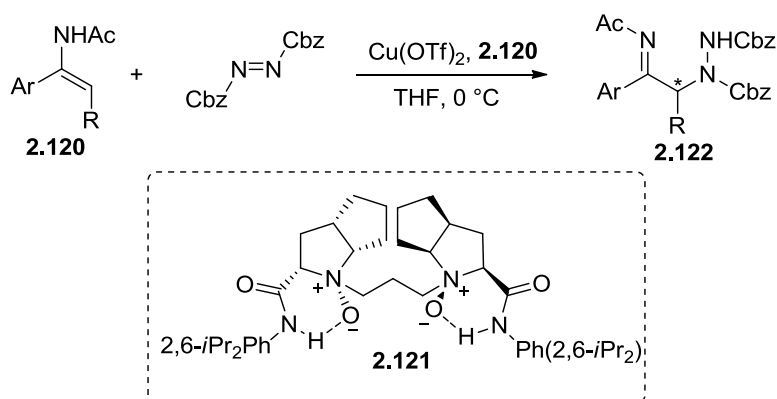


Schéma 97 : α -hydrazination d'énamides catalysée au Cuivre

¹⁶⁸ Chang, L.; Kuang, Y.; Qin, B.; Zhou, X.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2214.

III. ETUDE DE L' α -HYDRAZINATION ASYMÉTRIQUE CATALYSÉE PAR LES ACIDES PHOSPHORIQUES ET LEURS DÉRIVÉS

Travaux réalisés en collaboration avec le Dr Liu Hua et le Dr Claudia Lalli

L'objectif de ce projet est de développer la première α -amination d'énamides catalysée par un acide phosphorique dérivé du BINOL. Pour cela, notre choix s'est porté vers la source azotée électrophile la plus souvent employée que sont les diazènes ou plus particulièrement les azodicarboxylates. En effet, alors qu'il est envisageable d'activer les diazocarboxylates par liaisons hydrogène avec le site acide de Bronsted de l'acide phosphoriques, l'activation d'autres sources électrophiles azotées paraît difficile.

III.1. Optimisation

Lors d'un premier essai, l'énamide **2.123** protégé par un groupement acétyle a été mis en présence de DIAD et du catalyseur **2.1a**. En réalisant la réaction dans le toluène à $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, un mélange complexe de produits a été obtenu, dont l'imine **2.124a** et la cétone **2.125a** qui ont pu être isolées (*Schéma 98*).

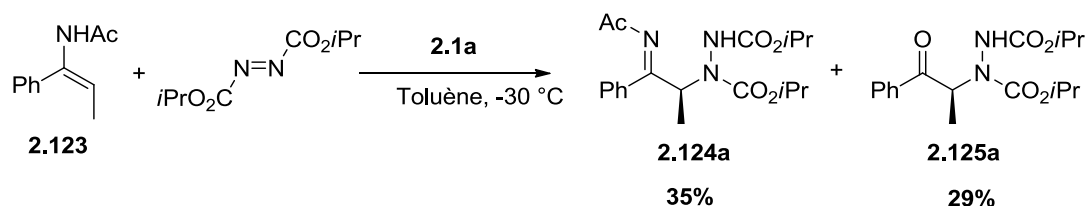


Schéma 98 : 1^{er} essai d' α -hydratation catalysée par un acide phosphorique

Ce résultat montre que dans les conditions réactionnelles, l'imine désirée **2.124a** s'hydrolyse partiellement. Le remplacement de l'énamide par un ènecarbamate n'a quant à lui permis d'obtenir ni l'imine ni la cétone. Pour éviter d'isoler ce mélange de produits, nous avons alors envisagé d'hydrolyser l'imine *in situ* en fin de réaction afin d'obtenir uniquement l'hydrazinocétone. Ainsi, l'hydrazinocétone a été isolée avec un rendement de 44 % et un excès énantiomérique de 50 % qui, bien que modéré, prouve la capacité de l'acide phosphorique chiral à catalyser cette réaction.

L'influence de chacun des paramètres de la réaction a alors été étudiée (*Tableau 8*). Pour commencer, la réaction a été menée à différentes températures (*Entrées 1 à 5*) et c'est en se plaçant à $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ que le meilleur résultat, à la fois en termes de rendement et d'énantiosélectivité, a été obtenu (*Entrée 4*).

Tableau 8 : Optimisation de l'hydrazination asymétrique d'énamides - Partie 1

2.123 + R¹O₂C-N=N-CO₂R¹ $\xrightarrow[2. \text{HCl, EtOH}]{1. \text{2.1, Toluène, 44 h}}$ 2.125a

2.1 ou H₈-2.1

Entrée	R ¹	R	Additif	C°	T°	Rdt	ee
1	<i>i</i> Pr	Ph (2.1a)	-	0,1 M	t.a.	44 %	50 %
2	<i>i</i> Pr	Ph (2.1a)	-	0,1 M	0°C	59 %	60 %
3	<i>i</i> Pr	Ph (2.1a)	-	0,1 M	-30 °C	65 %	64 %
4	<i>i</i> Pr	Ph (2.1a)	-	0,1 M	-35 °C	73 %	79 %
5	<i>i</i> Pr	Ph (2.1a)	-	0,1 M	-50 °C	54 %	70 %
6 ^a	<i>i</i> Pr	Ph (2.1a)	-	0,1 M	-30 °C	30 %	0 %
7	Et	Ph (2.1a)	-	0,1 M	-30 °C	60 %	72 %
8	<i>t</i> Bu	Ph (2.1a)	-	0,1 M	-30 °C	-	
9	<i>i</i> Pr	<i>p</i> MePh (2.1b)	-	0,1 M	-30 °C	58 %	76 %
10	<i>i</i> Pr	<i>p</i> ClPh (2.1c)	-	0,1 M	-30 °C	62 %	78 %
11	<i>i</i> Pr	<i>p</i> ClPh (H₈-2.1c)	-	0,1 M	-30 °C	59 %	78 %
12	<i>i</i> Pr	<i>p</i> NO ₂ Ph (2.1e)	-	0,1 M	-30 °C	82 %	47 %
13	<i>i</i> Pr	<i>p</i> FPh (2.1f)	-	0,1 M	-30 °C	60 %	78 %
14	<i>i</i> Pr	CHPh ₂ (2.1i)	-	0,1 M	-30 °C	66 %	18 %
15	<i>i</i> Pr	<i>p</i> ^t BuPh (2.1l)	-	0,1 M	-30 °C	74 %	77 %
16	<i>i</i> Pr	2-napht. (2.1o)	-	0,1 M	-30 °C	75 %	35 %
17	<i>i</i> Pr	SiPh ₃ (2.1p)	-	0,1 M	-30 °C	57 %	8 %
18	<i>i</i> Pr	Ph (2.1a)	TM ^b	0,1 M	-35 °C	>99 %	79 %
19	<i>i</i> Pr	Ph (2.1a)	TM ^b	0,05 M	-35 °C	81 %	62 %
20	<i>i</i> Pr	Ph (2.1a)	TM ^b	0,2 M	-35 °C	>99 %	73 %

a) Hydrazination de l'énamide de configuration *Z* b) TM : tamis moléculaire en poudre

L'influence de la géométrie de l'énamide a également été étudiée. Lorsque l'énamide de configuration *Z* a été engagé dans la réaction, le produit souhaité a pu être obtenu mais avec un faible rendement de 30 % et une énantiosélectivité nulle (*Entrée 6*). Ainsi, cette méthode particulièrement efficace sur les énamides de configuration *E* sera complémentaire à celle proposée par Feng qui est quant à elle plus adaptée aux énamides de configuration *Z*.¹⁶⁸

Différents azodicarboxylates ont également été testés. Alors que le DEAD conduit au produit **2.125a** avec un rendement et une énantiosélectivité inférieurs à ceux obtenus avec le DIAD (*Entrée 7*), son homologue ditertbutylé ne permet pas la formation du produit souhaité (*Entrée 8*).

Après s'être intéressé aux réactifs énamides et diazènes, différents acides phosphoriques ont été évalués. Ainsi, en jouant sur les propriétés stériques et électroniques du groupement R, aucun des différents catalyseurs n'a permis d'améliorer la sélectivité de la réaction (*Entrées 9-17*). C'est davantage l'effet inverse qui a été observé et il apparaît clairement que les groupements encombrants ont tendance à faire chuter l'énantiosélectivité. La modification du squelette chiral a également été évaluée en utilisant le catalyseur dérivé du BINOL octahydrogéné H₈-**2.1c**. Cependant des résultats similaires au dérivé aromatique **2.1c** voire légèrement inférieurs en terme de rendement ont été obtenus (*Entrées 10-11*).

Par ailleurs, en isolant les sous-produits de la réaction, il est apparu que l'énamide de configuration Z ainsi que la propiophénone, issue de l'hydrolyse de l'énamide dans le milieu réactionnel, étaient obtenus de façon non négligeable. L'addition de tamis moléculaire en poudre a alors permis d'éviter ces problèmes d'isomérisation et d'hydrolyse. En effet, en présence de ce dernier, l' α -hydrazination de l'énamide **2.123** par le DIAD suivie de l'hydrolyse *in situ* a conduit à l'hydrazinocétone souhaitée avec un rendement quantitatif et un excès énantiomérique de 79 % (*Entrée 18*).

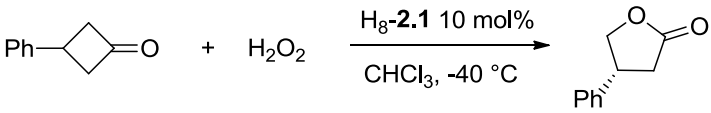
L'influence de la concentration a également été étudiée (*Entrées 18-20*) mais c'est avec la concentration en énamide de 0,1M initialement choisie que l'hydrazinocétone **2.126** est obtenue de façon optimale.

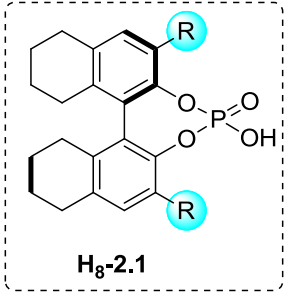
Cependant, à ce stade de l'optimisation des conditions réactionnelles, des problèmes de reproductibilité ont été rencontrés. En effet, en relançant à plusieurs reprises la réaction dans les conditions optimales déterminées précédemment, l'hydrazinocétone a été isolée avec un rendement et une énantiosélectivité variables. Tous les paramètres ont alors été vérifiés. Suspectant dans un premier temps une dégradation au cours de l'étape d'hydrolyse, celle-ci a été étudiée plus en détail. Alors qu'une mise au point très précise de la quantité d'acide, d'éthanol, de la température et du temps d'hydrolyse avait permis d'obtenir à nouveau de bons résultats, les problèmes de reproductibilité se sont avérés persistants. Se concentrant à nouveau sur l'étape d'hydrazination, la pureté des substrats énamide et DIAD a été mis hors de cause puisqu'en relançant la réaction dans les mêmes conditions que l'entrée 10 (*Tableau 8*) avec le catalyseur **2.1c** (même lot), un résultat similaire a été obtenu.

Il est alors apparu évident que la source du problème provenait du catalyseur. En effet, différents lots avaient été utilisés et visiblement, l'activité de l'acide phosphorique variait en fonction de ces lots. Le dernier acide phosphorique **2.1a** synthétisé a alors été repurifié par chromatographie sur gel de silice, mais encore une fois le résultat initial est resté inégalé. Un autre lot de catalyseur a ensuite été synthétisé en utilisant une voie de synthèse légèrement différente car à cette date, nous suspicions la présence d'une éventuelle impureté qui aurait été susceptible de modifier l'activité de notre acide phosphorique. Mais à nouveau, le résultat initial n'a pas pu être atteint. De façon surprenante, en fonction du lot de catalyseur **2.1a** utilisé, le rendement de la réaction pouvait varier de 45 % à un rendement quantitatif et l'énantiosélectivité de 78 à 92 %.

Faisant face à ces problèmes de reproductibilité incompréhensibles, nous nous sommes tournés vers la littérature afin de trouver une éventuelle explication. Au cours de ces recherches, nous avons pu trouver une étude intéressante rapportée par Ding concernant le développement d'une réaction de Bayer-Villiger asymétrique catalysée par les acides phosphoriques chiraux.¹⁶⁹ L'auteur rapporte un fait remarquable puisqu'il explique que lors de la mise au point de cette réaction, un lavage à l'aide d'HCl 4N de l'acide phosphorique avant de lancer la réaction permettait d'augmenter son efficacité tout en conservant une énantiosélectivité identique (Tableau 9).

Tableau 9 : Influence du lavage acide de l'acide phosphorique sur la réaction de Bayer-Villiger





H₈-2.1

Entrée	2.1a	temps	Rdt	ee
1	R = Pyren-1-yl	43 h	65 %	88 %
2	R = Pyren-1-yl ; lavé à l'aide d'HCl	18 h	99 %	88 %

Cette observation resta à cette date sans explication, l'auteur proposant simplement que le lavage devait permettre d'éliminer des impuretés influentes sur l'activité de l'acide phosphorique.

C'est alors qu'a été publié un article d'Ishihara rapportant des problèmes similaires. Une étude approfondie lui a permis de découvrir qu'en purifiant les acides phosphoriques dérivés du BINOL par chromatographie sur gel de silice, des sels se formaient entre les différents métaux contenus dans la silice et les acides phosphoriques.¹⁷⁰ Quelques mois plus tard, List a également rapporté la formation de phosphates métalliques lors de la purification de l'acide phosphorique **2.1** sur gel de silice.¹⁷¹ Aussi, la présence de sodium, de magnésium et majoritairement de calcium a été mise en évidence.

Ces études sont venues éclaircir la raison de nos problèmes de reproductibilité puisqu'elles montrent que la composition des catalyseurs acides phosphoriques évolue après purification sur colonne de gel de silice. Lors de nos recherches, ayant constaté que le problème provenait du catalyseur, celui-ci a été repurifié à maintes reprises, modifiant alors chaque fois sa composition.

A ce stade, il était donc nécessaire d'identifier clairement quel était le système catalytique le plus efficace pour cette transformation. S'agissait-il de l'acide phosphorique libre ou bien d'un des sels métalliques formés au cours de la purification sur silice ? En effet, il a été montré que les phosphates

¹⁶⁹ Xu, S.; Wang, Z.; Zhang, X.; Zhang, X.; Ding, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2840.

¹⁷⁰ Hatano, M.; Moriyama, K.; Maki, T.; Ishihara, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 3823.

¹⁷¹ Klussmann, M.; Ratjen, L.; Hoffmann, S.; Wakchaure, V.; Goddard, R.; List, B. *Synlett* **2010**, 2189.

formés en présence de métaux alcalins ou alcalino-terreux sont parfois de meilleurs catalyseurs que les acides phosphoriques libres.¹⁷² Ils présentent un site acide de Lewis capable d'activer l'azodicarboxylate mais également un site base de Brønsted renforcé pouvant améliorer l'efficacité de l'addition nucléophile de l'énamide.

D'abord, à l'aide d'un traitement acide en fin de purification par chromatographie sur gel de silice, les acides phosphoriques ont été libérés de tout complexe métallique.

Ensuite, afin d'obtenir des phosphates purs, les acides phosphoriques libres ont été mis en présence des sels métalliques souhaités (Schéma 99).

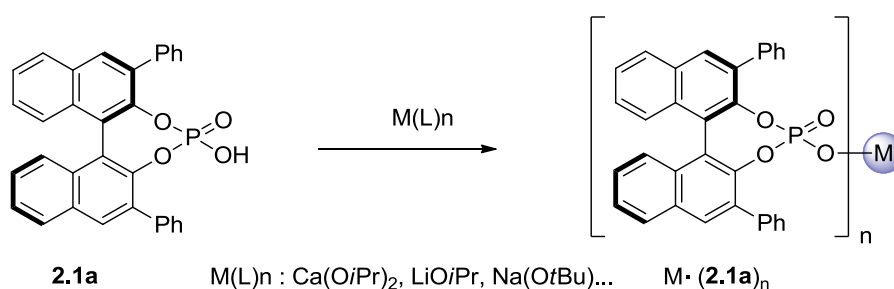
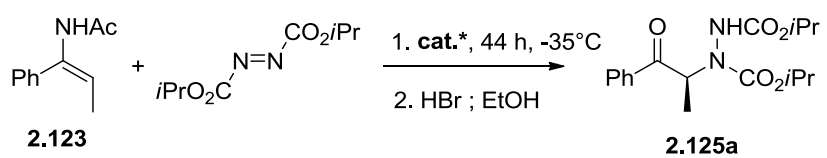


Schéma 99 : Synthèse des phosphates métalliques

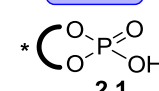
¹⁷² (a) Hatano, M.; Ikeno, T.; Matsumura, T.; Torii, S.; Ishihara, K. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1776. (b) Shen, K.; Liu, X.; Cai, Y.; Lin, L.; Feng, X. *Chem.–Eur. J.* **2009**, *15*, 6008. (c) Zhang, Z.; Zheng, W.; Antilla, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1135. (d) Ingle, G. K.; Liang, Y.; Mormino, M. G.; Li, G.; Fronczek, F. R.; Antilla, J. C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2054. (e) Zheng, W.; Zhang, Z.; Kaplan, M. J.; Antilla, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3339. (f) Larson, S. E.; Li, G.; Rowland, G. B.; Junge, D.; Huang, R.; Woodcock, H. L.; Antilla, J. C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2188.

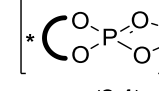
L'optimisation à l'aide de l'acide phosphorique **2.1a** lavé par une solution acide a alors été reprise (Tableau 10). Cette fois des résultats reproductibles ont été obtenus quel que soit le lot d'acide utilisé. Le dichlorométhane s'est alors avéré être un meilleur solvant que le toluène et a permis d'obtenir le produit souhaité avec un rendement de 82 % et un excès énantiomérique de 84 % (Entrées 1-2). La quantité de tamis moléculaire à introduire a ensuite été évaluée (Entrées 3-4) ainsi que l'excès de DIAD (Entrées 5-6). Alors que l'excès énantiomérique ne baisse que légèrement avec la quantité de DIAD introduite, la chute du rendement est radicale et il apparaît préférable d'utiliser 5 équivalents de DIAD. Pour finir, l'activité de différents phosphates métalliques a été étudiée (Entrées 7-11). Alors que les sels de sodium et de magnésium donnent des sélectivités inférieures à celle obtenue avec l'acide phosphorique libre, les sels de barium et de lithium conduisent à un léger accroissement. Finalement, le résultat le plus intéressant a été obtenu grâce au phosphate de calcium qui a permis d'obtenir un excès énantiomérique de 95 %.

Tableau 10 : Optimisation de l'hydrazination asymétrique d'énamides - Partie 2



cat.* :

*  **2.1**

[* ]_n

M·(2.1)_n

Entrée	DIAD	Catalyseur	Tamis moléculaire*	Solvant	Rdt	ee
1	5 eq.	2.1a	100	Toluène	79 %	77 %
2	5 eq.	2.1a	100	CH ₂ Cl ₂	82 %	84 %
3	5 eq.	2.1a	250	CH ₂ Cl ₂	>99 %	89 %
4	5 eq.	2.1a	500	CH ₂ Cl ₂	82 %	87 %
5	3 eq.	2.1a	250	CH ₂ Cl ₂	53 %	88 %
6	1.1 eq.	2.1a	250	CH ₂ Cl ₂	41 %*	85 %
7	5 eq.	Li·2.1a	250	CH ₂ Cl ₂	94	91
8	5 eq.	Na·2.1a	250	CH ₂ Cl ₂	85	83
9	5 eq.	Ca·(2.1a) ₂	250	CH ₂ Cl ₂	82	95
10	5 eq.	Ba·(2.1a) ₂	250	CH ₂ Cl ₂	65	91
11	5 eq.	Mg·(2.1a) ₂	250	CH ₂ Cl ₂	79	85

*(g/mol d'énamide)

La configuration absolue du produit obtenu a pu être déterminée par comparaison avec les données rapportées dans la littérature.¹⁶⁷ D'après le pouvoir rotatoire, le catalyseur synthétisé à partir du *R*-BINOL conduit au produit de configuration (*S*).

Afin d'étudier le champ d'application de notre méthode, la synthèse de différents énammides a alors été entreprise.

III.2. Synthèse d'énamides

Dans le cadre de ce projet, l'objectif est de synthétiser des énamides de configuration *E* dérivés de cétones aromatiques. Différentes méthodes ont été testées afin de trouver la voie la plus efficace. Dans un premier temps, nous avons tenté de former l'énamide **2.123** en suivant la méthode proposée par Kagan permettant la synthèse d'énecarbamates.¹⁷³ Par réaction du benzonitrile avec le bromure d'éthyle magnésien, l'intermédiaire **2.126** est obtenu puis, mis en présence de chlorure d'acétyle, l'énamide correspondant serait formé. Cependant, par cette méthode, seule la propiophénone issue de l'hydrolyse du bromure de magnésien intermédiaire **2.126** a été obtenue.

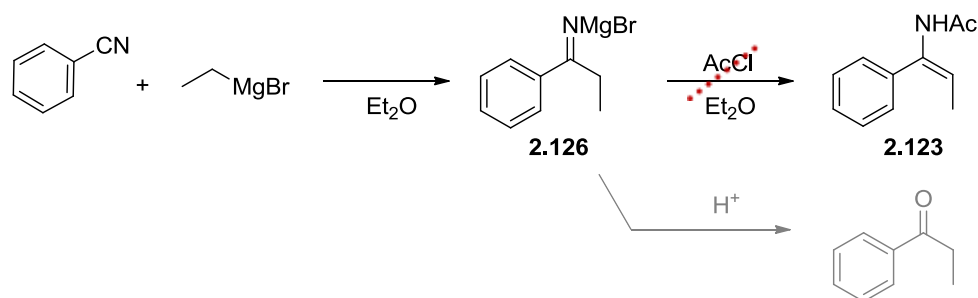


Schéma 100 : Synthèse d'énamide à partir du nitrile correspondant

Une autre possibilité est de passer par une oxime qui peut être obtenue efficacement à partir de la cétone correspondante en présence d'hydroxylamine. Nous avons alors testé les différentes méthodes rapportées dans la littérature permettant la synthèse des énamides à partir des cétoximes (Schéma 101).

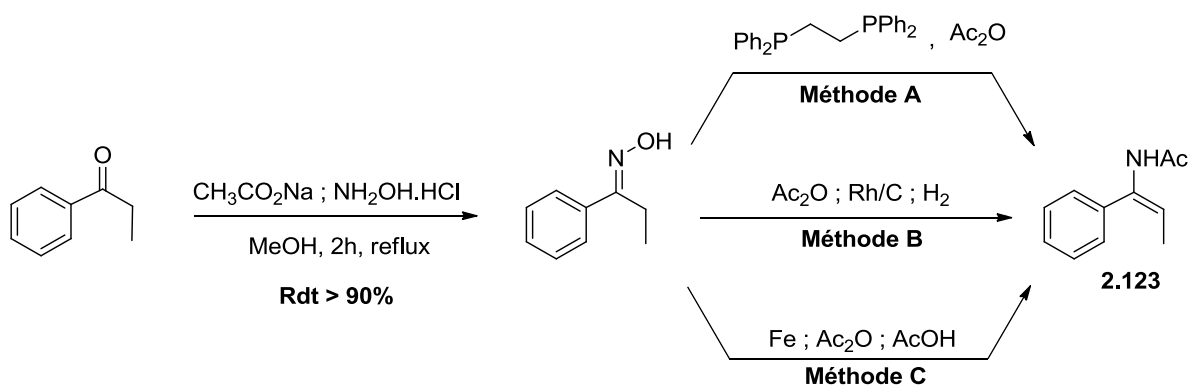


Schéma 101 : Synthèse d'énamide à partir de la cétone correspondante via l'oxime

L'acylation réductrice de cétoximes en présence de phosphines proposée par Singh a permis d'obtenir l'énamide **2.123** mais majoritairement sous forme de l'isomère *Z* (Méthode A).¹⁷⁴ Cette

¹⁷³ Y-Heng Suen, A. Horeau, H. B. Kagan, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1965**, 1454.

¹⁷⁴ Zhao, H.; Vandenbossche, C. P.; Koenig, S. G.; Singh, S. P.; Bakale, R. P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 505.

méthode est néanmoins très efficace pour la synthèse de l'énamide **2.127** dérivé de l' α -tétralone (Schéma 102).

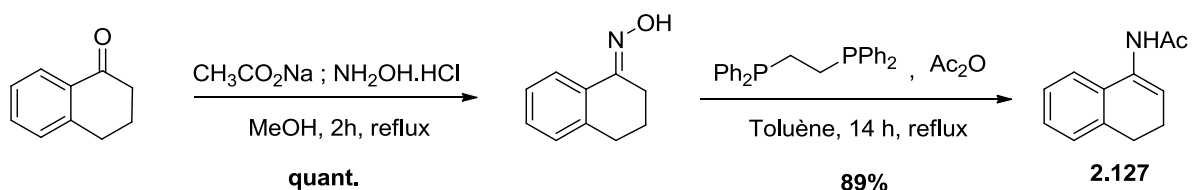


Schéma 102 : Synthèse de l'énamide dérivée de la tétralone

L'hydroacylation de cétoimes catalysée par du rhodium proposée par Zhang a dans un premier temps conduit à l'énamide **2.123** avec un très faible rendement, le produit d'hydrolyse étant majoritaire (Méthode B).¹⁷⁵ L'ajout de tamis moléculaire au milieu réactionnel a permis de réduire considérablement l'hydrolyse et d'obtenir proprement l'énamide souhaité. Cette méthode présente néanmoins l'inconvénient de ne pas être sélective, les isomères *Z* et *E* étant en effet obtenus dans un mélange 1/1.

La méthode C consiste en une réduction de la cétoime à l'aide de fer en présence d'anhydride acétique. D'après Burk, en réalisant la réaction en présence d'acide acétique et de toluène comme cosolvant à une température maximale de 75°C, l'énamide acétylé correspondante peut être obtenue de façon optimale.¹⁷⁶ Cependant, dans ces conditions, la propriophénone issue de l'hydrolyse de l'oxime est à nouveau obtenue majoritairement. En se plaçant dans les conditions décrites par Rao c'est-à-dire en menant la réaction à 100°C,¹⁷⁷ un effet inverse à celui escompté a été observé. En effet, la réaction d'hydrolyse a été favorisée et l'énamide de configuration *Z* a été isolé sélectivement. Finalement, en réalisant la réaction à 70°C en présence de tamis moléculaire, l'hydrolyse a pu être limitée et l'énamide a été obtenu majoritairement dans un rapport *E/Z* de 2/1.

A l'exception de l'énamide substitué par un groupement *p*-méthoxyphényle, toutes les énamides dérivés de cétones aromatiques ont été synthétisés à l'aide de cette dernière méthode. En ce qui concerne la cétoime dérivée de la 4'-méthoxypropionophénone, celle-ci s'hydrolyse complètement dans ces conditions réactionnelles, la méthode B a donc dans ce cas été employée.

¹⁷⁵ Guan, Z. H.; Huang, K. X.; Yu, S. C.; Zhang, X. M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 481.

¹⁷⁶ Burk, M. J.; Casy, G.; Johnson, N. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6084.

¹⁷⁷ Gangadasu, B.; Narender, P.; Bharath Kumar, S.; Ravinder, M.; Ananda Rao, B.; Ramesh, C.; China Raju, B.; Jayathirtha Rao, V. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8398.

III.3. Etendue et limites de la méthode

La généralité de cette α -hydrazination asymétrique suivie de l'hydrolyse *in situ* a alors été étudiée. A l'aide du complexe de calcium $\text{Ca}(\mathbf{2.1a})_n$, une large gamme d'énamides dérivés de cétones aromatiques a permis d'obtenir efficacement les hydrazinocétones énanti enrichies **2.125** correspondantes (Schéma 103).

Ainsi, des groupements aromatiques portant des substituants encombrants, enrichis ou appauvris en électrons, indifféremment positionnés en *mé*ta ou en *para* peuvent être tolérés sur les énamides. La chaîne linéaire de ces énamides peut également être allongée et conduire efficacement aux hydrazinocétones **2.125i** et **2.125j** avec de très bons excès énantiomériques. Ces résultats sont en contraste avec ceux rapportés par Feng pour sa méthode catalysée par le système *N,N'*-dioxyde- Cu^{II} .¹⁶⁸

L'hydrazination asymétrique de l'énamide dérivé de l' α -tétralone a également permis d'obtenir l'hydrazinocétone correspondante **2.125k** mais avec un rendement modéré de 66 % et un faible excès énantiomérique de 34 %. Enfin, l'énamide dérivé de la cyclohexanone n'a quant à lui donné aucune trace du produit désiré.

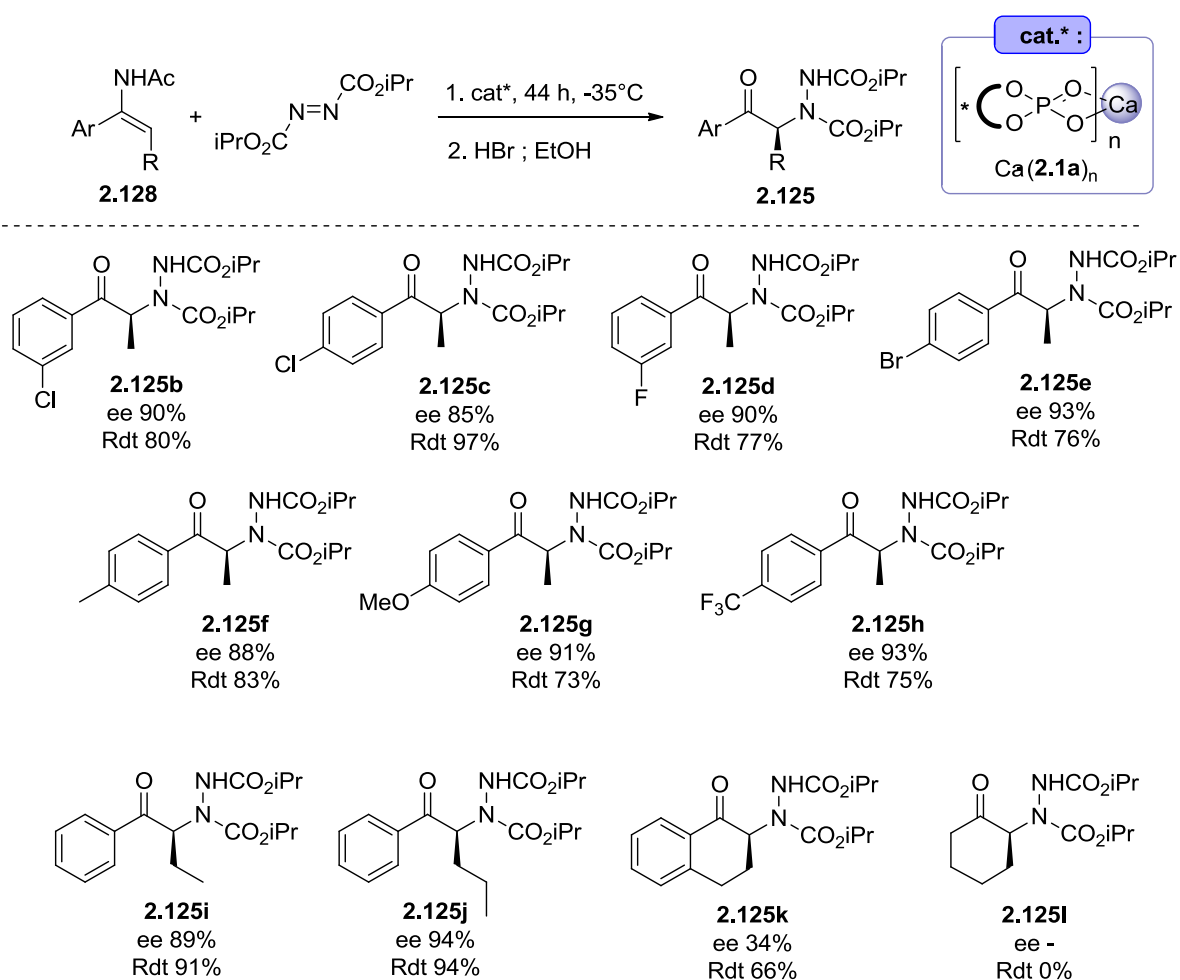


Schéma 103 : Etendue et limites de la synthèse énantiosélective d' α -hydrazinocétones

Afin d'étendre l'intérêt de cette méthode, nous avons envisagé de synthétiser des précurseurs d'1,2-diamines chirales dont l'importance en synthèse organique n'est plus à démontrer. En effet, ce motif se retrouve dans la structure de nombreux ligands et d'intermédiaires ou produits naturels et biologiquement actifs.¹⁷⁸ Pour cela, nous nous sommes inspirés du travail de Kobayashi en réduisant les hydrazinoimines à l'aide de NaBH₄. Afin d'éviter l'hydrolyse de cette imine instable, nous avons mis au point une réaction *one-pot*. Un point important à retenir sur la mise au point de ce procédé est que l'introduction du borohydrure de sodium et du méthanol doit impérativement avoir lieu à -78 °C avant de laisser le milieu réactionnel remonter à -45 °C. En effet, si cette condition n'est pas respectée et que l'addition est directement faite à -45 °C, l'apparition de sous-produits issus de transestérifications entre les groupements esters isopropyliques et le méthanol est alors observée.

En respectant ces conditions, l' α -hydrazination d'énamides suivie de réduction *in situ* permet d'obtenir des produits de type 1,2-diamine de configuration *syn* avec de hautes diastéréo- et énantiosélectivités (rd *syn/anti* >95/5) (Schéma 104).

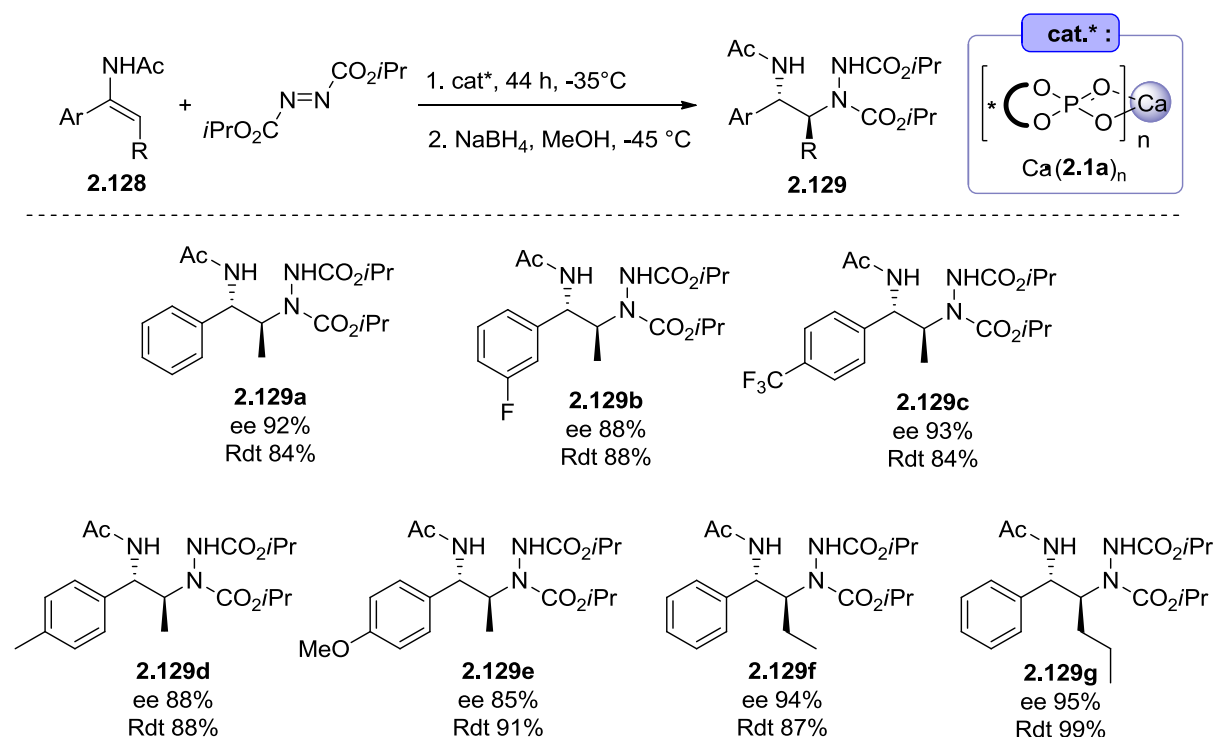


Schéma 104 : Etendue et limites de la synthèse énantiosélective d' α -hydrazinoamines

Il est intéressant de noter que les rendements de ces hydrazinoamines **2.129** sont globalement supérieurs à ceux des hydrazinocétone **2.125** correspondantes. Cette observation laisse penser que la formation de l'hydrazinoimine intermédiaire se fait certainement avec un rendement quasi quantitatif mais qu'une dégradation partielle a lieu au cours de l'hydrolyse.

¹⁷⁸ Revue : Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 2580.

III.4. Mécanisme et nature du catalyseur (Etude réalisée par le Dr Claudia Lalli)

Lors de son étude sur la réaction de Mannich catalysée par le phosphate de calcium, Ishihara propose que le catalyseur présente une forme oligomérique en raison du spectre ^{31}P RMN dans le dichlorométhane deutéré qui présente un large pic à 0,05 ppm. Nous avons également fait cette même observation pour notre catalyseur $\text{Ca}(\mathbf{2.1a})_n$.

En accord avec cette proposition, différents pics correspondant aux masses des espèces mono et oligomériques de $\text{Ca}(\mathbf{2.1a})_2$ ont été observés par analyse de masse MALDI-TOF. Par exemple, les pics présents à $m/z = 1039$ et $m/z = 2077$ correspondent respectivement aux espèces $\text{Ca}(\mathbf{2.1a})_2$ et $[\text{Ca}(\mathbf{2.1a})_2]_2$ (Figure 23).

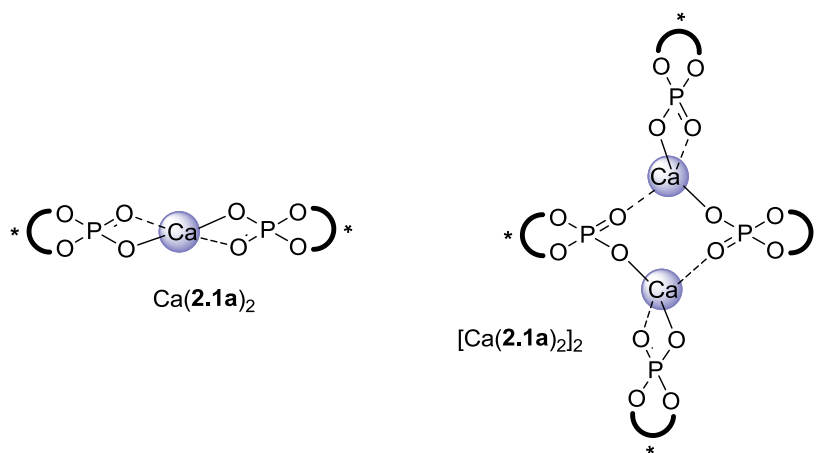


Figure 23 : Représentation possible des complexes mono et bimétalliques

Par ailleurs, afin de mieux connaître la nature du catalyseur et par conséquent le mécanisme de la réaction, une série d'expériences a été réalisée. Lors d'une première étude, l' α -hydrazination d'énamides a été réalisée avec différents mélanges de phosphates de calcium de configuration (*R*) et de configuration (*S*) (Figure 24). L'excès de l'hydrazinocétone a chaque fois été mesuré et il apparaît clairement une chute radicale de l'excès énantiomérique lorsque le catalyseur n'est pas énantiomériquement pur. Ainsi, en utilisant 95 % de catalyseur $\text{Ca}(\mathbf{R-2.1a})_n$, complété de 5% de $\text{Ca}(\mathbf{S-2.1a})_n$, soit un excès énantiomérique du catalyseur de 90 %, l'hydrazinocétone est obtenue avec un excès énantiomérique de 24 %.

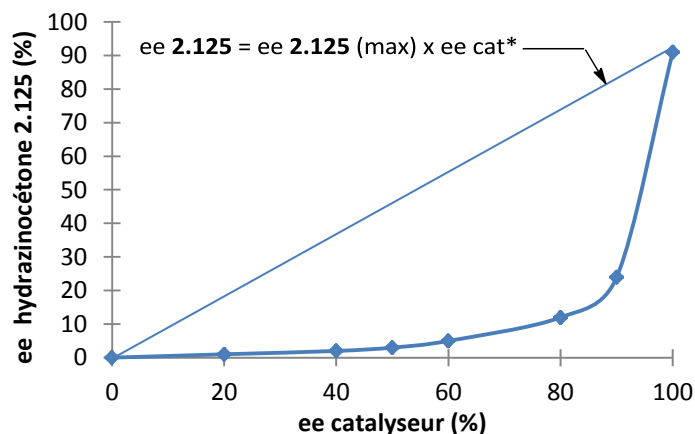


Figure 24 : Corrélation entre l'excès énantiomérique du catalyseur et celui de l'hydrazinocétone obtenue

Il apparaît donc clairement un effet non linéaire négatif qui indique que le catalyseur soit actif sous forme d'un complexe de calcium monométallique possédant deux ligands acide phosphorique $\text{Ca}(\mathbf{2.1a})_2$ voire sous forme di- ou oligométallique $[\text{Ca}(\mathbf{2.1a})_n]_m$.

En outre, le phosphate de calcium étant soluble dans le milieu réactionnel, nous pouvons avancer l'hypothèse que la raison de cet effet non linéaire prononcé soit un échange de ligands conduisant au complexe de calcium méso $\text{Ca}(\mathbf{R,S-2.1a})_n$ qui serait plus réactif que le complexe pur $\text{Ca}(\mathbf{R-2.1a})_n$ (Figure 25).

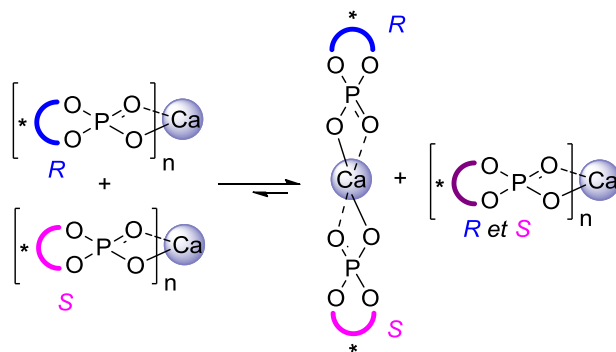


Figure 25 : Equilibre possible entre complexes de calcium pur et méso

Afin d'étudier la vitesse de réaction dans le cas de l'utilisation de ces deux complexes pur et méso, le rendement de l' α -hydrazination a été mesuré à différents temps de réaction parallèlement en présence de 10 mol% de complexe méso $\text{Ca}(\mathbf{R,S-2.1a})_n$ ou du complexe pur $\text{Ca}(\mathbf{R-2.1a})_n$ (Figure 26). D'après ces résultats, il semblerait que la vitesse de réaction soit amplifiée en présence du complexe méso par rapport au complexe pur. L'hypothèse de l'échange de ligands en solution est donc possible.

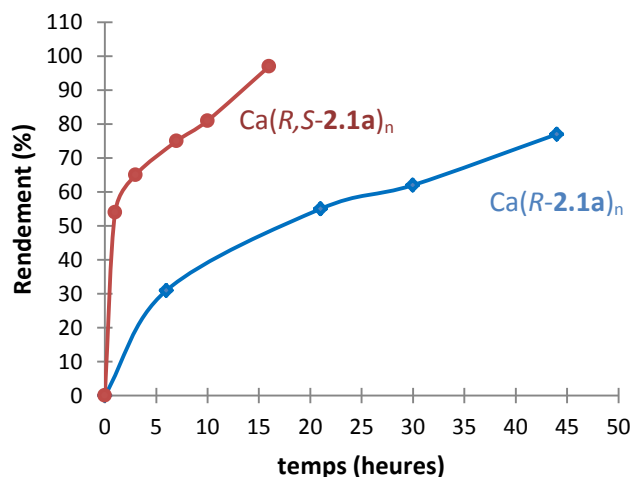


Figure 26 : Vitesse de réaction en présence du catalyseur $Ca(R-2.1a)_n$ ou $Ca(R,S-2.1a)$

En considérant l'espèce monométallique comme espèce active, le mécanisme suivant peut être proposé (Schéma 105). Tout d'abord, il paraît raisonnable de suggérer que le DIAD soit activé par le site acide de Lewis du complexe de calcium *via* une liaison Ca-N. Il est également possible que l'activation ait lieu *via* une coordination de l'oxygène de la fonction carboxylate du diazène voire par une activation plus complexe. L'énamide pourrait quant à lui être activé par le site basique du catalyseur. Il en résulterait alors, l'attaque par la face *Si* de l'énamide sur le DIAD menant à l'intermédiaire ionique Ca^- iminium dont est issu l'imine **2.130** de configuration (*S*).

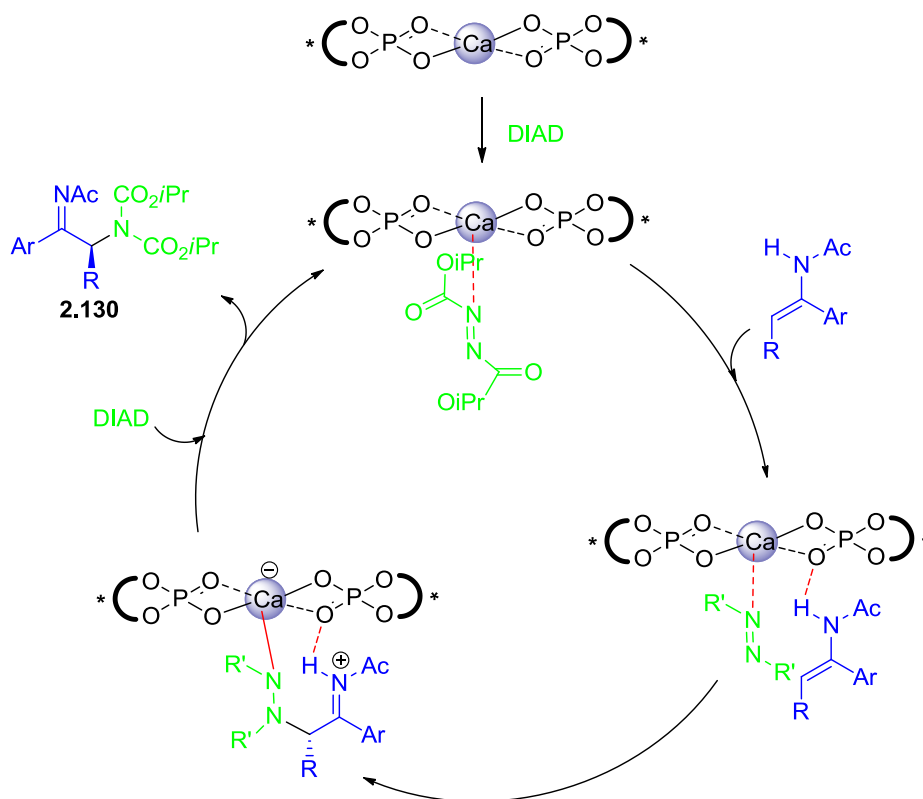


Schéma 105 : Mécanisme possible de l' α -hydrasination asymétrique d'énamides catalysée par $Ca(R-2.1a)_2$

IV. CONCLUSION

Ce projet s'inscrivant dans l'un des thèmes de recherche de notre laboratoire qu'est le développement de nouvelles réactions asymétriques catalysées par des acides phosphoriques a permis une grande avancée à ce sujet. En effet, suite aux problèmes de reproductibilité rencontrés et aux études récemment rapportées dans la littérature, nous savons maintenant que ces catalyseurs peuvent être plus ou moins actifs sous forme acide libre ou bien sous forme de complexe métallique suivant la réaction.

Une nouvelle α -hydrazination asymétrique d'énamides catalysée par un phosphate de calcium a ainsi pu être mise au point. Suivie d'une hydrolyse ou d'une réduction *in situ*, cette réaction a permis de synthétiser efficacement des hydrazinocétones et des hydrazinoamines avec de hautes diastéréo- et énantiosélectivités. Cette méthode, applicable aux énamides dérivés de cétones aromatiques, est complémentaire aux méthodes précédentes (addition de Michael...). Bien que limitée à des énamides de configuration *E*, elle est également complémentaire à la méthode de Feng, plus adaptée aux énamides de configuration *Z*.

Il s'agit d'un des premiers exemples de réactions catalysées par un phosphate de calcium dérivé du BINOL. Bien qu'il ne s'agisse plus d'organocatalyse, la catalyse par ce complexe de calcium reste bien distincte de la catalyse par les métaux de transitions. En effet, ce métal alcalino-terreux qui se trouve à l'état naturel à la fois dans l'organisme mais également dans la croûte terrestre ne présente en aucun cas les propriétés toxiques attribuées à la plupart des métaux. Il s'agit donc d'un nouveau type de catalyseur un peu à part présentant une efficacité qu'il va être intéressant d'exploiter pour la catalyse asymétrique d'autres réactions.

Partie 3 :
Réactions domino impliquant des énamides en
conditions oxydantes

Chapitre 1 : Formation de radicaux cationiques par oxydation d'énamines

I. INTRODUCTION

Les réactions radicalaires sont une alternative complémentaire aux réactions ioniques en vue de la création de nouvelles liaisons.¹⁷⁹ Apparues à la fin du 19^{ème} siècle, elles ont longtemps été jugées imprévisibles et incontrôlables. De ce fait, alors qu'elles sont depuis longtemps utilisées à grande échelle dans les industries chimiques pour la synthèse de polymères ou de solvants, ce n'est qu'à partir du milieu des années 1980 qu'elles ont suscité un intérêt grandissant en synthèse organique. Aujourd'hui ces réactions sont un outil puissant pour la création sélective de nouvelles liaisons. Cependant, malgré les avancées dans ce domaine, les réactions radicalaires impliquant des « énamides » restent un terrain très peu exploré.

Dans ce contexte, alors que dans la partie précédente nous avons fait réagir des « énamides » de façon ionique (*Figure 27a*), nous nous proposons maintenant de les engager dans des processus radicalaires (*Figure 27b*). Le concept serait alors d'inverser la polarité des « énamides » qui cette fois ne réagiraient pas avec un électrophile mais avec un radical stable.

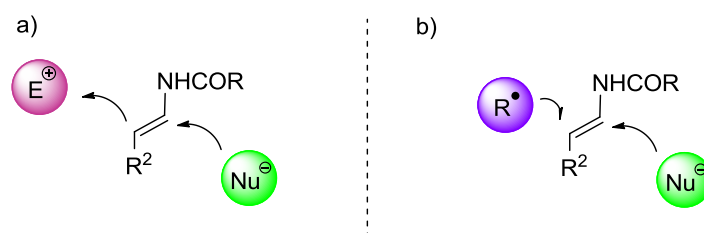


Figure 27 : Réactivité des énamines selon un mécanisme ionique ou radicalaire

Pour développer une telle approche, nous avons envisagé de générer une espèce radicalaire cationique qui pourrait alors être piégée par une espèce radicophile et subir l'attaque d'un nucléophile, par analogie avec la Mannich-4CR développée précédemment (*Schéma 106*).

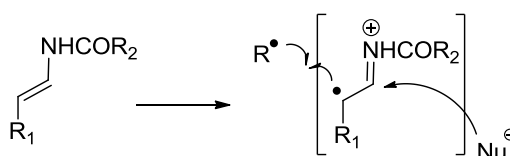


Schéma 106 : Réactivité envisagée du radical cationique énamide

¹⁷⁹ (a) *Radicals in Organic Synthesis : Formation of Carbon-Carbon Bonds*; Giese, B., Ed.; Pergamon Press: Oxford, **1986**. (b) Curran, D. P. dans *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 4, Semmelhack M. F., Trost B. M. Eds., Pergamon Press, Oxford, **1991**, 715. (c) *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Motherwell, W. B.; Crich, D., Eds.; Academic Press : London, **1991**. (d) *Les radicaux libres en chimie organique*; Fossey, J.; Lefort, D.; Sorba, J., Eds.; Masson: Paris, **1993**. (e) *Radicals in Organic Synthesis*, Renaud P., Sibi M. P. Eds, Wiley-VCH, **2001**, vol. 1 et 2. (f) *Radical Reactions in Organic Synthesis*; Zard, S. Z., Ed.; Oxford University Press, **2003**.

Les radicaux sont des espèces issues de la rupture homolytique d'une liaison faible qui peut s'effectuer selon trois modes : la thermolyse, la photolyse et les réactions d'oxydo-réductions. C'est cette dernière méthode et plus particulièrement les procédés d'oxydations qui ont été retenus dans le cadre de notre projet. Le principe de notre étude consisterait à oxyder les énamides, des composés riches en électrons, à l'aide d'un sel métallique pour générer des radicaux par transfert d'électrons. En effet, l'utilisation de sels métalliques avec un état d'oxydation adjacent stable tels que Mn(III), Ce(IV), Cu(II), ou encore Fe(III) s'est avérée être un excellent outil pour ce type de réaction.

A ce jour, seule cette synthèse de tétrahydroquinolines à partir d'énamides impliquerait une oxydation monoélectronique d'énamides en présence d'une quantité catalytique de CAN (Schéma 107).¹⁸⁰ Bien que l'implication d'un mécanisme radicalaire soit discutable dans ce cas, il s'agit du seul exemple émettant l'hypothèse de la formation d'un radical cationique à partir d'un énamide.

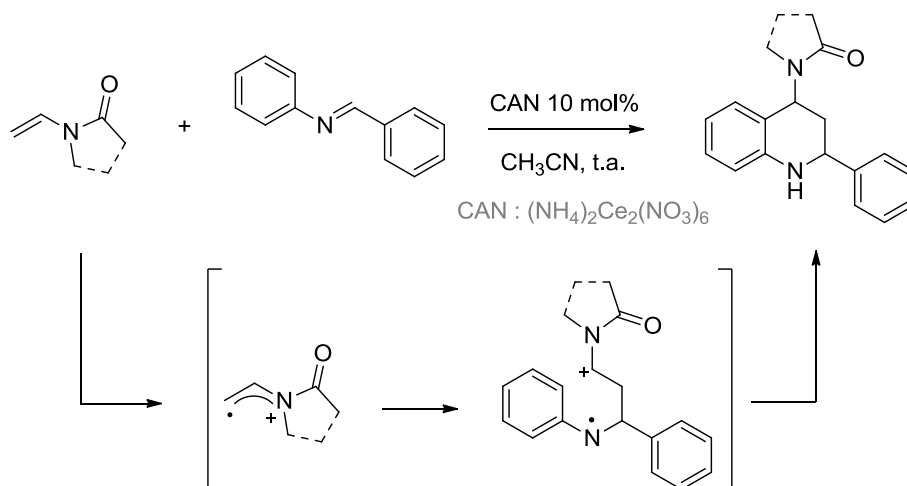


Schéma 107 : Synthèse de tétrahydroquinolines à partir d'énamides en présence de CAN

Cependant, alors que la formation d'un radical cationique à partir d'un composé « énamide » a très peu été rapportée dans la littérature, les réactions radicalaires impliquant des énamines ont quant à elles fait l'objet de nombreuses études. Cela peut s'expliquer par le fait que les énamines sont plus facilement oxydables que les énamides. En effet, alors que les énamines ont des potentiels d'oxydation compris entre 0,3 et 0,9 V, ceux des énamides tertiaires sont supérieurs à 1.^{180,181,182} Les énamines sont cependant beaucoup plus instables. Aussi, sont-elles la plupart du temps formées *in situ* et hydrolysées en composés carbonylés en fin de réaction. Ainsi, étendre le champ d'application de ce type de réactions aux énamides permettrait de conserver l'atome d'azote qui, comme nous l'avons vu précédemment, est essentiel à l'activité biologique de nombreux composés.

¹⁸⁰ Han, B.; Jia, X.-D.; Jin, X.-L.; Zhou, Y.-L.; Yang, L.; Liu, Z.-L.; Yu, W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3545.

¹⁸¹ (a) Chiba, T.; Okimoto, M.; Nagai, H.; Takata, Y. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3519. (b) Cossy, J.; Bouzide, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1218. (c) Fritsch, J. M.; Weingarten, H.; Wilson, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4038. (d) Bauld, N. L.; Harirchian, B.; Reynolds, D. W.; White, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8111. (e) Al-Ekabi, H.; De Mayo, P. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6277.

¹⁸² Les potentiels des énamides secondaires et des ènecarbamates n'ont à ce jour jamais été évalués.

Depuis les années 1990, plusieurs équipes se sont penchées sur l'étude de la formation de radicaux cationiques à partir d'énamines. En effet, par un processus nommé SET pour *Single Electron Transfer*, ces énamines peuvent être oxydées en radical cationique susceptible de réagir avec un radicaophile.

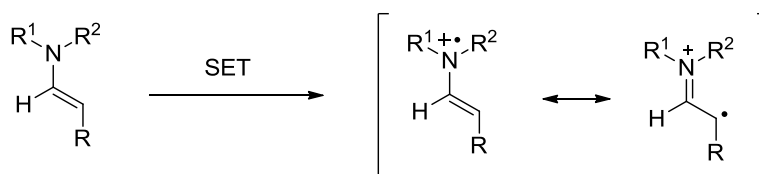


Schéma 108 : SET sur des énamines

Bien que quelques exemples impliquant une oxydation électrochimique aient été rapportés,^{181a,183} nous nous limiterons dans ce chapitre aux procédés d'oxydation en présence de sels métalliques permettant de générer un radical cationique à partir d'énamine. En effet, différents sels métalliques ont été employés afin de réaliser ces SET à partir d'énamines. Nous verrons dans un premier temps les travaux effectués par les pionniers dans ce domaine, essentiellement dans les années 1990, puis nous nous intéresserons aux travaux de MacMillan qui a fait exploser l'intérêt porté à ces réactions avant d'étudier les derniers résultats rapportés à ce sujet.

¹⁸³ Bui, N.-N.; Ho, X.-H.; Mho, S.-i.; Jang, H.-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5309.

II. DÉCOUVERTE DE LA « TRANSFORMATION »

Narasaka fut le premier à montrer que les énammes pouvaient être oxydées en radical cationique à l'aide de métaux.¹⁸⁴ Ses travaux décrivent la formation d'un cation radical à partir d'énammes et de nitrate de cérium et d'ammonium (CAN) qui réagit ensuite avec des oléfines riches en électrons pour conduire après hydrolyse au produit d'addition **3.3** (Schéma 109).

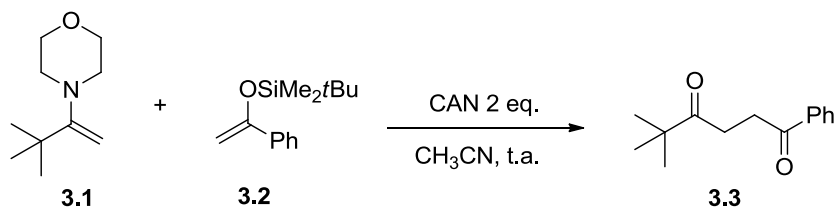


Schéma 109 : Addition d'un radical cationique énamine sur un éther d'énol silylé

Le mécanisme proposé par les auteurs suggère une double oxydation au CAN (Schéma 110). Dans une première étape, l'énamine **3.1** est oxydée en radical cationique **3.4** par traitement au Ce(IV). Celui-ci réagit ensuite avec l'éther d'énol silylé **3.2** pour former le radical α -siloxy **3.5**. Ce dernier est ensuite oxydé par le CAN en cation **3.6** qui, après élimination du groupe silylé et hydrolyse de l'iminium, mène à la 1,4-dicétone **3.3**.

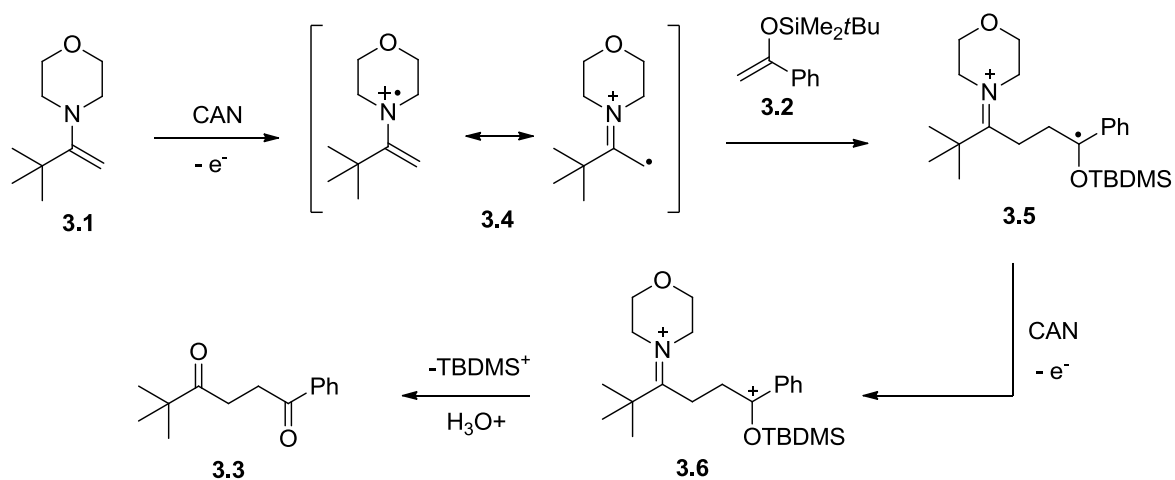


Schéma 110 : Mécanisme proposé

¹⁸⁴ Narasaka, K.; Okauchi, T.; Tanaka, K.; Murakami, M. *Chem. Lett.* **1992**, 21, 2099.

Selon un mécanisme similaire, Cossy a rapporté la cyclisation intramoléculaire du radical cationique **3.9** menant au spirolactame **3.8** (Schéma 111).^{181b,185} Dans ce cas, l'énamine **3.7** est oxydée en présence d'acétate de manganèse $\text{Mn}(\text{OAc})_3$. Les auteurs montrent qu'il est également possible de générer le radical cationique **3.9** en présence d'autres sels métalliques tels que AgOAc , $\text{Co}(\text{OAc})_2$, CuCN et $\text{Cu}(\text{OAc})_2$.

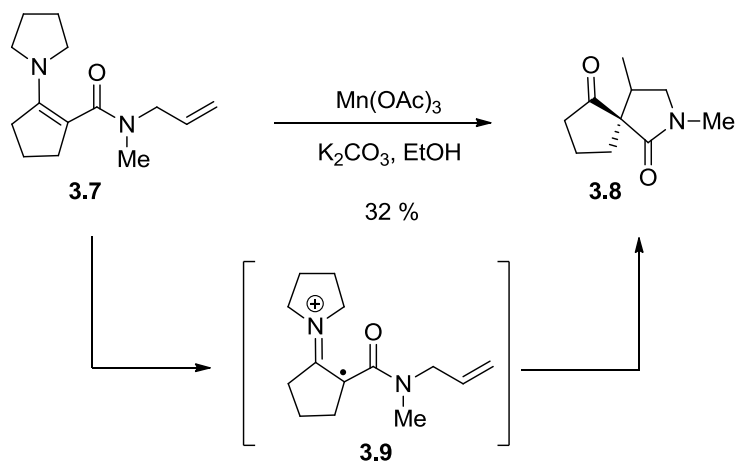


Schéma 111 : Cyclisation d'un β -énamino carboxamide

Chuang a également utilisé l'acétate de manganèse pour former des spirolactames selon un processus radicalaire.¹⁸⁶ Il s'agit cette fois d'une réaction intermoléculaire entre l'énamine **3.10**, oxydée selon un transfert monoélectronique par l'oxyde de manganèse, et la 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone **3.11** (Schéma 112).

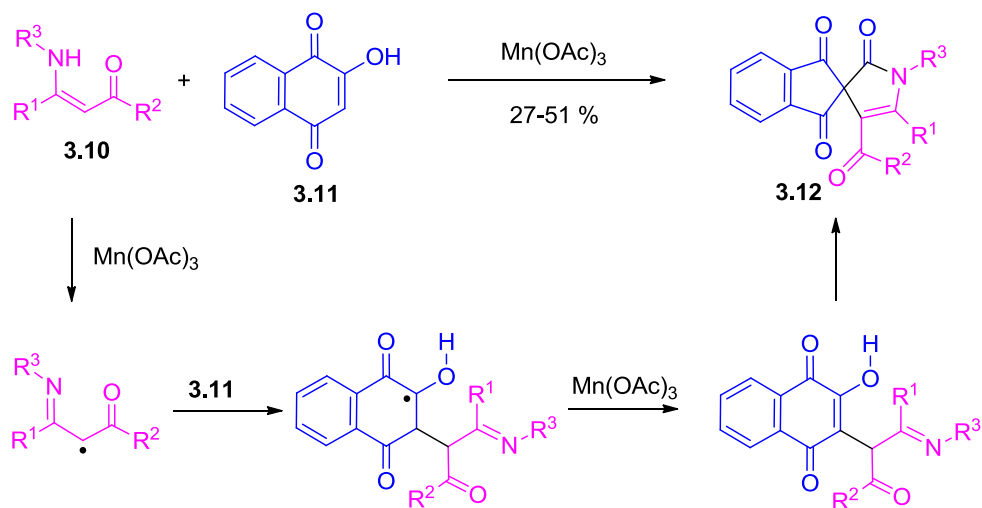


Schéma 112 : Formation de spirolactames par un processus radicalaire intermoléculaire

¹⁸⁵ (a) Cossy, J.; Bouzide, A.; Leblanc, C. *Synlett* **1993**, 1993, 202. (b) Cossy, J.; Bouzide, A.; Leblanc, C. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7257.

¹⁸⁶ Chuang, C.-P.; Wu, Y.-L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1717.

III. MACMILLAN ET L'ACTIVATION SOMO

Ces cinq dernières années, MacMillan s'est fortement intéressé à ces réactions au cours desquelles une énamine est oxydée selon un SET pour former une espèce radicalaire. Il propose d'appliquer ce processus à des énamines formées *in situ* à partir d'amines chirales régénérées en fin de réaction. C'est ainsi qu'il introduit le terme activation SOMO pour *Singly Occupied Molecular Orbital*.¹⁸⁷ Il distingue ainsi ces réactions de celles faisant intervenir un intermédiaire énamine qui s'effectuent selon une activation HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) comme nous avons pu le voir dans la partie précédente de ce manuscrit.

Sur le même principe que Narasaka, le groupe de MacMillan a dans un premier temps largement utilisé le CAN comme oxydant (*Schéma 113*). Les énamines formées *in situ* à partir d'un aldéhyde et d'une amine chirale peuvent être oxydées pour former des cations radicalaires de type **3.13**. La présence d'un environnement chiral permet alors aux espèces radicalophiles de s'additionner sélectivement pour former des produits énantiométriques. Ainsi, en présence d'un allylsilane ou énolesilane **3.14**, les composés **3.15** énantiométriques sont obtenus suivant le mécanisme proposé par Narasaka qui fait intervenir deux oxydations au CAN puis une élimination du groupement silylé et une hydrolyse en fin de processus.^{186,188}

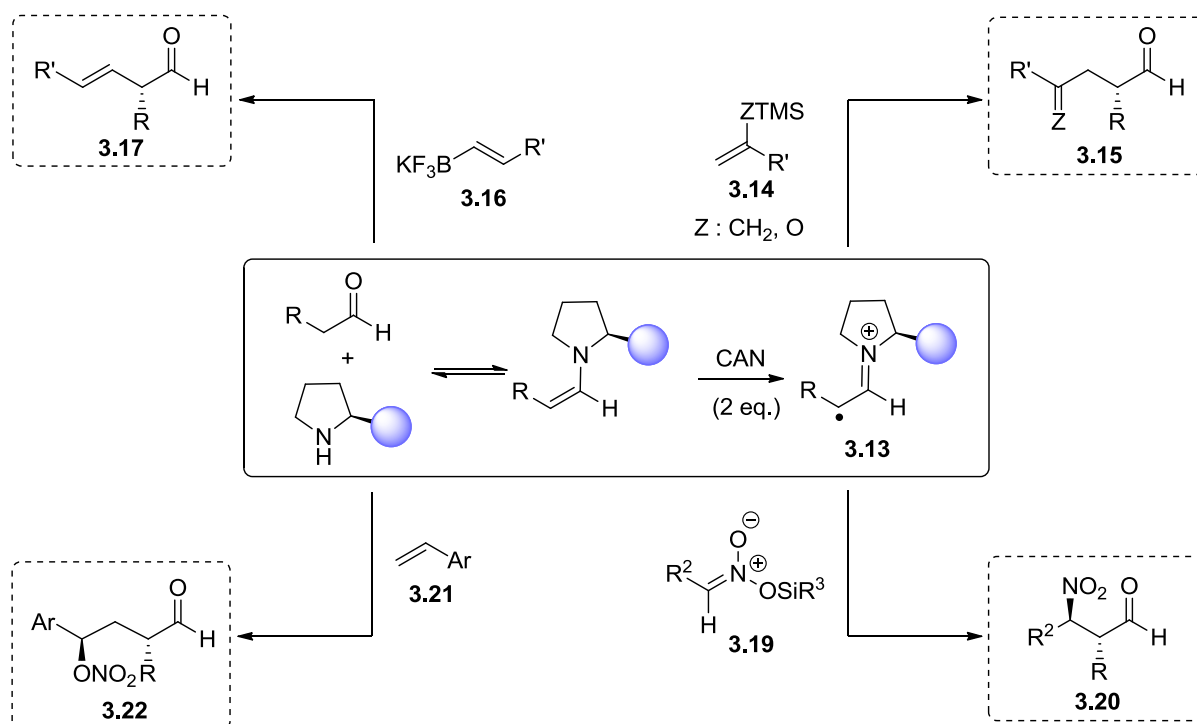


Schéma 113 : Transformations énantiométriques par activation SOMO en présence de CAN

¹⁸⁷ Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J. B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2007**, 316, 582.

¹⁸⁸ (a) Jang, H. Y.; Hong, J. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7004. (b) Devery, J. J.; Conrad, J. C.; MacMillan, D. W. C.; Flowers, R. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 6106.

Il en est de même pour l' α -nitroalkylation d'aldéhydes en présence du nitronate **3.19**.¹⁸⁹ En effet, les β -nitroaldéhydes **3.20** énantiométriques sont formés par coupure de la liaison Si-O et départ du groupement partant silylé.

Lorsque les composés vinyliques **3.16** sont employés comme radicaux, c'est cette fois le trifluoroborate qui subit une élimination de Peterson pour conduire, après hydrolyse, aux α -vinylaldehydes **3.17** énantiométriques de configuration *E*.¹⁹⁰

Enfin, selon le même principe, la carbo-oxydation de styrènes **3.21** a également été rapportée. Dans ce cas, le styrène ne possédant pas de groupement partant, le cation intermédiaire est piégé par un anion nitrate provenant de la réduction du CAN. Ainsi, les composés **3.22** sont obtenus énantiosélectivement.

Pour mettre en évidence le mécanisme radicalaire de ces transformations, MacMillan a réalisé la réaction en présence du cyclopropane **3.23**, un composé élaboré par Newcomb pour différencier les mécanismes ioniques des mécanismes radicalaires (Schéma 114). Il obtient ainsi le produit ouvert **3.25**, preuve du passage par l'intermédiaire **3.28** portant un radical au pied du cyclopropyle qui entraîne son ouverture selon le mécanisme proposé ci-dessous.

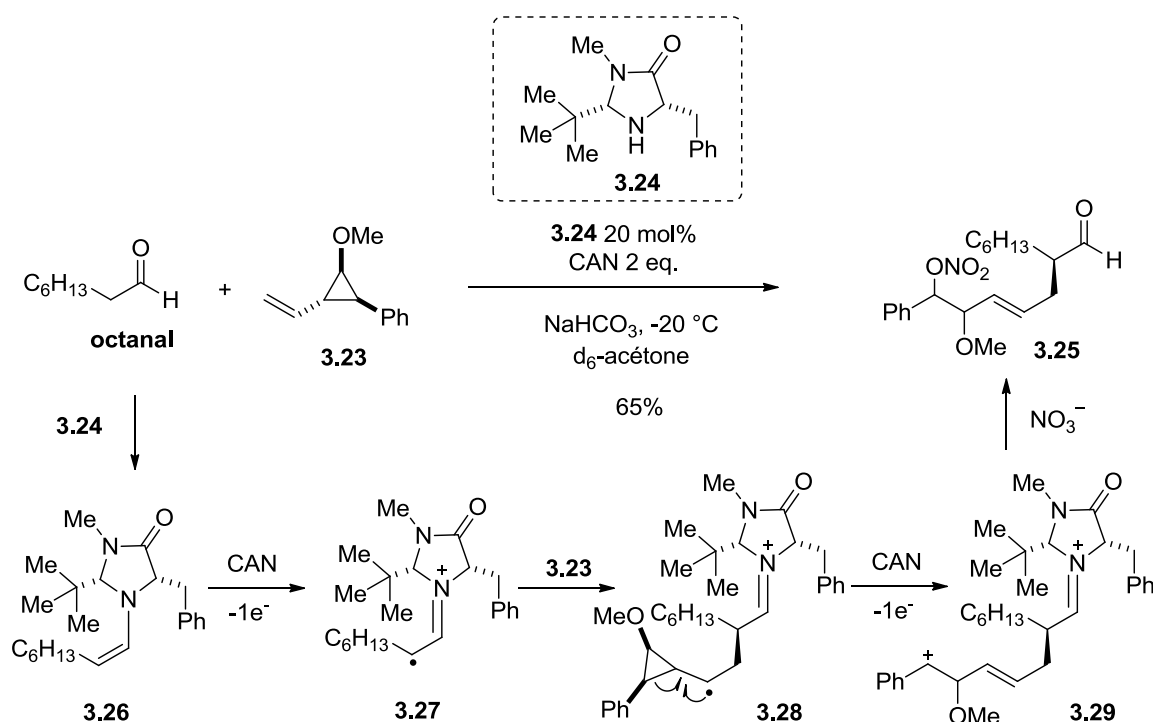


Schéma 114 : Mise en évidence du mécanisme radicalaire

¹⁸⁹ Wilson, J. E.; Casarez, A. D.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11332.

¹⁹⁰ Kim, H.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 398.

D'autres sels métalliques se sont également avérés efficaces tel qu'un sel de cuivre (II) utilisé pour l' α -chlorination d'aldéhydes (Schéma 115a),¹⁹¹ ou encore un sel de fer (III) permettant de conduire à des α -aryldéhydes énantioenrichis (Schéma 115b).¹⁹² Notons que cette dernière transformation a également été rapportée par Nicolaou en présence de CAN.¹⁹³

Un exemple remarquable de l'efficacité de ce mode d'activation est la cyclisation énantiosélective de polyènes (Schéma 115c).¹⁹⁴ Ainsi, en une seule étape, le composé **3.37** a pu être synthétisé à partir de l'aldéhyde **3.36** avec formation de 7 cycles et 11 centres stéréogènes contigus.

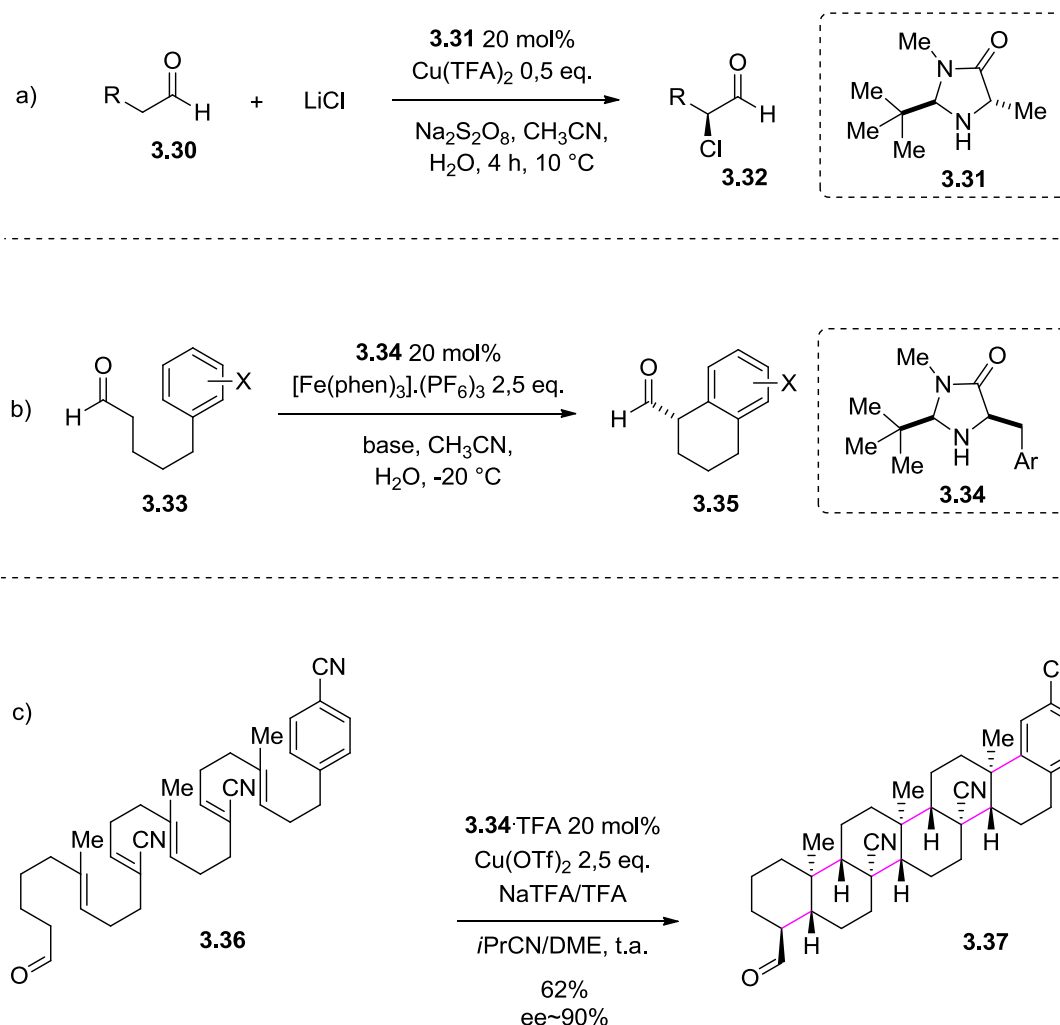


Schéma 115 : Activation SOMO par des sels de Cu(II) et Fe (III)

D'autres groupes ont également travaillé sur ce type d'activation mais avec des radicophiles différents de ceux de MacMillan. L'utilisation du TEMPO, un radical libre stable, est notable puisqu'il

¹⁹¹ Amatore, M.; Beeson, T. D.; Brown, S. P.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5121.

¹⁹² (a) Conrad, J. C.; Kong, J.; Laforteza, B. N.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11640. (b) Um, J. M.; Gutierrez, O.; Schoenebeck, F.; Houk, K. N.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6001.

¹⁹³ Nicolaou, K. C.; Reingruber, R. d.; Sarlah, D.; Bräse, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2086.

¹⁹⁴ Rendler, S.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5027.

a beaucoup été employé, notamment dans la réaction d'oxyamination radicalaire d'énamines permettant la création d'une liaison C-O. Dans ce cas, le radical formé par oxydation de l'énamine est piégé par le radical TEMPO, une seule oxydation a donc lieu au cours du processus.

IV. OXYAMINATION RADICALAIRE D'ÉNAMINES

En supposant toujours une activation SOMO des énamines, le radical cationique formé peut être piégé par le TEMPO. Sur ce principe, l'oxyamination radicalaire d'énamines a fait l'objet de plusieurs études, permettant l'accès à des aldéhydes α -oxyaminés, un motif important en synthèse.

Ainsi, parallèlement à MacMillan, Sibi a étudié l'oxydation d'énamines en catalyse asymétrique et a proposé l'utilisation d'une quantité catalytique d'oxydant, le chlorure de fer (III), en association avec le système cooxydant : NaNO_2/O_2 .¹⁹⁵ En employant l'amine chirale **3.38**, il décrit ainsi une addition énantiosélective du TEMPO sur l'énamine oxydée (Schéma 116). Après réduction, le diol monoprotégé **3.39** est isolé sélectivement.

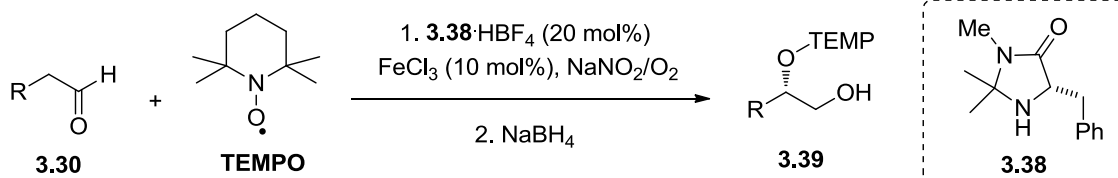


Schéma 116 : α -oxyamination asymétrique d'aldéhydes en présence de Fe(III)

Sur le même principe, Kudo a récemment rapporté l' α -oxyamination d'énamines supportées en milieu aqueux (Schéma 117).¹⁹⁶ En présence d'un catalyseur peptidique supporté **3.40**, porteur d'un résidu proline terminal, l'auteur propose que l'énamine intermédiaire soit oxydée en radical cationique en présence du système Fe(II)- NaNO_2 -air. Le catalyseur peptidique bloquerait alors une face de l'intermédiaire plan, induisant ainsi l'attaque énantiosélective du radical TEMPO.

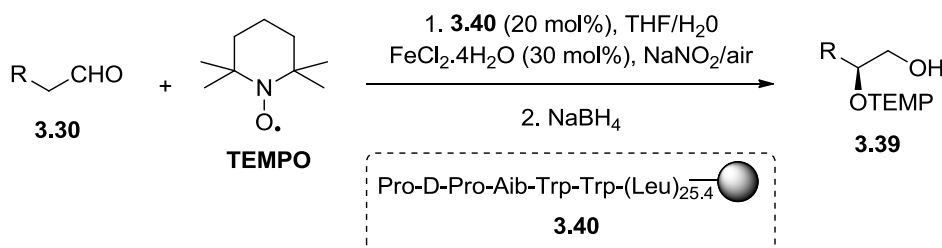


Schéma 117 : α -oxyamination d'énamines supportées en présence de Fe(II)

Enfin, l' α -oxyamination d'énamines photoinduite rapportée par Akita peut également être citée.¹⁹⁷ Cette transformation, pour le moment développée en version racémique, présente néanmoins

¹⁹⁵ Sibi, M. P.; Hasegawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4124.

¹⁹⁶ Akagawa, K.; Fujiwara, T.; Sakamoto, S.; Kudo, K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1804.

¹⁹⁷ Koike, T.; Akita, M. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 166.

l'avantage de nécessiter seulement 2 mol% du sel métallique à base de ruthénium TB(II). D'abord mise au point avec l'énamine **3.41**, la réaction a ensuite été exemplifiée directement à partir d'aldéhydes **3.30** mis en présence d'une quantité substoechiométrique de morpholine (Schéma 118).

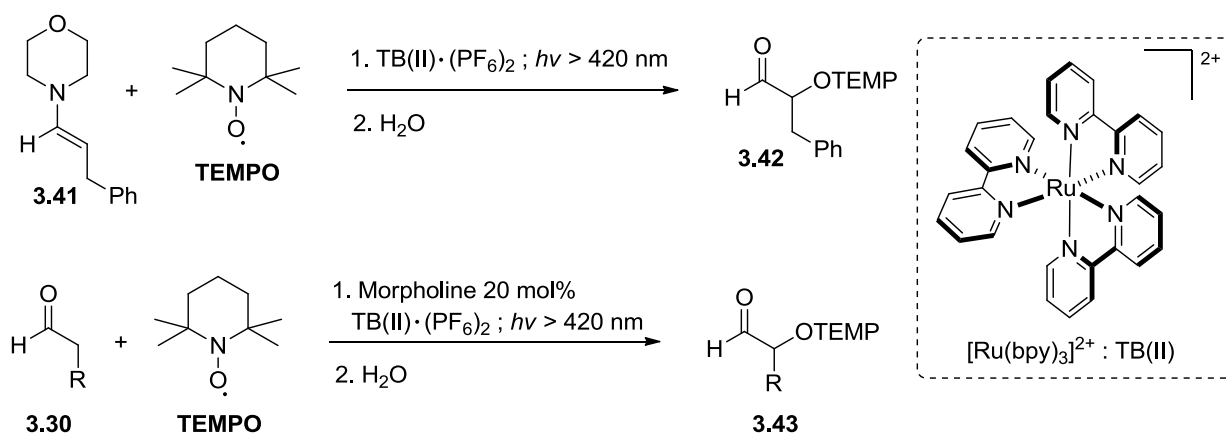


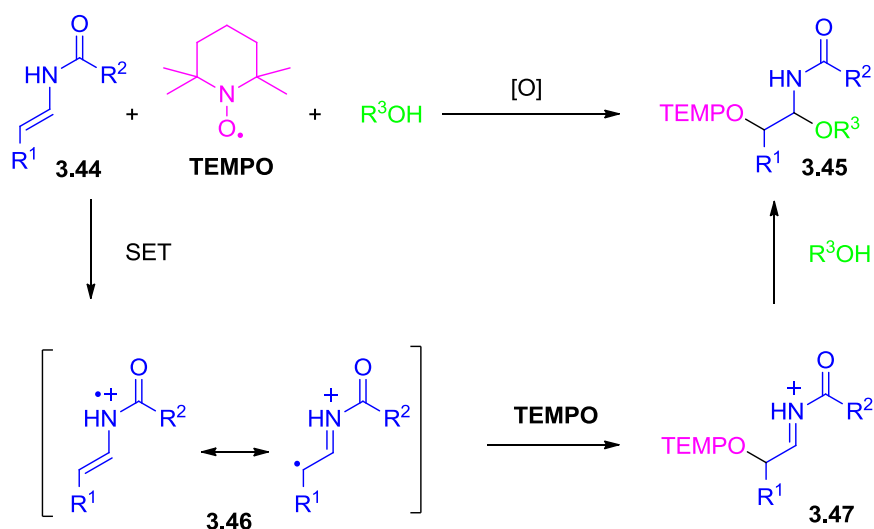
Schéma 118 : α -oxyamination d'énamines photoinduite

V. CONCLUSION ET OBJECTIF

Dans l'objectif d'étudier la réactivité des « énamides », nous nous proposons de réaliser l'oxydation de ces composés par un transfert monoélectronique. Comme nous avons pu le voir dans ce chapitre, bien que ce type de transformation ait très peu été rapporté sur les « énamides », l'oxydation de leurs homologues énamines a largement été étudiée.

Par ailleurs, le développement de nouvelles méthodes efficaces pour former des liaisons C-O sur des composés azotés est très important, en particulier pour la synthèse de produits naturels ou biologiquement actifs. Cependant, bien qu'il existe différentes méthodes pour la formation de liaisons C-O, des progrès restent à faire en termes d'efficacité, d'économie d'atomes et de respect de l'environnement.

Dans ce contexte, nous avons envisagé de développer une réaction domino impliquant l'oxydation d'énamides **3.44** en présence d'un sel métallique pour former le radical cationique **3.46**. Pour le choix du radicophile, nous nous sommes intéressés à des radicaux permanent de type TEMPO afin d'éviter la seconde étape d'oxydation. Puis nous avons envisagé d'introduire un nucléophile afin de piéger l'iminium intermédiaire **3.47** et de réaliser une double fonctionnalisation tout en évitant l'hydrolyse de la fonction azotée. Ainsi, en présence du radical libre TEMPO et d'un nucléophile de type alcool, ce processus domino permettrait la formation de deux liaisons C-O pour conduire à des composés de type *N*-acylhémiaminal α -oxygénés **3.45**. Outre sa présence dans la structure dans de nombreux produits naturels, ce motif est potentiellement un précurseur d'imine α -oxygénée ce qui en augmente l'intérêt synthétique.



Le développement d'une nouvelle réaction multicomposant à partir d'« énamides » a ainsi été entreprise.

Chapitre 2 : Nouvelles MCR à partir d'énamides dans des conditions oxydantes

I. INTRODUCTION

Le motif *N*-acylhémiacétal α -oxygéné que nous envisageons de construire en une seule étape est un motif présent dans la structure de nombreux produits naturels (Figure 28). Citons par exemple le Zampanolide, un macrolide extrait d'éponges marines qui possède une cytotoxicité importante contre différentes cellules cancéreuses.¹⁹⁸ La Psymberine¹⁹⁹ et la Mycalamide A,²⁰⁰ deux molécules également extraites d'éponges marines ou encore la Pederine,²⁰¹ contenue dans l'hémolymphe de différents coléoptères, renferment ce même motif et présentent également des activités anticancéreuses très intéressantes.

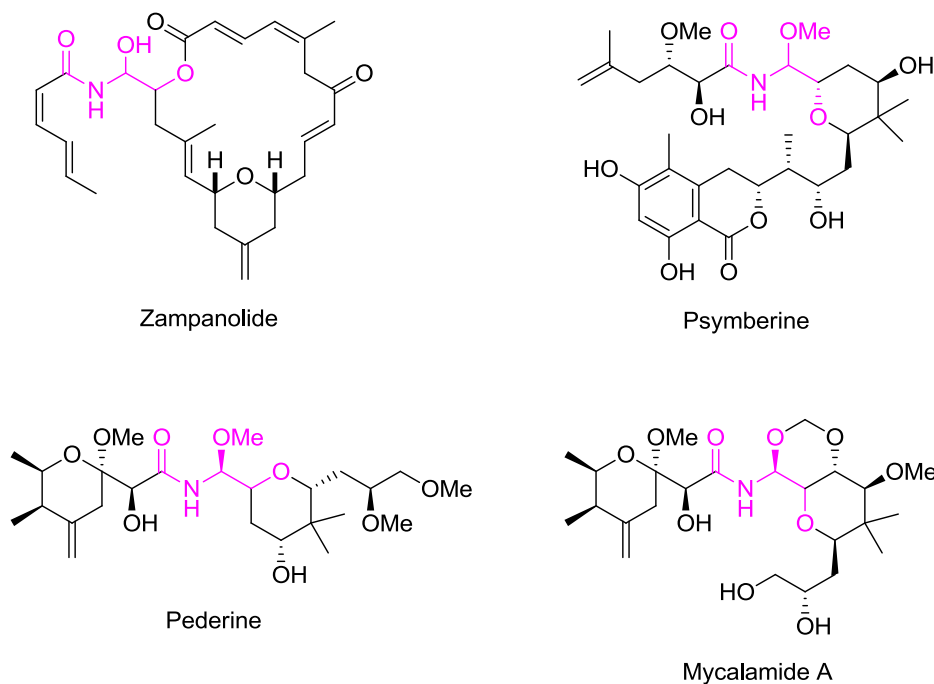


Figure 28 : Exemples de produits naturels présentant le motif *N*-acylhémiacétal α -oxygéné

¹⁹⁸ Tanaka, J.-i.; Higa, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5535.

¹⁹⁹ Cichewicz, R. H.; Valeriote, F. A.; Crews, P. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1951.

²⁰⁰(a) Perry, N. B.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G.; Pannell, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4850. (b) Galvin, F.; Freeman, G. J.; Raziwolf, Z.; Benacerraf, B.; Nadler, L.; Reiser, H. *Eur. J. Immunol.* **1993**, 23, 283.

²⁰¹(a) Pavan, M.; Bo, G. *Physiol. Comp. Oecol.* **1953**, 3, 307. (b) Cardani, C.; Ghiringh, D.; Mondelli, R.; Quilico, A. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 2537. (c) Furusaki, A.; Watanabe, T.; Matsumoto, T.; Yanagiya, M. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 6301. (d) Soldati, M.; Fioretti, A.; Ghione, M. *Experientia* **1966**, 22, 176. (e) Richter, A.; Kocienski, P.; Raubo, P.; Davies, D. E. *Anti-Cancer Drug Des.* **1997**, 12, 217.

II. MISE AU POINT

II.1. Choix de l'oxydant

Toute la complexité de cette transformation repose sur l'oxydant. En effet, ce dernier doit répondre à plusieurs caractéristiques : il doit tout d'abord être capable d'oxyder de façon monoélectronique l'énamide, mais il doit également être chimiosélectif et compatible avec le TEMPO et le nucléophile alcool. Le premier objectif de ce projet a donc été de trouver un oxydant capable de conduire au produit désiré. Pour ce faire, l'énecarbamate **3.48** a été mis en présence de TEMPO, d'éthanol (jouant le rôle de nucléophile) et de différents sels métalliques (*Tableau 11*). Ainsi, des sels de cuivre et de fer ont été utilisés en quantités catalytiques en présence du système co-oxydant $\text{NaNO}_2\text{-O}_2$. Alors que les sels de Cu(II) et de Fe(II) donnent des résultats modérés (*Entrée 1 à 3*), le chlorure de Fe(III) a quant à lui permis de conduire au produit souhaité **3.45a** avec un rendement de 70 % (*Entrée 4*). Un autre sel de Fe(III), le triflate de fer, a également été évalué mais n'a cependant pas permis d'égaliser ce résultat (*Entrée 5*). Pour terminer, nous avons également pu observer que le CAN, un sel de Ce(IV), était également très efficace (*Entrée 6*). Néanmoins, celui-ci nécessite d'être introduit en excès. Pour la suite de ce projet, afin de s'inscrire dans la continuité de nos efforts pour une chimie plus respectueuse de l'environnement, nous avons préféré choisir une quantité catalytique de chlorure de fer(III) comme oxydant. Par ailleurs, cet oxydant présente également l'avantage d'être très peu coûteux.

Tableau 11 : Choix de l'oxydant

Entrée	Oxydant	Co-oxydant	Rdt 3.45a
1	CuCl ₂	NaNO ₂ -O ₂	20 %
2	Cu(OTf) ₂	NaNO ₂ -O ₂	46 %
3	FeCl ₂	NaNO ₂ -O ₂	39 %
4	FeCl ₃	NaNO ₂ -O ₂	70 %
5	Fe(OTf) ₃	NaNO ₂ -O ₂	33 %
6 ^a	CAN	-	78 %

^a Essai réalisé en présence de 2 eq. de CAN

D'autre part, au cours de ces réactions, la formation d'un produit secondaire a pu être observée. Excepté lorsque le CAN a été utilisé comme oxydant, l'hémi-aminal **3.45b** a en effet pu être isolé (*Schéma 119*). La formation de ce produit est certainement due à la présence de traces d'eau qui

jouent alors le rôle de nucléophile, en compétition avec l'éthanol. Pour pallier à ce problème, un desséchant a été ajouté au milieu réactionnel dans la suite de cette étude.

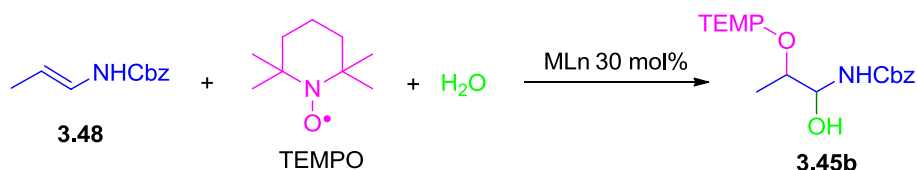
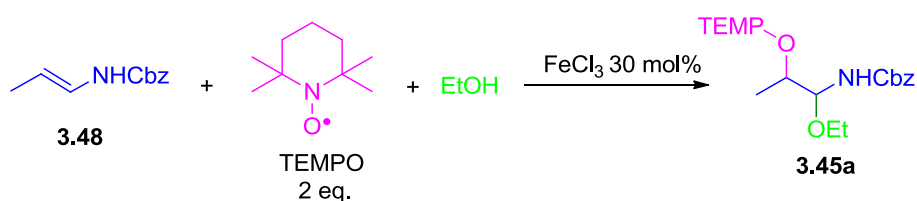


Schéma 119 : Formation de l'hémiaminal en présence d'eau

II.2. Optimisation des conditions

Notre choix d'oxydant s'étant porté sur le chlorure de fer (III), la variation des autres paramètres de cette réaction a été analysée (Tableau 12). Pour commencer, deux types de desséchants ont été évalués ; du tamis moléculaire et du sulfate de sodium (Entrées 1 et 2). C'est ce dernier qui s'est révélé être le plus efficace puisqu'il a permis d'obtenir le produit 3.45a avec un rendement de 82 % soit une hausse de 12 % comparé aux conditions initiales.

Tableau 12 : Optimisation de l'oxydation d'énecarbamates en présence de FeCl₃



Entrée	Additif	Co-oxydant	Solvant	T°	C°	Temps	EtOH	Rdt
1	TM ^a	NaNO ₂ -O ₂	Toluène	t.a.	0,7 M	7 h	8 eq.	68 %
2	Na ₂ SO ₄	NaNO ₂ -O ₂	Toluène	t.a.	0,7 M	7 h	8 eq.	82 %
3	Na ₂ SO ₄	NaNO ₂ -O ₂	Toluène	t.a.	0,7 M	7 h	3 eq.	54 %
4	Na ₂ SO ₄	NaNO ₂ -O ₂	Toluène	75 °C	0,7 M	3 h	3 eq.	86 %
5	Na ₂ SO ₄	NaNO ₂ -O ₂	Toluène	75 °C	0,7 M	3 h	2 eq.	74 %
6 ^b	Na ₂ SO ₄	NaNO ₂ -O ₂	Toluène	75 °C	0,7 M	3 h	3 eq.	70 %
7	Na ₂ SO ₄	NaNO ₂ -O ₂	MeCN	75 °C	0,7 M	3 h	3 eq.	67 %
8	Na ₂ SO ₄	NaNO ₂ -O ₂	THF	75 °C	0,7 M	3 h	3 eq.	75 %
9	Na ₂ SO ₄	NaNO ₂ -O ₂	DMF	75 °C	0,7 M	3 h	3 eq.	60 %
10	Na ₂ SO ₄	NaNO ₂ -O ₂	DCE	75 °C	0,7 M	3 h	3 eq.	80 %
11	Na ₂ SO ₄	NaNO ₂ -O ₂	Toluène	75 °C	0,2 M	3 h	3 eq.	86 %
12	Na ₂ SO ₄	NaNO ₂ -O ₂	Toluène	75 °C	0,4 M	3 h	3 eq.	86 %
13	Na ₂ SO ₄	-	Toluène	75 °C	0,4 M	3 h	3 eq.	88 %
14	Na ₂ SO ₄	-	Toluène	60 °C	0,4 M	3 h	3 eq.	91 %

^a TM : tamis moléculaire 4Å. ^b 1,5 eq. de TEMPO introduit au lieu de 2 équivalents

Lors des premiers essais, 8 équivalents d'éthanol avaient été additionnés (soit 100 μL à notre échelle). Nous avons alors tenté de diminuer cette quantité de nucléophile. En additionnant seulement 3 équivalents, le rendement a alors chuté de 82 % à 54 % (*Entrée 3*). Cependant, en chauffant le milieu réactionnel à 75 °C (température inférieure au point d'ébullition de l'éthanol), le produit souhaité a de nouveau été isolé avec un très bon rendement de 86 % (*Entrée 4*). Dans les mêmes conditions, une diminution de cette quantité de nucléophile à 2 équivalents n'a pas permis d'atteindre ce même résultat (*Entrée 5*). De même, lorsqu'1,5 équivalent du radical TEMPO a été introduit au lieu de 2 équivalents, le rendement a également baissé (*Entrée 6*).

Par la suite, la réaction a été menée dans différents solvants (*Entrées 7 à 10*). Bien que le dichloroéthane donne également des bons résultats, le toluène choisi initialement s'est avéré être le meilleur solvant.

La concentration a également été évaluée (*Entrées 11 et 12*) mais de façon surprenante, des rendements identiques ont été obtenus lorsque la réaction a été menée avec une concentration en ènecarbamate de 0,2 M, 0,4 M ou 0,7 M. Pour faciliter la mise en œuvre expérimentale, nous avons choisi de continuer l'étude de cette réaction avec une concentration de 0,4 M.

Enfin, nous avons souhaité vérifier la nécessité du système co-oxydant $\text{NaNO}_2\text{-O}_2$. Aussi, à notre grande surprise, il s'est avéré que celui-ci n'était d'aucune utilité dans le cadre de cette réaction puisqu'un très bon rendement de 88 % a été obtenu en son absence (*Entrée 13*). Il semblerait donc que le TEMPO soit suffisant pour réoxyder le Fe(II) en Fe(III). Ceci sera discuté plus en détail dans la partie concernant le mécanisme.

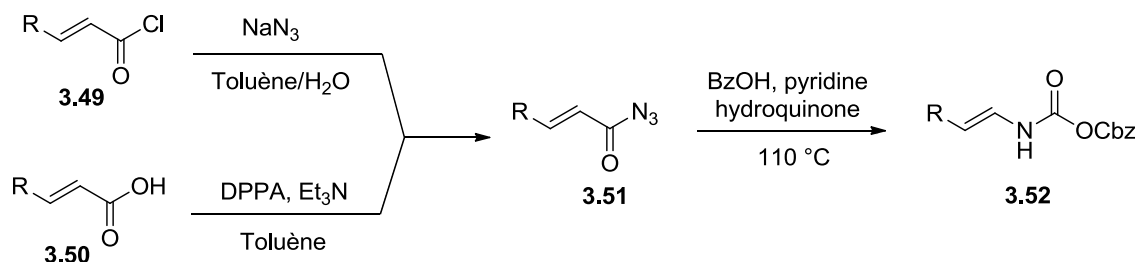
Par ailleurs, une légère diminution de la température de 75 °C à 60 °C a également permis de gagner en efficacité pour finalement obtenir le produit **3.45a** avec un rendement optimisé de 92 % (*Entrée 14*).

Les conditions optimales ayant été déterminées, l'étude de l'efficacité de la réaction en présence de différents nucléophiles et différentes « énamides » a alors pu être entreprise. Pour commencer, les substrats énamides et ènecarbamates ont été synthétisés.

III. SYNTHÈSE D'ÈNECARBAMATES ET ÉNAMIDES

III.1. Synthèse d'èncarbamates à partir des acides α,β -insaturés

En employant la méthode décrite dans la partie précédente, les èncarbamates **3.52** ont été synthétisés en deux étapes à partir des chlorures d'acryloyles **3.49** ou des acides **3.50** α,β -insaturés via un intermédiaire acylazide **3.51** (Schéma 120).¹⁵⁴



DPPA : diphenylphosphoryl azide

Rendements sur 2 étapes (à partir de **3.49** ou **3.50**) :

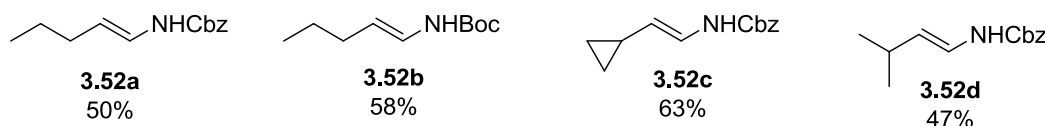
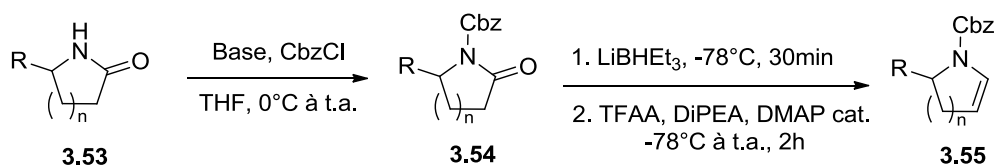


Schéma 120 : Synthèse d'èncarbamates à partir des acides α,β -insaturés

III.2. Synthèse d'èncarbamates cycliques

La synthèse d'èncarbamates cycliques a été réalisée à partir des lactames **3.53** (Schéma 121). Lors d'une première étape, ces lactames ont été protégés. Les composés **3.54** ont ensuite été réduits en présence de Super-Hydrate[®] puis une déshydratation en présence d'anhydride trifluoroacétique et de diisopropyléthylamine a permis d'isoler les èncarbamates **3.55** avec de bons rendements.²⁰²



Rendements à partir des composés **3.58** :

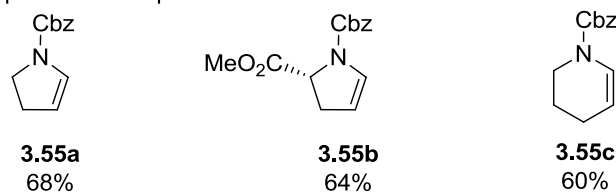


Schéma 121 : Synthèse d'èncarbamates cycliques

²⁰² Yu, J.; Truc, V.; Riebel, P.; Hierl, E.; Mudryk, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4011.

III.3. Synthèse d'èncarbamates à partir d'un alcène terminal

Les èncarbamates **3.59** et **3.60** ont été synthétisés à partir de l'acylazide **3.58** obtenu par la méthode rapportée par Cossy (Schéma 122).²⁰³ Une métathèse croisée entre le chlorure d'acryloyle et l'alcène terminal **3.57** suivie de l'addition nucléophile d'un azoture permet en effet d'obtenir efficacement ce composé **3.58**.

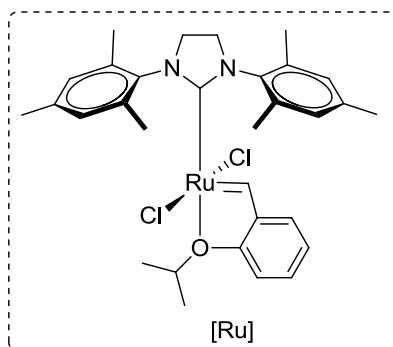
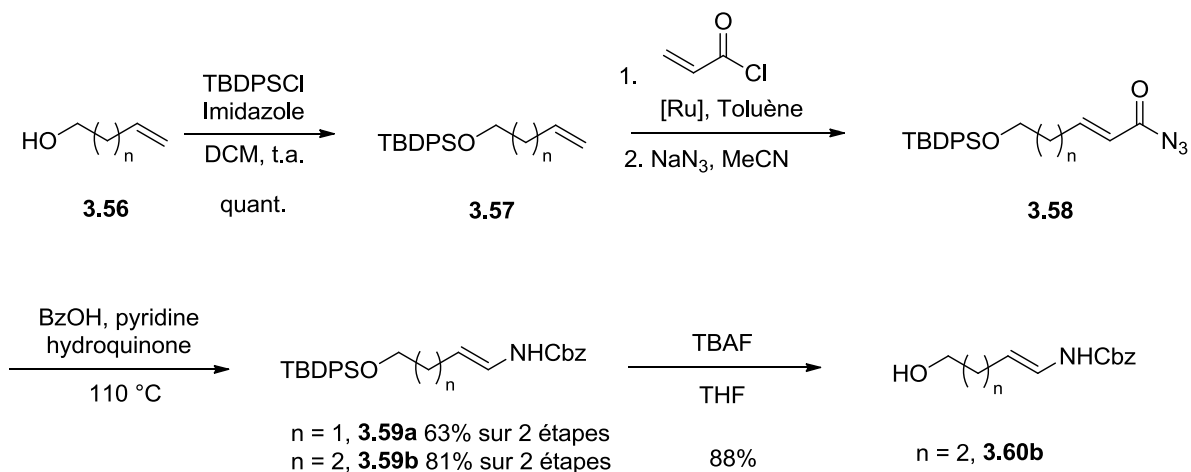
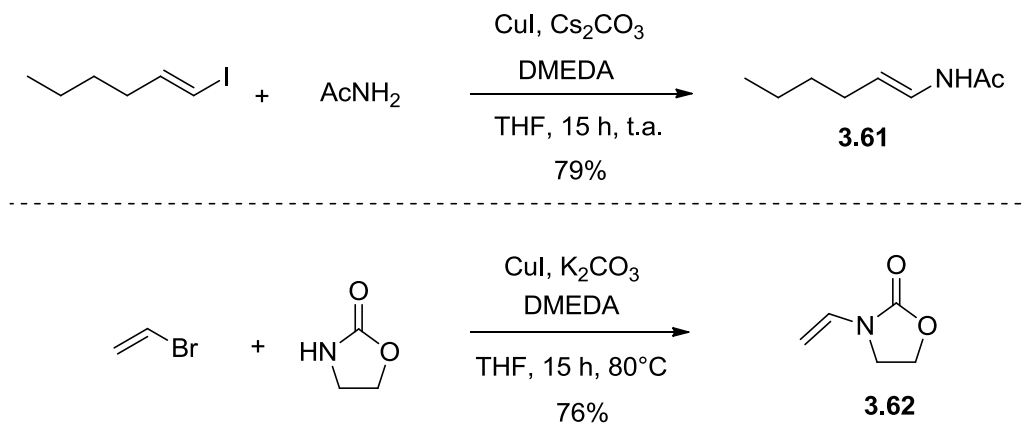


Schéma 122 : Synthèse d'èncarbamates à partir d'un alcène terminal

²⁰³ Ferrie, L.; Bouzbouz, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5446.

III.4. Synthèse d'énammides et d'ènecarbamates à partir de composés halogénés

L'énamide **3.61** et l'ènecarbamate **3.62** ont été synthétisés par un couplage au cuivre entre une amine et un composé halogéné α,β -insaturé selon la méthode décrite par Buchwald (*Schéma 123*).²⁰⁴



DMEDA : *N,N'*-diméthylethylènediamine

Schéma 123 : Synthèse d'énammides à partir de dérivés halogénés α,β -insaturés

IV. ETENDUE ET LIMITES DE LA MÉTHODE

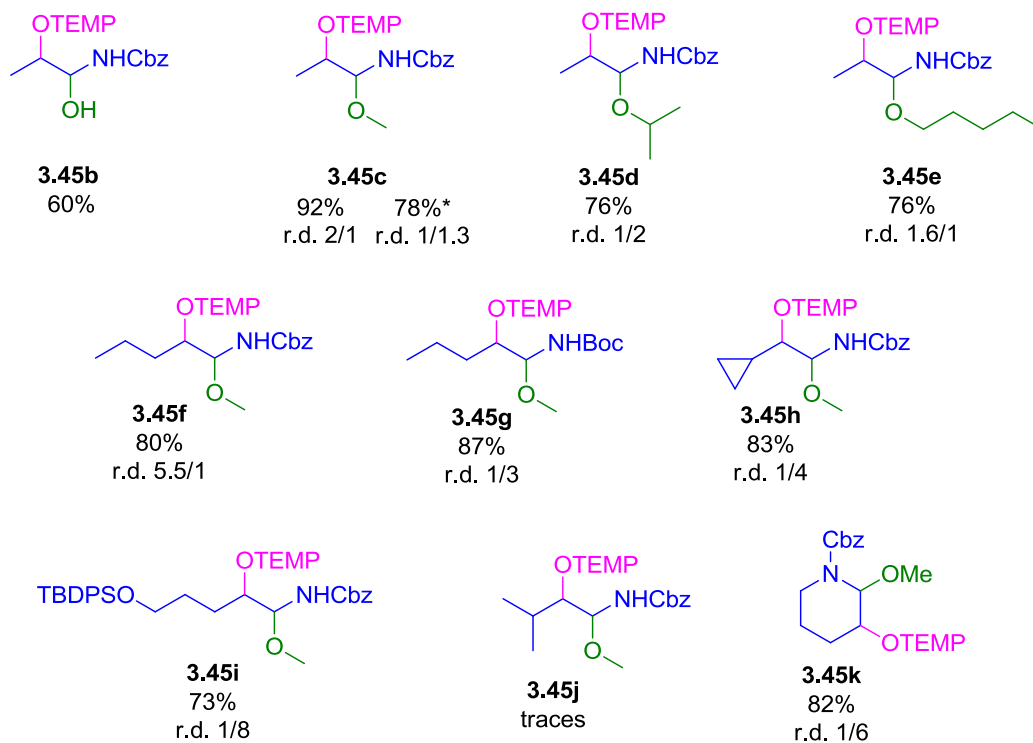
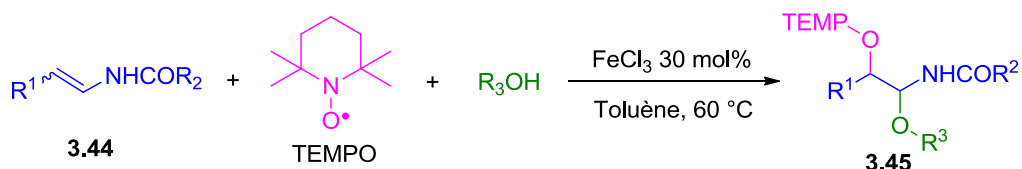
La généralité de cette oxyamination a alors été étudiée (*Schéma 124*). Dans un premier temps, différents nucléophiles alcools ont été employés. Ainsi, le méthanol, l'isopropanol, le pentanol ou encore l'eau se sont avérés être compatible avec la réaction et donner de très bons rendements. Il est même surprenant d'observer ces résultats alors que ces mêmes conditions d'oxydation sont également utilisées pour l'oxydation d'alcools en aldéhydes.²⁰⁵ Cependant, la formation d'aldéhyde n'a pas été observée. Ceci laisse penser que la réaction d'oxydation de l'ènecarbamate suivie de l'attaque de l'iminium intermédiaire par l'alcool est plus rapide que l'oxydation de l'alcool.

La structure de l'ènecarbamate a également été modifiée. Pour commencer, l' α -oxyamination a été réalisée sur un ènecarbamate de configuration *Z* pour mener au composé **3.45c** avec un rendement de 78 %. Dans ce cas, la réaction est menée en 24 h alors que 6 h sont suffisantes à partir du même ènecarbamate de configuration *E*. Bien que l'efficacité soit légèrement inférieure dans le cas de l'ènecarbamate *Z*, il est tout de même intéressant de noter que cette réaction puisse avoir lieu sur des substrats de configuration *E* ou *Z*.

Les ènecarbamates de configuration *E* avec des chaînes linéaires plus longues, des fonctions tels qu'un alcool protégé ou encore un cyclopropyle ont chaque fois conduit à l'éther d'hémiacétal **3.45** avec de très bons rendements.

²⁰⁴ Jiang, L.; Job, G. E.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3667.

²⁰⁵ Wang, N.; Liu, R.; Chen, J.; Liang, X. *Chem. Commun.* **2005**, 5322.



*à partir de l'énecarbamate de configuration Z

Schéma 124 : Généralisation de la synthèse de l'éther d'hémi-aminal 3.45

Cependant, lorsque l'énecarbamate est substitué par un groupement isopropyle, seules des traces de produit **3.45j** sont observées. Dans ce cas, au bout de 24 h, des restes d'énecarbamate **3.51d** ainsi que l'aldéhyde **3.64** issu de l'hydrolyse de l'iminium **3.63** ont été isolés majoritairement (Schéma 125). On peut alors supposer que l'encombrement dû au groupement isopropyle bloque partiellement l'oxydation et empêche l'attaque du nucléophile sur l'iminium **3.63**, de ce fait celui-ci s'hydrolyse lors du traitement de la réaction.

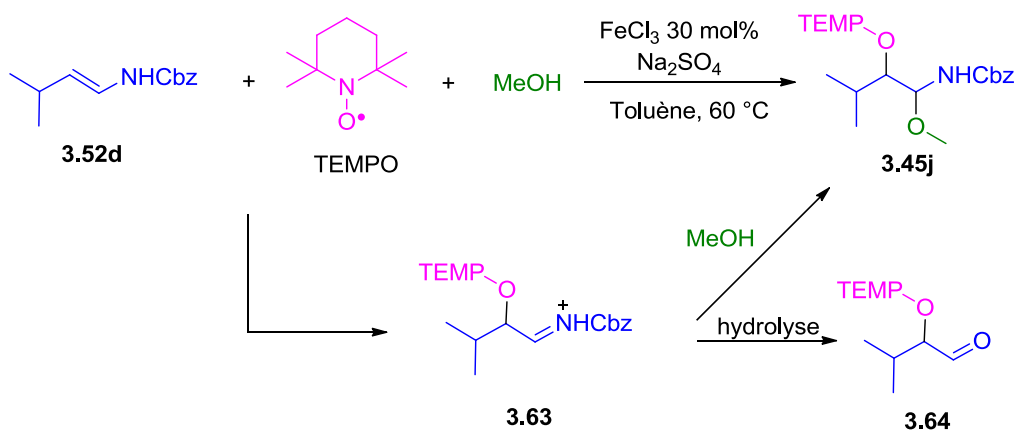


Schéma 125 : Réactions observées à partir de l'énecarbamate 3.51d substitué par un isopropyle

Par ailleurs, la modification du groupement Cbz porté par l'azote en groupement Boc a également permis d'obtenir efficacement le produit désiré. Enfin, la réaction a été menée avec succès sur un énecarbamate cyclique pour mener au produit **3.45k**. Ceci nous permet de noter que l'absence du proton porté par l'azote dans le cas des énecarbamates linéaires n'influe pas sur le bon déroulement du processus.

V. ETUDE DU MÉCANISME DE L' α -OXYAMINATION

Au commencement de ce projet, nous avons envisagé d'oxyder des énammides selon un mécanisme radicalaire (Schéma 126). L'oxydation de l'énamide **3.44** en radical cationique **3.46** suivie de l'addition du TEMPO puis de l'attaque d'un nucléophile de type alcool conduirait alors au produit **3.45**. Pour cela, le chlorure de fer (III) a été choisi comme oxydant afin de réaliser un transfert monoélectronique (SET). Ce dernier, réduit en Fe(II) au cours du processus, peut être régénéré *in situ* par le TEMPO. Ainsi, seule une quantité catalytique est nécessaire.

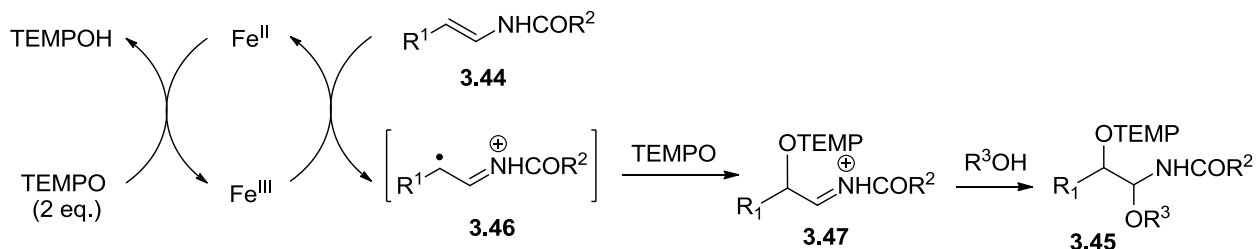


Schéma 126 : Mécanisme radicalaire possible

Cependant, bien que les potentiels d'oxydation de ce type d'énammides et d'énecarbamates n'aient pas été déterminés à ce jour, par comparaison à ceux des énamines et des énammides tertiaires rapportés dans la littérature, il semblerait que ces derniers soient supérieurs à +1 V. Le potentiel

standard Fe(III)/Fe(II) étant de +0,77 V (vs SCE), l'oxydation des énamides ne peut donc pas avoir lieu par transfert externe. Cela suppose donc un mécanisme par transfert monoélectronique interne à une sphère de coordination impliquant à la fois le métal et l'énamide. Ceci pourrait en effet expliquer la bonne chimiosélectivité de la réaction. De même, le potentiel standard TEMPO/TEMPOH semble très proche de celui du couple Fe(III)/Fe(II) (entre +0.5 V et +0.8 V selon les sources).^{197,206} L'oxydation du Fe(II) en Fe(III) par le TEMPO aurait donc lieu *via* un transfert monoélectronique interne à une sphère de coordination impliquant le fer et le TEMPO.

On peut alors proposer le cycle catalytique suivant (*Schéma 127*). Dans un premier temps, le Fe(III) se coordine à l'énamide pour qu'ait lieu le transfert monoélectronique. Le radical cationique ainsi formé est alors piégé par le TEMPO tout en libérant l'espèce Fe(II). Une seconde molécule de TEMPO intervient alors pour se coordiner au Fe(II) puis régénérer le Fe(III) par un nouveau transfert monoélectronique.

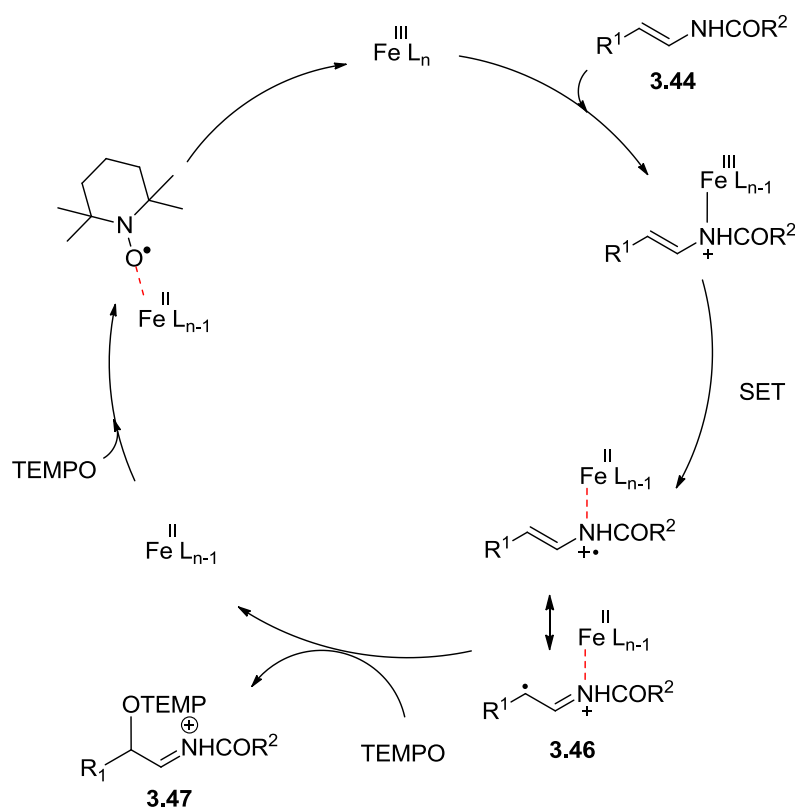


Schéma 127 : Mécanisme radicalaire impliquant des transferts monoélectroniques internes

²⁰⁶ Mei, Z.-W.; Omote, T.; Mansour, M.; Kawafuchi, H.; Takaguchi, Y.; Jutand, A.; Tsuboi, S.; Inokuchi, T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10761.

Toutefois, un mécanisme ionique est également possible car le fer (III) est un acide de Lewis (Schéma 128). De par cette propriété, il peut activer le TEMPO qui pourrait alors subir l'attaque électrophile de l'énecarbamate pour mener à l'iminium **3.47**. En effet, lors d'études sur l'oxydation d'alcools catalysée par un système Cu(II)-TEMPO, il a été démontré que le TEMPO était capable de se complexer au métal, renforçant ainsi son caractère électrophile.²⁰⁷

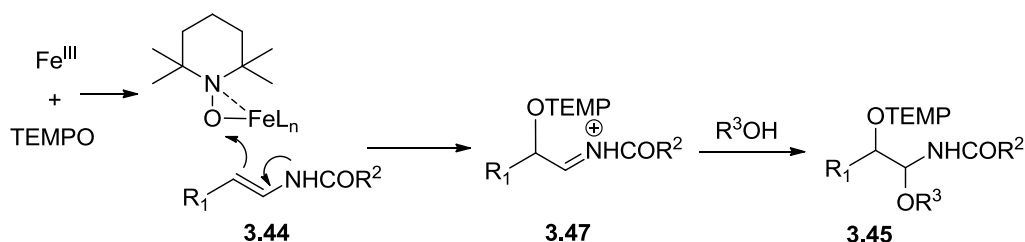


Schéma 128 : Mécanisme ionique possible

Il a également été évoqué à plusieurs reprises la possibilité de passer par un intermédiaire oxoammonium lors de l'oxydation d'alcools en présence de TEMPO.²⁰⁸ Pour commencer notre étude nous avons donc réalisé la réaction en présence du sel d'oxoammonium **3.65** préformé (Schéma 129). Le système co-oxydant $\text{NaNO}_2\text{-O}_2$ a dans ce cas été ajouté au milieu pour pouvoir réoxyder le Fe (II) en Fe (III). Cependant, aucune trace du produit **3.45a** issu de l' α -oxyamination n'a été observée.

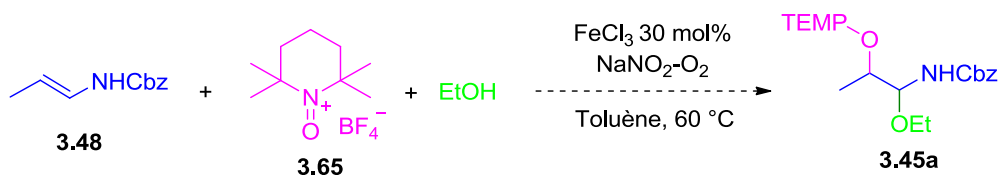


Schéma 129 : Oxydation d'un énecarbamate en présence d'un sel d'oxoammonium

²⁰⁷ (a) Caneschi, A.; Grand, A.; Laugier, J.; Rey, P.; Subra, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2307. (b) Laugier, J.; Latour, J. M.; Caneschi, A.; Rey, P. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 4474. (c) Michel, C.; Belanzoni, P.; Gamez, P.; Reedijk, J.; Baerends, E. J. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 11909.

²⁰⁸ Vogler, T.; Studer, A. *Synthesis* **2008**, 1979.

Par ailleurs, au cours de notre étude sur cette oxyamination d'énamides, MacMillan a rapporté une étude sur le mécanisme de l' α -oxyamination d'aldéhydes *via* un intermédiaire énamine en présence de FeCl_3 initialement proposée par Sibi.²⁰⁹ Alors que Sibi avait proposé un mécanisme radicalaire,¹⁹⁵ MacMillan a remis en question cette proposition en suggérant un mécanisme ionique. Pour vérifier son hypothèse, il réalise une expérience à partir de l'aldéhyde **3.66** portant un cyclopropyle substitué (Schéma 130). En effet, dans le cas d'un mécanisme radicalaire, après l'oxydation de l'énamine **3.67** en radical cationique **3.70**, le cyclopropyle peut alors s'ouvrir et se reformer pour conduire au radical cationique *trans*-**3.70**. Ceci impliquerait alors la formation de l'aldéhyde **3.69** sous forme de deux isomères *cis* et *trans*. Toutefois, dans le cas d'un mécanisme ionique, cette ouverture ne pouvant avoir lieu, seul l'aldéhyde *cis*-**3.69** devrait être obtenu.

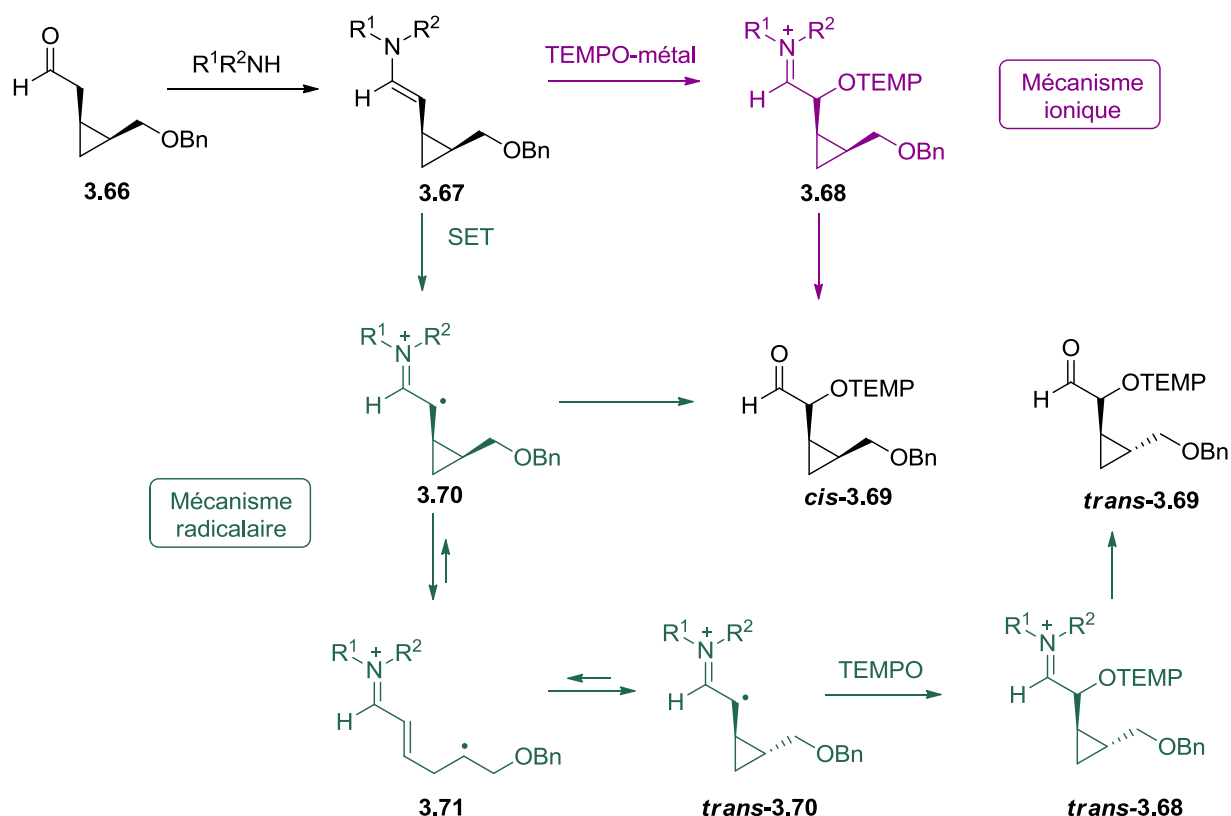


Schéma 130 : Mécanismes de formation des aldéhydes *cis* et *trans*

En réalisant cette réaction dans le DMF en présence de $[\text{FeCp}_2][\text{PF}_6]$,²¹⁰ le produit *cis*-**3.69** est en effet obtenu en mélange avec 55 % de son isomère *trans*. Ceci valide donc l'hypothèse proposée en cas de mécanisme radicalaire. Dans un second temps, cette même expérience a été réalisée en présence de FeCl_3 or dans ce cas, l'isomère *cis* est obtenu à 89 %. L'ouverture du cyclopropyle étant minime,

²⁰⁹ Van Humbeck, J. F.; Simonovich, S. P.; Knowles, R. R.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10012.

²¹⁰ $[\text{FeCp}_2][\text{PF}_6]$ est un oxydant monoélectronique par transfère externe ; dans le cas où la réaction a lieu, le mécanisme radicalaire est donc validé.

MacMillan en conclut donc que le mécanisme radicalaire n'est certainement pas majoritaire lorsque le FeCl_3 est utilisé comme oxydant.

Dans notre cas, pour tenter de vérifier si un mécanisme radicalaire a réellement lieu au cours de l' α -oxyamination d'énecarbamates catalysée au FeCl_3 , nous avons alors synthétisé un énecarbamate substitué par un diphényl-cyclopropyle. En effet, il a été rapporté dans la littérature que lorsqu'un radical était généré au pied de ce type de cyclopropyle disubstitué, ce dernier s'ouvrait rapidement et de façon irréversible.²¹¹

Afin d'étudier si une éventuelle ouverture de cycle se produisait, l'énecarbamate **3.79** a alors été synthétisé (Schéma 131). Dans un premier temps, la benzophénone hydrazone **3.72** est oxydée en diphényldiazométhane **3.73**. Ce dernier est ensuite additionné à l'acrylate de méthyle pour former l'ester **3.74** qui est alors réduit en alcool **3.75**. Cet alcool est oxydé en présence de Périodinane de Dess-Martin pour conduire à l'aldéhyde **3.76** qui par condensation de Knoevenagel permet d'obtenir l'acide α,β -insaturé **3.77**. Cet acide en main, l'énecarbamate **3.79** peut alors être synthétisé *via* l'acyle azide **3.78** selon la méthode décrite précédemment.

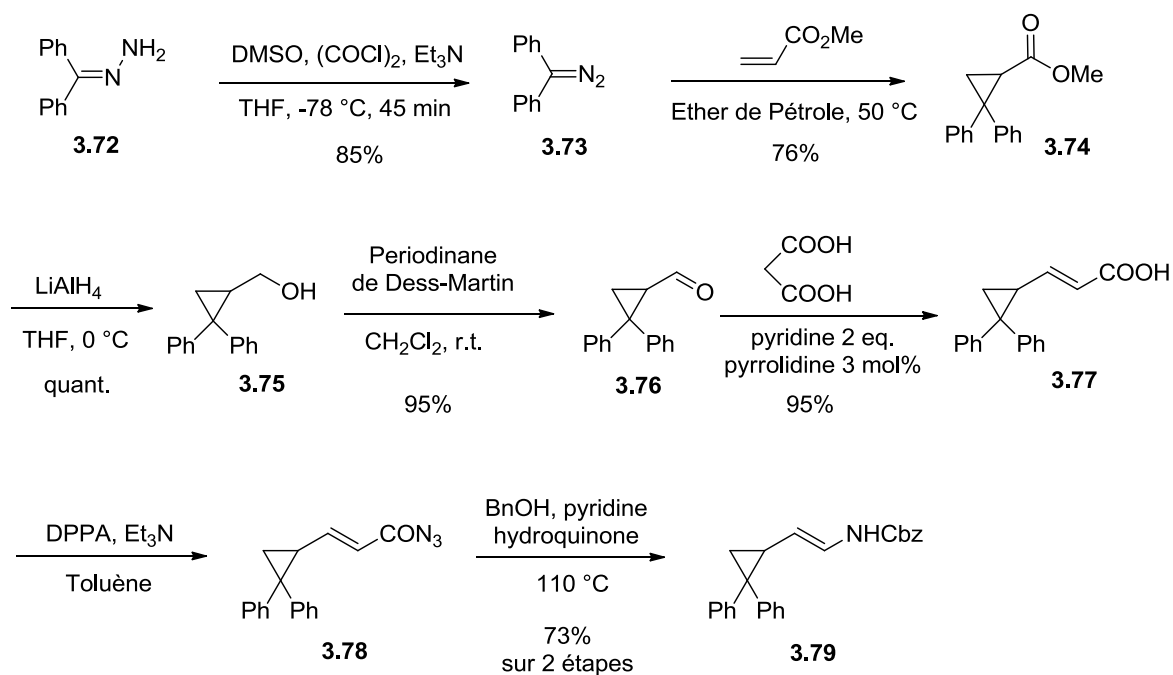


Schéma 131 : Synthèse de l'énecarbamate substitué par un diphénylcyclopropyle

L'énecarbamate **3.79** a alors été mis en réaction dans les conditions mises au point et aucune trace du produit d' α -oxyamination n'a été observée. Néanmoins, l'aldéhyde **3.80** a pu être isolé avec un rendement de 41 % (Schéma 132). La formation de cet aldéhyde peut être expliquée de la façon suivante : dans un premier temps, l'oxydation monoélectronique en présence de Fe(III) conduit au radical cationique **3.81**. La présence d'un radical au pied du cyclopropyle entraîne alors l'ouverture

²¹¹ (a) Burchak, O. N.; Masson, G.; Py, S. *Synlett* **2010**, 1623. (b) Tanko, J. M.; Drumright, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5362. (c) Tanner, D. D.; Chen, J. J.; Luelo, C.; Peters, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 713.

de ce dernier pour mener au radical **3.82** stabilisé par les deux groupements phényles. L'oxydation du radical **3.82** suivie de l'élimination d'un proton et de l'hydrolyse de l'iminium conduit ensuite à l'aldéhyde **3.80**.

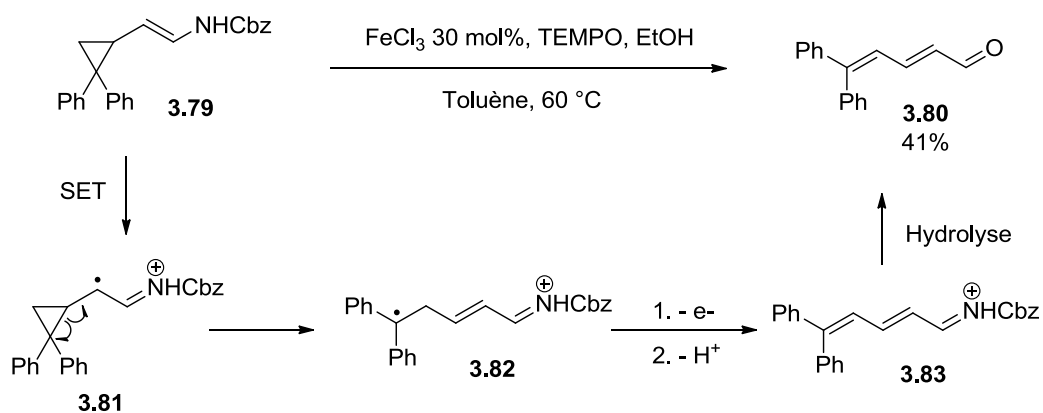
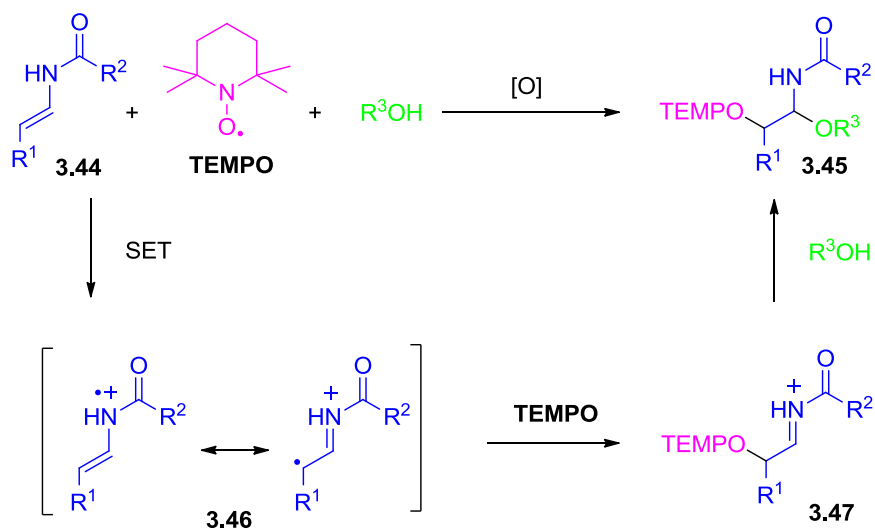


Schéma 132 : Mise en évidence du mécanisme radicalaire

Ce résultat met donc en évidence l'implication d'un mécanisme radicalaire au cours de cette transformation. Le rendement de 41 % en produit ouvert ajouté à l'absence de produit d' α -oxyamination est plutôt en défaveur du mécanisme ionique. Cependant, la possibilité d'une compétition entre les deux mécanismes ne peut en aucun cas être exclue, ces derniers pouvant avoir lieu parallèlement.

En conclusion, une méthode efficace d' α -oxyamination d'« énamide » a été mise au point. En présence de FeCl_3 comme oxydant ainsi que de TEMPO et de nucléophiles de type alcools, différents éthers d'hémiaminal possédant une fonction alcool protégée en β de l'azote ont été obtenus. En présence d'eau, un simple hémiaminal a également pu être synthétisé.



Par ailleurs, le TEMPO joue un double rôle puisque il est à la fois l'agent d'oxyamination et l'oxydant du catalyseur. Nous avons donc envisagé d'exploiter cette caractéristique dans un processus domino plus complexe. En effet, le système FeCl_3 -TEMPO a été rapporté pour l'oxydation d'alcools en

présence de $\text{NaNO}_2\text{-O}_2$.²⁰³ Deux questions se sont alors posées à nous (Schéma 133) : tout d'abord, serait-il possible d'oxyder l'hémiaminal **3.45b** formé dans le cas où l'eau est utilisée comme nucléophile ? Et serait-il possible d'utiliser les mêmes conditions pour réaliser l'oxyamination puis l'oxydation de l'hémiaminal afin de synthétiser le composé **3.84** dans un processus domino directement à partir de l'énecarbamate **3.48** ?

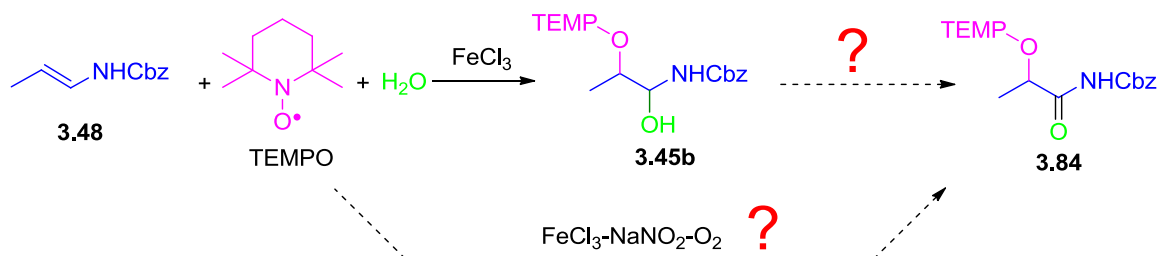


Schéma 133 : Processus de double oxydation à partir d'énamides

Effectivement, en reprenant les premiers essais réalisés en l'absence de desséchant, alors que le système co-oxydant $\text{NaNO}_2\text{-O}_2$ était encore additionné au milieu, nous avons pu observer des traces de produits **3.84** en plus de l'hémiaminal **3.45b**.

Nous nous sommes alors proposé d'étudier plus en détail ce processus complexe de double oxydation *one-pot* afin de déterminer s'il pourrait être mené efficacement et appliqué à diverses « énamides ».

VI. DÉVELOPPEMENT D'UN PROCESSUS DE DOUBLE OXYDATION À PARTIR D'ÉNAMIDES

VI.1. Mise au point

L'étude de ce processus de double oxydation a alors été menée sur l'énecarbamate **3.48** en présence de TEMPO, d'eau et du système oxydant FeCl₃-NaNO₂-O₂ (Tableau 13).

Tableau 13 : Mise au point du processus de double oxydation

Entrée	Fe (III)	H ₂ O	Solvant	T°	C°	Rdt
1	FeCl ₃	3 eq.	Toluène	75 °C	0,7 M	20 %
2	FeCl ₃	1,5 eq.	Toluène	75 °C	0,7 M	37 %
3	FeCl ₃ .6H ₂ O	-	Toluène	75 °C	0,7 M	51 %
4	FeCl ₃ .6H ₂ O	-	MeCN	75 °C	0,7 M	0 %
5	FeCl ₃ .6H ₂ O	-	THF	75 °C	0,7 M	traces
6	FeCl ₃ .6H ₂ O	-	DMF	75 °C	0,7 M	0 %
7	FeCl ₃ .6H ₂ O	-	DCE	75 °C	0,7 M	43 %
8	FeCl ₃ .6H ₂ O	-	Toluène	50 °C	0,7 M	65 %
9	FeCl ₃ .6H ₂ O	-	Toluène	55 °C	0,7 M	72 %
10	FeCl ₃ .6H ₂ O	-	Toluène	60 °C	0,7 M	73 %
11	FeCl ₃ .6H ₂ O	-	Toluène	65 °C	0,7 M	60 %
12	FeCl ₃ .6H ₂ O	-	Toluène	70 °C	0,7 M	54 %
13	FeCl ₃ .6H ₂ O	-	Toluène	80 °C	0,7 M	46 %
14	FeCl ₃ .6H ₂ O	-	Toluène	60 °C	0,4 M	57 %
15	FeCl ₃ .6H ₂ O	-	Toluène	60 °C	1 M	68 %
16 ^a	FeCl ₃ .6H ₂ O	-	Toluène	60 °C	0,4 M	80 %

^a 3 eq. de TEMPO introduit au lieu de 2 équivalents

Lors du premier essai, la réaction a été menée en présence de 3 équivalents d'eau, dans le toluène à 75 °C. Le produit désiré **3.84a** a ainsi pu être isolé avec un rendement de 20 % (Entrée 1). L'hydrolyse de l'iminium intermédiaire **3.85** étant prédominante (Schéma 134), nous avons alors diminué la quantité d'eau introduite. Ainsi, avec seulement 1,5 équivalent d'eau, le rendement est monté à 37 % (Entrée 2). Finalement, en utilisant directement le chlorure de fer (III) hexahydraté à hauteur de

30 mol% soit 1,8 équivalent d'eau, le propanoylecarbamate **3.84a** a pu être obtenu avec un rendement de 51 % (Entrée 3).

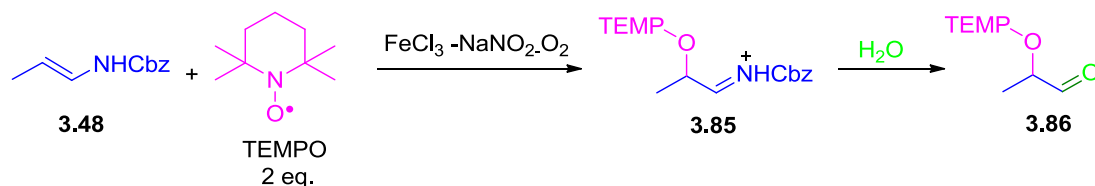


Schéma 134 : Hydrolyse de l'iminium intermédiaire

Les paramètres classiques tels que le solvant, la température et la concentration ont alors été évalués. Alors que dans l'acétonitrile, le THF et le DMF, seules des traces de produit souhaité sont obtenues dans le meilleur des cas (Entrées 4 à 6), le dichloroéthane a quant à lui permis d'isoler le propanoylecarbamate **3.79a** avec un rendement de 43 % (Entrée 7). Toutefois, le toluène reste à nouveau le solvant de choix pour cette transformation. La température s'est ensuite avéré être un paramètre crucial au bon déroulement de la réaction (Entrées 8 à 13). Alors que des rendements de 72-73 % sont obtenus lorsque cette dernière est menée à une température comprise entre 55 °C et 60 °C, l'efficacité de la réaction chute à des températures inférieures ou supérieures. En effet, cette transformation est en compétition avec la réaction d'hydrolyse de l'iminium intermédiaire **3.80** (Schéma 134) or il semblerait qu'à cette zone de température, le processus de double oxydation soit favorisé. Enfin, contrairement au processus de simple oxydation, la concentration s'est révélé être dans ce cas un paramètre influent (Entrées 14-15), une concentration de 0,7 M en ènecarbamate permettant d'obtenir le meilleur résultat.

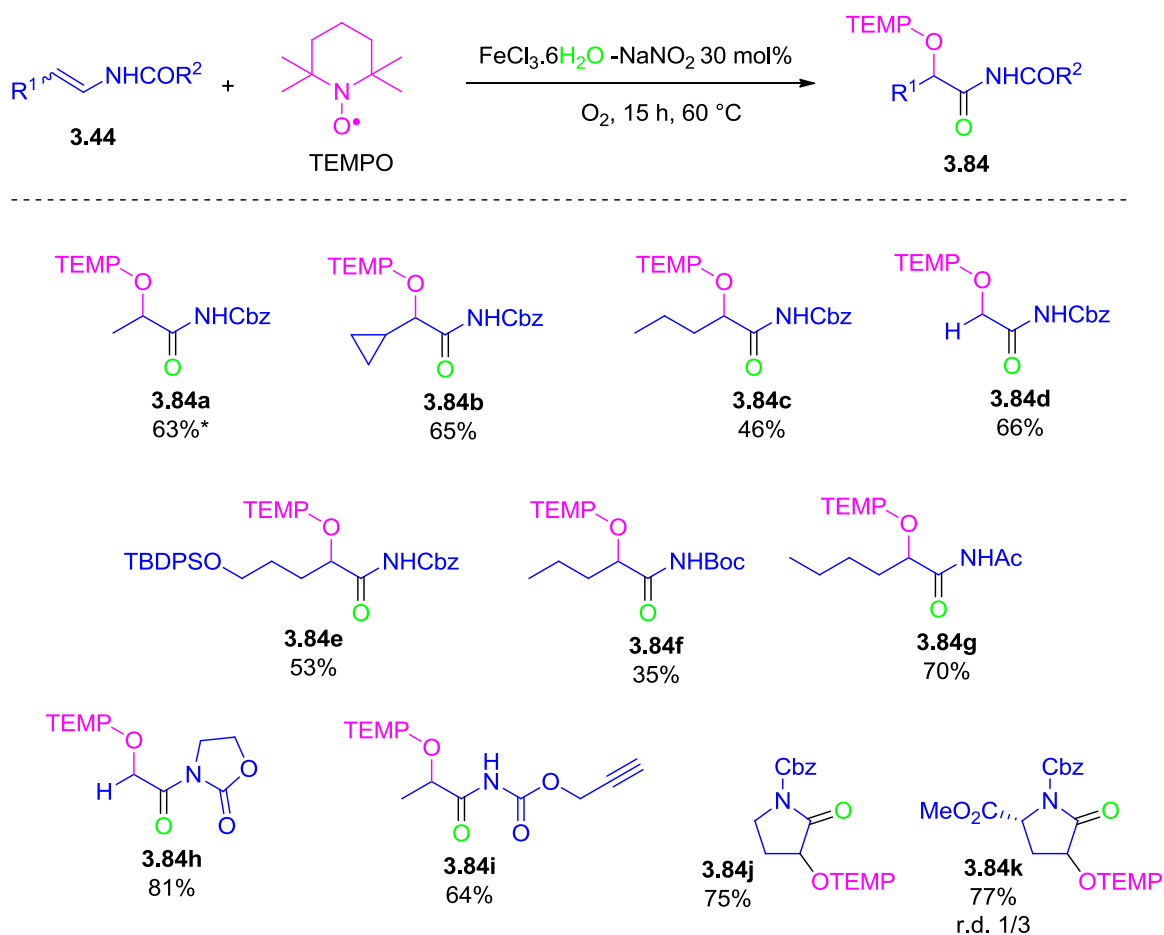
Pour finir, en augmentant la quantité de TEMPO additionnée de 2 à 3 équivalents, un très bon rendement de 80 % a pu être atteint (Entrée 16).

VI.2. Etendue et limites de la méthode

Différents ènecarbamates et énamides ont été mis en réaction dans les conditions optimisées c'est-à-dire en présence de 3 équivalents de TEMPO, 30 mol% d'oxydant et de co-oxydant, sous atmosphère d'oxygène à 60°C (Schéma 135).

Pour commencer, le produit **3.84a** a été synthétisé à partir de l'ènecarbamate de configuration Z. De façon prévisible, la formation de l'hémiaminal intermédiaire étant moins efficace dans le cas des ènecarbamates Z, le composé **3.84a** a été obtenu avec un rendement de 63% inférieur à celui observé dans le cas de l'ènecarbamate E. Des ènecarbamates de configuration E différemment substitués ont également conduits aux composés **3.84**. Ainsi la présence du substituant cyclopropyle, de chaînes linéaires simples ou fonctionnalisées s'est révélée compatible avec cette transformation. Par exemple, le composé **3.84e** qui possède une fonction alcool protégé a pu être isolé avec un rendement de 53 %. L'absence de substituant n'est également pas un frein à cette réaction puisque

le composé **3.84d** a été obtenu efficacement avec un rendement de 66%. Par ailleurs, il s'est avéré que le groupement porté par l'azote avait une grande influence sur l'efficacité de la réaction, le processus de double oxydation pouvant à nouveau être favorisé par rapport à l'hydrolyse. Ainsi, alors que la présence du groupement Boc fait chuter le rendement à 35% (produit **3.84f**), lorsque la réaction a été réalisée à partir d'une énamide acétylée ou encore à partir de l'énecarbamate issu de l'oxazolidinone, les composés **3.84g** et **3.84h** ont pu être obtenus avec de très bons rendements respectivement de 70% et 81%. Le composé **3.84i** possédant une fonction carbamate propargylique a également été synthétisé efficacement. Pour finir, ce processus de double oxydation a été mené sur deux énecarbamates cycliques et à nouveau, les composés **3.84j** et **3.84k** correspondant ont été obtenus avec de bons rendements.



*à partir de l'énecarbamate de configuration Z

Schéma 135 : Généralisation du processus de double oxydation

VII. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'oxydation d'« énamides » catalysée par le fer (III) a permis de développer deux processus dominos (*Schéma 136*).

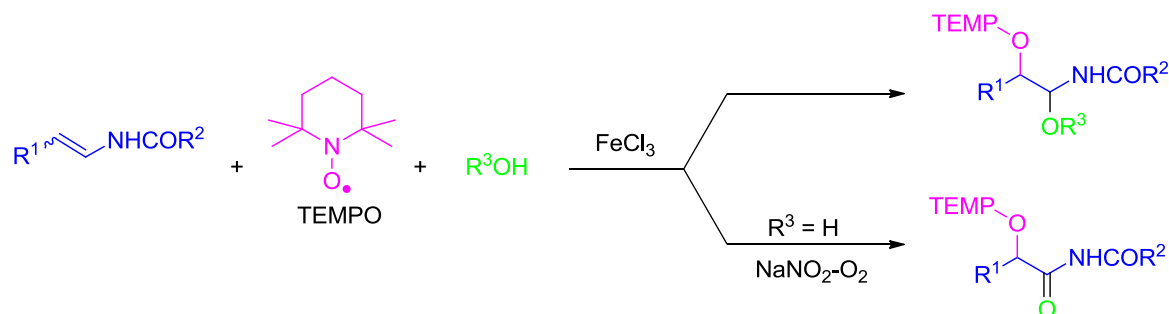


Schéma 136 : Nouvelles MCR dans des conditions oxydantes à partir d'« énamides »

Le premier a permis un nouvel accès aux composés de type éther d' α -hydroxyhémiaminal avec de très bons rendements. Ce motif étant présent dans la structure de nombreux produits naturels, il pourrait alors être très intéressant de développer une version asymétrique de cette réaction.

Pour cela, une meilleure compréhension du mécanisme serait nécessaire. En effet, bien que l'hypothèse d'un mécanisme radicalaire ait été validée, une compétition entre ce dernier et le mécanisme ionique qui mèneraient parallèlement au même produit ne peut cependant pas être exclue.

L'énecarbamate **3.60b** a également été synthétisé. Nous envisageons maintenant le réaliser l' α -oxyamination dans les conditions mise au point afin d'étudier si la fonction alcool terminale peut jouer le rôle de nucléophile et attaquer l'iminium intermédiaire de façon intramoléculaire (*Schéma 137*).

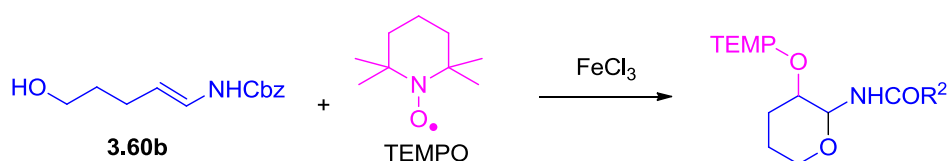


Schéma 137 : α -oxyamination suivie d'une cyclisation intramoléculaire

Par ailleurs, un autre processus domino impliquant un double processus oxydatif pour oxyder *in situ* la fonction hémiaminal a été développé. Malgré la complexité de cette transformation qui implique la formation de deux liaisons C-O puis l'oxydation de l'une d'elles, l'utilisation du fer (III) comme oxydant s'est révélée être à la fois sélective et efficace.

Aujourd'hui, des études sont en cours pour déprotéger la fonction hydroxy introduite grâce à l'addition du TEMPO. Plusieurs méthodes classiques ont été testées sur le composé **3.45a** (Schéma 138a).^{194,212} Alors que dans certains cas, le produit de départ reste intouché, en présence de zinc et d'acide acétique (la méthode la plus employée pour couper ce type de liaison), une dégradation totale a été observée. Nous avons dans un premier temps suspecté la fonction éther d'hémiacétal d'être trop peu stable, celle-ci a donc été réduite pour former le composé **3.87**. Ce dernier ainsi que le produit issu de la double oxydation **3.84a** ont tous deux été engagés dans une réduction au zinc (Schéma 138b-c). Bien qu'aucun d'entre eux n'ait mené au produit déprotégé, nous avons pu déterminer que des réactions parasites avaient lieu au niveau de la fonction Cbz. Nous envisageons donc d'étudier la réduction de cette liaison N-O sur des composés présentant un groupement différent sur l'azote (Schéma 138d).

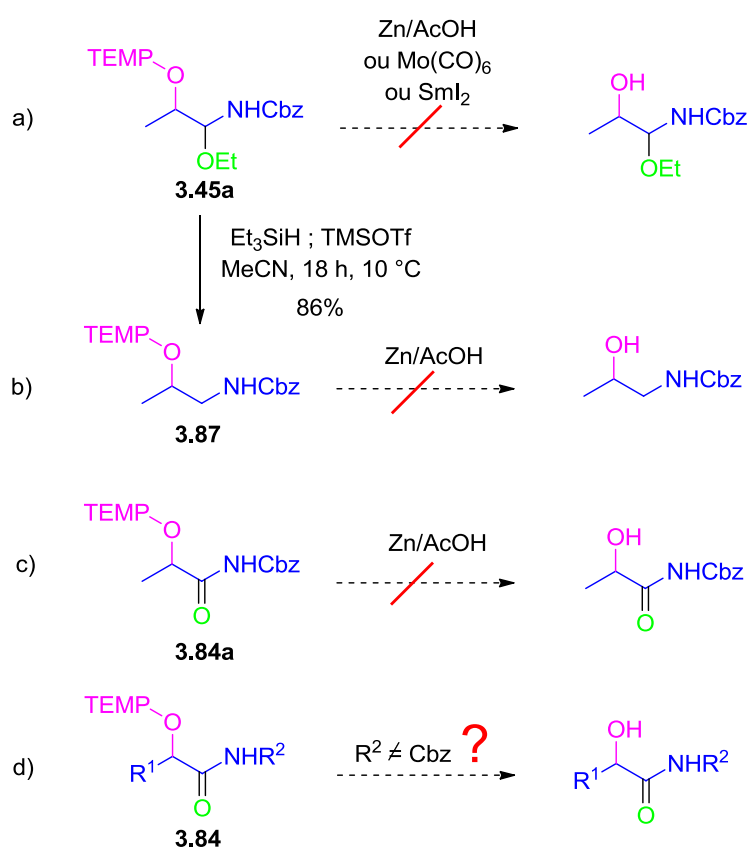


Schéma 138 : Réduction de la liaison N-O

²¹² (a) Boger, D. L.; Garbaccio, R. M.; Jin, Q. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8875. (b) Zupan, M.; Bregar, Z. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3357. (c) Li, F.; Brogan, J. B.; Gage, J. L.; Zhang, D.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4538.

Conclusion générale

L'objectif de cette thèse était de développer de nouvelles méthodes de synthèse efficaces en adéquation avec la société. Dans ce contexte, la conception et la mise en œuvre de procédés propres, sûrs, moins coûteux en matières premières, en énergie et limitant la production de déchets a donc été le point central de ces recherches. Bien que la totalité des principes de la chimie verte n'ait pas pu être respectée, plusieurs d'entre eux ont chaque fois été mis en application.

Ainsi, lors du premier projet, une réaction d'Ugi à partir d'alcools a été mise au point. Dans un premier temps, l'IBX a été utilisé comme oxydant afin de réaliser une réaction tandem séquentielle oxydation d'alcools/Ugi-4CR (Schéma 51). Cette méthode permet d'effectuer en un seul pot deux transformations qui sont classiquement réalisées séparément. De cette façon, des économies en termes de temps, de coût et de déchets peuvent être réalisées. Par ailleurs, cette réaction présente également l'avantage de synthétiser *in situ* des aldéhydes instables.

Cependant, bien que très efficace, l'utilisation d'une quantité stœchiométrique d'IBX n'est pas tout à fait en accord avec le concept de chimie verte en raison des risques d'instabilités suspectés de ce réactif. De ce fait, une deuxième méthode a été proposée pour réaliser cette même transformation mais en formant *in situ* le dérivé d'iode hypervalent. Ainsi, seuls 1 à 2 % de dérivé iodé sont nécessaires afin de réaliser l'oxydation en présence d'Oxone®, un réactif qui présente les avantages d'être stable, non toxique et peu coûteux.

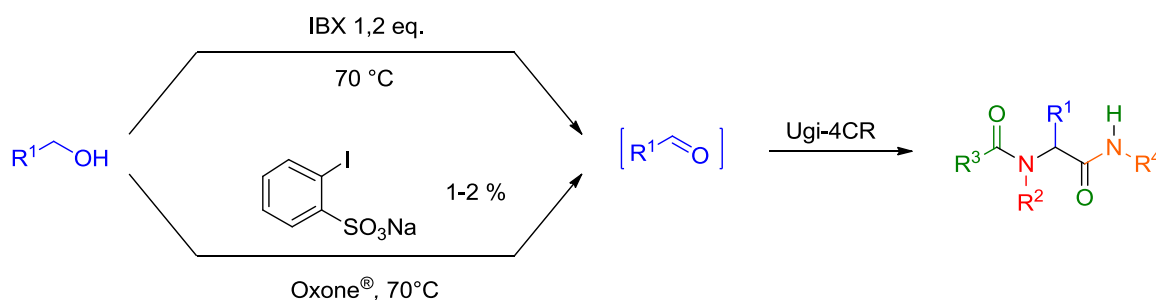


Schéma 139 : Deux processus tandem oxydation d'alcools/Ugi-4CR

Les perspectives de ce projet seraient maintenant d'appliquer ce processus tandem impliquant l'oxydation catalytique d'alcools à d'autres MCR telles que la réaction de Passerini ou encore la synthèse d'oxazoles *via* une Ugi-3CR.

La seconde partie de ce manuscrit a porté sur l'étude de la synthèse énantiosélective d'1,2 et 1,3-diamines. Au cours de ces projets, l'addition nucléophile d'« énammides » catalysée par les dérivés d'acides phosphoriques a amplement été étudiée. Ainsi, une nouvelle réaction de Mannich quatre composants en présence d'un acide phosphorique dérivé du BINOL a permis l'accès à des 1,3-diamines énantipures (Schéma 140).²¹³ Dans ce cas la combinaison entre réaction multicomposant et organocatalyse asymétrique en fait une transformation élégante et attractive pour la découverte de nouveaux produits biologiquement actifs.

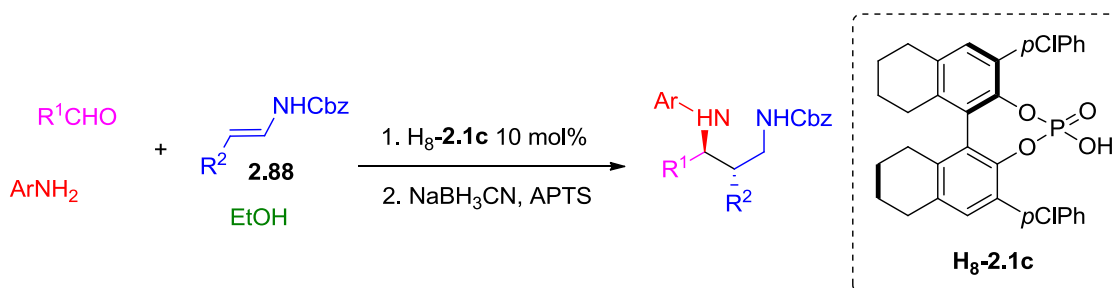


Schéma 140 : Réaction de Mannich à 4 composants catalysée par un acide phosphorique chiral

Suite à cette étude, nous nous sommes penchés sur l'addition nucléophile d'énammides sur un électrophile azoté. Une α -hydrazination asymétrique d'énammides catalysée par un phosphate de calcium dérivé du BINOL a alors été développée (Schéma 141).²¹⁴ Après hydrolyse ou réduction, cette méthode a permis un nouvel accès efficace à des précurseurs d'aminocétones ou d'1,2-diamines énantipures par un procédé alliant catalyse, synthèse asymétrique et utilisation de composés non toxiques.

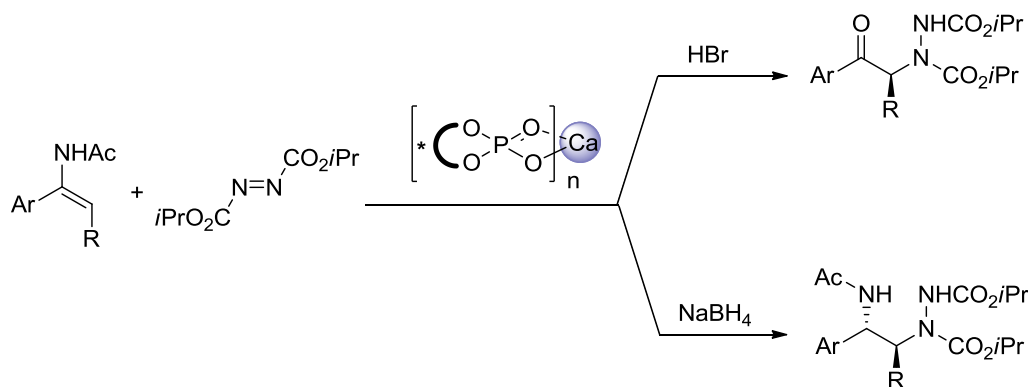


Schéma 141 : Hydrazination asymétrique d'énammides catalysée par un phosphate de Ca

Des études supplémentaires pour une meilleure compréhension de la structure et du mode d'activation de ces nouveaux complexes de calcium dérivés du BINOL seraient maintenant nécessaires afin de développer de nouvelles réactions énantiosélectives. En effet, ces phosphates de métaux alcalino-terreux ne sont pas toxiques et seraient par conséquent une alternative très prometteuse aux méthodes nécessitant l'utilisation de métaux de transition.

²¹³ Dagousset, G.; Drouet, F.; Masson, G.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5546.

²¹⁴ Drouet, F.; Lalli, C.; Liu, H.; Masson, G.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 94.

Enfin, dans la dernière partie de ce manuscrit, deux nouvelles réactions multicomposants ont pu être développées. Suivant les conditions employées, des éthers d' α -hydroxyhémiaminal ou des α -hydroxyamides ont pu être obtenus selon des processus propres et sélectifs. L'obtention des α -hydroxyamides est particulièrement intéressante puisqu'elle implique une cascade de transformations qui s'enchaînent efficacement dans un ordre bien particulier. L'utilisation du fer(III) comme oxydant est par ailleurs très intéressante. En effet, ce métal présente l'avantage d'être utilisable en quantité catalytique mais également d'être peu coûteux et d'éviter les résidus toxiques. En effet, le fer est le métal de transition le plus présent dans notre quotidien et ne présente aucune toxicité significative pour l'homme.

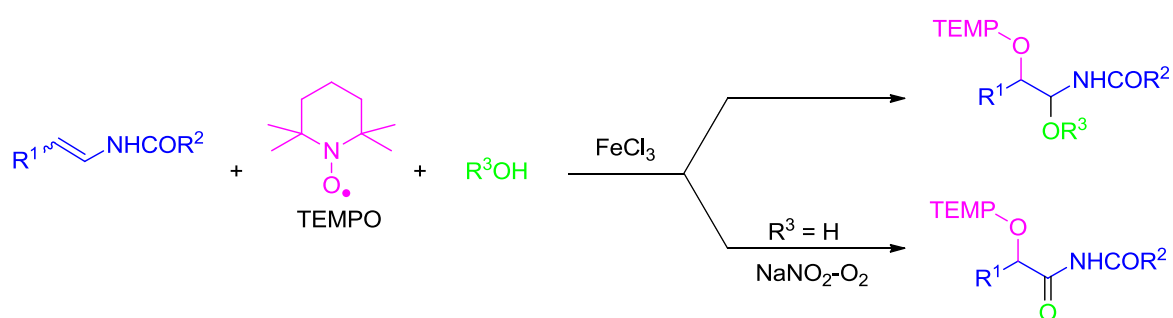


Schéma 142 : Nouvelles MCR dans des conditions oxydantes à partir d'« énamides »

Par ailleurs, ces motifs sont présents dans de nombreux produits biologiquement actifs. Une valeur considérable pourrait alors être ajoutée à ce projet si une version énantiosélective pouvait être développée. Pour cela, une meilleure compréhension du mécanisme est cependant nécessaire. En effet, bien que l'hypothèse d'un mécanisme radicalaire ait été validée, la possibilité d'une compétition entre deux mécanismes n'a pas été exclue, rendant l'approche énantiosélective compliquée.

Cependant, l'implication d'un tel mécanisme radicalaire par transfert monoélectronique sur des « énamides » ouvre de nouvelles possibilités puisque différents radicophiles pourraient alors être employés. Par exemple, l'utilisation d'un allyltriméthylsilane pourrait permettre la fonctionnalisation ces composés azotés *via* la formation one-pot d'une liaison C-C et d'une liaison C-O (Schéma 143).

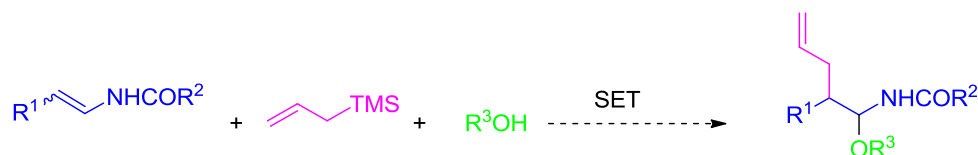


Schéma 143 : Utilisation d'un autre radicophile

L'utilisation de nucléophiles tels que des thiols ou des indoles peut également être envisagée afin d'élargir la diversité moléculaire accessible par cette transformation (Schéma 144).

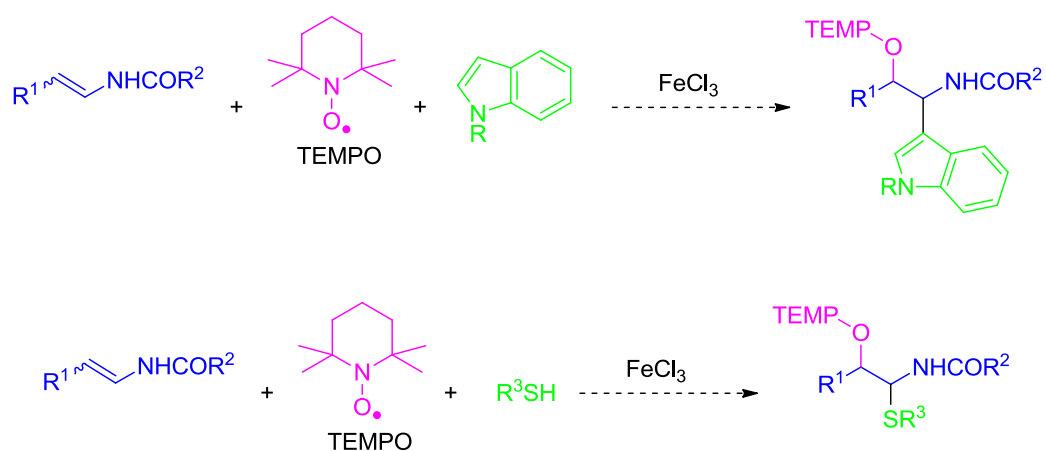


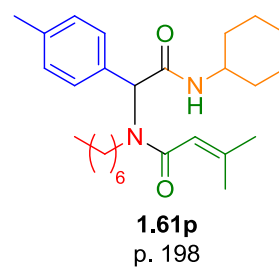
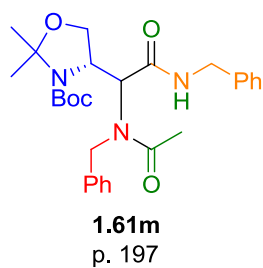
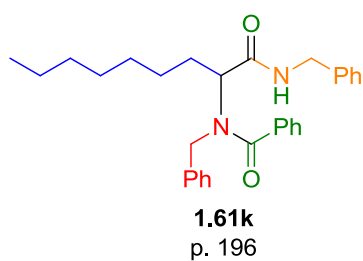
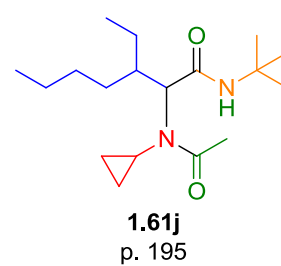
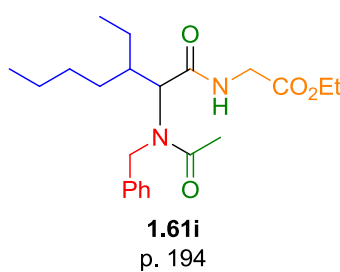
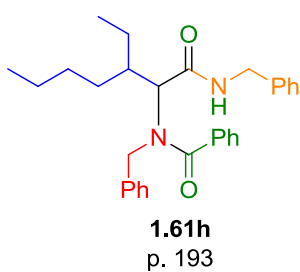
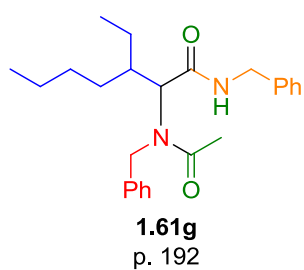
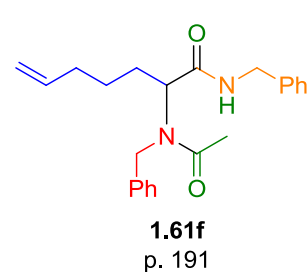
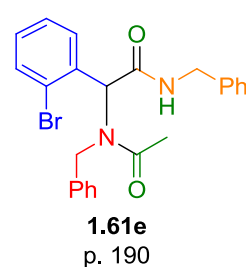
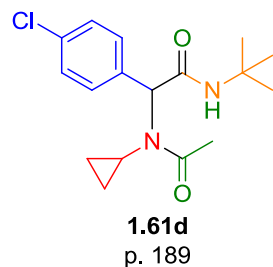
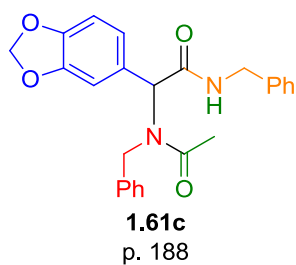
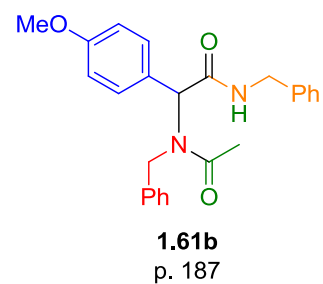
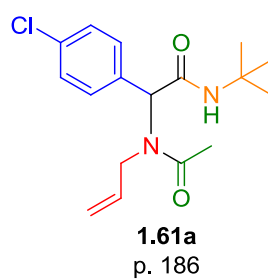
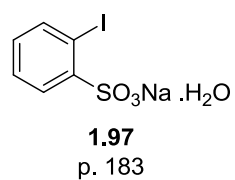
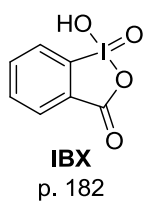
Schéma 144 : Utilisation d'autres nucléophiles

En résumé, bien que ces nouvelles transformations ne soient pas en accord avec la totalité des principes de la chimie verte, nous nous sommes efforcés, à l'échelle du laboratoire, de développer des réactions en tenant compte des préoccupations environnementales actuelles. Des réactifs non toxiques, utilisés en quantités catalytiques dans des procédés économiques en étapes et en atomes ont ainsi été choisis pour proposer de nouvelles méthodes de synthèse. Des efforts restent maintenant à faire sur les méthodes de traitement et de purification de ces réactions.

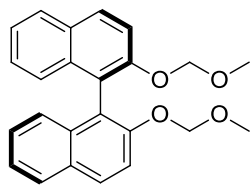
Partie Expérimentale

Composés décrits

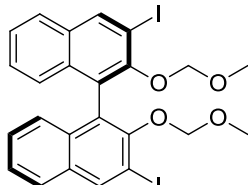
Partie 1



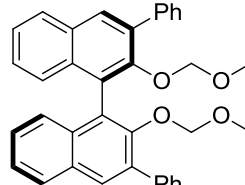
Partie 2



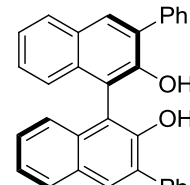
2.9
p. 204



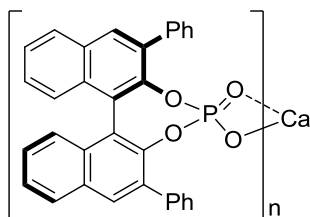
2.10
p. 205



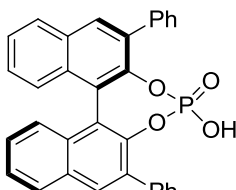
2.13a
p. 206



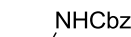
2.14a
p. 207



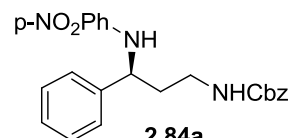
Ca(2.1a)_n
p. 231



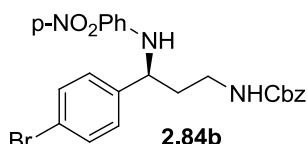
2.1a
p. 208



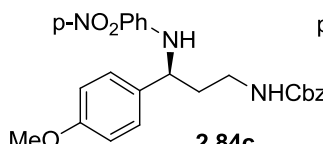
2.75
p. 209



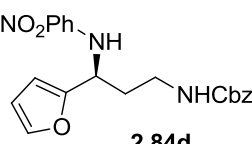
2.84a
p. 210



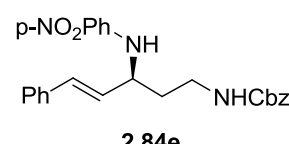
2.84b
p. 211



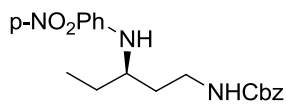
2.84c
p. 212



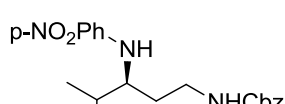
2.84d
p. 213



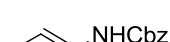
2.84e
p. 214



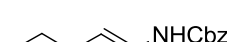
2.84f
p. 215



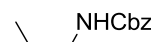
2.84g
p. 216



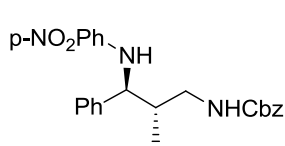
2.88a
p. 217



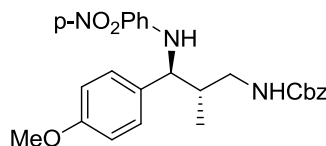
2.88b
p. 218



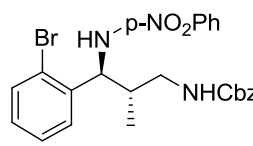
2.93
p. 219



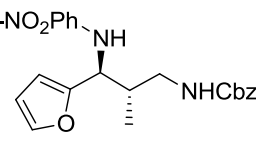
2.94a
p. 220



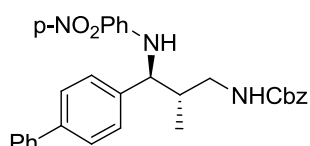
2.94b
p. 221



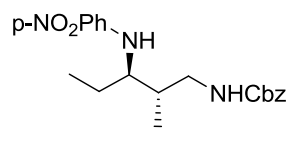
2.94c
p. 222



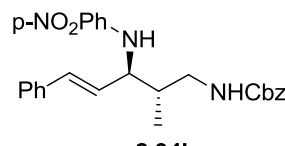
2.94d
p. 223



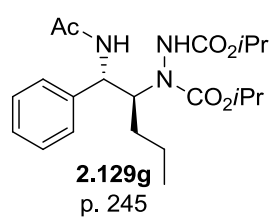
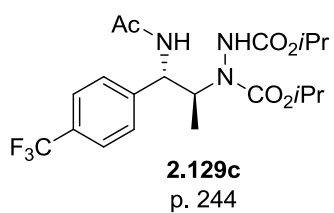
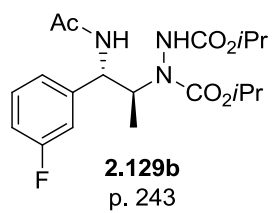
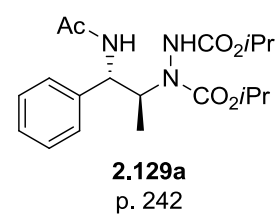
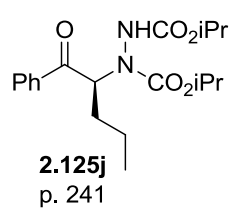
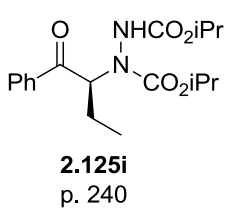
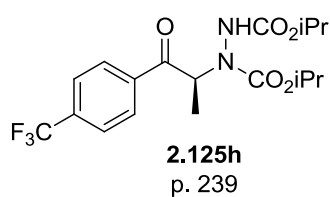
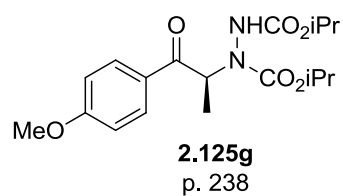
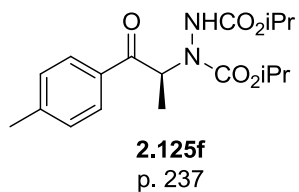
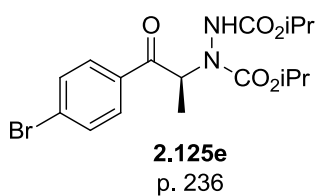
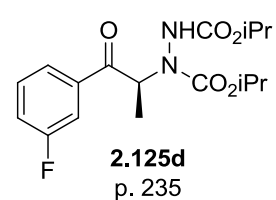
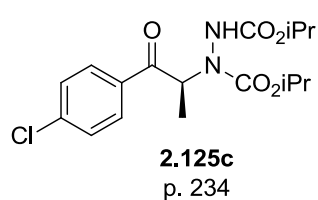
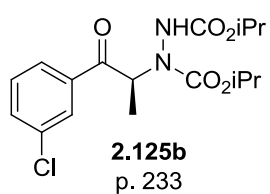
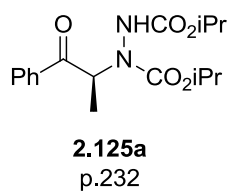
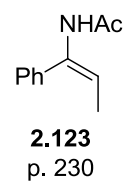
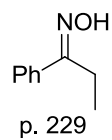
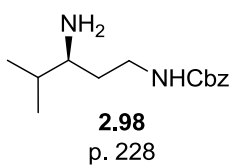
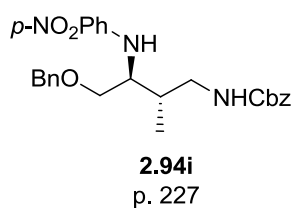
2.94e
p. 224



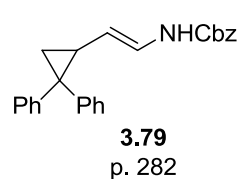
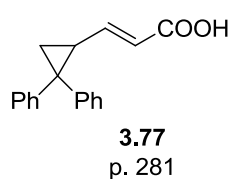
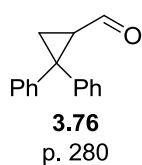
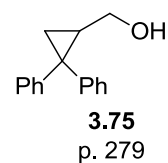
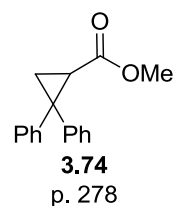
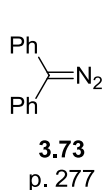
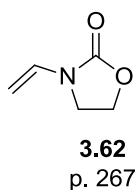
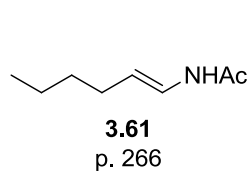
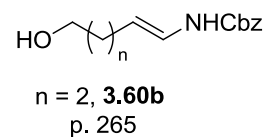
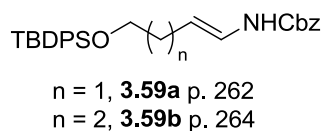
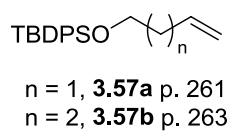
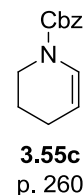
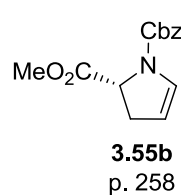
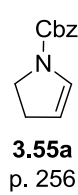
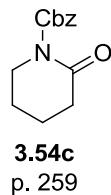
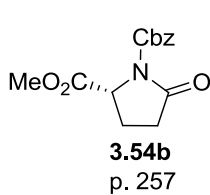
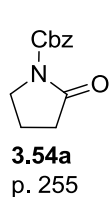
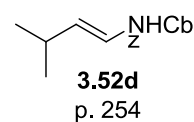
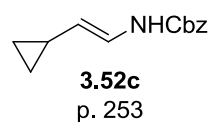
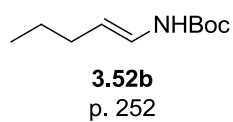
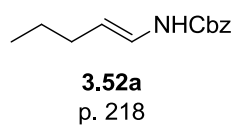
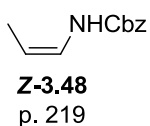
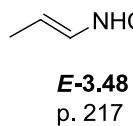
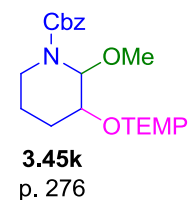
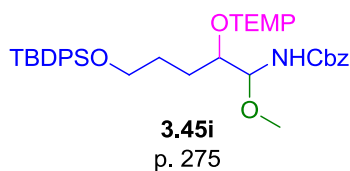
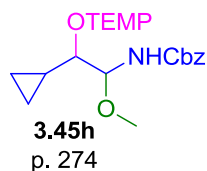
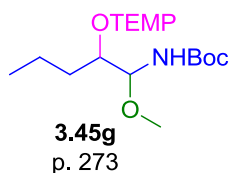
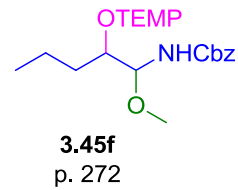
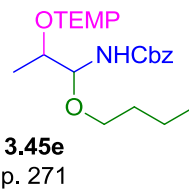
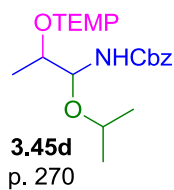
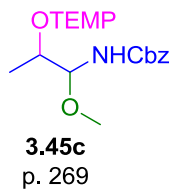
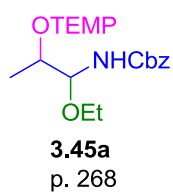
2.94g
p. 225

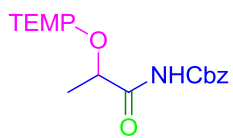


2.94h
p. 226

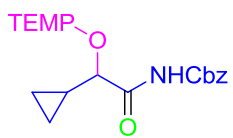


Partie 3

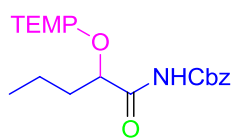




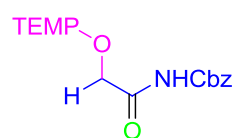
3.84a
p. 283



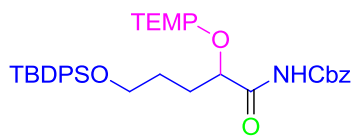
3.84b
p. 284



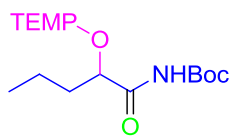
3.84c
p. 285



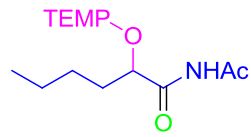
3.84d
p. 286



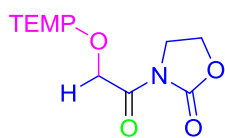
3.84e
p. 287



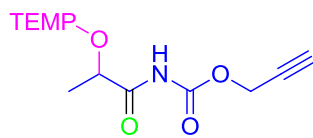
3.84f
p. 288



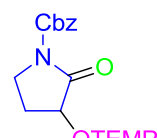
3.84g
p. 289



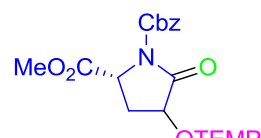
3.84h
p. 290



3.84i
p. 291



3.84j
p. 292



3.84k
p. 293

Généralités

Les réactions nécessitant un milieu anhydre sont réalisées sous atmosphère d'argon dans de la verrerie flambée sous vide et fermée hermétiquement avec des bouchons à jupe rabattable.

Les solvants sont distillés avant leur utilisation sous atmosphère d'argon et sur le desséchant approprié :

- le tétrahydrofurane (THF) et le diéthyléther (Et₂O) sur sodium (+benzophénone)
- le 1,4-dioxane sur sodium
- le méthanol (MeOH) sur magnésium
- le dichlorométhane (DCM), le dichloroéthane (DCE), le toluène, l'acétonitrile (MeCN) et le diméthylformamide (DMF) sur hydrure de calcium.

L'utilisation d'un cryostat Huber TC100E-F permet de réaliser des réactions à basses températures (de 10 à -50°C) sur une longue durée.

Les chromatographies analytiques sur couche mince sont réalisées sur des plaques en aluminium recouvertes de gel de silice 60F254 (Merck KGaA). Elles sont révélées sous rayonnement UV ($\lambda=254$ nm) et par des solutions d'acide phosphomolybdique, de ninhydrine ou de permanganate de potassium.

Les chromatographies préparatives sur couche mince sont réalisées sur des plaques en verre recouvertes de 0.5 mm de gel de silice 60F254 (Merck KGaA).

Les chromatographies sur colonne sont réalisées avec un gel de silice 60A (SDS-Carlo Erba).

Les points de fusion sont mesurés à l'aide d'un appareil Reichert et ne sont pas corrigés.

Les spectres infrarouges sont enregistrés sur un spectromètre Perkin Elmer Spectrum BX FT-IR, doté d'un système par dépôt direct et les fréquences d'absorption σ sont exprimées en cm^{-1} .

Les pouvoirs rotatoires sont mesurés sur un polarimètre JASCO P-1010 en utilisant une cuve de 1 dm de longueur et la raie D du sodium ($\lambda=589$ nm).

Les spectres RMN sont enregistrés sur des spectromètres Brücker AC-300 (fréquences de résonance de 300 MHz pour ¹H et de 75 MHz pour ¹³C) ou AC-500 (fréquences de résonance de 500 MHz pour ¹H et de 125 MHz pour ¹³C). Les déplacements chimiques δ sont rapportés en partie par million (ppm) par rapport au solvant résiduel (¹H : 7,26, ¹³C : 77 ppm pour le CHCl₃ et ¹H : 2,50, ¹³C : 39 ppm pour le DMSO). Les constantes de couplage *J* sont données en Hertz (Hz).

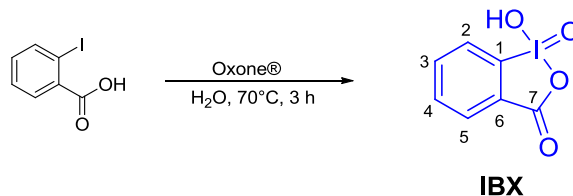
Les analyses de spectrométrie de masse sont réalisées sur un spectromètre AEI-MS-9 pour la spectrométrie par ionisation (ESI) et sur un spectromètre de type MALDI-TOF pour la spectrométrie haute résolution (HRMS). Les pics de masse sont exprimés en unité de masse par charge élémentaire *m/z*.

Les analyses de chromatographie chirale sont réalisées sur des HPLC ou SFC toutes deux équipés de détecteurs à barrette de diodes permettant les mesures à différentes longueurs d'ondes simultanément. Les excès énantiomériques sont déterminés à l'aide de colonnes Daicel Chiralcel OD, OJ-H, et Chiralpak AD-H, AS-H, IA et IB.

Les oxydations d'énamides ont été réalisées en utilisant du TEMPO préalablement sublimé et du NaNO_2 recristallisé.

Partie Expérimentale – Partie 1

Réaction d'Ugi à partir d'alcools

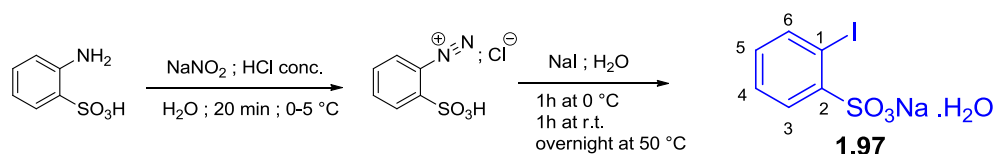
***o*-Iodoxybenzoic acid (IBX)¹⁰⁹**

Yield: 80 %

2-Iodobenzoic acid (25 g, 0.100 mol) was added all at once to a solution of Oxone (90.5 g, 0.145 mol, 1.3 equiv.) in deionized water (325 mL, 0.45 M) in a 3 neck 1 L flask mount with a condenser and a thermometer. The reaction mixture was warmed to 70-73 °C over 1 h (temperature of the oil bath around 90 °C) and mechanically stirred at this temperature for 3 h. The aspect of the mixture varies consistently during the reaction. The initial thick slurry coating the walls of the flask eventually becomes a finely dispersed, easy to stir suspension of a small amount of solid that sediment easily upon stopping the stirring. The suspension was then cooled to 5 °C and left at this temperature for 1.5 h with slow stirring. The mixture was filtered through a medium porosity sintered-glass funnel, and the solid was repeatedly rinsed with water (6 x 50 mL) and acetone (2 x 50 mL). The white crystalline solid was dried under high vacuum.

Physicochemical data**Aspect:** white solid**Molecular formula:** C₇H₅IO₄**M** = 280.02 g.mol⁻¹***Spectroscopic data*****IR (neat, cm⁻¹):** 3289, 1644, 1552, 1454, 1374, 1044.**NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 8.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H₁), 8.01 (dd, *J* = 0.9, 7.6 Hz, 1H, H₄), 7.98 (ddd, *J* = 0.9, 7.3, 7.9 Hz, 1H, H₂), 7.84 (dd, *J* = 7.3, 7.6 Hz, 1H, H₃)**NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 167.5 (C₇), 146.6 (C₃), 133.4 (C₂), 133.0 (C₅), 131.4 (C₄), 130.1 (C₆), 125.0 (C₁)

Sodium 2-iodobenzenesulfonate hydrate^{99,118}



Yield: 55 %

To a stirred suspension of 2-aminobenzenesulfonic acid (5.0 g, 28.9 mmol) and crushed-ice (20 g) in concentrated HCl (10 mL) was added NaNO₂ (2.09 g, 30.3 mmol) in water (10 mL) slowly at 0 °C, and stirred for 30 min at below 5 °C. (Immediate precipitation of the diazonium salt was observed). A solution of NaI (4.76 g, 31.76 mmol) in water (10 mL) was then added slowly with stirring at 0 °C. After addition was complete, stirring was continued at 0 °C for 1 h, at room temperature for 1 h and at 50 °C for 12 h to remove all N₂. The mixture was then refrigerated, and the insoluble component was separated and washed with MeCN. After the solid was treated with boiling EtOH (some Et₂O and MeOH then added), the mixture was allowed to cool to separate the insoluble solid. The solid was washed with cold EtOH and Et₂O to isolate the monohydrate **1.97**.

Physicochemical data

Aspect: white/yellowish solid

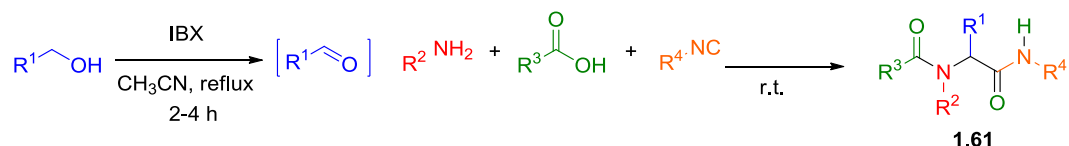
Molecular formula: C₆H₆INaO₃S.H₂O

M = 324.04 g.mol⁻¹

Spectroscopic data

NMR ¹H (300 MHz, D₂O) δ (ppm): 8.15 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H₆), 8.04 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H₃), 7.55 (dd, *J* = 0.9, 7.9, 7.7 Hz, 1H, H₄), 7.25 (dd, *J* = 7.9, 7.7 Hz, 1H, H₅)

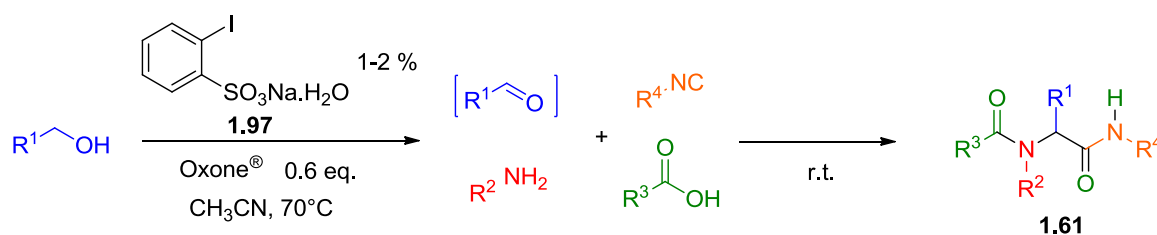
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 144.6 (C₂), 142.0 (C₆), 132.4 (C₅), 128.4 (C₃), 128.2 (C₄), 90.0 (C₁)

General procedures for the synthesis of α -acetamidoamides 1.61 from alcohols**Procedure 1.A** (benzylic alcohols oxidation with IBX):

To a solution of alcohol (0.50 mmol, 1.0 eq.) in dry acetonitrile (0.5 mL) was added IBX (1.2 eq.). The suspension was heated at reflux until completion of the oxidation (TLC monitoring: 2-4 h) and cooled down to room temperature. The amine (1.2 eq.) and dry methanol (0.5 mL) were added and the stirring was maintained for 1 h to form the imine. The carboxylic acid (1.5 eq.) and the isocyanide (1.5 eq.) were then added. The mixture was stirred for 40 h at room temperature and an aqueous solution of HCl (1M) was then added. After 10 min of stirring, the product was extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel to afford pure Ugi-product.

Procedure 1.B (aliphatic alcohols oxidation with IBX):

To a solution of alcohol (0.50 mmol, 1.0 eq.) in dry acetonitrile (1 mL) was added IBX (1.2 eq.). The suspension was heated at reflux until completion of the oxidation (TLC monitoring: 2-4 h) and cooled down to room temperature. The amine (1.2 eq.) was added and the stirring was maintained for 2 h to form the imine. The carboxylic acid (1.5 eq.) and the isocyanide (1.5 eq.) were then added. The mixture was stirred for 64 h at room temperature and an aqueous solution of HCl (1M) was then added. After 10 min of stirring, the product was extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel to afford pure Ugi-product.



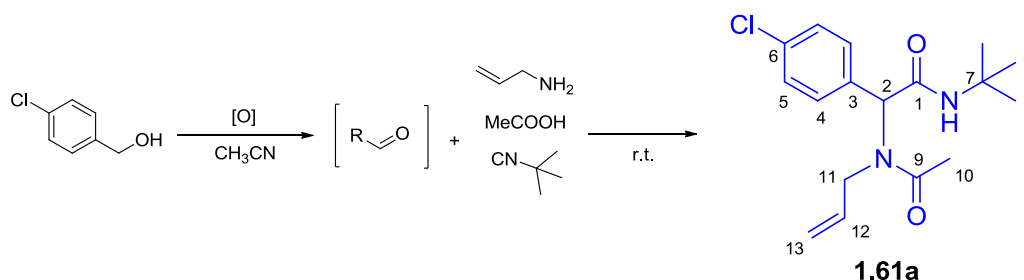
Procedure 1.C (catalytic oxidation of benzylic alcohols):

To a suspension of *powdered* Oxone® (0.6 eq.), **1.97** (as monohydrate, 1 mol%) and anhydrous Na₂SO₄ (500 mg, heat-dried by heat-gun under *vacuum* before use) in acetonitrile (1.6 mL) was added the alcohol (1 mmol, 1 eq.). The mixture was vigorously stirred at 70 °C under nitrogen. The reaction was monitored by TLC (2-4 h). After the oxidation was completed, the amine (2.5 eq.) was added and the stirring was maintained for 2 h to form the imine. The carboxylic acid (1.5 eq.), the isocyanide (1.5 eq.) and dry methanol (0.4 mL) were then added. The mixture was stirred for 64 h at room temperature and an aqueous solution of HCl (1M) was then added. After 10 min of stirring, the product was extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel to afford pure Ugi-product.

Procedure 1.D (catalytic oxidation of aliphatic alcohols):

To a vigorously stirring mixture of *powdered* Oxone® (0.6 equiv), **1.97** (as monohydrate, 2 mol %) and anhydrous Na₂SO₄ (500 mg, heat-dried by heat-gun under *vacuum* before use) in acetonitrile (2 mL) was added the alcohol (1 mmol, 1 eq.) dropwise over 1 h at 70 °C, under nitrogen. The reaction was monitored by TLC (4-6 h). After the oxidation was completed, the amine (2.5 eq.) was added and the stirring was maintained for 2 h to form the imine. The carboxylic acid (1.5 eq.) and the isocyanide (1.5 eq.) were then added. The mixture was stirred for 64 h at room temperature and an aqueous solution of HCl (1M) was then added. After 10 min of stirring, the product was extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel to afford pure Ugi-product.

2-(*N*-allylacetamido)-*N*-(*tert*-butyl)-2-(4-chlorophenyl)acetamide



Procedure 1.A, Yield: 78 %

Physicochemical data

Aspect: white solid

Mp: 140-142°C

Molecular formula: C₁₇H₂₃ClN₂O₂

M = 322.83 g.mol⁻¹

R_f (Heptane/EtOAc: 1/1): 0.29

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3300, 3074, 2968, 1680, 1623, 1547, 1490, 1455, 1408, 1363, 1224, 1016, 734.

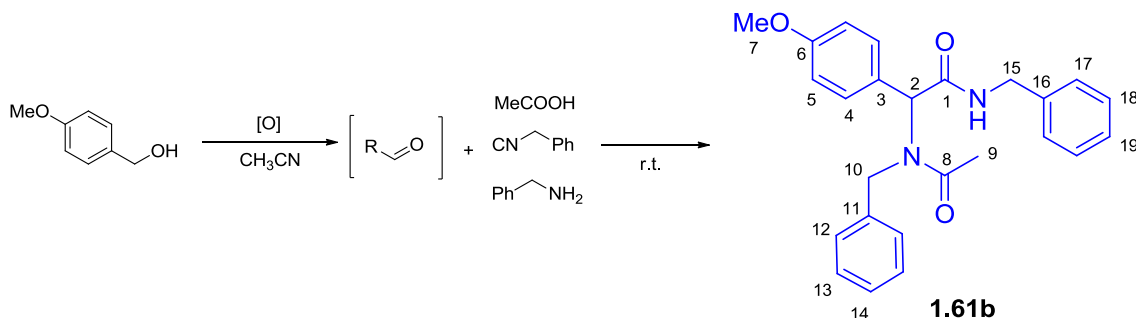
NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.40-7.10 (m, 4H, H₄₊₅), 6.11 (br s, NH), 6.05 (s, 1H, H₂), 5.47-5.22 (m, 1H, H₁₂), 5.03-4.75 (m, 2H, H₁₃), 4.06-3.79 (m, 2H, H₁₁), 2.06 (s, 3H, H₁₀), 1.27 (s, 9H, H₈).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.1 (C₁), 168.7 (C₉), 134.5 (C₃), 134.1 (C₁₂+C₆), 130.7 (2 C₅), 128.7 (2 C₄), 116.3 (C₁₃), 60.1 (C₂), 51.5 (C₇), 49.1 (C₁₁), 28.5 (3 C₈), 22.0 (C₁₀).

MS (ESI) m/z : 323.1 [M+H]⁺, 345.1 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI) m/z calculated for C₁₇H₂₄ClN₂O₂ [M +H]⁺ 323.1526, found 323.1541.

N-benzyl-2-(N-benzylacetamido)-2-(4-methoxyphenyl)acetamide



Procedure 1.A, Yield: 97 %

Procedure 1.C, Yield: 38 %

Physicochemical data

Aspect: white solid

Mp: 65-67°C

Molecular formula: C₂₅H₂₆N₂O₃

M = 425.18 g.mol⁻¹

R_f (Heptane/EtOAc: 1/1): 0.17

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3306, 3059, 2930, 1644, 1628, 1511, 1452, 1407, 1248, 1178, 1030, 696.

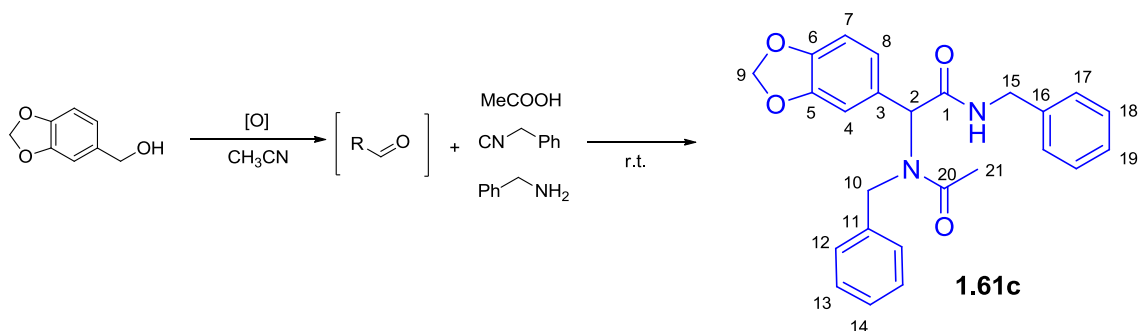
NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.31-7.23 (m, 7H_{Ar}), 7.20-7.13 (m, 3H_{Ar}), 7.02 (d, J_{H4-H5} = 8 Hz, 2H, H₄), 6.75 (d, J_{H4-H5} = 8 Hz, 2H, H₅), 4.98 (bt, J_{NH-H15} = 5 Hz, NH), 5.86 (s, 1H, H₂), 4.71 (d, J_{H10-H10'} = 18 Hz, 1H, H₁₀), 4.55 (d, J_{H10-H10'} = 18 Hz, 1H, H_{10'}), 4.50 (dd, J_{H15-H15'} = 15 Hz, J_{NH-H15} = 5 Hz, 1H, H₁₅), 4.43 (dd, J_{H15-H15'} = 15 Hz, J_{NH-H15'} = 5 Hz, 1H, H_{15'}), 3.74 (s, 3H, H₇), 2.09 (s, 3H, H₉).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.5 (C₈), 170.0 (C₁), 159.7 (C₆), 138.0 (C₁₁), 137.6 (C₁₆), 131.2 (2 CH_{Ar}), 128.6 (2 CH_{Ar}), 128.4 (2 CH_{Ar}), 127.6 (2 CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 126.8 (C₃), 126.1 (2 C₄), 114.1 (2 C₅), 62.3 (C₂), 55.3 (C₇), 50.6 (C₁₀), 43.6 (C₁₅), 22.5 (C₉).

MS (ESI) m/z : 425.2 [M +Na]⁺

HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₅H₂₆N₂O₃Na [M +Na]⁺ 425.1841, found 425.1835.

2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-N-benzyl-2-(N-benzylacetamido)acetamide



Physicochemical data

Aspect: white solid

Mp: 144-146 °C

Molecular formula: C₂₅H₂₄N₂O₄

M = 439.16 g.mol⁻¹

R_f (Heptane/EtOAc: 1/1): 0.21

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3284, 3062, 3027, 2920, 1630, 1547, 1488, 1247, 1037, 751, 726, 697.

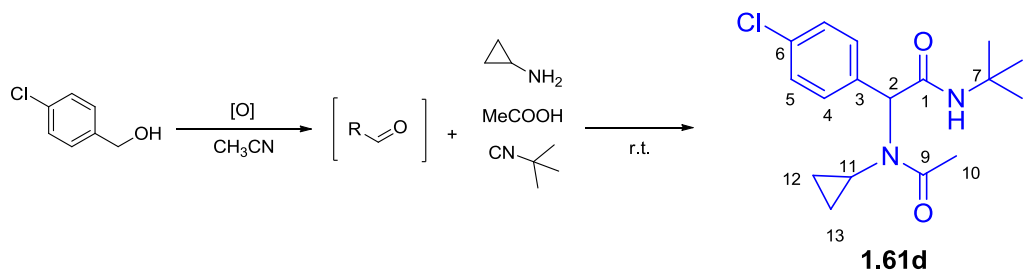
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.33-7.12 (m, 8H, H_{Ar}), 7.06-7.02 (m, 2H, H₁₂), 6.87 (s, 1H, H₄), 6.81 (d, J_{H7-H8} = 8 Hz, 1H, H₈), 6.65 (d, J_{H7-H8} = 8 Hz, 1H, H₇), 6.21 (bs, NH), 5.87 (s, 2H, H₉), 5.84 (s, 1H, H₂), 4.72 (d, J_{H10-H10'} = 18 Hz, 1H, H₁₀), 4.56 (d, J_{H10-H10'} = 18 Hz, 1H, H_{10'}), 4.52-4.37 (m, 2H, H₁₅), 2.07 (s, 3H, H₂₁).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.5 (C₂₀), 169.7 (C₁), 147.9 (C_{5 or 6}), 147.8 (C_{5 or 6}), 138.0 (C₁₆), 137.6 (C₁₁), 128.6 (2 C_{13 or 18}), 128.5 (C₃), 128.4 (2 C_{13 or 18}), 127.7 (2 C₁₇), 127.4 (C₁₉), 126.9 (C₁₄), 126.1 (2 C₁₂), 123.7 (C₈), 110.1 (C₄), 108.3 (C₇), 101.2 (C₉), 62.4 (C₂), 50.6 (C₁₀), 43.7 (C₁₅), 22.4 (C₂₁).

MS (ESI) m/z: 417.2 [M +H]⁺, 439.2 [M +Na]⁺

HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₅H₂₄N₂O₄Na [M +Na]⁺ 439.1634, found 439.1623.

***N*-(tert-butyl)-2-(4-chlorophenyl)-2-(*N*-cyclopropylacetamido)acetamide**



Procedure 1.A, Yield: 69 %

Procedure 1.C, Yield: 65 %

Physicochemical data

Aspect: white solid

Mp: 90-92°C

Molecular formula: C₁₇H₂₃ClN₂O₂

M = 322.83 g.mol⁻¹

R_f (Heptane/EtOAc: 1/1): 0.20

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3315, 3076, 2968, 1634, 1541, 1492, 1453, 1391, 1363, 1224, 1091, 729.

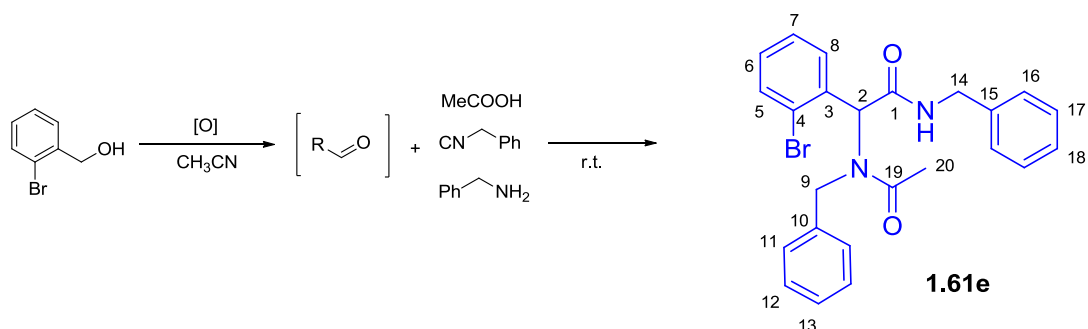
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.45-7.15 (m, 4H, H₄₊₅), 5.86 (br s, NH), 5.53 (s, 1H, H₂), 2.58-2.44 (m, 1H, H₁₁), 1.29 (s, 9H, H₈), 1.06-0.92 (m, 1H, H₁₂ or ₁₃), 0.88-0.76 (m, 1H, H₁₂ or ₁₃), 0.76-0.56 (m, 2H, H₁₂₊₁₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.4 (C₁), 168.9 (C₉), 134.7 (C₃), 133.8 (C₆), 130.6 (2 C₅), 128.6 (2 C₄), 65.6 (C₂), 51.4 (C₇), 31.4 (C₁₁), 28.5 (3 C₈), 23.1 (C₁₀), 10.6 (C₁₂), 9.2 (C₁₃).

MS (ESI) m/z : 323.1 [M+H]⁺, 345.1 [M+Na]⁺.

HRMS (ESI) m/z calculated for C₁₇H₂₄ClN₂O₂ [M +H]⁺ 323.1526, found 323.1539.

N-benzyl-2-(N-benzylacetamido)-2-(2-bromophenyl)acetamide



Procedure 1.A, Yield: 95 %

Procedure 1.C, Yield: 76 %

Physicochemical data

Aspect: white solid

Mp: 167-169°C

Molecular formula: C₂₄H₂₃BrN₂O₂

M = 451.36 g.mol⁻¹

R_f (Heptane/EtOAc: 1/1): 0.35

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3300, 3278, 3059, 2934, 1652, 1636, 1551, 1495, 1451, 1408, 1027, 750.

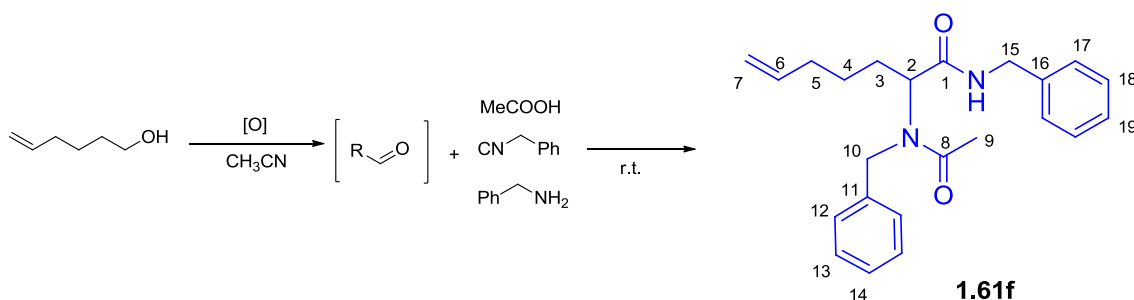
NMR ¹H (500 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 7.66 (d, *J*_{H₅-H₆} = 7.6 Hz, 1H, H₅), 7.14-7.06 (m, 5H, H_{Ar}), 7.03-6.97 (m, 5H, H_{Ar}), 6.93-6.88 (m, 1H, H_{Ar}), 6.77-6.70 (m, 2H, H₂₊₈), 6.48 (t, *J*_{H₅-H₆} = *J*_{H₆-H₇} = 7.6 Hz, 1H, H₆), 6.26 (br t, *J*_{NH-H₁₄} = 6 Hz, NH), 4.59 (d, *J*_{H₉-H_{9'}} = 18 Hz, 1H, H₉), 4.54 (d, *J*_{H₉-H_{9'}} = 18 Hz, 1H, H_{9'}), 4.32 (d, *J*_{H₁₄-H_{14'}} = 15 Hz, 1H, H₁₄), 4.19 (d, *J*_{H₁₄-H_{14'}} = 15 Hz, 1H, H_{14'}), 1.80 (s, 3H, H₂₁).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.4 (C₁₉), 169.4 (C₁), 137.8 (C₁₅), 136.9 (C₁₀), 134.3 (C₃), 133.2 (C₆), 131.2 (C₅), 130.2 (CH_{Ar}), 128.6 (2 CH_{Ar}), 128.3 (2 CH_{Ar}), 127.7 (2 CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 126.5 (C₄), 126.2 (2 CH_{Ar}), 62.2 (C₂), 50.8 (C₉), 43.7 (C₁₄), 22.4 (C₂₁).

MS (ESI) *m/z*: 473.1 [M + Na]⁺

HRMS (ESI) *m/z* calculated C₂₄H₂₃BrN₂O₂Na [M+Na]⁺ 473.0841, found 473.0829.

N-benzyl-2-(N-benzylacetamido)hept-6-enamide



Procedure 1.B, Yield: 76 %

Procedure 1.D, Yield: 22 %

Physicochemical data

Aspect: white solid

Mp: 84-86°C

Molecular formula: C₂₃H₂₈N₂O₂

M = 364.22 g.mol⁻¹

R_f (Heptane/EtOAc: 7/3): 0.15

Spectroscopic data

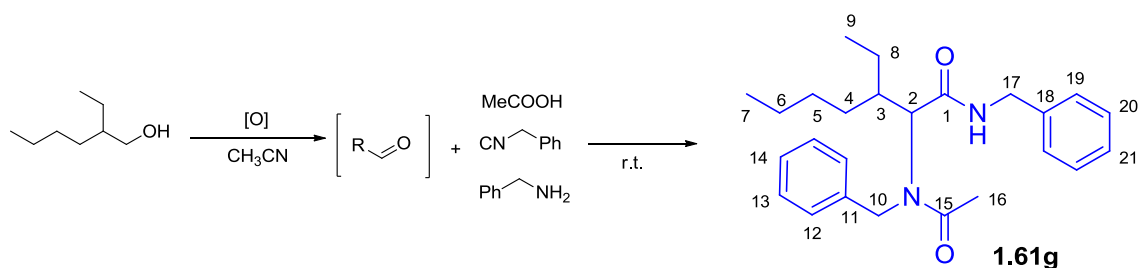
IR (neat, cm⁻¹): 3307, 3060, 3026, 2924, 1674, 1625, 1543, 1496, 1452, 1413, 1247, 990

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.31-7.19 (m, 8H, H_{Ar}), 7.15-7.12 (m, 2H, H_{Ar}), 6.96 (t, J_{NH-H15} = 6 Hz, NH), 5.73-5.60 (m, 1H, H₆), 4.98-5.60 (m, 3H, H₇₊₂), 4.63 (d, J_{H10-H10'} = 18 Hz, 1H, H₁₀), 4.55 (d, J_{H10-H10'} = 18 Hz, 1H, H_{10'}), 4.40 (dd, J_{H15-15'} = 15 Hz, J_{NH-H15} = 6 Hz, 1H, H₁₅), 4.28 (dd, J_{H15-15'} = 15 Hz, J_{NH-H15'} = 6 Hz, 1H, H_{15'}), 2.00 (s, 3H, H₉), 1.95-1.88 (m, 3H, H_{5+3'}), 1.60-1.48 (m, 1H, H₃), 1.39-1.23 (m, 2H, H₄).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.0 (C₈), 170.5 (C₁), 138.2 (C₁₁), 138.0 (C₆), 137.5 (C₁₆), 128.8 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 127.6 (2CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 126.0 (2CH_{Ar}), 114.9 (C₇), 57.7 (C₂), 49.2 (C₁₀), 43.3 (C₁₅), 33.3 (C₅), 27.9 (C₃), 25.7 (C₄), 22.3 (C₉).

MS (ESI) m/z : 365.2 [M + H]⁺, 387.2 [M + Na]⁺

HRMS (ESI) calculated for C₂₃H₂₈N₂O₂Na [M + Na]⁺ 387.2048, found 387.2040

***N*-benzyl-2-(*N*-benzylacetamido)-3-ethylheptanamide**

Procedure 1.B, Yield: 93 %, dr: 1/1

Physicochemical data

Aspect: colorless oil

Molecular formula: C₂₅H₃₄N₂O₂

M = 394.26 g.mol⁻¹

R_f (Heptane/EtOAc: 7/3): 0.28

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3285, 2963, 2930, 2857, 1674, 1629, 1549, 1535, 1454, 727, 696.

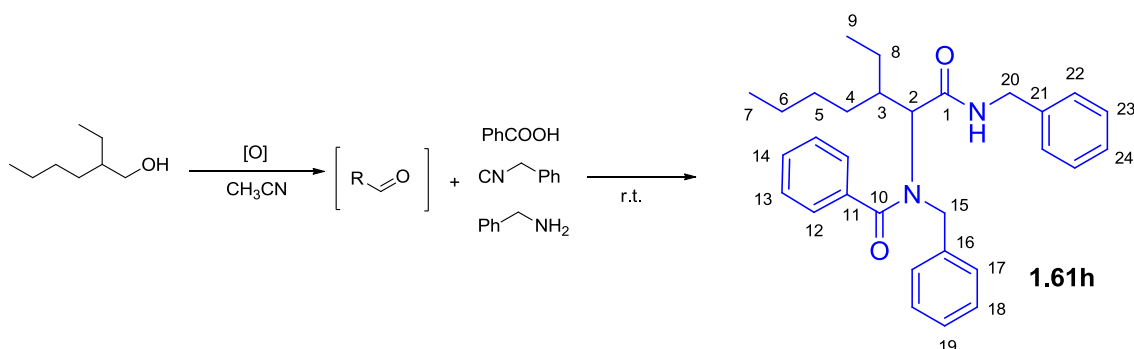
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of diastereoisomers: 7.36-7.22 (m, 8H, CH_{Ar}), 7.13-7.09 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.03-6.98 (m, NH), 4.83-4.73 (m, 2H, H₂₊₁₀), 4.58-4.52 (m, 1H, H_{10'}), 4.52-4.42 (m, 1H, H₁₇), 4.27-4.19 (m, 1H, H_{17'}), 2.31-2.20 (m, 1H, H₃ dia.1/dia.2), 1.99 (s, 1.5H, H₁₆ dia.1), 1.98 (s, 1.5H, H₁₆ dia.2), 1.48-1.06 (m, 8H, H₄₊₅₊₆₊₈ dia.1/dia.2), 0.91-0.85 (m, 4.5 H, H₇ + H₉ dia.1), 0.77 (t, J_{H8-9} = 7.5 Hz, 1.5 H, H₉ dia.2)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of diastereoisomers: 173.2/173.2 (C₁₅, dia.1/dia.2), 170.0/169.9 (C₁, dia.1/dia.2), 138.2/138.1 (C₁₈, dia.1/dia.2), 137.5/137.4 (C₁₁, dia.1/dia.2), 128.6 (4 CH_{Ar}), 127.8/127.7 (2 CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 127.1/127.1 (CH_{Ar}, dia.1/dia.2), 126.2/126.1 (CH_{Ar}, dia.1/dia.2), 61.4/61.2 (C₂, dia.1/dia.2), 49.8/49.7 (C₁₀, dia.1/dia.2), 43.3/43.2 (C₁₇, dia.1/dia.2), 36.6/36.4 (C₃, dia.1/dia.2), 28.3/28.2 (C₅, dia.1/dia.2), 27.5/27.4 (C₄, dia.1/dia.2), 23.1/23.0 (C₆, dia.1/dia.2), 22.7/22.6 (C₁₆, dia.1/dia.2), 21.8/20.7 (C₈, dia.1/dia.2), 14.0/14.0 (C₇, dia.1/dia.2), 10.1/9.3 (C₉, dia.1/dia.2).

MS (ESI) m/z : 395.3 [M + H]⁺, 417.2 [M + Na]⁺

HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₅H₃₄N₂O₂Na [M + Na]⁺ 417.2518, found 417.2534.

***N*-benzyl-*N*-(1-(benzylamino)-3-ethyl-1-oxoheptan-2-yl)benzamide**



Procedure 1.B, Yield: 89 %, dr: 1/1

Physicochemical data

Aspect: white solid

Molecular formula: C₃₀H₃₆N₂O₂

M = 456.28 g.mol⁻¹

R_f (Heptane/EtOAc: 7/3): 0.46

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3305, 2962, 2929, 2865, 1674, 1615, 1538, 1495, 1454, 695.

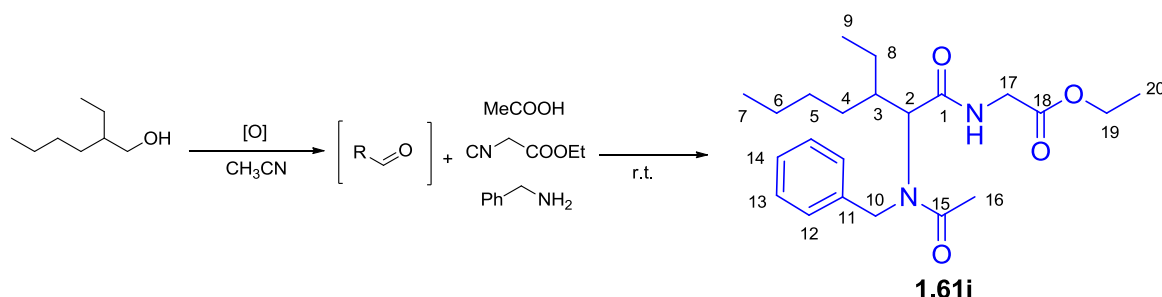
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of diastereoisomers and rotamers: 7.61 (br s, NH), 7.44-7.20 (m, 10H, H_{Ar}), 7.20-7.06 (m, 3H, H_{Ar}), 7.06-6.79 (m, 2H, H_{Ar}), 4.84-4.68 (m, 1H, H₁₅), 4.68-4.36 (m, 3H, H₂₊₁₅₊₂₀), 4.36-4.24 (m, 1H, H_{20'}), 2.72-2.38 (m, 1H, H₃), 1.60-1.40 (m, 6H, H_{Aliph.}), 1.01-0.80 (m, 6H, H₇₊₉). .

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of diastereoisomers: 174.1 (C₁), 170.3 (C₁₀), 138.4 (C₂₁), 137.1 (C₁₆, dia.1), 137.0 (C₁₁, dia. 1), 136.8 (C₁₁₊₁₆, dia. 2), 129.7 (2 CH_{Ar}), 128.6 (2 CH_{Ar}), 128.4 (2 CH_{Ar}), 128.2/128.1 (2 CH_{Ar}, dia.1/dia.2), 127.8/127.7 (2 CH_{Ar}, dia.1/dia.2), 127.6 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 127.2/127.1 (CH_{Ar}, dia.1/dia.2), 126.7/126.6 (2 CH_{Ar}, dia.1/dia.2), 63.8/63.4 (C₂, dia.1/dia.2), 52.4/52.2 (C₁₅, dia.1/dia.2), 43.2 (C₂₀), 36.6/36.3 (C₃, dia.1/dia.2), 28.4 (C₄₊₅, dia.1), 27.7 (C₄, dia.2), 27.2 (C₅, dia.2), 23.4/23.0 (C₆, dia.1/dia.2), 21.9/20.8 (C₈, dia.1/dia.2), 14.1/14.0 (C₇, dia.1/dia.2), 10.3/9.0 (C₉, dia.1/dia.2).

MS (ESI) m/z : 457.3 [M +H]⁺, 479.3 [M +Na]⁺

HRMS (ESI) m/z calculated for C₃₀H₃₆N₂O₂Na [M +Na]⁺ 479.2674, found 479.2686.

Ethyl 2-(2-(*N*-benzylacetamido)-3-ethylheptanamido)acetate



Procedure 1.B, Yield: 89 %, dr: 1/1

Physicochemical data

Aspect: colorless oil

Molecular formula: C₂₂H₃₄N₂O₄

M = 390.52 g.mol⁻¹

R_f (Heptane/EtOAc: 7/3): 0.19

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3306, 2958, 2933, 2869, 1749, 1678, 1628, 1538, 1451, 1408, 1374, 1190, 1027, 728.

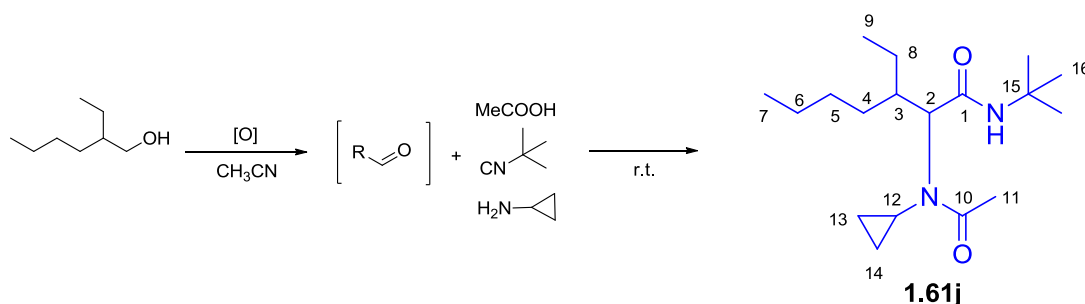
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of diastereoisomers: 7.32-7.20 (m, 3H, H₁₃₊₁₄), 7.20-7.05 (m, 3H, H₁₂ + NH), 4.79 (d, *J*_{H₂-H₃} = 11 Hz, 1H, H₂), 4.69 (d, *J*_{H₁₀-H_{10'}} = 17 Hz, 1H, H₁₀), 4.55/4.54 (d/d, *J*_{H₁₀-H_{10'}} = 17 Hz, 1H, H_{10'}, dia.1/dia.2), 4.19/4.18 (q/q, *J*_{H₁₉-H₂₀} = 7 Hz, 2H, H₁₉, dia.1/dia.2), 3.94 (dd, *J*_{H₁₇-H_{17'}} = 18 Hz, *J*_{H₁₇-NH} = 6 Hz, 1H, H₁₇), 3.79 (dd, *J*_{H₁₇-H_{17'}} = 18 Hz, *J*_{H₁₇-NH} = 6 Hz, 1H, H_{17'}), 2.30-2.14 (m, 1H, H₃), 2.07/2.05 (s/s, 3H, H₁₆, dia.1/dia.2), 1.52-0.96 (m, 11H, H₄₊₅₊₆₊₈₊₂₀), 0.92-0.80 (m, 4.5H, H₇ dia.1/dia.2 + H₉ dia.1), 0.74 (t, *J* = 7 Hz, 1.5 H, H₉ dia.2)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of diastereoisomers: 173.3/173.2 (C₁₅, dia.1/dia.2), 170.5/170.4 (C₁, dia.1/dia.2), 169.5/169.4 (C₁₈, dia.1/dia.2), 137.2 (C₁₁), 128.6 (2*CH₁₃), 127.2 (CH₁₄), 126.2/126.1 (2*CH₁₂, dia.1/dia.2), 61.3 (C₁₉), 61.1 (C₂), 49.9/49.8 (C₁₀, dia.1/dia.2), 41.0 (C₁₇), 36.4/36.2 (C₃, dia.1/dia.2), 28.2/28.1 (C₅, dia.1/dia.2), 27.5/27.4 (C₄, dia.1/dia.2), 23.1/22.9 (C₆, dia.1/dia.2), 22.6 (C₁₆), 21.7/21.6 (C₈, dia.1/dia.2), 14.1 (C₂₀), 14.0 (C₇), 10.0/9.3 (C₉, dia.1/dia.2).

MS (ESI) *m/z* : 391.3 [M +H]⁺, 413.2 [M +Na]⁺

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₂H₃₄N₂O₄Na [M +Na]⁺ 413.2416, found 413.2426.

***N*-(tert-butyl)-2-(*N*-cyclopropylacetamido)-3-ethylheptanamide**



Procedure 1.B, Yield: 91 % d.r.: 1/1

Procedure 1.D, Yield: 72 % d.r.: 1/1

Physicochemical data

Aspect: colorless oils

Molecular formula: C₁₈H₃₄N₂O₂

M = 310.47 g.mol⁻¹

R_f (Heptane/EtOAc: 7/3): dia 1.: 0.50, dia 2.: 0.47

Spectroscopic data

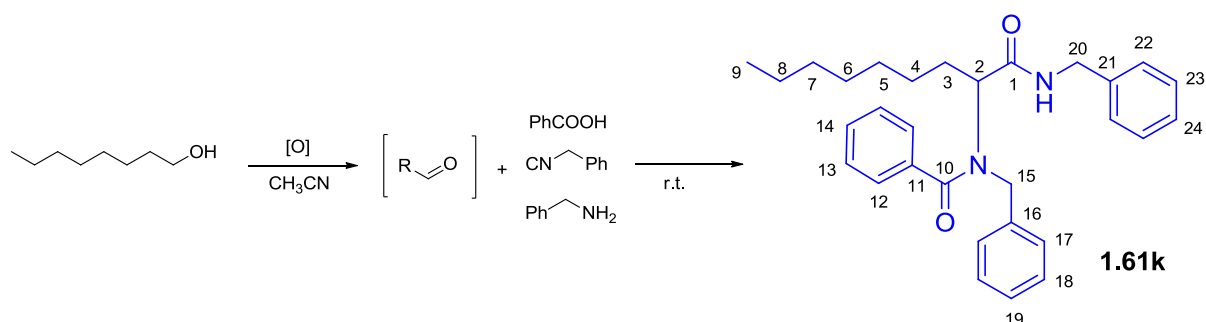
IR (neat, cm⁻¹): 3325, 3272, 2960, 2930, 2872, 1671, 1635, 1535, 1454, 1390, 1363, 1300, 1226.

NMR ¹H δ (ppm) Diastereoisomer 1 (300 MHz, CDCl₃): 7.13 (br s, NH), 3.99 (d, *J*_{H₂-H₃} = 12 Hz, 1H, H₂), 2.66-2.54 (m, 1H, H₁₂), 2.47-2.33 (m, 1H, H₃), 2.22 (s, 3H, H₁₁), 1.53-1.38 (m, 1H_{Aliph.}), 1.36-1.24 (m, 3H_{Aliph.}), 1.22 (s, 9H, H₁₆), 1.21-1.10 (m, 5H_{Aliph.}), 0.88-0.82 (m, 6H, H₇₊₉), 0.82-0.66 (m, 3H, H_{13or14+13'+14'}); **Diastereoisomer 2 (300 MHz, CDCl₃):** 7.17 (br s, NH), 3.95 (d, *J*_{H₂-H₃} = 12 Hz, 1H, H₂), 2.67-2.55 (m, 1H, H₁₂), 2.49-2.34 (m, 1H, H₃), 2.21 (s, 3H, H₁₁), 1.46-1.23 (m, 6H_{Aliph.}), 1.22 (s, 9H, H₁₆), 1.20-1.08 (m, 3H_{Aliph.}), 0.92-0.66 (m, 9H, H_{7+9+13or14+13'+14'}).

NMR ¹³C δ (ppm) Diastereoisomer 1 (75 MHz, CDCl₃): 175..2 (C₁₀), 170.9 (C₁), 67.5 (C₂), 50.5 (C₁₅), 36.1 (C₃), 32.2 (C₁₂), 28.5 (3C₁₆), 28.2 (C₅), 27.3 (C₄), 23.4 (C₁₁), 23.2 (C₆), 21.8 (C₈), 14.0 (C₇), 10.2 (C₉), 9.2 (C_{13 or 14}), 9.1 (C_{13 or 14}); **Diastereoisomer 2 (75 MHz, CDCl₃):** 175..2 (C₁₀), 170.8 (C₁), 67.7 (C₂), 50.4 (C₁₅), 35.8 (C₃), 32.3 (C₁₂), 28.4 (3C₁₆), 28.3 (C₅), 28.2 (C₄), 23.5 (C₁₁), 23.0 (C₆), 21.4 (C₈), 14.0 (C₇), 9.4 (C_{13 or 14}), 9.1 (C₉), 8.9 (C_{13 or 14}).

HRMS (ESI) *m/z* calculated C₁₈H₃₅N₂O₂ [M+H]⁺ 311.2699, found 311.2686.

***N*-benzyl-*N*-(1-(benzylamino)-1-oxononan-2-yl)benzamide**



Procedure 1.B, Yield: 50 %

Procedure 1.D, Yield: 26 %

Physicochemical data

Aspect: colorless oil

Molecular formula: C₃₀H₃₆N₂O₂

M = 456.28 g.mol⁻¹

R_f (Heptane/EtOAc: 7/3): 0.37

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3316, 3061, 3029, 2925, 2854, 1673, 1617, 1525, 1495, 1453, 1413, 729, 696.

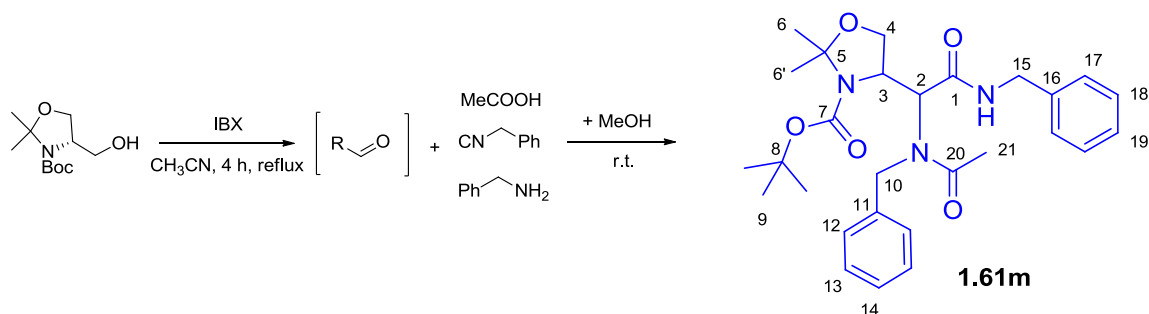
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of rotamers: 7.60-7.20 (m, 13H, H_{Ar}), 7.20-6.82 (m, 2H, H_{Ar}), 5.02-4.72 (m, 1H, H₂), 4.72-4.46 (m, 2H, H₁₅), 4.46-4.20 (m, 2H, H₂₀), 2.20-1.80 (m, 2H, H₃), 1.56-1.05 (m, 10H, H_{Aliph}), 0.92 (t, *J*_{H8-H9} = 7 Hz, 3H, H₉).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.9 (C₁), 170.6 (C₁₀), 139.2 (C₂₁), 136.2 (C₁₁₊₁₆), 129.9 (2 CH_{Ar}), 128.7 (2 CH_{Ar}), 128.6 (2 CH_{Ar}), 128.5 (2 CH_{Ar}), 127.7 (2 CH_{Ar}), 127.4 (2 CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 126.7 (2 CH_{Ar}), 60.2 (C₂), 51.8 (C₁₅), 43.4 (C₂₀), 31.8 (C₇), 29.3 (C_{6 or 5}), 29.1 (C_{6 or 5}), 28.8 (C₃), 26.5 (C₄), 22.6 (C₈), 14.1 (C₉).

MS (ESI) *m/z*: 457.3 [M + H]⁺, 479.3 [M + Na]⁺

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₃₀H₃₇N₂O₂Na [M+H]⁺ 457.2855, found 457.2859.

(4S)-tert-butyl 4-(1-(N-benzylacetamido)-2-(benzylamino)-2-oxoethyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate



Procedure 1.A (reaction time: 64 h), Yield: 82 %, d.r. 2/1

Procedure 1.B (reaction time: 87 h), Yield: 80 %, d.r. 3/1

Physicochemical data

Aspect: dia. 1: white solid / dia.2: white solid

Mp: 73-75 °C (dia. 1) / 128-130 °C (dia. 2)

Molecular formula: C₂₈H₃₇N₃O₅

M = 495.27 g.mol⁻¹

Spectroscopic data

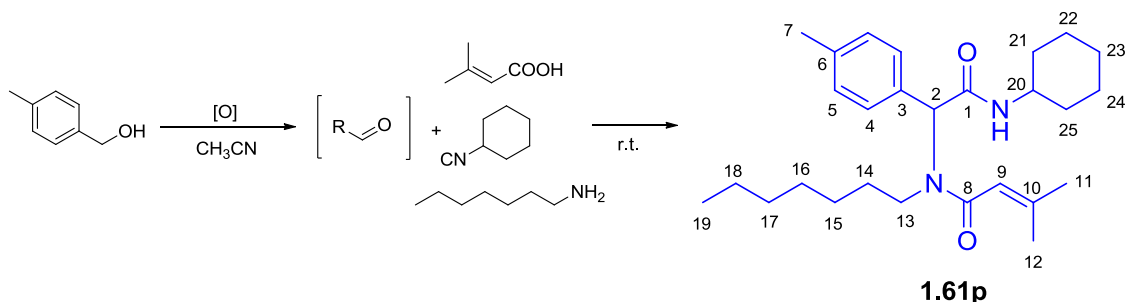
IR (neat, cm⁻¹): 3254, 3062, 2979, 1687, 1628, 1550, 1422, 1386, 1374, 1363, 1170, 1100, 726, 696.

NMR ¹H δ (ppm) Diastereoisomer 1 (300 MHz, CDCl₃): 7.35-7.21 (m, 7H_{Ar}), 7.21-7.10 (m, 4H, H_{Ar}+NH), 5.45 (d, J_{H2-H3} = 9 Hz, 1H, H₂), 4.98 (d, J_{H10-H10'} = 18 Hz, 1H, H₁₀), 4.80-4.64 (m, 2H, H_{3+10'}), 4.25 (dd, J_{H18-H18'} = 15 Hz, J_{H18-NH} = 6 Hz, 1H, H₁₈), 4.01 (dd, J_{H4-H4'} = 10 Hz, J_{H3-H4} = 5 Hz, 1H, H₄), 3.81-3.65 (m, 2H, H_{18'+4'}), 1.96 (s, 3H, H₂₁), 1.67 (s, 3H, H₆), 1.52 (s, 3H, H₆), 1.48 (s, 9H, H₉), **Diastereoisomer 2 (300 MHz, CDCl₃),** mixture of rotamers: 7.38-7.08 (m, 10H_{Ar}), 6.60-6.28 (m, NH), 4.92-4.81 (m, 1H, H₁₀), 4.81-4.48 (m, 2H, H_{10'+13}), 4.48-3.90 (m, 4H, H_{2+4+15+15'}), 3.90-3.70 (m, 1H, H₄), 2.29-2.10 (m, 3H, H₂₁), 1.58 (s, 3H, H₆), 1.56-1.40 (m, 12H, H₆₊₉).

NMR ¹³C δ (ppm) Diastereoisomer 1 (75 MHz, CDCl₃): 172.5 (C₂₀), 168.3 (C₁), 152.9 (C₇), 137.8 (C₁₁), 137.3 (C₁₆), 128.5 (2CH_{Ar}), 128.4 (2CH_{Ar}), 127.8 (2CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 126.7 (CH_{Ar}), 125.8 (2CH_{Ar}), 94.5 (C₅), 79.9 (C₈), 65.7 (C₄), 57.7 (C₂), 55.4 (C₃), 50.0 (C₁₀), 43.2 (C₁₅), 28.3 (3C₉), 26.8 (C₆), 24.4 (C₆), 22.0 (C₂₁), **Diastereoisomer 2 (75 MHz, CDCl₃),** mixture of rotamers: 172.5/171.9 (C₂₀, rot.1/rot.2), 168.9 (C₁), 152.8 (C₇), 138.0 (C₁₁), 136.7 (C₁₆), 129.2 (2CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.9 (2CH_{Ar}), 127.5/127.3 (2CH_{Ar}, rot.1/rot.2), 93.8 (C₅), 80.7 (C₈), 65.8/65.2 (C₄, rot.1/rot.2), 60.9 (C₂), 58.1/57.6 (C₃, rot.1/rot.2), 54.3 (C₁₀), 43.7 (C₁₅), 28.4 (3C₉), 27.4 (C₆), 24.2 (C₆), 22.7 (C₂₁).

HRMS (ESI) m/z calculated C₂₈H₃₇N₃O₅Na [M+Na]⁺ 518.2631, found 518.2634.

***N*-(2-(cyclohexylamino)-2-oxo-1-(*p*-tolyl)ethyl)-*N*-heptyl-3-methylbut-2-enamide**



Procedure 1.C, Yield: 70 %

Physicochemical data

Aspect: white solid

Mp: 119-121°C

Molecular formula: C₂₇H₄₂N₂O₂

M = 426.63 g.mol⁻¹

R_f (Heptane/EtOAc: 1/1): 0.56

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3294, 2929, 2854, 1651, 1608, 1543, 1514, 1376.

NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.31-7.21 (m, 2H, H₅), 7.17-7.10 (m, 2H, H₄), 6.13 (br d, *J*_{NH-H20} = 6 Hz, NH), 5.87 (s, 1H, H₉), 5.79 (s, 1H, H₂), 3.94-3.64 (m, 1H, H₂₀), 3.28 (br t, *J*_{H13-H14} = 6 Hz, 2H, H₁₃), 2.33 (s, 3H, H₇), 1.97 (s, 3H, H₁₂), 1.93-1.86 (m, 2H_{Aliph.}), 1.84 (s, 3H, H₁₁), 1.71-1.51 (m, 3H_{Aliph.}), 1.44-0.97 (m, 15H_{Aliph.}), 0.83 (t, *J*_{H18-H19} = 6 Hz, 3H, H₁₉).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.4 (C₁), 169.0 (C₈), 148.1 (C₁₀), 137.8 (C₆), 132.8 (C₃), 129.3 (2 C₅), 129.1 (2 C₄), 118.0 (C₉), 62.2 (C₂), 48.4 (C₂₀), 47.6 (C₁₃), 32.8 (C₂₁ or 25), 32.7 (C₂₁ or 25), 31.6 (C₁₇), 29.5 (C₁₄), 26.7 (C₁₅), 26.6 (C₁₁), 24.8 (C₂₂ or 24), 24.7 (C₂₂ or 24), 22.5 (C₁₈), 21.1 (C₇), 20.4 (C₁₂), 14.0 (C₁₉).

MS (ESI) *m/z* : 427.3 [M+H]⁺, 449.3 [M +Na]⁺

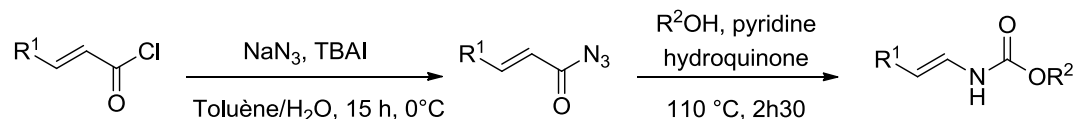
HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₇H₄₃N₂O₂ [M+H]⁺ 427.3325, found 427.3321.

Partie Expérimentale – Partie 2

Synthèse énantiosélective d'1,2 et 1,3 diamines

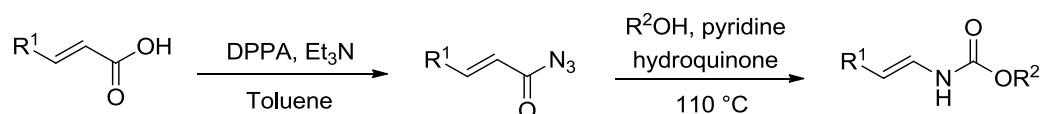
General Procedures

- **General procedures for the synthesis of enecarbamates**



Procedure 2.A:¹⁵⁴

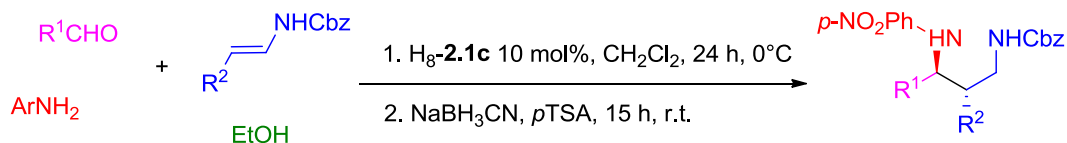
A solution of acyl chloride (1.0 eq.) and TBAI (5 mol%) in toluene (1M) was added dropwise to a solution of NaN₃ (1.2 eq.) in H₂O (same volume as toluene) at 0 °C. After stirring the reaction for 15 h at 0 °C, the organic layer was separated and the organic layer was dried over Na₂SO₄ before use in the following step. The toluene solution of acyl azide was then added dropwise to a stirred mixture of hydroquinone (5 mol%), pyridine (6 mol%), and corresponding alcohol (5 eq.) at 110 °C. The mixture was then stirred for 2h30 at 110 °C and the toluene was removed by rotary evaporation. The product was purified by column chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc) to afford the desired enecarbamate.



Procedure 2.B:¹⁵⁴

To a solution of the corresponding carboxylic acid (1.0 eq.) in toluene (0.15M), was added Et₃N (4.0 eq.) and diphenylphosphoryl azide (DPPA, 4.0 eq.). The mixture was stirred at room temperature overnight. Then the reaction was diluted in CH₂Cl₂ and washed with brine. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude acyl azide was purified by column chromatography on silica gel (Pentane/Et₂O). Then, a solution of the acyl azide in toluene (1M) was added dropwise to a stirred mixture of hydroquinone (5 mol%), pyridine (6 mol%), and corresponding alcohol (5 eq.) at 110 °C. The mixture was then stirred for 2h30 min at 110 °C and the toluene was removed by rotary evaporation. The product was purified by column chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc) to afford the desired enecarbamate.

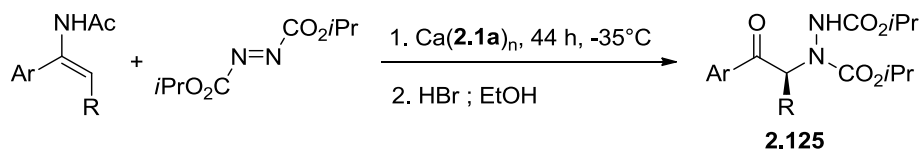
- **General procedure for the Mannich-4CR**



Procedure 2.C:

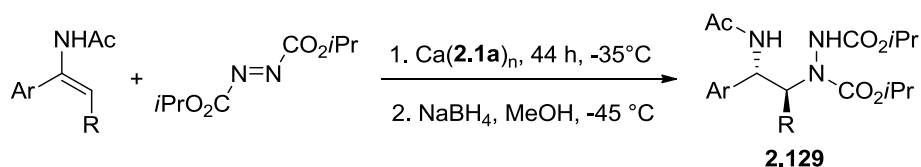
To a solution of the corresponding aldehyde (0.11 mmol) in dried CH_2Cl_2 (0.4 mL) at r.t., aniline (0.1 mmol) and ethanol (1.7 mmol) were added. After being stirred for 30 min, the reaction mixture was cooled down to 0°C and a CH_2Cl_2 (0.3 mL) solution of phosphoric acid catalyst (0.01 mmol) and a CH_2Cl_2 (0.3 mL) solution of corresponding carbamate (0.15 mmol) were successively added. The reaction was then stirred at 0°C for 24 h. Then, a solution of NaBH_3CN (2 mmol) in ethanol (1 mL) was added followed by a slow addition of para-toluenesulfonic acid (1 mmol) and the mixture was stirred at r.t. overnight. Saturated aqueous NaHCO_3 was added, and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The organic phases were combined and dried over MgSO_4 . Solvents were removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (*n*-Heptane/EtOAc) to afford the corresponding pure 1,3-diamine.

- **General procedures for the hydrazination of enamides**

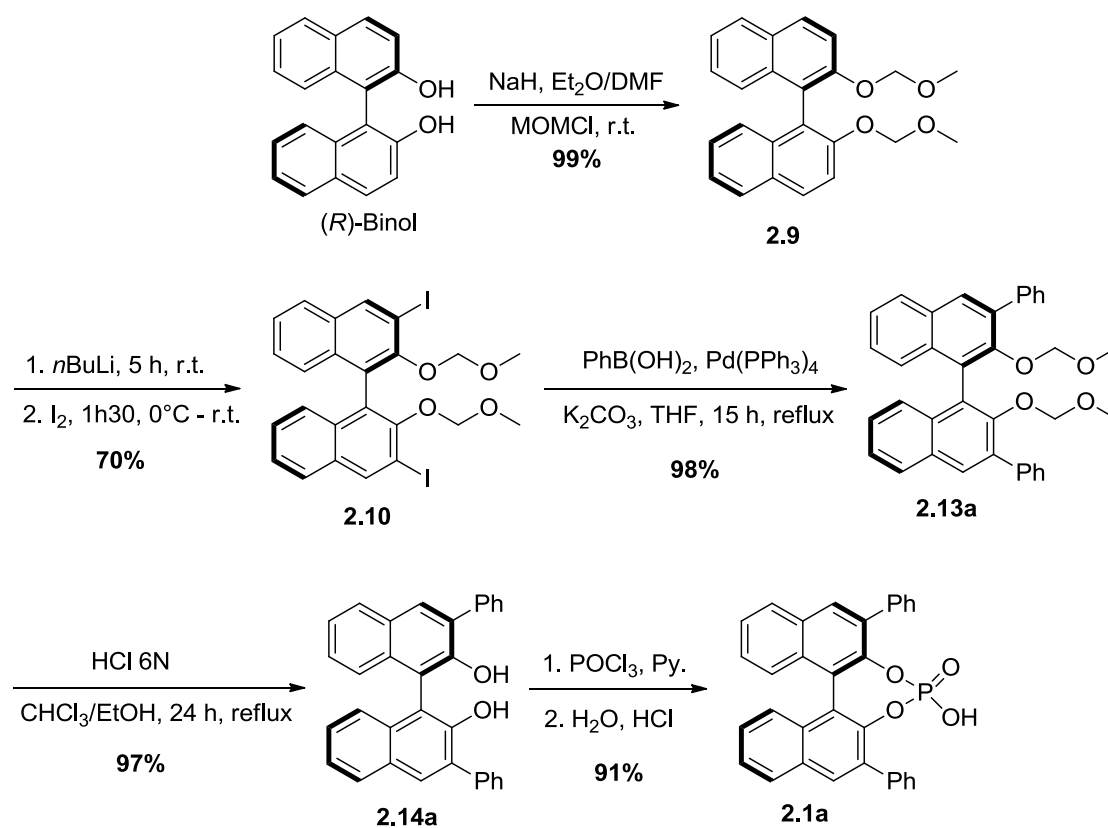


Procedure 2.D:

The reaction was carried out under argon atmosphere in dried glassware, with magnetic stirring. The *E*-enamide (0.1 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (0.7 ml) in a flask containing activated powdered 4\AA MS. The solution was stirred at room temperature for 10 min before being cooled to -35°C and stirred for additional 10 min. Diisopropyl azodicarboxylate (0.5 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 10 min. Then the phosphoric calcium complex (0.01 mmol) in CH_2Cl_2 (0.3 ml) was added and the reaction mixture was stirred for 44 h at -35°C . EtOH (3 ml) and HBr 33% in AcOH (0.3 ml) were added immediately to the crude (out of the cold bath) and the mixture was stirred for 2 min. Then, the solution was filtered and rinsed with EtOAc (*caution: the filtrate was kept at -78°C during the filtration*). The filtrate was quickly quenched with a 0°C saturated NaHCO_3 aqueous solution and the organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. Purification of the crude product over silica gel flash column chromatography (30% EtOAc in heptane) afforded the desired product.

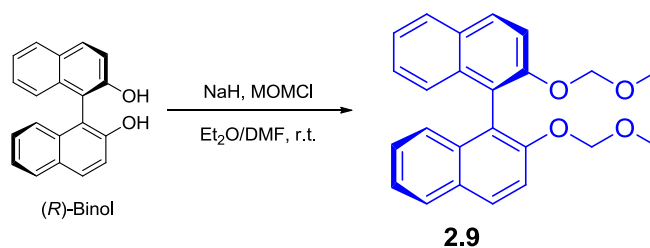
**Procedure 2.E:**

The reaction was carried out under argon atmosphere in dried glassware, with magnetic stirring. The *E*-enamide (0.1 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (0.7 ml) in a flask containing activated powdered 4Å MS. The solution was stirred at room temperature for 10 min before being cooled to -35°C and stirred for additional 10 min. Diisopropyl azodicarboxylate (0.5 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 10 min. Then the phosphoric calcium complex (0.01 mmol) in CH_2Cl_2 (0.3 ml) was added and the reaction mixture was stirred for 44 h at -35°C . The crude was cooled to -78°C , then MeOH (1 ml) and NaBH_4 (1 mmol) were added. The reaction mixture was allowed to warm to -45°C and stirred for 3 h. The mixture was filtered and rinsed with EtOAc. The filtrate was quenched with a saturated NH_4Cl aqueous solution, the organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. Purification of the crude product over silica gel flash column chromatography (50% EtOAc in heptane) afforded the desired product.

Preparation of phosphoric acid **2.1a** starting from (*R*)-BINOL ²¹⁵

Hydrogenated phosphoric acids **H_g-2.1** were prepared according to the procedures described in the PhD thesis of Guillaume Dagousset.

²¹⁵ (a) Qian, C.; Huang, T.; Zhu, C.; Sun, J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2097. (b) Wu, T. R.; Shen, L. X.; Chong, J. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2701.

(R)-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthyl

Yield: 99%

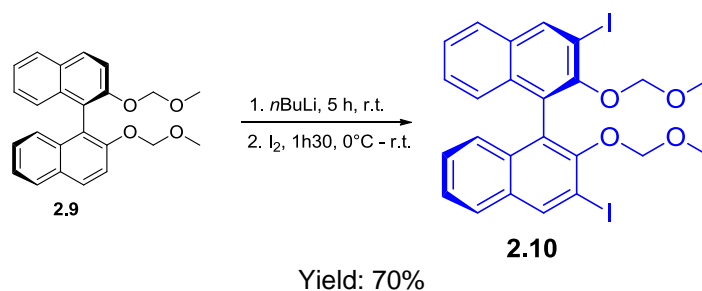
To a solvent mixture of dry THF (50 mL) was added NaH (60% in oil, 3.0 eq.) and the suspension was cooled down to 0 °C. (*R*)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl (5.0 g, 17.5 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in dry THF (25 mL) and added slowly to the reaction mixture. The reaction was stirred 1 h at 0 °C and 15 min at room temperature. The reaction mixture was then cooled again at 0°C before the slow addition of MOMCl (38.4 mmol, 2.2 eq.). The reaction mixture was stirred for 4 h at room temperature (monitored by TLC). After neutralization with *i*PrOH and with saturated aqueous NH₄Cl (50 mL), the reaction mixture was extracted with CH₂Cl₂ several times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. Flash column chromatography was performed to give the desired product.

Physicochemical data**Aspect:** white solid**Mp:** 99-100°C**Molecular formula:** C₂₄H₂₂O₄**M** = 374.15 g.mol⁻¹**R_f (Heptane/EtOAc: 4/1)** = 0.44**[α]_D²⁴** = 98.0 (c 1.0, THF)**Spectroscopic data**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.98 (d, *J* = 9 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.88 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.59 (d, *J* = 9 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.38-7.33 (m, 2H, H_{Ar}), 7.26-7.21 (m, 2H, H_{Ar}), 7.16 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.09 (d, *J* = 7 Hz, 2H, 2CH_{MOM}), 4.98 (d, *J* = 7 Hz, 2H, 2CH_{MOM}), 3.16 (s, 6H, 2CH₃ MOM).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 152.7 (2C_{qAr}), 134.1 (2C_{qAr}), 129.9 (2C_{qAr}), 129.4 (2CH_{Ar}), 127.9 (2CH_{Ar}), 126.3 (2CH_{Ar}), 125.6 (2CH_{Ar}), 124.1 (2CH_{Ar}), 121.3 (2C_{qAr}), 117.3 (2CH_{Ar}), 95.2 (2CH₂ MOM), 55.8 (2CH₃ MOM).

MS (ESI) *m/z*: 374 [M]⁺

(R)-3,3'-diiodo-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthyl

To a stirred solution of MOM-protected (*R*)-BINOL **2.9** (9.0 mmol, 1.0 eq.) in THF (10 mL) was added *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 27 mmol, 3.0 eq.) at 0 °C and the mixture was stirred for 30 min and warmed up to room temperature and stirred for further 5 h. After cooling down to 0°C, a solution of I₂ (27 mmol, 3.0 eq.) in THF (10 mL) was slowly added. The mixture was then warmed up to room temperature and stirred for further 1h30 (monitored by TLC). Saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ and EtOAc were added to the reaction. The organic layer was then washed with saturated aqueous solutions of Na₂S₂O₃, NaCl, dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. Flash column chromatography (Heptane/EtOAc 9/1) and crystallization from CH₂Cl₂/hexane were performed to give the pure product **2.10**.

Physicochemical data

Aspect: white solid

Mp: 128-130°C

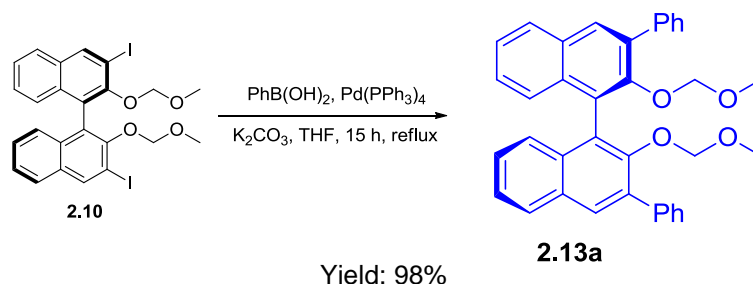
Molecular formula: C₂₄H₂₀I₂O₄

M = 626.22 g.mol⁻¹

Spectroscopic data

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.62-8.50 (m, 2H, H_{Ar}), 7.85-7.70 (m, 2H, H_{Ar}), 7.54-7.10 (m, 6H, H_{Ar}) 4.81 (d, *J* = 6 Hz, 2H, 2CH_{MOM}), 4.69 (d, *J* = 6 Hz, 2H, 2CH_{MOM}), 2.59 (s, 6H, 2CH₃ MOM);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 152.2 (2C_{qAr}), 140.0 (2C_{qAr}), 133.8 (2C_{qAr}), 132.8 (2C_{qAr}), 132.2 (2CH_{Ar}), 127.1 (2CH_{Ar}), 126.7 (2CH_{Ar}), 126.5 (2CH_{Ar}), 126.2 (2CH_{Ar}), 125.8 (2CH_{Ar}), 99.4 (2CH₂ MOM), 92.5 (2CI), 56.5 (2CH₃ MOM)

(R)-3,3'-diphenyl-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthyl

(R)-3,3'-diiodo-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthyl (1.0 g, 1.6 mmol, 1.0 eq.) and Pd(PPh₃)₄ (0.16 mmol, 10% mol) were mixed in THF (15 mL) in a round bottom flask under an argon atmosphere and stirred at room temperature for 30 min. To the mixture were added PhB(OH)₂ (3.5 eq.) and a 2M aqueous solution of K₂CO₃ (4 mL, 8 mmol, 5.0 eq.) and the suspension was stirred at reflux during 15 h. After what the reaction was cooled to room temperature, and passed through a pad of celite. The organic solution was evaporated to give a residue. The residue was dissolved in CH₂Cl₂, washed with saturated aqueous NH₄Cl and brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated to give a crude product. Subsequent purification by flash column chromatography gave the desired coupling product **2.13a**.

Physicochemical data

Aspect: white foam

Molecular formula: C₃₆H₃₀O₄

M = 526.21 g.mol⁻¹

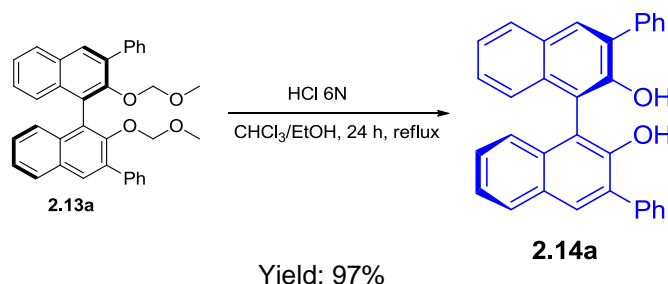
R_f (Heptane/EtOAc: 9/1) = 0.37

Spectroscopic data

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.99 (m, 2H, H_{Ar}), 7.92 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.82-7.78 (m, 4H, H_{Ar}), 7.53-7.48 (m, 8H, H_{Ar}), 7.34-7.32 (m, 4H, H_{Ar}), 4.45 (d, *J* = 6 Hz, 2H, 2CH_{MOM}), 4.41 (d, *J* = 6 Hz, 2H, 2CH_{MOM}), 2.38 (s, 6H, 2CH₃ MOM).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 151.5 (2C), 139.1 (2C), 135.6 (2C), 133.7 (2C), 131.0 (2C), 130.7 (2C), 129.7, (2C) 128.3 (2C), 128.4 (2C), 128.0 (2C), 127.4 (2C), 126.6 (2C), 126.5 (2C), 126.4 (2C), 125.3 (2C), 125.2 (2C), 98.6 (2CH₂ MOM), 55.9 (2CH₃ MOM).

MS (ESI) *m/z* : 549.2 [M+Na]⁺

(R)-3,3'-diphenyl-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl

(R)-3,3'-diphenyl-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthyl (840 mg, 1.6 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in CHCl_3 (20 mL). A 6N aqueous HCl solution (70 mL) and EtOH (20 mL) were then added. The mixture was heated to 75°C and stirred during 24 h. The reaction was then cooled to room temperature and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated to give the crude product. Subsequent purification by flash column chromatography gave the desired product **2.1a**.

Physicochemical data

Aspect: white solid

Mp: $199\text{--}200^\circ\text{C}$

Molecular formula: $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{O}_2$

M = $438.52 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

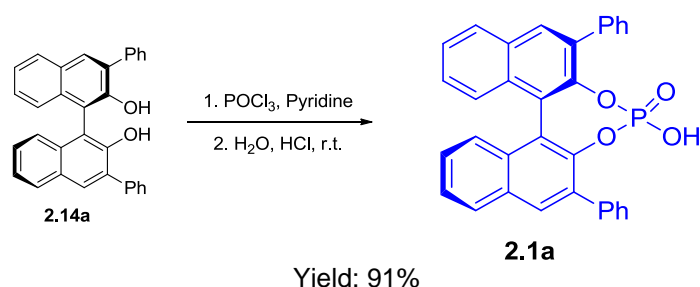
R_f (Heptane/EtOAc: 85/15) = 0.37

Spectroscopic data

^1H NMR (300 MHz, MeOH) δ (ppm): 7.94 (bs, 2H, H_{Ar}), 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.77-7.74 (m, 4H, H_{Ar}), 7.47-7.42 (m, 4H, H_{Ar}), 7.38-7.35 (m, 2H, H_{Ar}), 7.33-7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 7.25-7.19 (m, 2H, H_{Ar}), 7.08-7.06 (m, 2H, H_{Ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 150.2 (2C), 137.6 (2C), 133.0 (2C), 131.5 (2C), 130.8 (2C), 129.7 (4C), 129.5, (2C) 128.5 (6C), 127.8 (2C), 127.4 (2C), 124.4 (2C), 124.3 (2C), 112.5 (2C).

MS (ESI) m/z : 461.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

(R)-3,3'-diphenyl-1,1'-binaphtyl-2,2'-diyl hydrogen phosphate

The diol **2.14a** (640 mg, 1.46 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in dry pyridine (3.75 mL) under argon atmosphere. To the resulting solution was added POCl_3 (3.65 mmol, 2.5 eq.) at room temperature and the reaction mixture was stirred for 5 h at 70 °C. Water (2.5 mL) was added and the resulting suspension was stirred for 2 h at 70 °C. To the reaction mixture was added DCM and pyridine was removed by reverse extraction with 3N HCl. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated. Flash column chromatography (DCM/MeOH 30/1 to 15/1) gave a white solid which was dissolved in DCM and washed with HCl. The solvent was removed to give the pure phosphoric acid **2.1a**.

Physicochemical data

Aspect: white solid

Molecular formula: $\text{C}_{32}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{P}$

M = 500.48 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

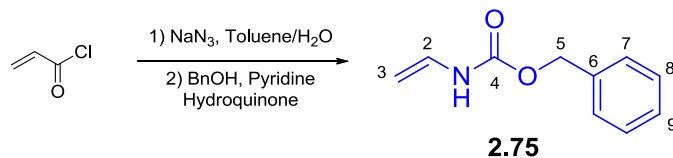
Spectroscopic data

IR (neat, cm^{-1}): 3726, 2924, 1684, 1498, 1409, 1244, 1181, 1150, 1027, 961, 863.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.2 (bs, 1H, OH), 8.02-8.01 (m, 2H, H_{Ar}), 7.99-7.97 (m, 2H, H_{Ar}), 7.63-7.61 (m, 4H, H_{Ar}), 7.53-7.50 (m, 2H, H_{Ar}), 7.45-7.43 (m, 2H, H_{Ar}), 7.35-7.32 (m, 2H, H_{Ar}), 7.27-7.25 (m, 4H, H_{Ar}), 7.19-7.16 (m, 2H, H_{Ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 145.4 (2C), 137.6 (2C), 134.6 (2C), 132.5 (2C), 131.8 (2C), 131.6 (2C), 130.3 (4C), 128.8 (2C), 128.6 (4C), 127.8 (2C), 127.5 (2C), 126.8 (2C), 126.1 (2C), 123.1 (2C).

N-Vinyl benzyl carbamate



Procedure 2.A, Yield: 67%

Physicochemical data

Aspect: white solid

Mp: 43-45°C

Molecular formula: C₁₀H₁₁NO₂

M = 177.20 g.mol⁻¹

Spectroscopic data

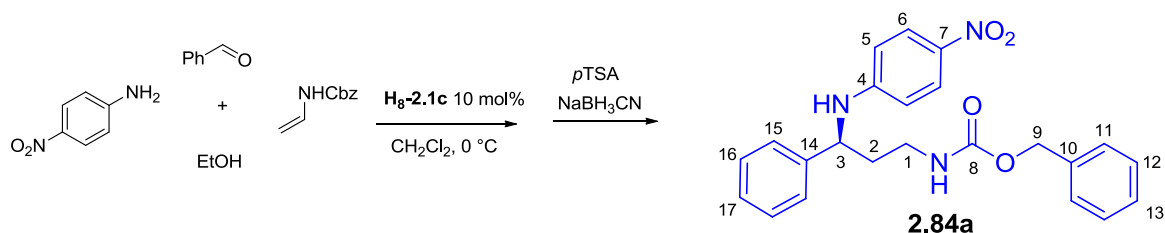
IR (neat, cm⁻¹): 3442, 3060, 2948, 1726.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.34-7.41 (m, 5H, H_{Ar}), 6.68-6.80 (m, 1H, H₂), 6.51 (bs, 1H, NH), 5.17 (s, 2H, H₅), 4.50 (d, J_{H2-H3trans} = 16 Hz, 1H, H_{3trans}), 4.32 (d, J_{H2-H3cis} = 8 Hz, 1H, H_{3cis}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 153.5 (C₄), 135.9 (C₆), 129.8 (C₂), 128.6 (2C₈), 128.4 (C₉), 128.3 (2C₇), 93.4 (C₃), 67.3 (C₅).

HRMS (ESI) m/z calculated for C₁₀H₁₁NO₂Na [M+Na]⁺ 200.0688, found 200.0685.

Benzyl 3-(4-nitrophenylamino)-3-phenylpropylcarbamate



Procedure 2.C, Yield: 86%, ee: 96%

Physicochemical data

Aspect: yellow solid

Mp: 128-132 °C

Molecular formula: C₂₃H₂₃N₃O₄

M = 405.45 g.mol⁻¹

[α]_D²⁵ = -54 (96% ee, c 1.0, CHCl₃)

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3341, 2934, 1695, 1596, 1503, 1454, 1300, 1276, 1181, 1108, 832, 695.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.98 (d, *J*_{H5-H6} = 9.0 Hz, 2H, H₆), 7.27-7.35 (m, 10H, H_{Ar}), 6.45 (d, *J*_{H5-H6} = 9.0 Hz, 2H, H₅), 5.37 (br s, NHamine), 5.10 (s, 2H, H₉), 4.91 (br s, NHcarbamate), 4.44-4.50 (m, 1H, H₃), 3.23-3.30 (m, 2H, H₁), 2.05-2.12 (m, 2H, H₂).

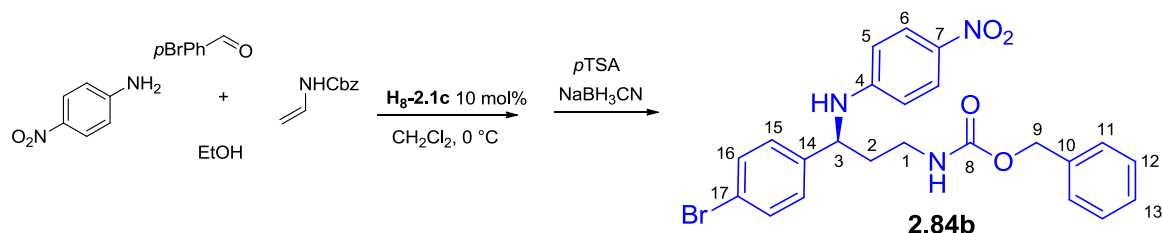
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 156.6 (C₈), 152.5 (C₄), 141.5 (C₁₄), 138.2 (C₇), 136.3 (C₁₀), 129.1 (2C₁₅), 128.6 (2C₁₂), 128.3 (C₁₃), 128.1 (2C₁₁), 127.8 (C₁₇), 126.2 (2C₆), 126.0 (2C₁₆), 112.0 (C₅), 66.9 (C₉), 55.8 (C₃), 38.5 (C₂), 38.1 (C₁).

MS (ESI) *m/z*: 428.1 [M + Na]⁺

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₃H₂₃N₃O₄Na [M+Na]⁺ 428.1586, found 428.1588.

Chiral HPLC (Daicel Chiralcel OJ-H, Heptane/EtOH = 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm) : minor isomer (*R*): t_R = 18.90 min, major isomer (*S*): t_R = 23.45 min.

Benzyl 3-(4-bromophenyl)-3-(4-nitrophenylamino) propylcarbamate



Procedure 2.C, Yield: 79%, ee: 91%

Physicochemical data

Aspect: yellow solid

Mp: 106-110 °C

Molecular formula: C₂₃H₂₂BrN₃O₄

M = 484.34 g.mol⁻¹

[α]_D²⁵ = -102 (91% ee, c 1.0, CHCl₃)

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3352, 3313, 2944, 1692, 1599, 1534, 1501, 1474, 1309, 1256, 1111, 996, 834, 695.

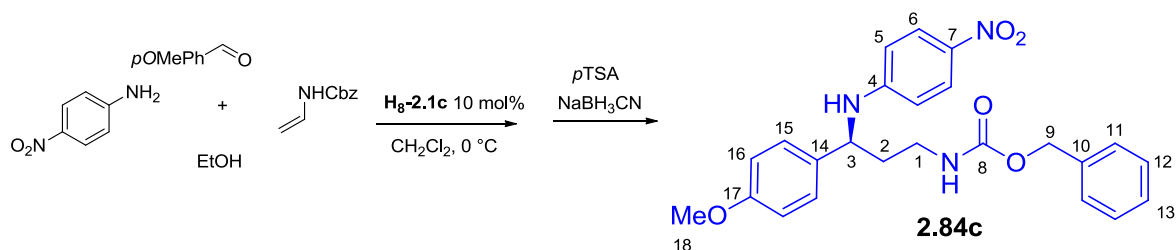
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.97 (d, *J*_{H5-H6} = 9.0 Hz, 2H, H₆), 7.45 (d, *J*_{H15-H16} = 8.3 Hz, 2H, H₁₆), 7.32-7.39 (m, 5H, H₁₁₊₁₂₊₁₃), 7.17 (d, *J*_{H15-H16} = 8.3 Hz, 2H, H₁₅), 6.43 (d, *J*_{H5-H6} = 9.0 Hz, 2H, H₅), 5.46 (br s, NHamine), 5.10 (s, 2H, H₉), 4.98 (br s, NHcarbamate), 4.40-4.46 (m, 1H, H₃), 3.18-3.37 (m, 2H, H₁), 2.02-2.09 (m, 2H, H₂)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 156.6 (C₈), 152.2 (C₄), 140.6 (C₁₄), 138.4 (C₇), 136.2 (C₁₀), 132.2 (2C₁₆), 128.6 (2C₁₂), 128.4 (C₁₃), 128.2 (2C₁₁), 127.8 (2C₁₅), 126.2 (2C₆), 121.5 (C₁₇), 112.0 (2C₅), 67.0 (C₉), 55.3 (C₃), 38.5 (C₂), 38.0 (C₁).

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₃H₂₂⁷⁹BrN₃O₄Na [M+Na]⁺ 506.0691, found 506.0696,
m/z calculated for C₂₃H₂₂⁸¹BrN₃O₄Na [M+Na]⁺ 508.0671, found 508.0680.

Chiral HPLC (Daicel Chiralcel OJ-H, Heptane/EtOH = 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm) : minor isomer (*R*): t_R = 32.77 min, major isomer (*S*): t_R = 38.79 min.

Benzyl 3-(4-methoxyphenyl)-3-(4-nitrophenylamino) propylcarbamate



Procedure 2.C, Yield: 74%, ee: 94%

Physicochemical data

Aspect: yellow solid

Mp: 38-41 °C

Molecular formula: C₂₄H₂₅N₃O₅

M = 435.47 g.mol⁻¹

[α]_D²⁵ = -92 (94% ee, c 1.0, CHCl₃)

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3349, 2932, 2833, 1695, 1595, 1503, 1454, 1299, 1241, 1176, 1108, 830, 742, 694.

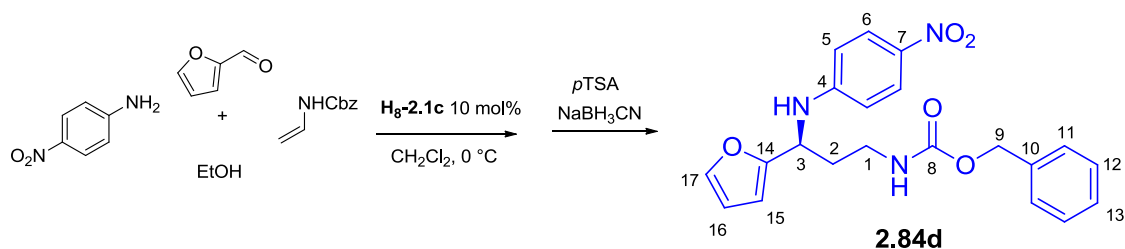
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.97 (d, *J*_{H5-H6} = 9.0 Hz, 2H, H₆), 7.32-7.37 (m, 5H, H₁₁₊₁₂₊₁₃), 7.20 (d, *J*_{H15-H16} = 8.5 Hz, 2H, H₁₅), 6.86 (d, *J*_{H15-H16} = 8.5 Hz, 2H, H₁₆), 6.45 (d, *J*_{H5-H6} = 9.0 Hz, 2H, H₅), 5.30 (br s, NHamine), 5.10 (s, 2H, H₉), 4.89 (br s, NHcarbamate), 4.35-4.50 (m, 1H, H₃), 3.78 (s, 3H, H₁₈), 3.13-3.38 (m, 2H, H₁), 1.97-2.13 (m, 2H, H₂)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 159.1 (C₁₇), 156.5 (C₈), 152.4 (C₄), 138.2 (C₇), 136.3 (C₁₀), 133.2 (C₁₄), 128.6 (2C₁₂), 128.3 (C₁₃), 128.1 (2C₁₁), 127.2 (2C₁₅), 126.2 (2C₆), 114.4 (2C₁₆), 112.0 (2C₅), 66.9 (C₉), 55.3 (C₁₈), 55.2 (C₃), 38.4 (C₂), 38.1 (C₁).

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₄H₂₅N₃O₅Na [M+Na]⁺ 458.1692, found 458.1685.

Chiral HPLC (Daicel Chiralcel OJ-H, Heptane/EtOH = 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm) : minor isomer (*R*): t_R = 38.41 min, major isomer (*S*): t_R = 50.99 min.

Benzyl 3-(furan-2-yl)-3-(4-nitrophenylamino)propylcarbamate



Procedure 2.C, Yield: 86%, ee: 83%

Physicochemical data

Aspect: yellow gum

Molecular formula: C₂₁H₂₁N₃O₅

M = 395.41 g.mol⁻¹

[α]_D²⁵ = -122 (83% ee, c 1.0, CHCl₃)

Spectroscopic data

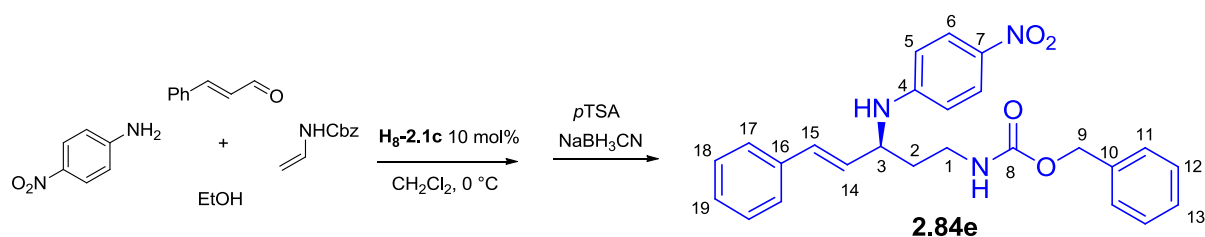
IR (neat, cm⁻¹): 3332, 2930, 1694, 1596, 1520, 1503, 1454, 1301, 1277, 1110, 832, 750, 694.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.03 (d, *J*_{H5-H6} = 9.0 Hz, 2H, H₆), 7.30-7.37 (m, 6H, H₁₁₊₁₂₊₁₃₊₁₇), 6.55 (d, *J*_{H5-H6} = 9.0 Hz, 2H, H₅), 6.29-6.31 (m, 1H, H₁₆), 6.19-6.20 (m, 1H, H₁₅), 5.09-5.13 (m, 3H, NHamine + H₉), 4.92 (br s, NHcarbamate), 4.61-4.66 (m, 1H, H₃), 3.26-3.33 (m, 2H, H₁), 2.04-2.20 (m, 2H, H₂).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 156.6 (C₈), 153.5 (C₁₄), 152.2 (C₄), 142.3 (C₁₇), 138.6 (C₇), 136.3 (C₁₀), 128.6 (2C₁₂), 128.3 (C₁₃), 128.2 (2C₁₁), 126.3 (2C₆), 111.9 (2C₅), 110.4 (C₁₆), 106.8 (C₁₅), 66.9 (C₉), 49.4 (C₃), 37.7 (C₁), 34.7 (C₂).

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₁H₂₁N₃O₅Na [M+Na]⁺ 418.1379, found 418.1377.

Chiral HPLC (Daicel Chiralcel OJ-H, Heptane/EtOH = 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm) : minor isomer (*R*): t_R = 24.95 min, major isomer (*S*): t_R = 28.51 min.

(E)-Benzyl 3-(4-nitrophenylamino)-5-phenylpent-4-enylcarbamate

Procedure 2.C, Yield: 92%, ee: 75%

Physicochemical data

Aspect: yellow solid

Molecular formula: C₂₅H₂₅N₃O₄

M = 431.48 g.mol⁻¹

[α]_D²⁵ = -142 (75% ee, c 1.0, CHCl₃)

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3368, 3302, 2924, 1695, 1594, 1531, 1500, 1305, 1263, 1111, 831, 747, 693.

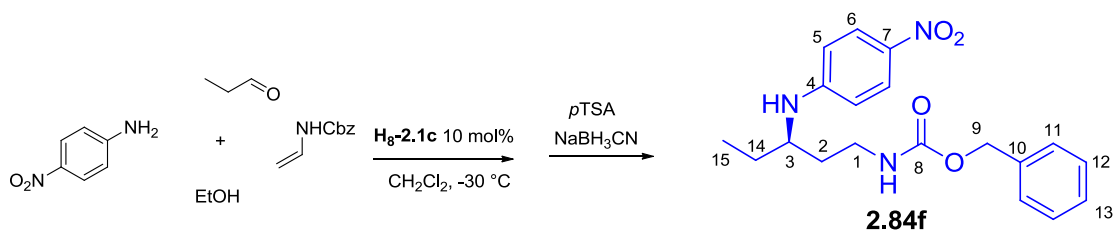
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.04 (d, *J*_{H₅-H₆} = 9.0 Hz, 2H, H₆), 7.26-7.35 (m, 10H, H_{Ar}), 6.53-6.58 (m, 3H, H₅₋₁₅), 6.06-6.11 (m, 1H, H₁₄), 5.06-5.10 (m, 3H, H₉+NHamine), 5.03 (br s, NHcarbamate), 4.10-4.21 (m, 1H, H₃), 3.22-3.45 (m, 2H, H₁), 1.96-2.05 (m, 2H, H₂).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 155.6 (C₈), 151.6 (C₄), 137.1 (C₇), 135.2 (C₁₀), 135.0 (C₁₆), 130.3 (C₁₅), 127.9 (C₁₄), 127.6 (2C₁₇), 127.6 (2C₁₈), 127.2 (C₁₉), 127.1 (2C₁₂), 126.9 (C₁₃), 125.4 (2C₆), 125.3 (2C₁₁), 110.8 (2 C₅), 65.9 (C₉), 52.1 (C₃), 36.7 (C₁), 34.9 (C₂)

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₅H₂₅N₃O₄Na [M+Na]⁺ 454.1743, found 454.1748.

Chiral HPLC (Daicel Chiralcel OJ-H, Heptane/EtOH = 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm) : minor isomer (*R*): t_R = 44.97 min, major isomer (*S*): t_R = 74.45 min.

Benzyl 3-(4-nitrophenylamino)pentylcarbamate



Procedure 2.C, Yield: 97%, ee: 88%

Physicochemical data

Aspect: yellow oil

Molecular formula: C₁₉H₂₃N₃O₄

M = 357.40 g.mol⁻¹

[α]_D²⁵ = +15 (88% ee, c 1.0, CHCl₃)

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3341, 3064, 2931, 1695, 1596, 1525, 1503, 1469, 1280, 1108, 830, 752, 694.

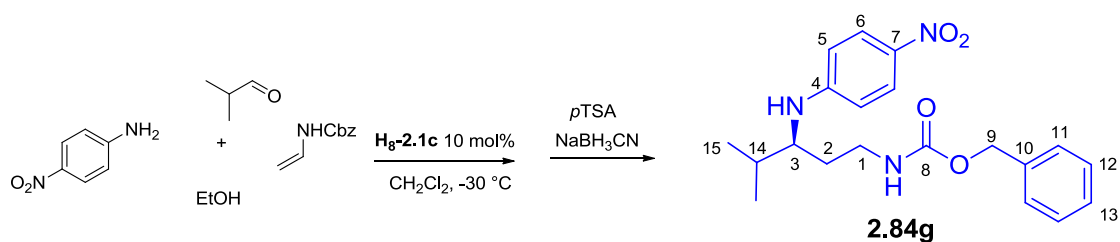
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.02 (d, *J*_{H5-H6} = 9.0 Hz, 2H, H₆), 7.30-7.37 (m, 5H, H₁₁₊₁₂₊₁₃), 6.47 (d, *J*_{H5-H6} = 9.0 Hz, 2H, H₅), 5.08 (s, 2H, H₉), 4.92-5.00 (m, NHcarbamate), 4.61 (br s, NHamine), 3.44-3.49 (m, 1H, H₃), 3.21-3.31 (m, 2H, H₁), 1.80-1.94 (m, 1H, H₂), 1.50-1.76 (m, 3H, H₂₊₁₄), 0.93 (t, *J*_{H14-H15} = 7.2 Hz, 3H, H₁₅)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 156.5 (C₈), 153.2 (C₄), 137.6 (C₇), 136.4 (C₁₀), 128.6 (2C₁₂), 128.3 (C₁₃), 128.1 (2C₁₁), 126.6 (2C₆), 111.2 (2C₅), 66.8 (C₉), 52.2 (C₃), 38.1 (C₁), 34.5 (C₂), 27.6 (C₁₄), 10.1 (C₁₅)

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₉H₂₃N₃O₄Na [M+Na]⁺ 380.1586, found 380.1585.

Chiral HPLC (Daicel Chiralcel OJ-H, Heptane/EtOH = 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm) : major isomer (*R*): t_R = 12.35 min, minor isomer (*S*): t_R = 14.66 min.

Benzyl 3-(4-nitrophenylamino)pentylcarbamate



Yield: 76%, ee: 90%

Physicochemical data

Aspect: yellow oil

Molecular formula: C₂₀H₂₅N₃O₄

M = 371.43 g.mol⁻¹

[α]_D²⁵ = +15 (90% ee, c 1.0, CHCl₃)

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3341, 3064, 2958, 1697, 1596, 1525, 1503, 1470, 1294, 1108, 831, 752, 695.

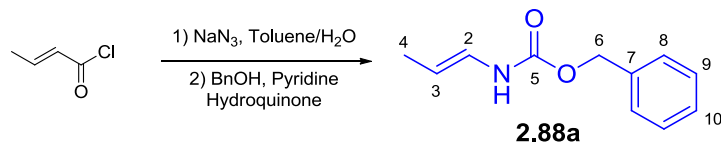
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H₆), 7.30-7.37 (m, 5H, H₁₁₊₁₂₊₁₃), 6.49 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H₅), 5.07 (s, 2H, H₉), 4.90 (br s, NHcarbamate), 4.54 (br s, NHamine), 3.28-3.41 (m, 2H, H₁), 3.16-3.25 (m, 1H, H₃), 1.80-1.98 (m, 2H, H₂), 1.50-1.68 (m, 1H, H₁₄), 0.90-0.95 (m, 6H, H₁₅)

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 156.5 (C₈), 153.6 (C₄), 137.5 (C₇), 136.4 (C₁₀), 128.6 (2C₁₂), 128.3 (C₁₃), 128.1 (2C₁₁), 126.6 (2C₆), 111.2 (2C₅), 66.8 (C₉), 56.1 (C₃), 38.5 (C₁), 31.9 (C₂), 31.8 (C₁₄), 18.4 (2C₁₅).

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₀H₂₅N₃O₄Na [M+Na]⁺ 394.1743, found 394.1743.

Chiral HPLC (Daicel Chiralcel OJ-H, Heptane/EtOH = 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm) : major isomer (S): t_R = 11.25 min, minor isomer (R): t_R = 13.23 min.

***N*-(*E*)-prop-1-enyl benzyl carbamate**



Procedure 2.A, Yield: 56%

Physicochemical data

Aspect: white solid

Mp: 51-53°C

Molecular formula: C₁₁H₁₃NO₂

M = 191.23 g.mol⁻¹

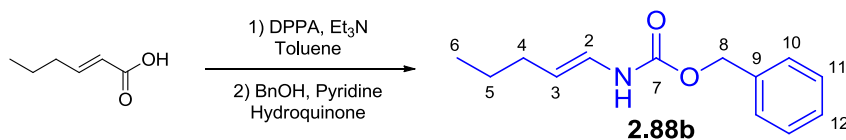
Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3277, 3032, 2933, 1678, 1540, 1241, 948, 693.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.28-7.38 (m, 5H, H_{Ar}), 6.44-6.52 (m, 1H, H₂), 6.30 (bs, 1H, NH), 5.15 (s, 2H, H₆), 4.96-5.07 (m, 1H, H₃), 1.66 (d, J_{H3-H4} = 7 Hz, 3H, H₄).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 153.6 (C₅), 136.2 (C₇), 128.6 (2C₉), 128.3 (C₁₀), 128.2 (2C₈), 124.1 (C₂), 105.8 (C₃), 67.0 (C₅), 14.7 (C₄).

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₁H₁₃NO₂Na [M+Na]⁺ 214.0844, found 214.0838.

***N*-(*E*)-pent-1-enyl benzyl carbamate**

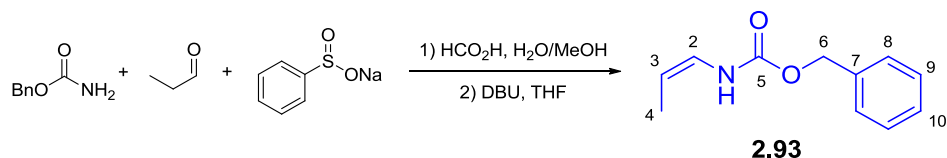
Procedure 2.B, Yield: 50%

Physicochemical data**Aspect:** white solid**Molecular formula:** C₁₃H₁₇NO₂**M** = 219.28 g.mol⁻¹***Spectroscopic data*****IR (neat, cm⁻¹):** 3310, 3030, 2925, 1680, 1523, 1228, 697.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.41-7.33 (m, 5H, H_{Ar}), 6.51-6.46 (m, 1H, H₂), 6.39-6.34 (m, 1H, NH), 5.15 (s, 2H, H₈), 5.05-4.995 (m, 1H, H₃), 2.01-1.97 (m, 2H, H₄), 1.43-1.35 (m, 2H, H₅), 0.91 (t, *J*_{H5-H6} = 7.0 Hz, 3H, H₆).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 153.5 (C₇), 136.1 (C₉), 128.6 (2C₁₁), 128.3 (C₁₂), 128.2 (2C₁₀), 123.4 (C₂), 111.1 (C₃), 67.0 (C₇), 31.7 (C₄), 23.1 (C₅), 13.5 (C₆)

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₃H₁₇NO₂Na [M+Na]⁺ 242.1157, found 242.1148.

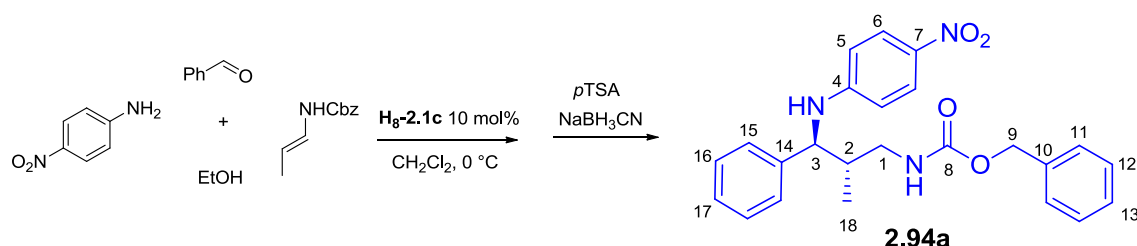
***N*-(*Z*)-prop-1-enyl benzyl carbamate^{155,156}**

Yield: 46%

A 25 mL round-bottom flask was charged with benzyl carbamate (0.5 g, 3.31 mmol) and benzenesulfonic acid sodium salt (1.09 g, 6.62 mmol) in a mixture of H₂O (6 mL) and methanol (3 mL). Then, propionaldehyde (0.48 mL, 6.62 mmol) and formic acid (0.25 mL, 6.62 mmol) were added and the mixture was stirred at room temperature for 3 days. Methanol was then removed by rotary evaporation and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ and the organic layer was washed with water and dried over MgSO₄. The solvents were removed and the crude sulfonamide was used without any purification for the next step. It was then dissolved in THF (10 mL) and DBU (0.54 mL, 3.64 mmol) was added. After stirring the reaction for 1 h at room temperature, THF was removed by rotary evaporation and the crude product was purified by column chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc) to afford a mixture of (*Z*) and (*E*) *N*-prop-1-enyl benzyl carbamate in a ratio 85:15 in favor of the (*Z*) diastereoisomer.

Physicochemical data**Aspect:** white solid**Mp:** 29-31°C**Molecular formula:** C₁₁H₁₃NO₂**M** = 191.23 g.mol⁻¹***Spectroscopic data*****IR (neat, cm⁻¹)** 3255, 3033, 1698, 1399, 1316, 1269, 1076, 1014, 691.**¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** 7.35-7.41 (m, 5H, H_{Ar}), 6.45-6.53 (m, 1H, H₂), 6.34 (bs, 1H, NH), 5.18 (s, 2H, H₆), 4.67-4.77 (m, 1H, H₃), 1.58 (d, *J*_{H3-H4} = 7 Hz, 3H, H₄).**¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** 153.6 (C₅), 136.0 (C₇), 128.6 (2C₉), 128.4 (2C₈), 128.2 (C₁₀), 123.0 (C₂), 103.2 (C₃), 67.2 (C₆), 10.5 (C₄).**HRMS (ESI)** *m/z* calculated for C₁₁H₁₃NO₂Na [M+Na]⁺ 214.0844, found 214.0841.

Benzyl 2-methyl-3-(4-nitrophenylamino)-3-phenylpropylcarbamate



Procedure 2.C, Yield: 80%, ee: 84%

Physicochemical data

Aspect: yellow solid

Mp: 47-49 °C

Molecular formula: C₂₄H₂₅N₃O₄

M = 419.47 g.mol⁻¹

[α]_D²⁵ = -40 (84% ee, c 1.19, CHCl₃)

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3344, 2966, 1695, 1595, 1503, 1300, 1108, 830, 752, 694.

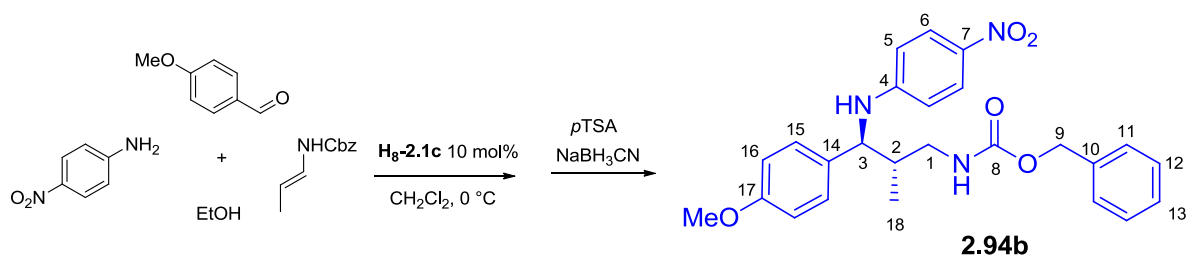
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.85 (d, *J*_{H5-H6} = 9.0 Hz, 2H, H₆), 7.11-7.27 (m, 10H, H_{Ar}), 6.36 (d, *J*_{H5-H6} = 9.0 Hz, 2H, H₅), 5.69 (br s, 1H, NHamine), 4.92-5.06 (m, 3H, NHcarbamate and H₉), 4.09 (d, *J*_{H2-H3} = 7.5 Hz, 1H, H₃), 3.39-3.48 (m, 1H, H₁), 2.83-2.92 (m, 1H, H₁), 1.97-2.07 (m, 1H, H₂), 0.73 (d, *J*_{H2-H18} = 6.9 Hz, 3H, H₁₈).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 156.9 (C₈), 152.8 (C₄), 140.2 (C₁₄), 138.1 (C₇), 136.2 (C₁₀), 128.8 (2C₁₅), 128.6 (2C₁₂), 128.4 (C₁₃), 128.2 (2C₁₁), 127.8 (C₁₇), 127.0 (2C₁₆), 126.2 (2C₆), 111.9 (2C₅), 67.1 (C₉), 60.9 (C₃), 44.7 (C₁), 40.8 (C₂), 15.9 (C₁₈).

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₄H₂₅N₃O₄Na [M+Na]⁺ 442.1743, found 442.1739.

Chiral HPLC (Daicel Chiralcel OJ-H, Heptane/EtOH = 85/15, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm) : major isomer : *t*_R = 29.08 min, minor isomer : *t*_R = 37.88 min.

Benzyl 2-methyl-3-(4-nitrophenylamino)-3-(4-methoxyphenyl)propylcarbamate



Procedure 2.C, Yield: 70%, ee: 85%

Physicochemical data

Aspect: yellow solid

Mp: 131-132 °C

Molecular formula: C₂₅H₂₇N₃O₅

M = 449.50 g.mol⁻¹

[α]_D²⁵ = -84 (85% ee, c 0.81, CHCl₃)

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3326, 2932, 1698, 1597, 1538, 1504, 1303, 1244, 1110, 832, 694.

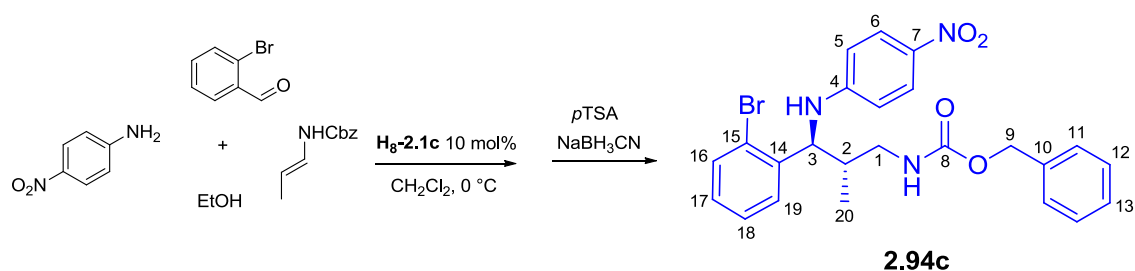
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.89 (d, *J*_{H5-H6} = 9.0 Hz, 2H, H₆), 7.25-7.32 (m, 5H, H_A), 7.10 (d, *J*_{H15-H16} = 8.7 Hz, 2H, H₁₅), 6.77 (d, *J*_{H15-H16} = 8.7 Hz, 2H, H₁₆), 6.40 (d, *J*_{H5-H6} = 9.0 Hz, 2H, H₅), 5.65 (br s, 1H, NHamine), 4.93-5.09 (m, 3H, H₉ + NHcarbamate), 4.09 (d, *J*_{H2-H3} = 7.5 Hz, 1H, H₃), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.41-3.50 (m, 1H, H₁), 2.85-2.94 (m, 1H, H₁), 1.97-2.06 (m, 1H, H₂), 0.76 (d, *J*_{H2-H18} = 6.6 Hz, 3H, H₁₈).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 159.0 (C₁₇), 156.9 (C₈), 152.8 (C₄), 138.0 (C₇), 136.2 (C₁₀), 132.0 (C₁₄), 128.6 (2C₁₂), 128.4 (C₁₃), 128.2 (2C₁₁), 128.0 (2C₁₅), 126.2 (2C₆), 114.1 (2C₁₆), 112.0 (2C₅), 67.1 (C₉), 60.3 (C₃), 55.3 (C OMe), 44.8 (C₁), 40.8 (C₂), 15.8 (C₁₈).

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₅H₂₇N₃O₅Na [M+Na]⁺ 472.1848, found 472.1838.

Chiral HPLC (Daicel Chiralcel OJ-H, Heptane/EtOH = 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm) : major isomer : *t_R* = 22.76 min, minor isomer : *t_R* = 41.83 min.

Benzyl 2-methyl-3-(4-nitrophenylamino)-3-(2-bromophenyl)propylcarbamate



Procedure 2.C, Yield: 55%, ee: 84%

Physicochemical data

Aspect: yellow solid

Mp: 53-55 °C

Molecular formula: C₂₄H₂₄N₃O₄Br

M = 498.37 g.mol⁻¹

[α]_D²⁵ = +68 (84% ee, c 1.08, CHCl₃)

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3344, 2932, 1697, 1597, 1501, 1303, 1108, 751, 694.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.91 (d, *J*_{H₅-H₆} = 9.0 Hz, 2H, H₆), 7.49 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 0.9 Hz, 1H, H₁₆), 7.25-7.33 (m, 5H, H_{Ar}), 7.13-7.21 (m, 2H, H₁₉ + H₁₈), 7.04 (td, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H, H₁₇), 6.40 (d, *J*_{H₅-H₆} = 9.0 Hz, 2H, H₅), 5.93 (br. s, 1H, NHamine), 4.99-5.11 (m, 3H, H₉ + NHcarbamate), 4.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H₃), 3.46-3.55 (m, 1H, H₁), 2.98-3.03 (m, 1H, H₁), 2.05-2.14 (m, 1H, H₂), 0.86 (d, *J*_{H₂-H₂₀} = 6.9 Hz, 3H, H₂₀).

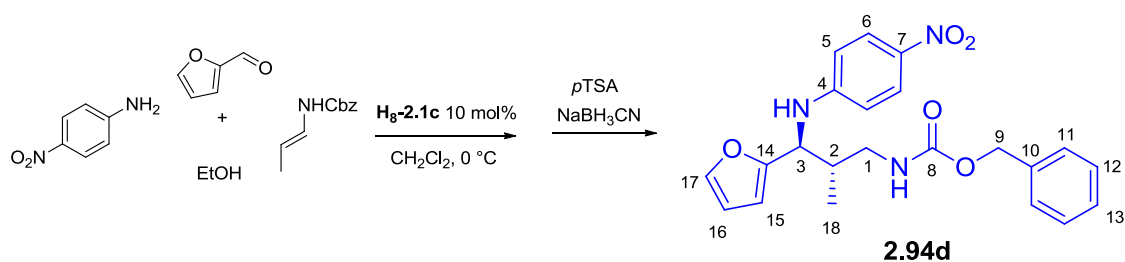
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 157.1 (C₈), 152.4 (C₄), 139.7 (C₁₄), 138.3 (C₇), 136.2 (C₁₀), 133.2 (C₁₆), 129.2 (C_{Ar}), 128.7 (2C₁₂), 128.4 (C₁₃), 128.2 (2C₁₁), 128.1 (2C_{Ar}), 126.2 (2C₆), 124.0 (C₁₅), 112.0 (2C₅), 67.1 (C₉), 59.4 (C₃), 44.4 (C₁), 40.6 (C₂), 15.5 (C₂₀).

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₄H₂₄N₃O₄⁷⁹BrNa [M+Na]⁺ 520.0848, found 520.0840.

C₂₄H₂₄N₃O₄⁸¹BrNa [M+Na]⁺ 522.0827, found 522.0823.

Chiral HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, Heptane/EtOH = 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm) : major isomer : *t_R* = 14.35 min, minor isomer : *t_R* = 22.55 min.

Benzyl 3-(furan-2-yl)-2-methyl-3-(4-nitrophenylamino)propylcarbamate



Procedure 2.C, Yield: 72%, ee: 84%

Physicochemical data

Aspect: yellow solid

Mp: 42-44 °C

Molecular formula: C₂₂H₂₃N₃O₅

M = 409.44 g.mol⁻¹

[α]_D²⁵ = -74 (84% ee, c 1.08, CHCl₃)

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3331, 2933, 1698, 1595, 1503, 1301, 1109, 1007, 832, 732, 694.

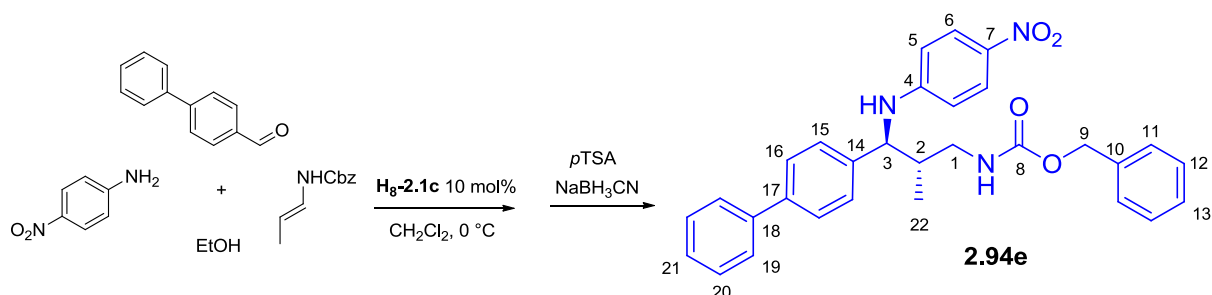
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.05 (d, *J*_{H5-H6} = 9.0 Hz, 2H, H₆), 7.30-7.42 (m, 6H, H_{Ar} and H₁₇), 6.57 (d, *J*_{H5-H6} = 9.0 Hz, 2H, H₅), 6.28-6.37 (m, 2H, NHamine and H₁₆), 6.17 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H₁₅), 5.01-5.11 (m, 3H, NHcarbamate and H₉), 4.51 (d, *J*_{H2-H3} = 6.0 Hz, 1H, H₃), 3.38-3.48 (m, 1H, H₁), 3.05-3.15 (m, 1H, H₁), 2.35-2.44 (m, 1H, H₂), 0.94 (d, *J*_{H2-H18} = 7.2 Hz, 3H, H₁₈).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 156.8 (C₈), 152.8 (C₄), 152.7 (C₁₄), 142.1 (C₁₇), 138.4 (C₇), 136.2 (C₁₀), 128.6 (2C₁₂), 128.3 (C₁₃), 128.2 (2C₁₁), 126.3 (2C₆), 111.9 (2C₅), 110.4 (C₁₆), 107.3 (C₁₅), 67.0 (C₉), 54.2 (C₃), 44.0 (C₁), 38.3 (C₂), 14.9 (C₁₈).

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₂H₂₃N₃O₅Na [M+Na]⁺ 432.1535, found 432.1528.

Chiral HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, Heptane/EtOH = 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm) : minor isomer: *t_R* = 35.17 min, major isomer: *t_R* = 47.89 min.

Benzyl 2-methyl-3-(4-nitrophenylamino)-3-(biphenyl-4-yl)propylcarbamate



Procedure 2.C, Yield: 78%, ee: 82%

Physicochemical data

Aspect: yellow solid

Mp: 54-56 °C

Molecular formula: C₃₀H₂₉N₃O₄

M = 495.57 g.mol⁻¹

[α]_D²⁵ = -158 (82% ee, c 1.45, CHCl₃)

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3348, 3031, 2932, 1695, 1596, 1504, 1301, 1109, 830, 694.

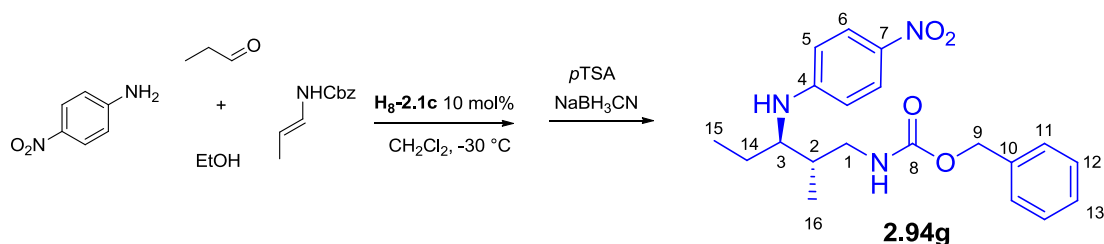
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.90 (d, *J*_{H5-H6} = 9.0 Hz, 2H, H₆), 7.44-7.49 (m, 4H, H₁₉ + H₂₀), 7.32-7.37 (m, 2H, H_{Ar}), 7.23-7.29 (m, 8H, H_{Ar}), 6.44 (d, *J*_{H5-H6} = 9.0 Hz, 2H, H₅), 4.95-5.06 (m, 3H, H₉ + NHcarbamate), 4.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H₃), 3.4-3.51 (m, 1H, H₁), 2.91-2.99 (m, 1H, H₁), 2.08-2.15 (m, 1H, H₂), 0.82 (d, *J*_{H2-H22} = 6.9 Hz, 3H, H₂₂).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 156.9 (C₈), 152.6 (C₄), 140.6 (C_q), 140.4 (C_q), 139.1 (C_q), 138.2 (C₇), 136.2 (C₁₀), 128.8 (2C_{Ar}), 128.7 (2C₁₂), 128.4 (C₁₃), 128.2 (2C₁₁), 127.5 (3C_{Ar}), 127.4 (2C_{Ar}), 127.0 (2C_{Ar}), 126.2 (2C₆), 112.1 (2C₅), 67.1 (C₉), 60.7 (C₃), 44.7 (C₁), 40.7 (C₂), 16.0 (C₂₂).

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₃₀H₂₉N₃O₄Na [M+Na]⁺ 518.2056, found 518.2049.

Chiral HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, Heptane/EtOH = 90/10, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm) : minor isomer : *t_R* = 55.00 min, major isomer : *t_R* = 63.48 min.

Benzyl 2-methyl-3-(4-nitrophenylamino)pentylcarbamate



Procedure 2.C, Yield: 79%, ee: 91%

Physicochemical data

Aspect: yellow oil

Molecular formula: C₂₀H₂₅N₃O₄

M = 371.43 g.mol⁻¹

[α]_D²⁵ = +28 (91% ee, c 1.75, CHCl₃)

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3341, 2964, 1697, 1595, 1503, 1301, 1282, 1106, 830, 695.

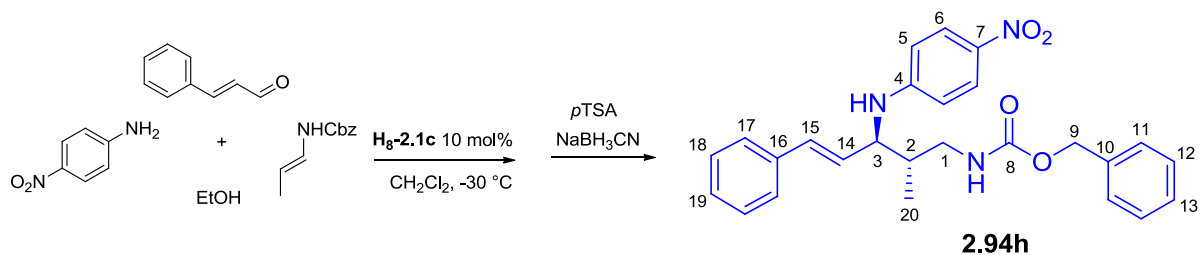
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.05 (d, *J*_{H5-H6} = 9.0 Hz, 2H, H₆), 7.34-7.40 (m, 5H, H_{Ar}), 6.51 (d, *J*_{H5-H6} = 9.0 Hz, 2H, H₅), 5.13 (s, 2H, H₉), 5.00 (t, *J*_{NH-H3} = 6.0 Hz, 1H, NHamide), 4.79 (d, *J*_{NH-H1} = 9.0 Hz, 1H, NHcarbamate), 3.34-3.41 (m, 2H, H₃ + H₁), 3.01-3.07 (m, 1H, H₁), 1.91-1.96 (m, 1H, H₂), 1.72-1.78 (m, 1H, H₁₄), 1.43-1.49 (m, 1H, H₁₄), 0.92-0.98 (m, 6H, H₁₅ + H₁₆).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 156.8 (C₈), 153.7 (C₄), 137.4 (C₇), 136.3 (C₁₀), 128.6 (2C₁₂), 128.3 (C₁₃), 128.2 (2C₁₁), 126.6 (2C₆), 111.1 (2C₅), 67.0 (C₉), 56.9 (C₃), 44.0 (C₁), 37.6 (C₂), 24.6 (C₁₄), 14.6 (C₁₆), 10.5 (C₁₅).

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₀H₂₅N₃O₄Na [M+Na]⁺ 394.1743, found 394.1742.

Chiral HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, Heptane/EtOH = 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm) : major isomer : t_R = 6.47 min, minor isomer : t_R = 7.57 min.

Benzyl 2-methyl-3-(4-nitrophenylamino)-5-phenylpent-4-enylcarbamate



Procedure 2.C, Yield: 81%, ee: >99%

Physicochemical data

Aspect: yellow oil

Molecular formula: C₂₆H₂₇N₃O₄

M = 445.51 g.mol⁻¹

[α]_D²⁵ = -160 (>99% ee, c 2.00, CHCl₃)

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3340, 2931, 1697, 1594, 1503, 1297, 1109, 749, 692.

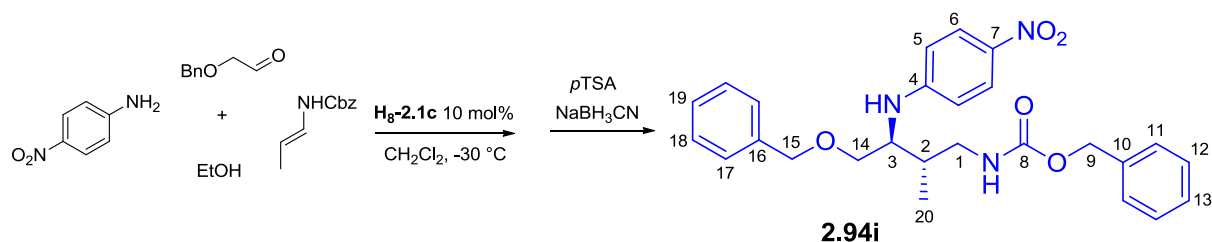
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.95 (d, *J*_{H5-H6} = 9.0 Hz, 2H, H₆), 7.13-7.29 (m, 10H, H_{Ar}), 6.42-6.51 (m, 3H, H₅ + H₁₅), 6.01 (dd, *J* = 15.9 Hz, *J* = 6.3 Hz, 1H, H₁₄), 5.30 (br. s, 1H, NHamine), 4.90-5.05 (m, 3H, H₉ + NHcarbamate), 3.91-3.96 (m, 1H, H₃), 3.35-3.42 (m, 1H, H₁), 2.91-3.00 (m, 1H, H₁), 1.97-2.02 (m, 1H, H₂), 0.94 (d, *J*_{H2-H20} = 6.9 Hz, 3H, H₂₀).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 156.9 (C₈), 153.1 (C₄), 137.9 (C₇), 136.2 (C₁₀), 132.0 (C₁₅), 128.7 (3C_{Ar}), 128.6 (2C₁₂ + C_{Ar}), 128.3 (C₁₃ + C_{Ar}), 128.2 (2C₁₁), 127.9 (C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 126.4 (2C₆), 111.8 (2C₅), 67.1 (C₉), 57.9 (C₃), 44.2 (C₁), 39.3 (C₂), 15.2 (C₂₀).

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₆H₂₇N₃O₄Na [M+Na]⁺ 468.1899, found 468.1891.

Chiral HPLC (Daicel Chiralcel OJ-H, Heptane/EtOH = 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm) : minor isomer : t_R = 19.03 min, major isomer : t_R = 26.94 min.

Benzyl 2-methyl-3-(4-nitrophenylamino)-4-benzyloxy-butylcarbamate



Procedure 2.C, Yield: 70%, ee: 89%

Physicochemical data

Aspect: yellow oil

Molecular formula: C₂₆H₂₉N₃O₅

M = 463.53 g.mol⁻¹

[α]_D²⁵ = -55 (89% ee, c 1.23, CHCl₃)

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3342, 2924, 1698, 1596, 1503, 1302, 1108, 832, 695.

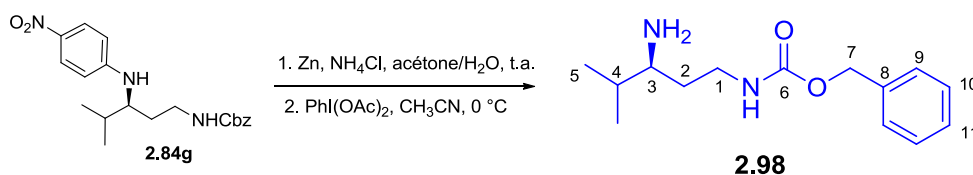
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.05 (d, *J*_{H5-H6} = 9.0 Hz, 2H, H₆), 7.28-7.40 (m, 10H, H_{Ar}), 6.52 (d, *J*_{H5-H6} = 9.0 Hz, 2H, H₅), 5.02-5.16 (m, 4H, H₉ + 2NH), 4.50 (s, 2H, H₁₅), 3.53-3.65 (m, 3H, H₃ + H₁₄), 3.36-3.42 (m, 1H, H₁), 3.08-3.14 (m, 1H, H₁), 2.09-2.18 (m, 1H, H₂), 1.01 (d, *J*_{H2-H20} = 6.5 Hz, 3H, H₂₀).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 156.7 (C₈), 153.1 (C₄), 137.9 (C₁₆), 137.6 (C₇), 136.4 (C₁₀), 128.6 (2C₁₂), 128.5 (2C₁₈), 128.3 (C₁₃), 128.2 (2C₁₁), 128.0 (C₁₉), 127.8 (2C₁₇), 126.5 (2C₆), 111.5 (2C₅), 73.5 (C₁₅), 69.3 (C₁₄), 66.9 (C₉), 55.2 (C₃), 44.1 (C₁), 35.9 (C₂), 15.1 (C₂₀).

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₆H₂₉N₃O₅Na [M+Na]⁺ 486.2005, found 486.2010.

Chiral HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, Heptane/EtOH = 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm) : minor isomer : t_R = 8.75 min, major isomer : t_R = 18.11 min.

N-3-Amino-4-methylpentyl benzyl carbamate



To a solution of *N*-4-methyl-3-(4-nitrophenylamino)pentyl benzyl carbamate (37.1 mg, 0.1 mmol) in a mixture of acetone/H₂O (5/1, 2 mL), were added successively NH₄Cl (80.3 mg, 1.5 mmol) and activated Zn powder (65.3 mg, 1.0 mmol), and the reaction was stirred for 1 min. Then the mixture was filtered and diluted with EtOAc and saturated NaHCO₃ and the organic layer was dried over NaSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was then dissolved in MeCN (1 mL) and PhI(OAc)₂ (64.4 mg, 0.2 mmol) was added at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min, and the solvents were removed by rotary evaporation. Purification by preparative TLC (*n*-Heptane/EtOAc) afforded the required free amine.

Physicochemical data

Aspect: brown oil

Molecular formula: C₁₄H₂₂N₂O₂

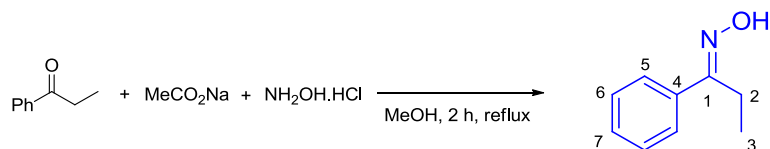
M = 250.34 g.mol⁻¹

Spectroscopic data

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.26-7.38 (m, 5H, H_{Ar}), 6.50-6.60 (m, 2H, NH₂), 5.07 (s, 2H, H₇), 4.79 (br.s, 1N, NH), 3.66-3.72 (m, 1H, H₃), 3.05-3.15 (m, 2H, H₁), 1.88-2.00 (m, 3H, H₂₊₄), 0.95 (t, *J* = 7 Hz, 3H, H₅), 0.85 (t, *J* = 7 Hz, 3H, H₅)

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₄H₂₂N₂O₂Na [M+Na]⁺ 273.1579, found 273.1584.

Propiophenone oxime¹⁷⁶



Yield: 90%

The mixture of ketone (2.50 g, 18.6 mmol), sodium acetate (1.83 g, 22.3 mmol, 1.2 equiv) and hydroxylamine hydrochloride (1.55 g, 22.3 mmol, 1.2 equiv) in MeOH (8 mL) was heated to reflux. After 2 h, the reaction was allowed to cool to room temperature before diluting with ethyl acetate (40 mL). 2N sodium hydroxide (10 mL) was added prior to removal of solvent *in vacuo*. The residue was dissolved in EtOAc/H₂O (2/1). The aqueous layer was extracted with additional EtOAc (50 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. Purification of the crude product over silica gel flash column chromatography (15% EtOAc in heptane) afforded the desired oxime.

Physicochemical data

Aspect: white solid

Mp: 50-52°C

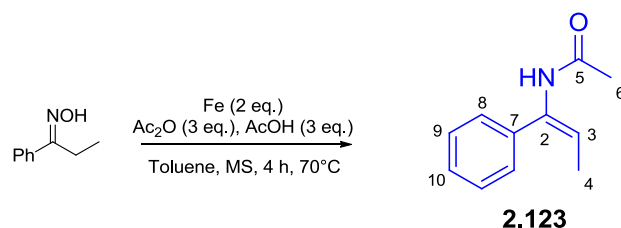
Molecular formula: C₉H₁₁NO

M = 149.19 g.mol⁻¹

Spectroscopic data

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.57 (br s, OH), 7.68-7.58 (m, 2H, H_{Ar}), 7.44-7.35 (m, 3H, H_{Ar}), 2.86 (d, *J*_{H₂-H₃} = 7.6 Hz, 2H, H₂), 1.20 (d, *J*_{H₂-H₃} = 7.6 Hz, 3H, H₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 160.8 (C₁), 135.6 (C₄), 129.3 (2C₆), 128.6 (2C₅), 126.3 (C₇), 19.8 (C₂), 11.0 (C₃).

(E)-N-(1-phenylprop-1-en-1-yl)acetamide¹⁷⁶Yield: 43% (*E*-enamide)

The reaction was carried out under argon atmosphere in dried glassware. Acetic anhydride (18 mmol) was slowly added to a solution of ketone oxime (6 mmol) in toluene (3 mL) in presence of activated powdered 3A MS. Acetic acid (18 mmol) was then added, followed by Fe powder (12 mmol) and the mixture was heated to 70 °C for 4 h. The reaction mixture was then cooled to room temperature and filtered through celite to remove the solid residues which were washed with toluene (2 x 25 mL). The filtrate was cooled in an ice-bath and washed with 2M NaOH (2 x 10 mL). The organic phase was separated, washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The obtained residue contains a mixture of *Z/E* enamide (*Z/E*: 1/2). Purification of the crude product over silica gel flash column chromatography (40% EtOAc in heptane) afforded the desired *E*-enamide.

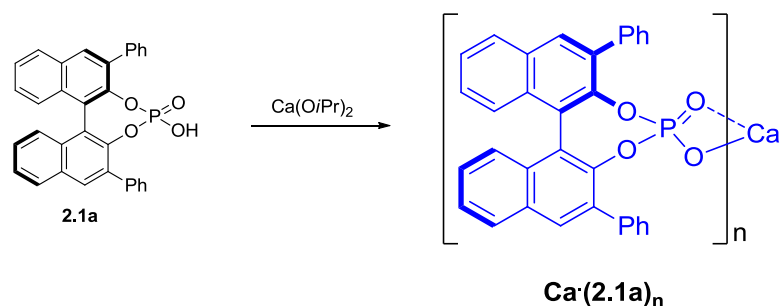
Caution: the E-enamide isomerise rapidly into Z-enamide in presence of chloroform. The CDCl₃ used for NMR analysis has to be neutralized by filtration through basic alumina prior to use.

Physicochemical data**Aspect:** white solid**Mp:** 80-82°C**Molecular formula:** C₁₁H₁₃NO**M** = 175.23 g.mol⁻¹**Spectroscopic data**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.30-7.41 (m, 5H, H_{Ar}), 6.50 (bs, 1H, NH), 6.36 (q, J_{H3-H4} = 7 Hz, 1H, H₃), 2.05 (s, 3H, H₆), 1.70 (d, J_{H3-H4} = 7 Hz, 3H, H₄).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.9 (C₅), 138.0 (C₇), 134.2 (C₂), 128.8 (2C₉), 128.5 (C₁₀), 128.1 (2C₈), 114.9 (C₃), 24.5 (C₆), 13.8 (C₄).

Calcium(II) salt of (*R*)-3,3'-bis(4-phenyl)-1,1'-binaphthyl phosphate



Yield: quant.

To a solution of (*R*)-3,3'-bis(4-phenyl)-1,1'-binaphthyl phosphate (5 mol%) (washed with 1M HCl) in 2 mL of CH₂Cl₂/MeOH (1/1), Ca(O*i*Pr)₂ (2.5 mol%) was added and the solution was stirred at room temperature for 30 min. The volatile solvents were removed *in vacuo*, and then CH₂Cl₂ was added and removed *in vacuo* again. This solvent-removement sequence was repeated twice, and the desired calcium complex was obtained as a white solid.

Physicochemical data

Aspect: white solid

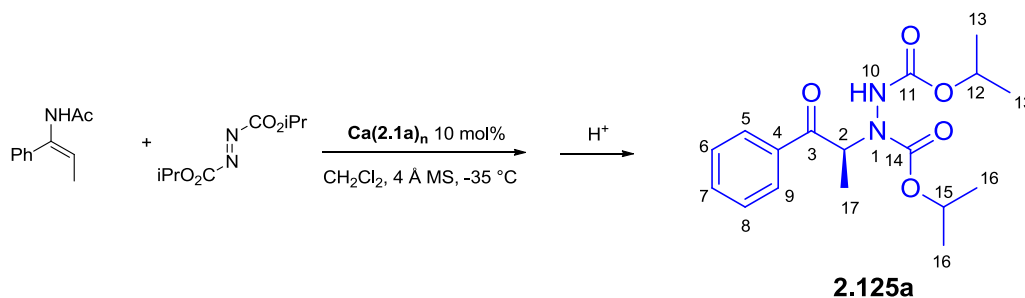
Spectroscopic data

NMR ¹H (300 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.19-7.92 (m, 16H), 7.56-7.33 (m, 16H), 7.32-7.19 (m, 4H), 7.14-6.94 (m, 4H)

³¹P NMR (202 MHz, DMSO) δ (ppm): 2.77

³¹P NMR (202 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm): 1.20

MS (MALDI) *m/z* 1039 [M_(n=2)+H⁺], 2077 [2M_(n=2)+H⁺].

(S)-diisopropyl 1-(1-oxo-1-phenylpropan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate

Procedure 2.D, Yield: 76%, ee: 95%

Physicochemical data

Aspect: colorless oil

Molecular formula: C₁₇H₂₄N₂O₅

M = 336.38 g.mol⁻¹

[α]_D²³ = 18.6 (95% ee, c 0.7, CHCl₃)

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3306, 2982, 2936, 1686, 1597, 1450, 1385, 1375, 1219, 1104, 764, 699.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of rotamers: 7.92 (d, *J* = 7 Hz, 2H, H₅₊₉), 7.58 (t, *J* = 7 Hz, 1H, H₇), 7.47 (t, *J* = 7 Hz, 2H, H₆₊₈), 6.82-6.65 (m, 0.7H, NH rot.2), 6.65-6.42 (m, 0.3H, NH rot.1), 5.92-5.73 (m, 0.7H, H₂ rot.2), 5.70-5.52 (m, 0.3H, H₂ rot.1), 5.05-4.80 (m, 2H, H₁₂₊₁₅), 1.54-1.38 (m, 3H, H₁₇), 1.35-1.01 (m, 12H, H₁₃₊₁₆).

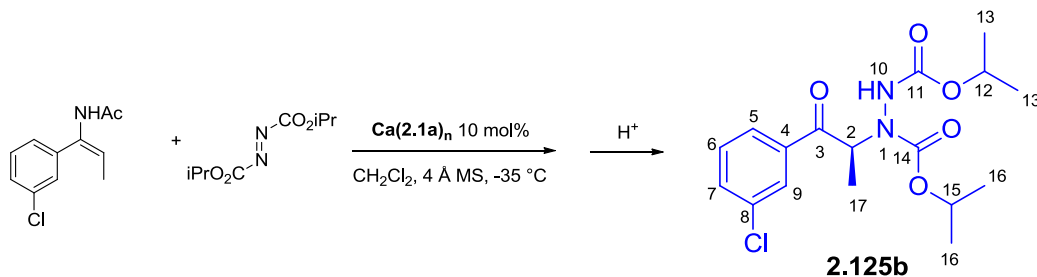
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of rotamers: 200.5 (C₃), 156.1/156.0 (C₁₁₊₁₄, rot.1/rot.2), 134.8 (C₄), 133.6 (C₇), 128.8 (C₆₊₈), 128.5/128.3 (C₅₊₉, rot.1/rot.2), 70.9/70.6 (C₁₂ or 15, rot.1/rot.2), 69.7/69.5 (C₁₂ or 15, rot.1/rot.2), 59.1/57.8 (C₂, rot.1/rot.2), 22.0 (C₁₃ or 16), 21.9 (C₁₃ or 16), 14.7/14.5 (C₁₇, rot.1/rot.2).

MS (ESI) *m/z* : 337.2 [M + H]⁺, 359.2 [M + Na]⁺

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₇H₂₄N₂O₅Na [M+Na]⁺ 359.1583, found 359.1597.

Chiral HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, Heptane/EtOH = 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm) : minor isomer (*R*): t_R = 4.2 min, major isomer (*S*): t_R = 5.6 min.

(S)-diisopropyl 1-(1-(3-chlorophenyl)-1-oxopropan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate



Procedure 2.D, Yield: 80%, ee: 90%

Physicochemical data

Aspect: colorless oil

Molecular formula: C₁₇H₂₃ClN₂O₅

[α]_D²³ = 14.3 (90% ee, c 0.55, CHCl₃)

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3305, 2983, 2936, 1696, 1570, 1386, 1376, 1299, 1241, 1219, 1107, 764.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of rotamers: 7.90 (s, 1H, H₉), 7.81 (d, J_{5/6} = 8 Hz, 1H, H₅), 7.56 (d, J_{6/7} = 8 Hz, 1H, H₇), 7.42 (t, J_{5/6} = J_{6/7} = 8 Hz, 1H, H₆), 6.72-6.55 (m, 0.7H, NH rot.2), 6.55-6.36 (m, 0.3H, NH rot.1), 5.82-5.65 (m, 0.7H, H₂ rot.2), 5.61-5.45 (m, 0.3H, H₂ rot.1), 5.06-4.83 (m, 2H, H₁₂₊₁₅), 1.51-1.40 (m, 3H, H₁₇), 1.37-1.05 (m, 12H, H₁₃₊₁₆).

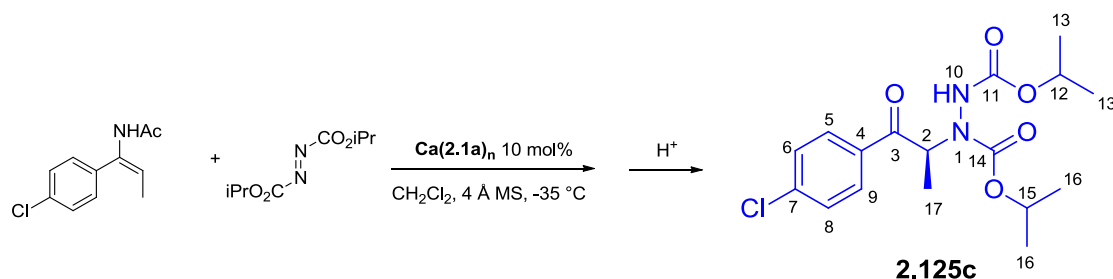
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of rotamers: 199.1 (C₃), 156.1/155.8 (C₁₁₊₁₄, rot.1/rot.2), 136.5 (C₄), 135.2 (C₈), 133.5 (C₇), 130.1 (C₆), 128.5 (C₉), 126.5 (C₅), 71.1/70.8 (C₁₂ or 15, rot.1/rot.2), 69.8/69.7 (C₁₂ or 15, rot.1/rot.2), 59.1/57.8 (C₂, rot.1/rot.1), 22.0 (C₁₃ or 16), 21.9 (C₁₃ or 16), 14.3 (C₁₇).

MS (ESI) m/z: 371.1 [M + H]⁺, 393.1 [M + Na]⁺

HRMS (ESI) m/z calculated for C₁₇H₂₃ClN₂O₅Na [M+Na]⁺ 393.1193, found 393.1208.

Chiral HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, Heptane/EtOH = 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm) : minor isomer (*R*): t_R = 3.9 min, major isomer (*S*): t_R = 5.1 min.

(S)-diisopropyl 1-(1-(4-chlorophenyl)-1-oxopropan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate



Procedure 2.D, Yield: 97%, ee: 85%

Physicochemical data

Aspect: colorless oil

Molecular formula: C₁₇H₂₃ClN₂O₅

M = 370.83 g·mol⁻¹

[α]_D²³ = 8.7 (85% ee, c 1.0, CHCl₃)

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3306, 2982, 2938, 1687, 1590, 1467, 1400, 1385, 1375, 1219, 1104, 1092.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of rotamers: 7.87 (d, *J*_{H5/9-H6/8} = 5 Hz, 2H, H₅₊₉), 7.44 (d, *J*_{H5/9-H6/8} = 5 Hz, 2H, H₆₊₈), 6.61-6.89 (m, 0.7H, NH rot.2), 6.45-6.60 (m, 0.3H, NH rot.1), 5.68-5.83 (m, 0.7H, H₂ rot.2), 5.45-5.62 (m, 0.3H, H₂ rot.1), 4.85-4.99 (m, 2H, H₁₂₊₁₅), 1.40-1.50 (m, 3H, H₁₇), 1.15-1.31 (m, 12H, H₁₃₊₁₆).

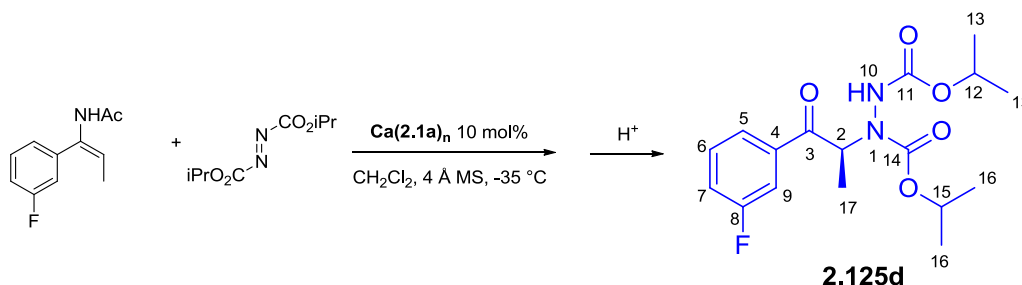
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of rotamers: 199.0 (C₃), 156.1/155.8 (C₁₁₊₁₄, rot.1/rot.2), 140.0 (C₇), 133.1 (C₄), 129.9/129.7 (C₆₊₈, rot.1/rot.2), 129.1 (C₅₊₉), 71.0/70.7 (C₁₂ or 15, rot.1/rot.2), 69.8/69.6 (C₁₂ or 15, rot.1/rot.2), 59.0/57.6 (C₂, rot.1/rot.2), 22.0 (C₁₃ or 16), 21.8 (C₁₃ or 16), 14.6/14.3 (C₁₇, rot.1/rot.2).

MS (ESI) *m/z*: 371.1 [M+H]⁺, 393.1 [M+Na]⁺

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₇H₂₃ClN₂O₅Na [M+Na]⁺ 393.1193, found 393.1200.

Chiral HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, Heptane/EtOH = 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm) : minor isomer (*R*): t_R = 4.3 min, major isomer (*S*): t_R = 6.5 min.

(S)-diisopropyl 1-(1-(3-fluorophenyl)-1-oxopropan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate



Procedure 2.D, Yield: 77%, ee: 90%

Physicochemical data

Aspect: white solid

Mp: 74-76 °C

Molecular formula: C₁₇H₂₃FN₂O₅

M = 354.37 g.mol⁻¹

[α]_D²³ = 10.3 (90% ee, c 1.0, CHCl₃)

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3310, 2983, 2938, 1710, 1693, 1588, 1386, 1376, 1299, 1247, 1233, 1180, 1106.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of rotamers: 7.76-7.67 (m, 1H, H₅), 7.66-7.56 (m, 1H, H₉), 7.52-7.42 (m, 1H, H₇), 7.34-7.27 (m, 1H, H₆), 6.71-6.60 (m, 0.7H, NH rot.2), 6.59-6.39 (m, 0.3H, NH rot.1), 5.81-5.70 (m, 0.7H, H₂ rot.2), 5.61-5.45 (m, 0.3H, H₂ rot.1), 5.05-4.81 (m, 2H, H₁₂₊₁₅), 1.51-1.42 (m, 3H, H₁₇), 1.20-1.37 (m, 12H, H₁₃₊₁₆).

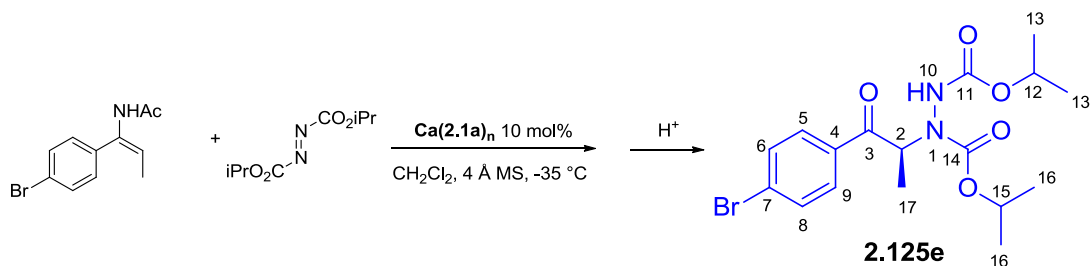
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of rotamers: 199.1 (C₃), 162.9 (d, *J* = 250 Hz, C₈), 156.1/155.9 (C₁₁₊₁₄, rot.1/rot.2), 137.0/136.9 (C₄, rot.1/rot.2), 130.6/130.5 (C₆, rot.1/rot.2), 124.2/124.0 (C₅, rot.1/rot.2), 120.6 (d, *J* = 22 Hz, C₇), 115.3 (d, *J* = 22 Hz, C₉), 71.1/70.8 (C₁₂ or 15, rot.1/rot.2), 69.8/69.6 (C₁₂ or 15, rot.1/rot.2), 57.9 (C₂), 22.0 (C₁₃ or 16), 21.9 (C₁₃ or 16), 14.6/14.4 (C₁₇, rot.1/rot.2).

MS (ESI) *m/z* : 355.2 [M + H]⁺, 377.1 [M + Na]⁺

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₇H₂₃FN₂O₅Na [M+Na]⁺ 377.1489, found 377.1507.

Chiral HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, Heptane/EtOH = 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm): minor isomer (*R*): t_R = 3.8 min, major isomer (*S*): t_R = 5.0 min.

(S)-diisopropyl 1-(1-(4-bromophenyl)-1-oxopropan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate



Procedure 2.D, Yield: 76%, ee: 93%

Physicochemical data

Aspect: colorless oil

Molecular formula: C₁₇H₂₃BrN₂O₅

M = 415.28 g.mol⁻¹

[α]_D²³ = 13.7 (93% ee, c 1.0, CHCl₃)

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3306, 2982, 2938, 1690, 1586, 1467, 1400, 1386, 1376, 1220, 1108.

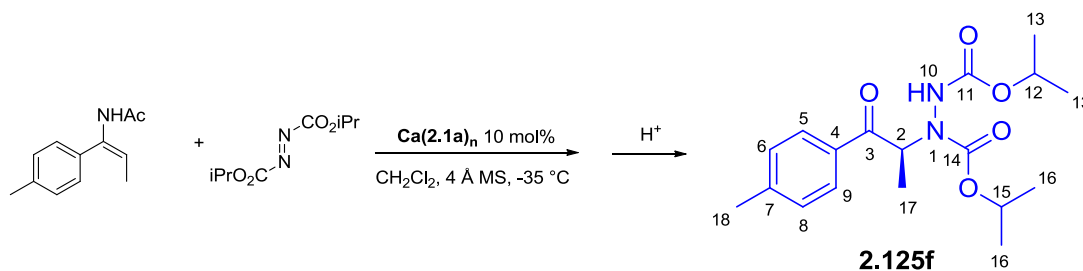
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of rotamers: 7.80 (d, *J*_{H5/9-H6/8} = 7 Hz, 2H, H₅₊₉), 7.62 (d, *J*_{H5/9-H6/8} = 5 Hz, 2H, H₆₊₈), 6.73-6.56 (m, 0.7H, NH rot.2), 6.56-6.36 (m, 0.3H, NH rot.1), 5.83-5.65 (m, 0.7H, H₂ rot.2), 5.65-5.42 (m, 0.3H, H₂ rot.1), 5.09-4.83 (m, 2H, H₁₂₊₁₅), 1.51-1.39 (m, 3H, H₁₇), 1.38-1.12 (m, 12H, H₁₃₊₁₆).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of rotamers: 199.3 (C₃), 156.1/155.9 (C₁₁₊₁₄, rot.1/rot.2), 133.6 (C₄), 132.2 (C₆₊₈), 130.0 (C₅₊₉), 128.8 (C₇), 71.0/70.8 (C₁₂ or 15, rot.1/rot.2), 69.8/69.7 (C₁₂ or 15, rot.1/rot.2), 59.0/57.6 (C₂, rot.1/rot.2), 22.0 (C₁₃ or 16), 21.9 (C₁₃ or 16), 14.4 (C₁₇).

MS (ESI) *m/z*: 415.1/417.1 [M+H]⁺, 437.1/439.1 [M+Na]⁺

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₇H₂₃⁷⁹BrN₂O₅Na [M+Na]⁺ 437.0688 found 437.0611
m/z calculated for C₁₇H₂₃⁸¹BrN₂O₅Na [M+Na]⁺ 439.0668 found 439.0602

Chiral HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, Heptane/EtOH = 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm) : minor isomer (*R*): t_R = 4.4 min, major isomer (*S*): t_R = 6.9 min.

(S)-diisopropyl 1-(1-oxo-1-(p-tolyl)propan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate

Procedure 2.D, Yield: 83%, ee: 88%

Physicochemical data

Aspect: white solid

Mp: 62-64 °C

Molecular formula: C₁₈H₂₆N₂O₅

M = 350.41 g.mol⁻¹

[α]_D²³ = 14.0 (88% ee, c 1.0, CHCl₃)

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3310, 2982, 2937, 1707, 1682, 1607, 1468, 1403, 1383, 1375, 1297, 1224, 1106, 763.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of rotamers: 1.20-1.30 (m, 12H, H₁₃₊₁₆), 1.46-1.50 (m, 3H, H₁₇), 2.41 (s, 3H, H₁₈), 4.85-5.05 (m, 2 H, H₁₁₊₁₄), 5.60-5.70 (m, 0.3H, H₂ rot.1), 5.70-5.90 (m, 0.7H, H₂ rot.2), 6.50-6.70 (NH, 0.3H, rot.1), 6.70-6.79 (NH, 0.7H, rot.2), 7.26-7.31 (m, 2H, H₅₊₉), 7.75-7.90 (m, 2H, H₆₊₈).

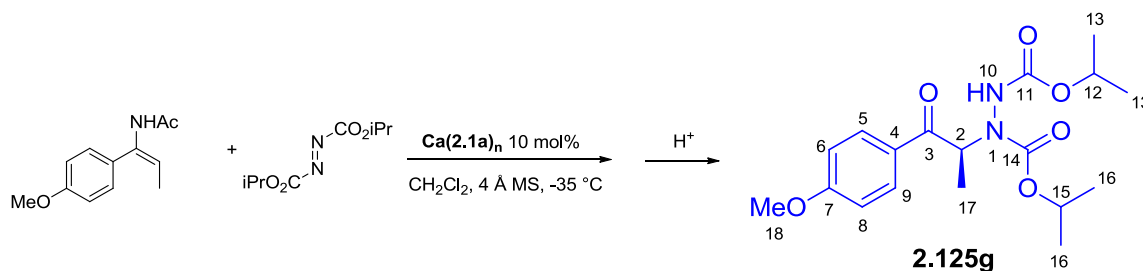
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of rotamers: 200.1 (C₃), 156.3/156.1 (C₁₁₊₁₄, rot.1/rot.2), 144.5 (C₇), 132.2 (C₄), 129.5 (C₆₊₈), 128.6/128.4 (C₅₊₉, rot.1/rot.2), 70.8/70.5 (C₁₂ or 15, rot.1/rot.2), 69.7/69.5 (C₁₂ or 15, rot.1/rot.2), 59.0/57.7 (C₂, rot.1/rot.2), 22.0 (C₁₃ or 16), 21.9 (C₁₃ or 16), 21.7 (C₁₈), 14.7 (C₁₇).

MS (ESI) m/z : 373.2 [M +Na]⁺

HRMS (ESI) m/z calculated for C₁₈H₂₆N₂O₅Na [M+Na]⁺ 373.1739, found 373.1749.

Chiral HPLC (Chiralpak AD-H, Heptane/EtOH = 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm) : minor isomer (*R*): t_R = 4.1 min, major isomer (*S*): t_R = 5.9 min.

(S)-diisopropyl 1-(1-(4-methoxyphenyl)-1-oxopropan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate



Procedure 2.D, Yield: 73%, ee: 91%

Physicochemical data

Aspect: colorless oil

Molecular formula: C₁₈H₂₆N₂O₆

M = 366.41 g.mol⁻¹

[α]_D²⁴ = 22.6 (c = 1.0, CHCl₃)

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3311, 2982, 2938, 1713, 1679, 1600, 1512, 1466, 1385, 1375, 1225, 1176, 1107.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of rotamers: 8.00-7.78 (m, 2H, H₅₊₉), 7.03-6.86 (m, 2H, H₆₊₈), 6.81-6.68 (m, 0.7H, NH rot.2), 6.64-6.53 (m, 0.3H, NH rot.1), 5.85-5.73 (m, 0.7H, H₂ rot.2), 5.65-5.55 (m, 0.3H, H₂ rot.1), 5.09-4.79 (m, 2H, H₁₂₊₁₅), 3.88 (s, 3H, H₁₈), 1.50-1.44 (m, 3H, H₁₇), 1.29-1.21 (m, 12H, H₁₃₊₁₆).

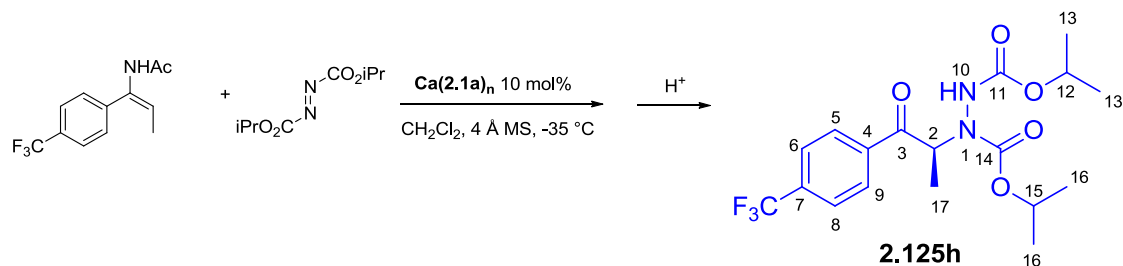
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of rotamers: 199.0 (C₃), 163.9 (C₇), 156.1/156.0 (C₁₁₊₁₄, rot.1/rot.2), 130.9/130.6 (C₅₊₉, rot.1/rot.2), 127.5 (C₄), 114.0 (C₆₊₈), 70.5/70.1 (C₁₂ or 15, rot.1/rot.2), 69.6/69.4 (C₁₂ or 15, rot.1/rot.2), 57.4 (C₂), 55.5 (C₁₈), 21.9 (C₁₃ or 16), 21.8 (C₁₃ or 16), 14.8 (C₁₇).

MS (ESI) m/z : 367.2 [M+H]⁺, 389.2 [M+Na]⁺

HRMS (ESI) m/z calculated for C₁₈H₂₆N₂O₆Na [M+Na]⁺ 389.1689, found 389.1690.

Chiral HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, Heptane/EtOH = 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm) : minor isomer (*R*): t_R = 5.3 min, major isomer (*S*): t_R = 8.1 min

(S)-diisopropyl 1-(1-oxo-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate



Procedure 2.D, Yield: 75%, ee: 93%

Physicochemical data

Aspect: colorless oil

Molecular formula: C₁₈H₂₃F₃N₂O₅

M = 404.38 g.mol⁻¹

[α]_D²³ = 9.1 (93% ee, c 1.0, CHCl₃)

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3304, 2984, 2940, 1694, 1512, 1469, 1408, 1387, 1376, 1322, 1131, 1110, 1067.

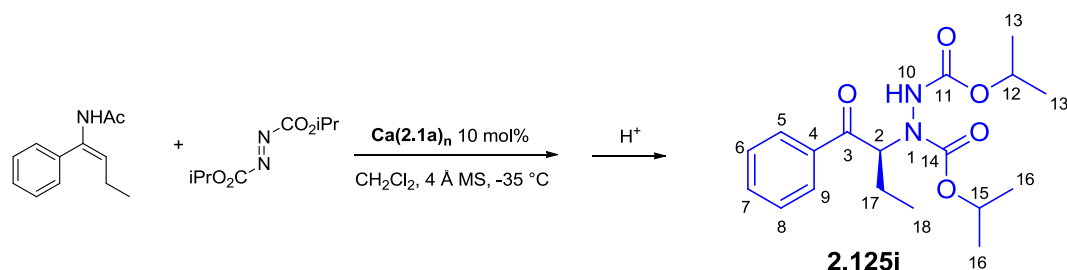
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of rotamers: 8.05 (d, *J*_{H5/9-H6/8} = 8 Hz, 2H, H₆₊₈), 7.75 (d, *J*_{H5/9-H6/8} = 8 Hz, 2H, H₅₊₉), 6.70-6.52 (m, 0.7H, NH rot.2), 6.52-6.34 (m, 0.3H, NH rot.1), 5.88-5.70 (m, 0.7H, H₂ rot.2), 5.70-5.45 (m, 0.3H, H₂ rot.1), 5.10-4.80 (m, 2H, H₁₂₊₁₅), 1.55-1.40 (m, 3H, H₁₇), 1.33-1.05 (m, 12H, H₁₃₊₁₆).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of rotamers: 199.3 (C₃), 156.1/155.8 (C₁₁₊₁₄, rot.1/rot.2), 137.8 (C₄), 134.8 (q, *J* = 32 Hz, C₇), 128.8 (C₅₊₉), 121.7 (C₆₊₈), 123.5 (q, *J* = 273 Hz, C₁₈), 71.2/70.9 (C_{12 or 15}, rot.1/rot.2), 69.9/69.8 (C_{12 or 15}, rot.1/rot.2), 59.4/57.9 (C₂, rot.1/rot.2), 22.0 (C_{13 or 16}), 21.9 (C_{13 or 16}), 14.5/14.1 (C₁₇, rot.1/rot.2).

MS (ESI) *m/z* : 405.2 [M+H]⁺, 427.1 [M+Na]⁺

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₈H₂₃F₃N₂O₅Na [M+Na]⁺ 427.1457 found 427.1453

Chiral HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, Heptane/iPrOH = 80/20, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm) : minor isomer (R): *t_R* = 4.0 min, major isomer (S): *t_R* = 5.1 min.

(S)-diisopropyl 1-(1-oxo-1-phenylbutan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate

Procedure 2.D, Yield: 91%, ee: 89%

Physicochemical data

Aspect: colorless oil

Molecular formula: C₁₈H₂₆N₂O₅

M = 350.41 g.mol⁻¹

[α]_D²³ = 29.6 (89% ee, c 1.0, CHCl₃)

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3305, 2981, 2938, 2880, 1683, 1598, 1467, 1402, 1384, 1375, 1290, 1215, 1103.

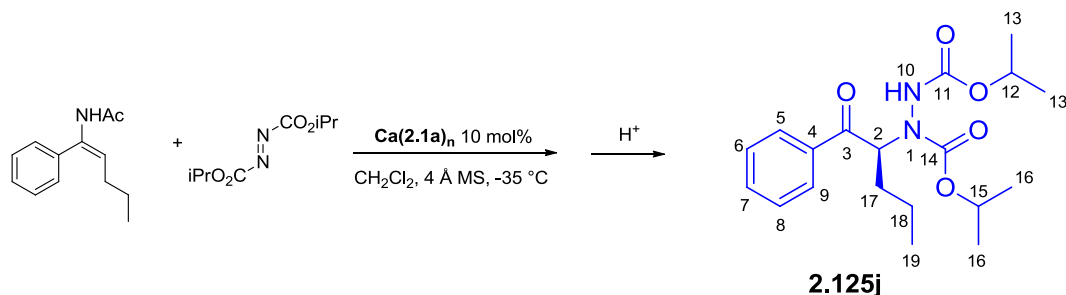
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of rotamers: 8.00-7.83 (m, 2H, H₅₊₉), 7.63-7.54 (m, 1H, H₇), 7.52-7.35 (m, 2H, H₆₊₈), 6.76-6.63 (m, 0.7H, NH rot.2), 6.63-6.47 (m, 0.3H, NH rot.1), 5.68-5.51 (m, 0.7H, H₂ rot.2), 5.48-5.32 (m, 0.3H, H₂ rot.1), 5.03-4.86 (m, 2H, H₁₂₊₁₅), 1.94-1.78 (m, 2H, H₁₇), 1.36-1.18 (m, 12H, H₁₃₊₁₆), 1.16-1.06 (m, 3H, H₁₈).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of rotamers: 200.5 (C₃), 156.5/155.8 (C₁₁₊₁₄, rot.1/rot.2), 135.5 (C₄), 133.5 (C₇), 128.8 (C₆₊₈), 128.4 (C₅₊₉), 70.7 (C₁₂ or 15), 69.5 (C₁₂ or 15), 64.7/63.7 (C₂, rot.1/rot.2), 22.2 (C₁₇), 22.0 (C₁₃ or 16), 21.9 (C₁₃ or 16), 11.3 (C₁₈).

MS (ESI) m/z: 351.2 [M+H]⁺, 373.2 [M+Na]⁺

HRMS (ESI) m/z calculated for C₁₈H₂₇N₂O₅ [M+H]⁺ 351.1920 found 351.1916

Chiral HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, Heptane/EtOH = 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm) : minor isomer (*R*): t_R = 3.6 min, major isomer (*S*): t_R = 4.2 min.

(S)-diisopropyl 1-(1-oxo-1-phenylpentan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate

Procedure 2.D, Yield: 94%, ee: 94%

Physicochemical data

Aspect: colorless oil

Molecular formula: C₁₉H₂₈N₂O₅

M = 364.44 g.mol⁻¹

[α]_D²⁴ = 33.3 (94% ee, c 1.0, CHCl₃)

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3305, 2981, 2936, 2875, 1712, 1687, 1467, 1402, 1385, 1375, 1297, 1217, 1106.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of rotamers: 8.03-7.76 (m, 2H, H₅₊₉), 7.66-7.52 (m, 1H, H₇), 7.51-7.41 (m, 2H, H₆₊₈), 6.82-6.66 (m, 0.7H, NH rot.2), 6.66-6.54 (m, 0.3H, NH rot.1), 5.80-5.61 (m, 0.7H, H₂ rot.2), 5.60-5.40 (m, 0.3H, H₂ rot.1), 5.10-4.80 (m, 2H, H₁₂₊₁₅), 1.90-1.72 (m, 2H, H₁₇), 1.68-1.40 (m, 2H, H₁₈), 1.37-1.05 (m, 12H, H₁₃₊₁₆), 1.02-0.87 (m, 3H, H₁₉).

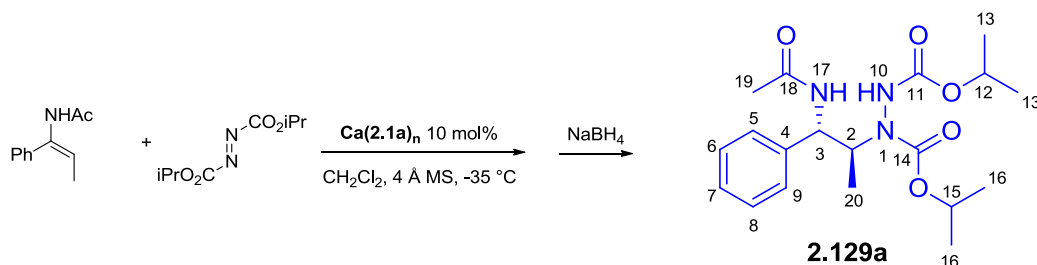
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of rotamers: 200.7 (C₃), 156.5/155.7 (C₁₁₊₁₄, rot.1/rot.2), 135.4 (C₄), 133.5 (C₇), 128.8 (C₆₊₈), 128.4 (C₅₊₉), 70.7 (C₁₂ or 15), 69.4 (C₁₂ or 15), 62.7/61.8 (C₂, rot.1/rot.2), 30.7 (C₁₇), 22.0 (C₁₃ or 16), 21.9 (C₁₃ or 16), 19.7 (C₁₈), 13.8 (C₁₉).

MS (ESI) m/z : 365.2 [M+H]⁺, 387.2 [M+Na]⁺

HRMS (ESI) m/z calculated for C₁₉H₂₈N₂O₅Na [M+Na]⁺ 387.1896 found 387.1911

Chiral HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, Heptane/EtOH = 75/25, flow rate = 1.0 mL/min, 254 nm) : minor isomer (*R*): t_R = 3.3 min, major isomer (*S*): t_R = 4.1 min.

Diisopropyl 1-((1*S*,2*S*)-1-acetamido-1-phenylpropan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate



Procedure 2.E, Yield: 84%, ee: 92%

Physicochemical data

Aspect: colorless oil

Molecular formula: C₁₉H₂₉N₃O₅

M = 379.45 g.mol⁻¹

[α]_D²⁴ = 93.3 (92% ee, c 1.0, CHCl₃)

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3296, 2982, 2937, 1749, 1701, 1661, 1535, 1384, 1374, 1307, 1225, 1108, 764, 701.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of rotamers: 7.44-7.35 (m, 2H, H₆₊₈), 7.35-7.26 (m, 4H, NH₁₀ + H₅₊₇₊₉), 5.93-5.82 (m, 0.7H, NH₁₇ rot.1), 5.81-5.73 (m, 0.3H, NH₁₇ rot.2), 5.10-4.82 (m, 2H, H₁₂₊₁₅), 4.82-4.74 (m, 1H, H₃), 4.68-4.54 (m, 1H, H₂), 1.92/1.90 (s/s, 3H, H₁₉ rot.1/rot.2), 1.30-1.20 (m, 12H, H₁₃₊₁₆), 1.00-0.90 (m, 3H, H₂₀).

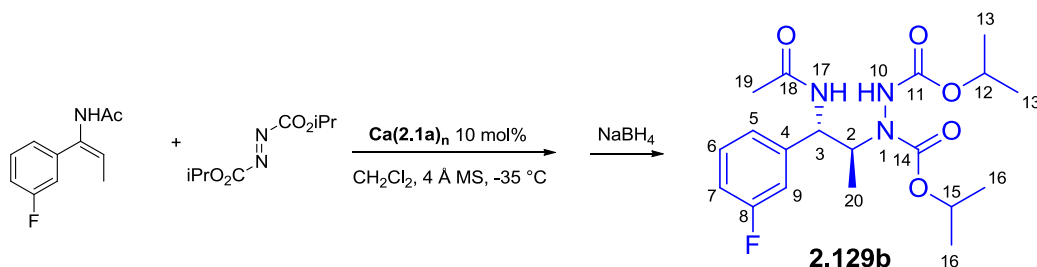
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of rotamers: 170.4 (C₁₈), 156.6 (C₁₁ or 14), 156.2 (C₁₁ or 14), 138.5 (C₄), 129.3 (C₆₊₈), 128.4 (C₇), 127.4 (C₅₊₉), 70.1 (C₁₂ or 15), 69.1 (C₁₂ or 15), 57.2 (C₃), 56.1 (C₂), 23.3 (C₁₉), 22.2/22.1 (C₁₃ or 16, rot.1/rot.2), 21.9 (C₁₃ or 16), 14.5 (C₂₀).

MS (ESI) m/z : 380.2 [M +H]⁺, 402.2 [M +Na]⁺

HRMS (ESI) m/z calculated for C₁₉H₂₉N₃O₅Na [M+Na]⁺ 402.2005, found 402.2010.

Chiral HPLC (Investigator II Than SFC, Daicel Chiralpak IA, flow rate = 4.0 mL/min, 205 nm) : major isomer (*S,S*): t_R = 2.1 min, minor isomer (*R,R*): t_R = 2.9 min.

Diisopropyl 1-((1*S*,2*S*)-1-acetamido-1-(3-fluorophenyl)propan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate



Procedure 2.E, Yield: 88%, ee: 88%

Physicochemical data

Aspect: colorless oil

Molecular formula: C₁₉H₂₈FN₃O₅

M = 397.44 g.mol⁻¹

[α]_D²⁴ = 56.8 (88% ee, c 1.0, CHCl₃)

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3293, 2983, 2937, 1749, 1706, 1664, 1536, 1385, 1375, 1308, 1240, 1108, 763, 701.

NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of rotamers: 7.38-7.30 (m, 1H, H₆), 7.24-7.15 (m, 1H, NH₁₀), 7.13-7.09 (m, 1H, H₅), 7.09-6.97 (m, 2H, H₉₊₇), 6.19-5.99 (m, 0.7H, NH₁₇ rot.1), 5.99-5.85 (m, 0.3H, NH₁₇ rot.2), 5.06-4.87 (m, 2H, H₁₂₊₁₅), 4.86-4.72 (m, 1H, H₃), 4.68-4.46 (m, 1H, H₂), 1.94 (s, 3H, H₁₉), 1.32-1.21 (m, 12H, H₁₃₊₁₆), 1.04-0.90 (m, 3H, H₂₀).

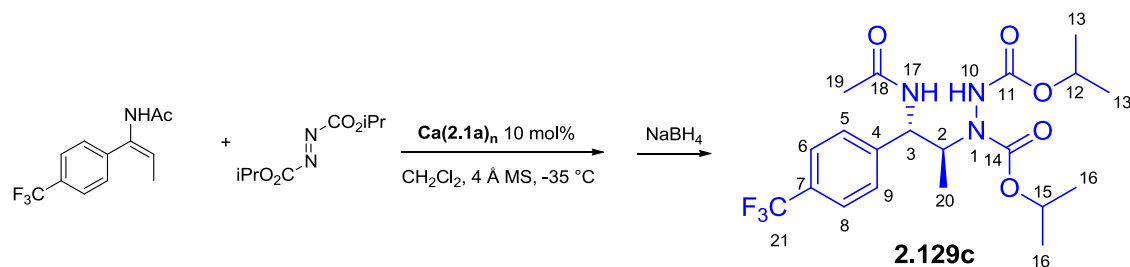
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of rotamers: 170.4 (C₁₈), 163.1 (d, *J* = 248 Hz, C₈), 156.6 (C_{11 or 14}), 156.2 (C_{11 or 14}), 141.0 (C₄), 130.9/130.8 (C₆, rot.1/rot.2), 123.1 (C₅), 115.3 (d, *J* = 22 Hz, C₉), 114.5 (d, *J* = 22 Hz, C₇), 70.2 (C_{12 or 15}), 69.3 (C_{12 or 15}), 56.7 (C₃), 56.0 (C₂), 23.3 (C₁₉), 22.1/22.0 (C_{13 or 16}, rot.1/rot.2), 21.9 (C_{13 or 16}), 14.5/14.3 (C₂₀, rot.1/rot.2).

MS (ESI) *m/z* : 398.2 [M + H]⁺, 420.2 [M + Na]⁺

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₉H₂₈FN₃O₅Na [M+Na]⁺ 420.1911, found 420.1925.

Chiral HPLC (Investigator II Than SFC, Daicel Chiralpak IA, flow rate = 4.0 mL/min, 214 nm) : major isomer (*S,S*): t_R = 1.9 min, minor isomer (*R,R*): t_R = 2.4 min.

Diisopropyl 1-((1*S*,2*S*)-1-acetamido-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate



Procedure 2.E, Yield: 84%, ee: 93%

Physicochemical data

Aspect: colorless oil

Molecular formula: C₂₀H₂₈F₃N₃O₅

M = 447.45 g·mol⁻¹

[α]_D²⁴ = 63.1 (93% ee, c 1.0, CHCl₃)

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3286, 2984, 2939, 1705, 1665, 1536, 1387, 1375, 1320, 1165, 1108, 1067, 1017, 763.

NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of rotamers: 7.64 (d, *J*_{H5/6-H8/9} = 7 Hz, 2H, H₆₊₈), 7.46 (d, *J*_{H5/6-H8/9} = 7 Hz, 2H, H₅₊₉), 7.24-7.07 (br s, 0.7H, NH₁₀ rot.1), 7.07-6.99 (br s, 0.3H, NH₁₀ rot.2), 6.26-6.00 (m, 0.7H, NH₁₇ rot.1), 6.00-5.88 (m, 0.3H, NH₁₇ rot.2), 5.05-4.82 (m, 3H, H₁₂₊₁₅₊₃), 4.72-4.49 (m, 1H, H₂), 1.93 (s, 3H, H₁₉), 1.34-1.20 (m, 12H, H₁₃₊₁₆), 1.08-0.90 (m, 3H, H₂₀).

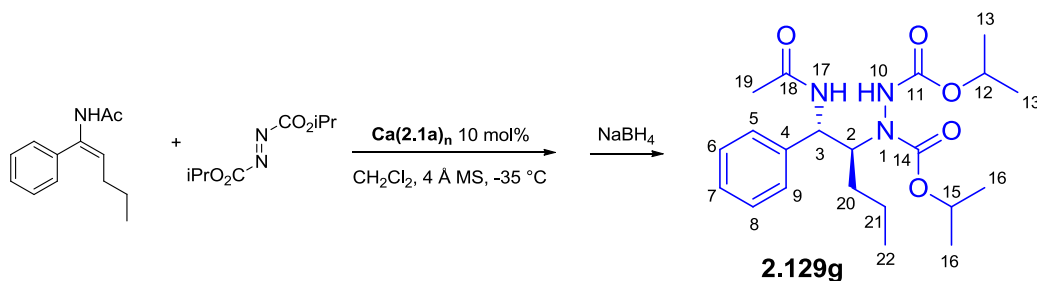
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of rotamers: 170.4 (C₁₈), 156.6 (C₁₁ or 14), 156.2 (C₁₁ or 14), 142.6 (C₄), 130.7 (q, *J* = 33 Hz, C₇), 127.9 (C₅₊₉), 126.2 (C₆₊₈), 123.8 (q, *J* = 271 Hz, CF₃), 70.4 (C₁₂ or 15), 69.5 (C₁₂ or 15), 56.8 (C₃), 56.0 (C₂), 23.3 (C₁₉), 22.1/22.0 (C₁₃ or 16, rot.1/rot.2), 21.9 (C₁₃ or 16), 14.6 (C₂₀).

MS (ESI) *m/z*: 448.2 [M + H]⁺, 470.2 [M + Na]⁺

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₀H₂₈F₃N₃O₅Na [M+Na]⁺ 470.1879, found 470.1891.

Chiral HPLC (Investigator II Than SFC, Daicel Chiralpak IA, flow rate = 4.0 mL/min, 214 nm) : major isomer (*S,S*): *t_R* = 1.8 min, minor isomer (*R,R*): *t_R* = 3.9 min.

Diisopropyl 1-((1*S*,2*S*)-1-acetamido-1-phenylpentan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate



Procedure 2.E, Yield: 99%, ee: 96%

Physicochemical data

Aspect: colorless oil

Molecular formula: C₂₁H₃₃N₃O₅

M = 407,50 g.mol⁻¹

[α]_D²⁴ = 68.1 (96% ee, c 1.0, CHCl₃)

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3294, 2981, 2935, 2874, 1751, 1707, 1663, 1538, 1386, 1374, 1253, 1226, 1110, 765.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of rotamers: 7.51-7.28 (m, 6H, H₅₊₆₊₇₊₈₊₉ + NH₁₀), 6.10-5.56 (m, 1H, NH₁₇), 5.05-4.88 (m, 2H, H₁₂₊₁₅), 4.87-4.75 (m, 1H, H₃), 4.54-4.36 (m, 1H, H₂), 1.91 (s, 3H, H₁₉), 1.68-1.49 (m, 1H, H₂₁), 1.47-1.34 (m, 1H, H₂₀), 1.31-1.19 (m, 13H, H₁₃₊₁₆₊₂₁), 1.00-0.84 (m, 1H, H_{20'}), 0.80-0.68 (m, 3H, H₂₂).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of rotamers: 170.2 (C₁₈), 157.3 (C₁₁ or 14), 156.1 (C₁₁ or 14), 138.9 (C₄), 129.3 (C₆₊₈), 128.3 (C₇), 127.4 (C₅₊₉), 70.1 (C₁₂ or 15), 69.1 (C₁₂ or 15), 60.3 (C₃), 56.2 (C₂), 30.0 (C₂₀), 23.4 (C₁₉), 22.2/22.0 (C₁₃ or 16, rot.1/rot.2), 21.9 (C₁₃ or 16), 19.5 (C₂₁), 13.7 (C₂₂).

MS (ESI) m/z : 408.3 [M +H]⁺, 430.3 [M +Na]⁺

HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₁H₃₃N₃O₅Na [M+Na]⁺ 430.2318, found 430.2329.

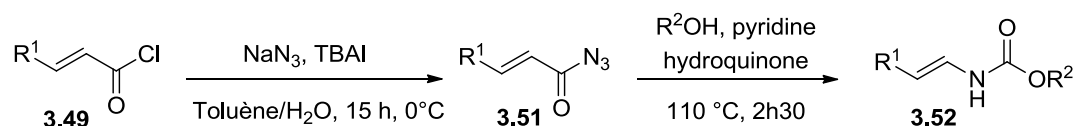
Chiral HPLC (Chiralpak IB, Heptane/iPrOH = 97/3, flow rate = 1.0 mL/min, 210 nm) : major isomer (*S,S*): t_R = 6.0 min, minor isomer (*R,R*): t_R = 7.2 min.

Partie Expérimentale – Partie 3

Réaction domino impliquant des énamides
en conditions oxydantes

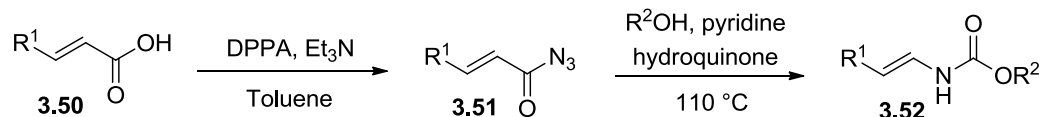
General Procedures

- **General procedures for the synthesis of enecarbamates**



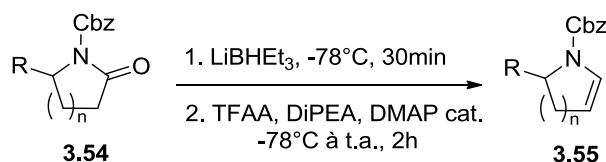
Procedure 3.A:¹⁵⁴

A solution of acyl chloride (1.0 eq.) and TBAI (5 mol%) in toluene (1M) was added dropwise to a solution of NaN_3 (1.2 eq.) in H_2O (same volume as toluene) at 0°C . After stirring the reaction for 15 h at 0°C , the organic layer was separated and the organic layer was dried over Na_2SO_4 before use in the following step. The toluene solution of acyl azide was then added dropwise to a stirred mixture of hydroquinone (5 mol%), pyridine (6 mol%), and corresponding alcohol (5 eq.) at 110°C . The mixture was then stirred for 2h30 at 110°C and the toluene was removed by rotary evaporation. The product was purified by column chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc) to afford the desired enecarbamate.

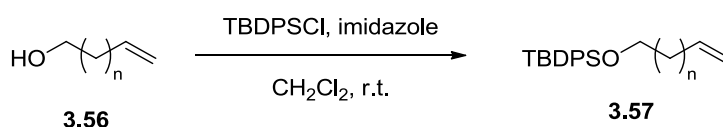


Procedure 3.B:¹⁵⁴

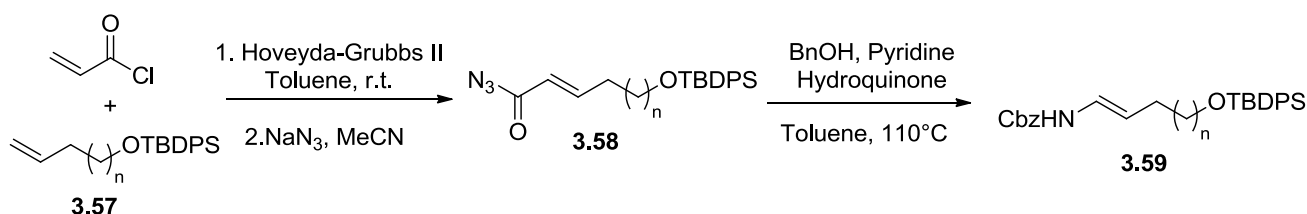
To a solution of the corresponding carboxylic acid (1.0 eq.) in toluene (0.15M), was added Et_3N (4.0 eq.) and diphenylphosphoryl azide (DPPA, 4.0 eq.). The mixture was stirred at room temperature overnight. Then the reaction was diluted in CH_2Cl_2 and washed with brine. The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude acyl azide was purified by column chromatography on silica gel (Pentane/ Et_2O). Then, a solution of the acyl azide in toluene (1M) was added dropwise to a stirred mixture of hydroquinone (5 mol%), pyridine (6 mol%), and corresponding alcohol (5 eq.) at 110°C . The mixture was then stirred for 2h30 min at 110°C and the toluene was removed by rotary evaporation. The product was purified by column chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc) to afford the desired enecarbamate.

**Procedure 3.C:**²⁰¹

A solution of **3.54** (1.0 eq.) in toluene (0.5M) was cooled to -70°C under argon atmosphere. Then super-hydride® (1 M in THF, 1.1 eq.) was slowly added and the reaction was stirred for 30 min at -70°C . Then, DMAP (2 mol%), DiPEA (6.0 eq.), and trifluoroacetic anhydride (1.2 eq.) were added and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature for 2-4 h. Then, water was added, and the organic layer was isolated, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude product was then purified by column chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc) to afford the pure product **3.55**.

**Procedure 3.D:**

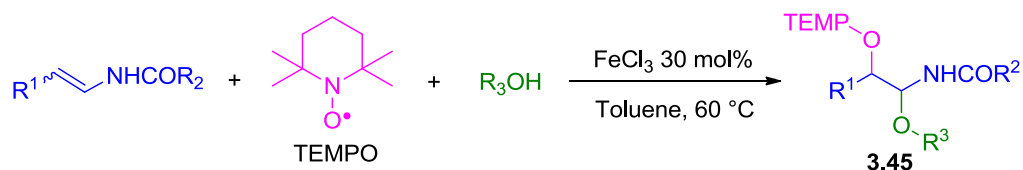
To a solution of **3.56** (1.0 eq.) and imidazole (1.2 eq.) in CH_2Cl_2 (0.12 M) at 0°C , was added TBDPSCI (1.2 eq.). The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for one night. A solution of saturated NH_4Cl was added and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were then washed with a saturated solution of NaCl , dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc) afforded the pure ether **3.57**.

**Procedure 3.E:**²⁰¹

To a solution of olefin partner **3.57** (1.0 eq.) and acryloyl chloride (1.5 eq.) in toluene (0.2 M), was added Hoveyda-Grubbs II catalyst (5 mol%). After 16h at room temperature, the reaction was quenched with addition of sodium azide (3.0 eq.) and MeCN (same quantity as toluene), and the mixture was stirred for 2 h. The reaction was then diluted with EtOAc, washed with water (x3), dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc) to afford the intermediate acyl azide **3.58**.

A solution of the acyl azide **3.58** diluted in toluene (1M) was then added dropwise to a stirred mixture of hydroquinone (5 mol%), pyridine (6 mol%), and benzyl alcohol (5 eq.) at 110°C . The mixture was then stirred for 2h30 at 110°C and solvent was removed *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc) afforded the pure enecarbamate **3.59**.

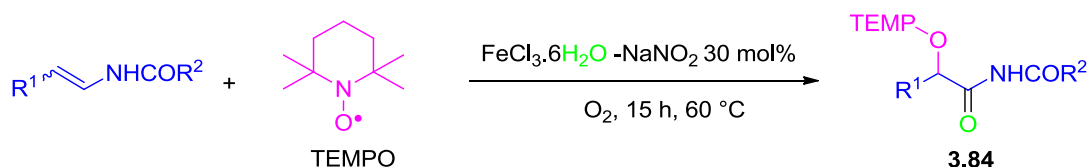
- **General procedure for the α -oxyamination**



Procedure 3.F:

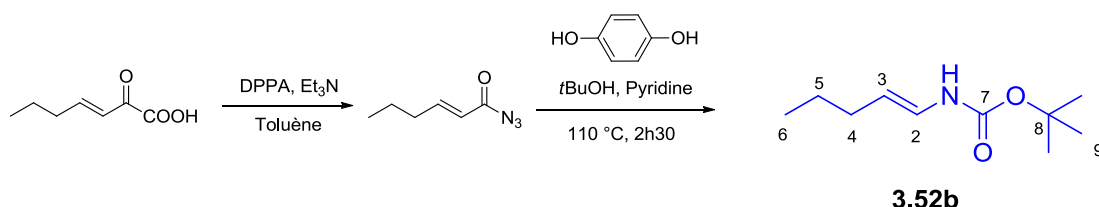
The reaction was carried out under argon atmosphere in dried glassware, with magnetic stirring. The enamide (0.2 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in toluene (0.5 ml) in a flask containing dried Na_2SO_4 . TEMPO (0.4 mmol, 2.0 eq.), FeCl_3 (0.06 mmol, 30 mol%) and the alcohol (0.6 mmol, 3 eq.) were successively added and the reaction mixture was heated at 60 °C for 3-6 h (monitored by TLC). Then, the reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 , filtered through a pad of silica and eluted with EtOAc (50 mL). Solvents were removed under vacuum and purification over silica gel flash column chromatography (30% EtOAc in heptane) afforded the pure product **3.45**.

- **General procedure for the double oxidation**



Procedure 3.G:

The enamide (0.2 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in toluene (0.3 ml). TEMPO (0.6 mmol, 3.0 eq.), NaNO_2 (0.06 mmol, 30 mol%) and $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.06 mmol, 30 mol%) were successively added and the reaction mixture was immediately put under O_2 atmosphere and heated at 60 °C for 15 h (monitored by TLC). Then, the reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 , filtered through a pad of silica and eluted with EtOAc (50 mL). Solvents were removed under vacuum and purification over silica gel flash column chromatography (30% EtOAc in heptane) afforded the pure product **3.84**.

(E)-tert-butyl pent-1-en-1-ylcarbamate

Procedure 3.B, Yield: 58%

Physicochemical data

Aspect: white solid

Mp: 66-68 °C

Molecular formula: C₁₀H₁₉NO₂

M = 185.26 g.mol⁻¹

Spectroscopic data

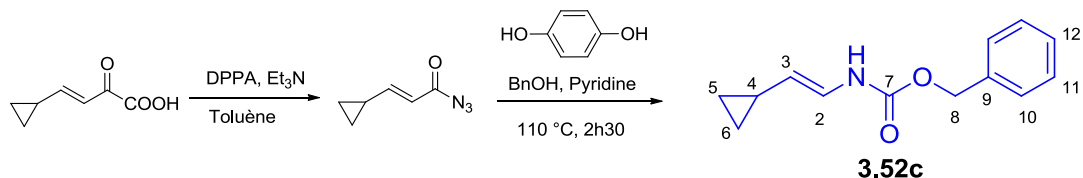
IR (neat, cm⁻¹): 3314, 2961, 2929, 2873, 1695, 1675, 1512, 1367, 1242, 1161.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.55 (d, *J*_{H₂-NH} = 11 Hz, 1H, NH), 6.35 (dd, *J*_{H₂-NH} = 11 Hz, *J*_{H₂-H₃} = 14 Hz, 1H, H₂), 4.89 (dt, *J*_{H₂-H₃} = 14 Hz, *J*_{H₃-H₄} = 7 Hz, 1H, H₃), 1.87 (dt, *J*_{H₃-H₄} = 7 Hz, *J*_{H₄-H₅} = 7 Hz, 2H, H₄), 1.38 (s, 9H, H₉), 1.28 (qt, *J*_{H₅-H₆} = 7 Hz, *J*_{H₄-H₅} = 7 Hz, 2H, H₅), 0.80 (t, *J*_{H₅-H₆} = 7 Hz, 3H, H₆).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 153.0 (C₇), 123.8 (C₂), 109.6 (C₃), 79.8 (C₈), 31.7 (C₄), 28.2 (3C₉), 23.1 (C₅), 13.4 (C₆).

MS (ESI) *m/z*: 208.1 [M+Na]⁺

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₀H₁₉NO₂Na [M+Na]⁺ 208.1313, found 208.1313.

(E)-benzyl (2-cyclopropylvinyl)carbamate

Procedure 3.B, Yield: 63%

Physicochemical data

Aspect: white solid

Mp: 63-65 °C

Molecular formula: C₁₃H₁₅NO₂

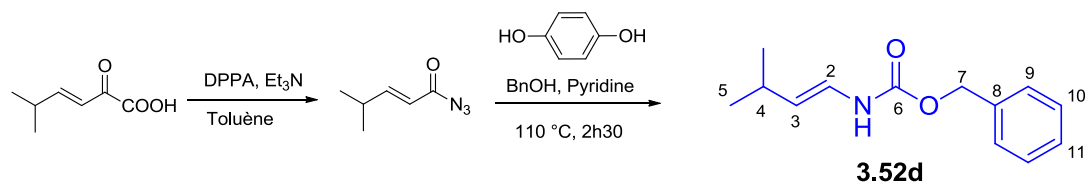
M = 217.26 g.mol⁻¹

Spectroscopic data

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.42-7.29 (m, 5H, H_{Ar}), 6.52 (dd, *J*_{H₂-NH} = 10 Hz, *J*_{H₂-H₃} = 14 Hz, 1H, H₂), 6.26 (br d, *J*_{H₂-NH} = 10 Hz, 1H, NH), 5.13 (s, 2H, H₈), 4.74 (dd, *J*_{H₂-H₃} = 14 Hz, *J*_{H₃-H₄} = 8 Hz, 1H, H₃), 1.39-1.22 (m, 1H, H₄), 0.72-0.60 (m, 2H, H_{5a+6a}), 0.34-0.25 (m, 2H, H_{5b+6b}).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 153.4 (C₇), 136.1 (C₉), 128.6 (2C₁₁), 128.3 (C₁₂), 128.2 (2C₁₀), 122.2 (C₂), 114.6 (C₃), 67.0 (C₈), 10.9 (C₄), 6.2 (C₅+C₆).

MS (ESI) *m/z*: 218.1 [M+H]⁺

(E)-benzyl (3-methylbut-1-en-1-yl)carbamate

Procedure 3.B, Yield: 47%

Physicochemical data

Aspect: colorless oil

Molecular formula: C₁₃H₁₇NO₂

M = 219.28 g.mol⁻¹

Spectroscopic data

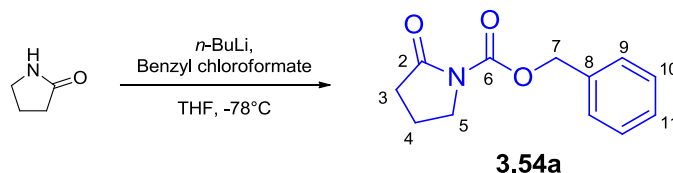
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.43-7.30 (m, 5H, H_{Ar}), 6.46 (dd, *J*_{H₂-H₃} = 14 Hz, *J*_{H₂-NH} = 11 Hz, 1H, H₂), 6.31-6.23 (m, 1H, NH), 5.15 (s, 2H, H₇), 5.00 (dd, *J*_{H₂-H₃} = 14 Hz, *J*_{H₃-H₄} = 7 Hz, 1H, H₃), 2.35-2.25 (m, 1H, H₄), 1.01 (d, *J* = 7 Hz, 6H, H₅).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 153.7 (C₆), 136.2 (C₈), 128.6 (2C₁₀), 128.3 (C₁₁), 128.2 (2C₉), 121.4 (C₂), 118.6 (C₃), 67.0 (C₇), 28.8 (C₄), 23.0 (2C₅).

MS (ESI) *m/z* : 242.1 [M+Na]⁺

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₃H₁₇NO₂Na [M+Na]⁺ 242.1157, found 242.1156.

2-oxopyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester



Yield: 88%

To a stirred solution of pyrrolidin-2-one (1 mL, 13.2 mmol) in THF (45 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, was added dropwise *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 9.9 mL, 15.8 mmol). After stirring at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min, a solution of benzyl chloroformate (2.25 mL, 15.8 mmol) in THF (15 mL) was slowly added and the reaction was stirred for 3 h at this temperature. Then a solution of saturated NH_4Cl was added to quench the reaction, and the mixture was extracted with Et_2O three times, and the combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude product was then purified by column chromatography on silica gel (Heptane/ EtOAc) to afford the *N*-(benzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-one.

Physicochemical data

Aspect: white solid

Mp: 35-37 $^{\circ}\text{C}$

Molecular formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$

M = 219.24 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Spectroscopic data

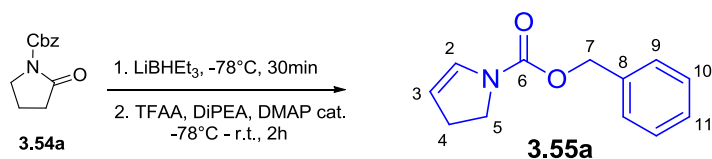
IR (neat, cm^{-1}) 3018, 2979, 2952, 1778, 1715.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.45-7.33 (m, 5H, CH_{Ar}), 5.30 (s, 2H, H_7), 3.83 (t, $J_{\text{H}_4-\text{H}_5} = 7\text{ Hz}$, 2H, H_5), 2.55 (t, $J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 8\text{ Hz}$, 2H, H_3), 2.08-2.01 (m, 2H, H_4).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 174.5 (C_2), 151.4 (C_6), 135.4 (C_8), 128.6 (2C_{10}), 128.3 (C_{11}), 128.2 (2C_9), 67.7 (C_7), 46.4 (C_5), 32.6 (C_3), 17.5 (C_4).

HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 242.0793, found 242.0798.

Benzyl 2,3-dihydro-1H-pyrrole-1-carboxylate



Procedure 3.C, Yield: 68%

Physicochemical data

Aspect: colorless oil

Molecular formula: C₁₂H₁₃NO₂

M = 203.24 g.mol⁻¹

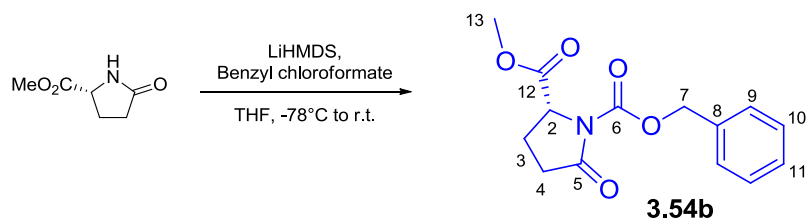
Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹) 3033, 2955, 2860, 1700, 1619, 1419, 1340, 1126, 756, 697.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.45-7.32 (m, 5H, H_{Ar}), 6.66-6.54 (m, 1H, H₂), 5.17 (s, 2H, H₇), 5.03-5.10 (m, 1H, H₃), 3.80 (t, J_{H4-H5} = 9 Hz, 2H, H₅), 2.71-2.61 (m, 2H, H₄).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 152.8 (C₆), 136.6 (C₈), 129.0 (2C₁₀), 128.5 (C₁₁), 128.1 (C₂), 128.0 (2C₉), 108.8 (C₃), 67.0 (C₇), 45.1 (C₅), 28.7 (C₄).

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₂H₁₃NO₂Na [M+Na]⁺ 226.0844, found 226.0838.

(R)-1-Benzyl 2-methyl 5-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxylate

To a stirred solution of pyrrolidin-2-one (5 mmol, 1.0 eq.) in THF (17 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, was added dropwise LiHMDS (1 M in THF, 6 mmol, 1.2 eq.). After stirring at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min, a solution of benzyl chloroformate (6 mmol, 1.2 eq.) in THF (6 mL) was slowly added and the reaction was stirred and allowed to warm to room temperature for 3 h. The mixture was cooled to $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ before the addition of a saturated solution of NH_4Cl to quench the reaction. Water was added until all the salts were dissolved and the reaction mixture was extracted with EtOAc, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude product was then purified by column chromatography on silica gel (Petroleum ether/EtOAc) to afford the pure product **3.54b**.

Physicochemical data

Aspect: colorless oil

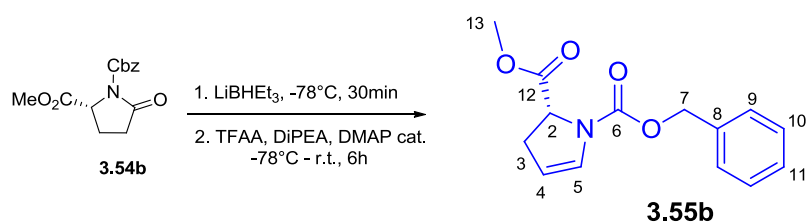
Molecular formula: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_5$

M = $277.27\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Spectroscopic data

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.43-7.28 (m, 5H, CH_{Ar}), 5.33 (d, $J_{\text{H}7-\text{H}7'} = 12\text{ Hz}$, 1H, H_7), 5.21 (d, $J_{\text{H}7-\text{H}7'} = 12\text{ Hz}$, 1H, H_7'), 4.69 (dd, $J = 9\text{ Hz}$, $J = 3\text{ Hz}$, 1H, H_2), 3.68 (s, 3H, H_{13}), 2.73-2.45 (m, 2H, H_4), 2.43-2.26 (m, 1H, H_3), 2.13-2.02 (m, 1H, H_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 172.7 (C_5), 171.4 (C_{12}), 150.9 (C_6), 135.0 (C_8), 128.5 (2C_{10}), 128.4 (C_{11}), 128.1 (2C_9), 68.3 (C_7), 58.6 (C_2), 52.6 (C_{13}), 31.0 (C_4), 21.8 (C_3).

(R)-1-benzyl 2-methyl 2,3-dihydro-1H-pyrrole-1,2-dicarboxylate

Procedure 3.C, Yield: 64%

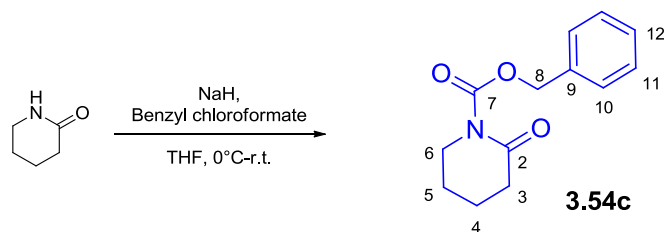
Physicochemical data**Aspect:** colorless oil**Molecular formula:** $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ **M** = $261.27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ **Spectroscopic data**

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) mixture of rotamers: 7.42-7.24 (m, 5H, CH_{Ar}), 6.74-6.54 (m, 1H, H_5), 5.27-5.03 (m, 2H, H_7), 5.03-4.92 (m, 1H, H_4), 4.78-4.61 (m, 1H, H_2), 3.75 (s, 1.6H, H_{12} rot.1), 3.58 (s, 1.4H, H_{12} rot.2), 3.17-2.94 (m, 1H, H_3), 2.76-2.58 (m, 1H, H_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) mixture of rotamers: 171.8/171.5 (C_{12} , rot.1/rot.2), 151.9/151.8 (C_6 , rot.1/rot.2), 135.9 (C_8), 129.6 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 127.8/127.7 (C_5 , rot.1/rot.2), 106.1/105.9 (C_4 , rot.1/rot.2), 67.2/67.0 (C_7 , rot.1/rot.2), 57.8/57.7 (C_2 , rot.1/rot.2), 52.1/52.0 (C_{13}), 35.3/34.0 (C_3 , rot.1/rot.2).

MS (ESI) m/z : 262.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 284.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ **HRMS (ESI)** m/z calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 262.1079, found 262.1091.

Benzyl 2-oxopiperidine-1-carboxylate



To a stirred solution of valerolactam (25 mmol, 1.0 eq.) in THF (85 mL) at 0 °C, was added NaH (37 mmol, 1.5 eq.). After stirring at 0 °C for 30 min, a solution of benzyl chloroformate (30 mmol, 1.2 eq.) in THF (30 mL) was slowly added and the reaction was stirred for 1 h at this temperature and 5 h at room temperature. The reaction was quenched at 0 °C by the addition of a saturated solution of NH_4Cl . The reaction mixture was extracted with EtOAc, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude product was then purified by column chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc) to afford the pure product **3.54c**.

Physicochemical data

Aspect: colorless oil

Molecular formula: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$

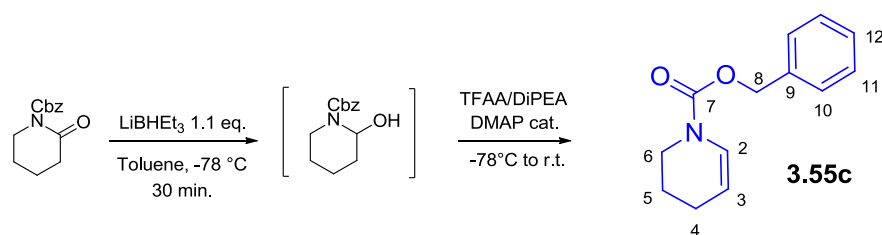
M = 233.26 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Spectroscopic data

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.45-7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.38-7.26 (m, 3H, H_{Ar}), 5.25 (s, 2H, H_8), 3.76-3.66 (m, 2H, H_6), 2.57-2.44 (m, 2H, H_3), 1.88-1.72 (m, 4H, H_{4+5}).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.0 (C_2), 153.9 (C_7), 135.3 (C_9), 128.3 (2C_{11}), 128.0 (C_{12}), 127.8 (2C_{10}), 68.2 (C_8), 46.4 (C_6), 34.7 (C_3), 22.4 (C_5), 20.2 (C_4).

Benzyl 3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate



Procedure 3.C, Yield: 60%

Physicochemical data

Aspect: colorless oil

Molecular formula: C₁₃H₁₅NO₂

M = 217.26 g.mol⁻¹

R_f (Petroleum Ether/EtOAc: 2/1) = 0.80

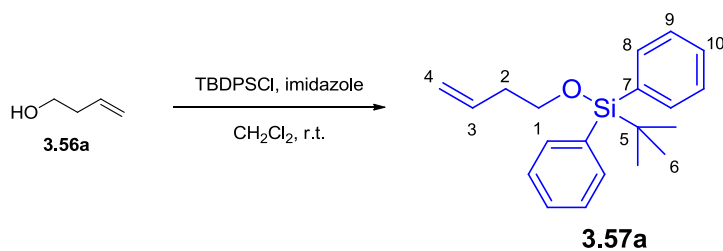
Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 2951, 1703, 1653, 1409, 1347, 1256, 1227, 1183, 1108, 1054, 912, 764.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of rotamers: 7.46-7.26 (m, 5H, H_{Ar}), 6.90 (d, J_{H₂-H₃} = 8.5 Hz, 0.4H, H₂ rot.1), 6.81 (d, J_{H₂-H₃} = 8.5 Hz, 0.6H, H₂ rot.2), 5.19 (s, 2H, H₈), 5.02-4.92 (m, 0.4H, H₃ rot.1), 4.92-4.79 (m, 0.6H, H₃ rot.2), 3.70-3.56 (m, 2H, H₆), 2.10-1.98 (m, 2H, H₄), 1.75-1.89 (m, 2H, H₅).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of rotamers: 153.0 (C₇), 136.3 (C₉, rot.1/rot.2), 128.4 (2C₁₁), 128.0 (C₁₂), 127.9 (2C₁₀), 125.2/124.8 (C₂, rot.1/rot.2), 106.6/106.3 (C₃, rot.1/rot.2), 67.3/67.2 (C₈, rot.1/rot.2), 42.3/42.1 (C₆, rot.1/rot.2), 21.5 (C₅), 21.3/21.1 (C₄, rot.1/rot.2).

4-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)but-1-ene



Procedure 3.D, Yield: quant.

Physicochemical data

Aspect: colorless oil

Molecular formula: C₂₀H₂₆OSi

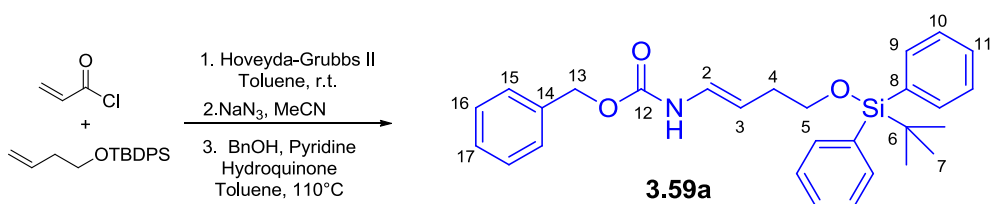
M = 310.51 g.mol⁻¹

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹) 2930, 2850, 1422, 1109, 1089, 911, 825, 738, 699.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.71-7.74 (m, 4H, H₈), 7.39-7.47 (m, 6H, H₉₊₁₀), 5.81-5.95 (m, 1H, H₃), 5.04-5.14 (m, 2H, H₄), 3.76 (t, *J* = 7 Hz, 2H, H₁), 2.33-2.40 (m, 2H, H₂), 1.10 (s, 9H, H₆).

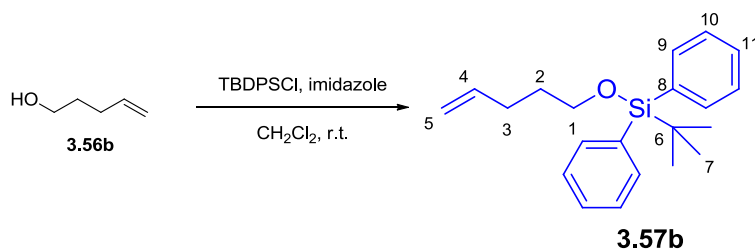
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 135.6 (4C₈), 135.5 (2C₇), 133.8 (C₃), 129.6 (2C₁₀), 127.6 (4C₉), 116.4 (C₄), 63.5 (C₁), 37.2 (C₂), 26.9 (3C₆), 19.3 (C₅).

(E)-4-(tert-butylphenylsilyloxy)but-1-enyl benzyl carbamate

Procedure 3.E, Yield: 63%

Physicochemical data**Aspect:** white solid**Mp:** 50-52°C**Molecular formula:** C₂₈H₃₃NO₃Si**M** = 459.65 g.mol⁻¹**Spectroscopic data****IR (neat, cm⁻¹)** 3315, 3042, 2928, 1694, 1680, 1518, 1231, 1089, 947, 694.**¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** 7.66-7.70 (m, 4H, H₉), 7.34-7.44 (m, 11H, H_{Ar}), 6.47-6.55 (m, 1H, H₂), 6.34 (d, J_{NH-H2} = 10.5 Hz, 1H, NH), 5.16 (s, 2H, H₁₃), 4.95-5.02 (m, 1H, H₃), 3.68 (t, J_{H4-H5} = 7 Hz, 2H, H₅), 2.21-2.29 (m, 2H, H₄), 1.07 (s, 9H, H₇).**¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)** 153.4 (C₁₂), 136.1 (C₁₄), 135.6 (4C₉), 133.9 (2C₈), 129.6 (2C₁₁), 128.6 (2CH₁₆), 128.3 (CH₁₇), 128.2 (2CH₁₅), 127.6 (4C₁₀), 124.9 (C₂), 107.3 (C₃), 67.1 (C₁₃), 64.2 (C₅), 33.0 (C₄), 26.9 (3C₇), 19.2 (C₆).**MS (ESI) m/z** : 482.2 [M+Na]⁺**HRMS (ESI) m/z** calculated for C₂₈H₃₃NO₃SiNa [M+Na]⁺ 482.2128, found 482.2132.

5-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)pent-1-ene



Procedure 3.D, Yield: quant.

Physicochemical data

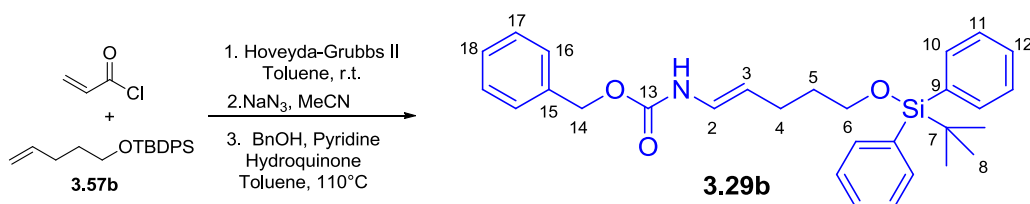
Aspect: colorless oil

Molecular formula: $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{OSi}$

M = $324.53 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Spectroscopic data

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.80-7.70 (m, 4H, H_9), 7.52-7.38 (m, 6H, H_{10+11}), 5.95-5.80 (m, 1H, H_4), 5.12-5.04 (m, 1H, H_{5a}), 5.04-4.98 (m, 1H, H_{5b}), 3.77 (t, $J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 6 \text{ Hz}$, 2H, H_1), 2.24 (dt, $J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 8 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 7 \text{ Hz}$, 2H, H_3), 1.75 (tt, $J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 6 \text{ Hz}$, $J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 7 \text{ Hz}$, 2H, H_2), 1.14 (s, 9H, H_7).

(E)-5-(tert-butylidiphenylsilyloxy)pent-1-enyl benzyl carbamate

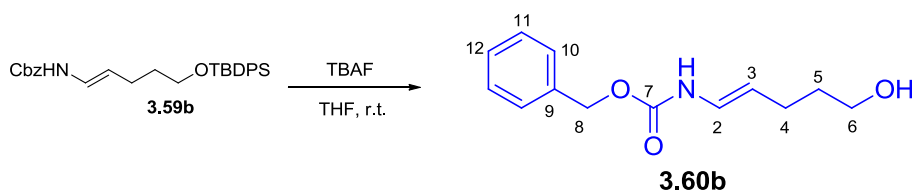
Procedure 3.E, Yield: 81%

Physicochemical data**Aspect:** white solid**Molecular formula:** C₂₉H₃₅NO₃Si**M** = 473.68 g.mol⁻¹**Spectroscopic data**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.66-7.69 (m, 4H, H₁₀), 7.33-7.45 (m, 11H, H_{Ar}), 6.46-6.51 (m, 1H, H₂), 6.24 (d, J_{NH-H2} = 9.5 Hz, 1H, NH), 5.16 (s, 2H, C₁₄), 4.94-5.00 (m, 1H, H₃), 3.68 (t, J_{H5-H6} = 6.5 Hz, 2H, H₆), 2.09-2.15 (m, 2H, H₄), 1.61-1.66 (m, 2H, H₅), 1.07 (s, 9H, H₈).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 153.4 (C₁₃), 135.7 (C₁₅), 135.4 (4C₁₀), 133.8 (2C₉), 129.4 (2C₁₂), 128.4 (C₁₇), 128.1 (C₁₈), 128.0 (2C₁₆), 127.5 (4C₁₁), 123.5 (C₂), 110.5 (C₃), 66.8 (C₁₄), 62.9 (C₆), 32.7 (C₅), 26.8 (C₄), 25.9 (3C₈), 19.1 (C₇).

MS (ESI) *m/z* : 496.2 [M+Na]⁺**HRMS (ESI)** *m/z* calculated for C₂₉H₃₅NO₃SiNa [M+Na]⁺ 496.2284, found 496.2273.

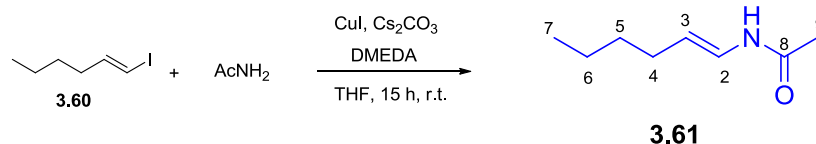
(E)-benzyl (5-hydroxypent-1-en-1-yl)carbamate

Yield: 88%

To a stirred solution of silyl ether **3.59b** (1.0 mmol, 1.0 eq.) in THF (10 mL) at room temperature was added TBAF (1 M solution in THF, 1.3 mmol, 1.3 eq.). The stirring was continued for 2 h and the reaction mixture was diluted with water and extracted with CH_2Cl_2 . The combined extracts were washed with saturated aqueous NaCl. The crude product was then purified by column chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc) to afford the pure product alcohol **3.60b**.

Physicochemical data**Aspect:** white solid**Molecular formula:** $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ **M** = 235.28 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ **Spectroscopic data**

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.28-7.36 (m, 5H, H_{Ar}), 6.85 (d, $J_{\text{NH-H2}} = 10$ Hz, 1H, NH), 6.47 (dd, $J_{\text{NH-H2}} = 10$ Hz, $J_{\text{H2-H3}} = 14$ Hz, 1H, H_2), 5.10 (s, 2H, C_8), 4.94-5.00 (dt, $J_{\text{H2-H3}} = 14$ Hz, $J_{\text{H3-H4}} = 7$ Hz, 1H, H_3), 3.59 (t, $J_{\text{H5-H6}} = 6.5$ Hz, 2H, H_6), 2.39 (br s, 1H, OH), 2.05 (td, $J_{\text{H4-H5}} = 7.5$ Hz, $J_{\text{H3-H4}} = 7$ Hz, 2H, H_4), 1.58 (tt, $J_{\text{H4-H5}} = 7.5$ Hz, $J_{\text{H5-H6}} = 6.5$ Hz, 2H, H_5).

(E)-N-(hex-1-en-1-yl)acetamide²⁰⁴

A resealable Schlenk tube was charged with CuI (0.13 mmol, 5 mol%), acetamide (5.0 mmol, 2.0 eq.), Cs₂CO₃ (3.75 mmol, 1.5 eq.). The tube was evacuated and backfilled with argon. *N,N'*-dimethylethylenediamine (0.25 mmol, 10 mol%), *trans*-1-iodo-1-hexene (2.5 mmol, 1.0 eq.) and THF (2.5 mL, 1 M) were added under argon. The Schlenk tube was sealed with a Teflon valve and the reaction mixture was stirred at room temperature for 15 h. After the resulting pale blue suspension was allowed to reach room temperature, the reaction mixture was filtered through a silica plug and eluting with ethyl acetate (100 mL). The filtrate was concentrated and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc) to provide the desired product **3.61**.

Physicochemical data

Aspect: white solid

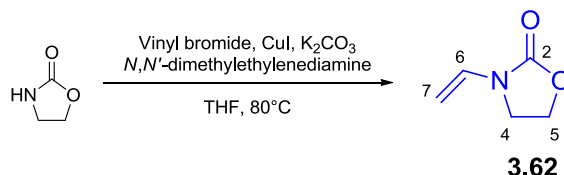
Molecular formula: C₈H₁₅NO

M = 141.21 g.mol⁻¹

Spectroscopic data

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.25-7.05 (m, 1H, NH), 6.71 (ddt, *J*_{H₂-H₃} = 14 Hz, *J*_{H₂-NH} = 10.5 Hz, *J*_{H₂-H₄} = 1 Hz, 1H, H₂), 5.12 (dt, *J*_{H₂-H₃} = 14 Hz, *J*_{H₃-H₄} = 7 Hz, 1H, H₃), 2.00 (s, 3H, H₉), 2.04-1.95 (m, 2H, H₄), 1.40-1.22 (m, 4H, H₅₊₆), 0.87 (t, *J*_{H₃-H₄} = 7 Hz, 3H, H₇).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 167.5 (C₈), 122.5 (C₂), 113.3 (C₃), 32.1 (C₅), 29.4 (C₄), 23.1 (C₉), 22.2 (C₆), 14.0 (C₇).

***N*-Vinyl-2-oxazolidinone²⁰⁴**

To a screw-cap vial was added 2-oxazolidinone (435 mg, 5.0 mmol), vinyl bromide (10 mL, 1 M in THF, 10.0 mmol), CuI (47.5 mg, 0.25 mmol), *N,N'*-dimethylethylenediamine (54 μ L, 0.5 mmol), and K_2CO_3 (1.38 g, 10.0 mmol). The vial was tightly sealed and heated to 80 °C overnight. Then, the reaction mixture was filtered through a pad of celite, rinsing with EtOAc, and solvents were removed by rotary evaporation. Purification by column chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc) afforded the desired *N*-vinyl-2-oxazolidinone.

Physicochemical data

Aspect: light-yellow oil

Molecular formula: $C_5H_7NO_2$

M = 113.11 g.mol⁻¹

Spectroscopic data

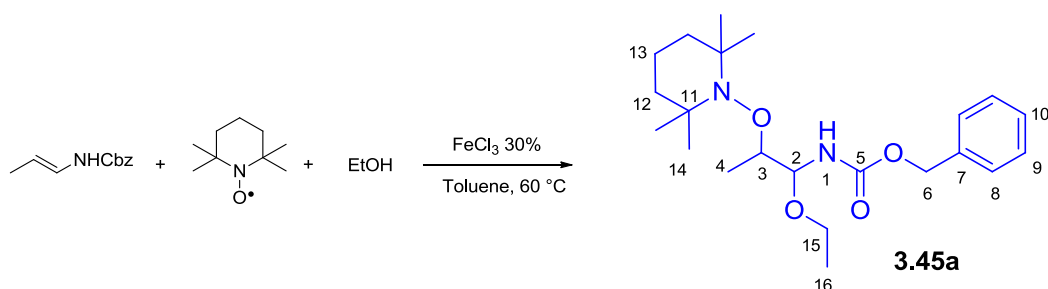
IR (neat, cm⁻¹): 1758, 1623, 1248, 1078.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.90 (dd, $J_{H_6-H_7trans} = 16.0$ Hz, $J_{H_6-H_7cis} = 9.0$ Hz, 1H, H₆), 4.44-4.49 (m, 3H, H_{5+7cis}), 4.31 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H_{7trans}), 3.73 (t, $J_{H_4-H_5} = 8.5$ Hz, 2H, H₄).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 155.2 (C₂), 129.9 (C₆), 93.5 (C₇), 62.2 (C₅), 41.9 (C₄).

HRMS (ESI) m/z calculated for $C_5H_7NO_2Na$ [M+Na]⁺ 136.0375, found 136.0379.

Benzyl (1-ethoxy-2-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)propyl)carbamate



Procedure 3.F, Yield: 91% d.r.: 1.6/1

Physicochemical data

Aspect: colorless oil

Molecular formula: C₂₂H₃₆N₂O₄

M = 392.53 g.mol⁻¹

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3448, 3334, 2974, 2931, 1713, 1497, 1455, 1217, 1086, 1021, 985, 975, 734, 696.

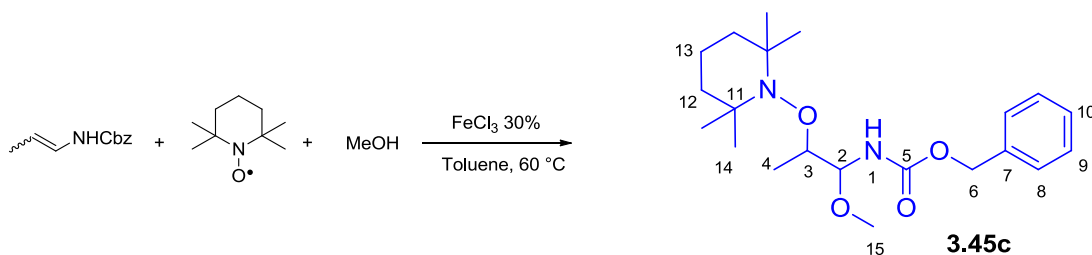
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of diastereoisomers: 7.49-7.26 (m, 5H, H_{Ar}), 5.59 (d, J_{NH-H2} = 9 Hz, 0.6H, NH dia.1), 5.35 (d, J_{NH-H2} = 9 Hz, 0.4H, NH dia.2), 5.22-5.11 (m, 2H, H₆), 5.11-5.02 (m, 0.6H, H₂ dia.1), 5.02-4.92 (m, 0.4H, H₂ dia.2), 4.18-3.98 (m, 1H, H₃), 3.83-3.64 (m, 1H, H₁₅), 3.64-3.42 (m, 1H, H_{15'}), 1.71-1.32 (m, 6H, H₁₂₊₁₃), 1.32-0.99 (m, 18H, H₄₊₁₄₊₁₆).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of diastereoisomers: 156.2 (C₅), 136.5/136.3 (C₇, dia.1/dia.2), 128.4 (2C₉), 128.0 (C₁₀), 127.9 (2C₈), 84.2/82.8 (C₂, dia.2/dia.1), 79.1/78.7 (C₃, dia.2/dia.1), 66.7/66.6 (C₆, dia.2/dia.1), 63.7/63.4 (C₁₅, dia.2/dia.1), 60.3 (C₁₁), 59.5 (C₁₁), 40.4 (2C₁₂), 34.2 (C₁₄), 34.0 (C₁₄), 20.3 (2C_{14'}), 17.1 (C₁₃), 15.9 (C₄, dia.2), 15.1 (C₁₆), 14.4 (C₄, dia.1).

MS (ESI) m/z : 393.3 [M+H]⁺, 415.3 [M +Na]⁺

HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₂H₃₇N₂O₄ [M+H]⁺ 393.2753, found 393.2742.

Benzyl (1-methoxy-2-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)propyl)carbamate



Procedure 3.F

From *E* enecarbamate Yield: 92%, d.r.: 2/1

From *Z* enecarbamate Yield: 78%, d.r.: 1/1.3

Physicochemical data

Aspect: dia.1: white solid, dia.2: colorless oil

Molecular formula: C₂₁H₃₄N₂O₄

M = 378.51 g.mol⁻¹

Spectroscopic data

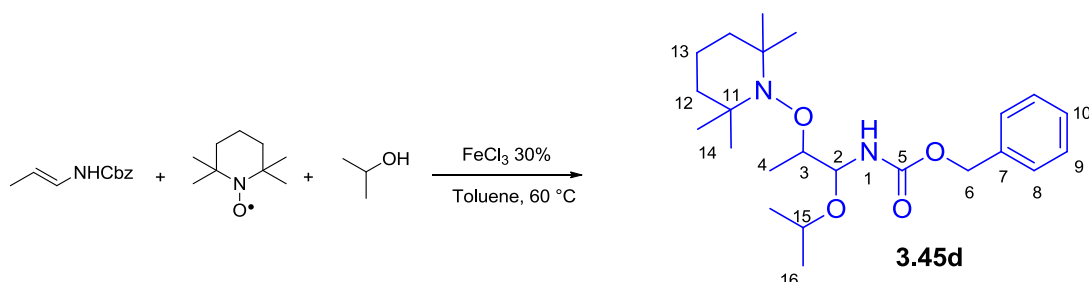
IR (neat, cm⁻¹): 3442, 3331, 2971, 2931, 1717, 1497, 1455, 1376, 1361, 1230, 1194, 1082, 973, 696.

NMR ¹H δ (ppm) Diastereoisomer 1 (300 MHz, CDCl₃): 7.50-7.29 (m, 5H, H_{Ar}), 5.30 (d, J_{NH-H2} = 10 Hz, 1H, NH), 5.24-5.08 (m, 2H, H₆), 4.92 (dd, J_{NH-H2} = 10 Hz, J_{H2-H3} = 2 Hz, 1H, H₂), 4.18-3.98 (m, 1H, H₃), 3.37 (s, 3H, H₁₅), 1.29-1.35 (m, 6H, H₁₂₊₁₃), 1.34-1.03 (m, 15H, H₄₊₁₄); **NMR ¹H δ (ppm) Diastereoisomer 2 (300 MHz, CDCl₃):** 7.48-7.26 (m, 5H, H_{Ar}), 5.59 (d, J_{NH-H2} = 10 Hz, 1H, NH), 5.22-5.08 (m, 2H, H₆), 4.98 (d, J_{NH-H2} = 10 Hz, J_{H2-H3} = 3 Hz, 1H, H₂), 4.18-4.00 (m, 1H, H₃), 3.39 (s, 3H, H₁₅), 1.60-1.30 (m, 6H, H₁₂₊₁₃), 1.21 (d, J_{H3-H4} = 7 Hz, 3H, H₂), 1.18-1.02 (m, 12H, H₁₄).

NMR ¹³C δ (ppm) Diastereoisomer 1 (75 MHz, CDCl₃): 156.4 (C₅), 136.3 (C₇), 128.5 (2C₉), 128.1 (C₁₀), 128.0 (2C₈), 85.5 (C₃), 79.1 (C₂), 66.8 (C₆), 60.6 (C₁₁), 59.6 (C₁₁), 55.5 (C₁₅), 40.4 (2C₁₂), 34.3 (C₁₄), 33.7 (C₁₄), 20.4 (2C₁₄), 17.2 (C₁₃), 15.6 (C₄); **Diastereoisomer 2 (75 MHz, CDCl₃):** 156.3 (C₅), 136.5 (C₇), 128.5 (2C₉), 128.1 (C₁₀), 128.0 (2C₈), 84.4 (C₃), 78.6 (C₂), 66.7 (C₆), 60.6 (C₁₁), 59.6 (C₁₁), 56.0 (C₁₅), 40.4 (2C₁₂), 34.2 (C₁₄), 34.0 (C₁₄), 20.4 (C₁₄), 20.3 (C₁₄), 17.2 (C₁₃), 14.5 (C₄)

HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₁H₃₅N₂O₄ [M+H]⁺ 379.2597, found 379.2594.

Benzyl (1-isopropoxy-2-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)propyl)carbamate



Procedure 3.F, Yield: 76% d.r: 1/2

Physicochemical data

Aspect: colorless oil

Molecular formula: C₂₃H₃₈N₂O₄

M = 406.56 g.mol⁻¹

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3442, 3342, 2972, 2931, 1729, 1712, 1497, 1455, 1376, 1218, 1131, 1067, 1019, 696.

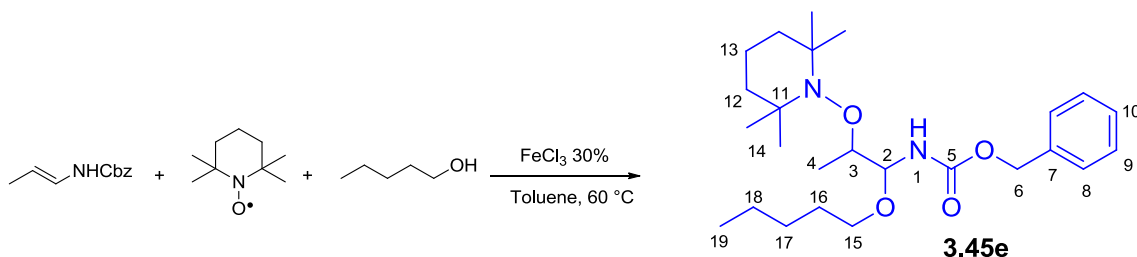
NMR ¹H δ (ppm) (300 MHz, CDCl₃) mixture of diastereoisomers: 7.40-7.29 (m, 5H, H_{Ar}), 5.54 (d, J_{NH-H₂} = 10 Hz, 0.7H, NH dia.1), 5.32 (d, J_{NH-H₂} = 10 Hz, 0.3H, NH dia.2), 5.21-5.07 (m, 2.7H, H₆ + H₂ dia.1), 4.98 (dd, J_{NH-H₂} = 10 Hz, J_{H₂-H₃} = 3 Hz, 0.3H, H₂ dia.2), 4.11-3.96 (m, 1H, H₃), 3.96-3.76 (m, 1H, H₁₅), 1.60-1.32 (m, 6H, H₁₂₊₁₃), 1.20 (d, J_{H₃-H₄} = 6.5 Hz, 3H, H₄), 1.18-1.01 (m, 18H, H₁₄₊₁₆).

NMR ¹³C δ (ppm) (75 MHz, CDCl₃) mixture of diastereoisomers: 156.2/156.1 (C₅, dia.2/dia.1), 136.6/136.4 (C₇, dia.1/dia.2), 128.5/128.4 (2C₉, dia.2/dia.1), 128.1 (C₁₀), 128.0/127.9 (2C₈, dia.1/dia.2), 82.5/80.9 (C₂, dia.2/dia.1), 79.3/79.1 (C₃, dia.2/dia.1), 68.9/68.8 (C₁₅, dia.1/dia.2), 66.7/66.6 (C₆, dia.2/dia.1), 61.0/60.4 (C₁₁, dia.2/dia.1), 59.4/29.0 (C₁₁, dia.1/dia.2), 40.4 (2C₁₂), 34.2/34.0 (2C₁₄, dia.2/dia.1), 23.3 (C₁₆, dia.1), 21.6 (C₁₆, dia.2), 20.4 (2C_{14'}), 17.2 (C₁₃), 16.2 (C₄, dia.2), 14.4 (C₄, dia.1).

MS (ESI) m/z : 407.3 [M+H]⁺

HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₃H₃₉N₂O₄ [M+H]⁺ 407.2910, found 407.2915.

Benzyl (1-(pentyloxy)-2-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)propyl)carbamate



Procedure 3.F, Yield: 76% d.r.: 1.6/1

Physicochemical data

Aspect: dia.1: colorless oil, dia.2: white solid

Molecular formula: C₂₅H₄₂N₂O₄

M = 434.61 g.mol⁻¹

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3447, 3332, 2930, 2871, 1730, 1717, 1496, 1455, 1376, 1361, 1216, 1086, 1024, 696.

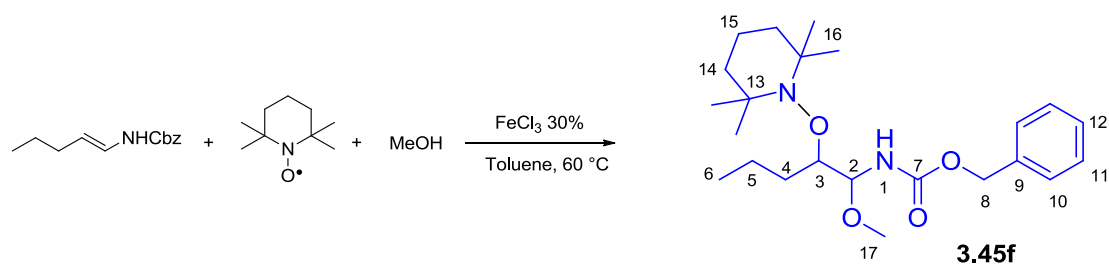
NMR ¹H δ (ppm) Diastereoisomer 1 (300 MHz, CDCl₃): 7.46-7.25 (m, 5H, H_{Ar}), 5.58 (d, J_{NH-H2} = 10 Hz, 1H, NH), 5.22-5.09 (m, 2H, H₆), 5.04 (dd, J_{NH-H2} = 10 Hz, J_{H2-H3} = 3 Hz, 1H, H₂), 4.15-3.99 (m, 1H, H₃), 3.73-3.53 (m, 1H, H₁₅), 3.53-3.37 (m, 1H, H_{15'}), 1.64-1.48 (m, 3H, H₁₆+1H₁₃), 1.48-1.40 (m, 4H, H₁₂), 1.38-1.26 (m, 5H, H₁₇₊₁₈+1H₁₃), 1.22 (d, J_{H3-H4} = 6.6 Hz, 3H, H₄), 1.18-1.00 (m, 12H, H₁₄), 0.88 (t, J_{H18-H19} = 7 Hz, 3H, H₁₉); **Diastereoisomer 2 (300 MHz, CDCl₃):** 7.43-4.28 (m, 5H, H_{Ar}), 5.32 (d, J_{NH-H2} = 10 Hz, 1H, NH), 5.21-5.07 (m, 2H, H₆), 4.94 (dd, J_{NH-H2} = 10 Hz, J_{H2-H3} = 2 Hz, 1H, H₂), 4.17-3.99 (m, 1H, H₃), 3.70-3.52 (m, 1H, H₁₅), 3.52-3.33 (m, 1H, H_{15'}), 1.61-1.49 (m, 3H, H₁₆+1H₁₃), 1.49-1.39 (m, 4H, H₁₂), 1.39-1.26 (m, 5H, H₁₇₊₁₈+1H₁₃), 1.26-1.15 (m, 6H, H₄+3H₁₄), 1.15-1.03 (m, 9H, H₁₄), 0.88 (t, J_{H18-H19} = 7 Hz, 3H, H₁₉).

NMR ¹³C δ (ppm) Diastereoisomer 1 (75 MHz, CDCl₃): 156.2 (C₅), 136.5 (C₇), 128.5 (2C₉), 128.0 (C₁₀), 127.9 (2C₈), 83.1 (C₂), 78.8 (C₃), 68.4 (C₁₅), 66.6 (C₆), 60.5 (C₁₁), 59.5 (C₁₁), 40.4 (2C₁₂), 34.0 (2C₁₄), 29.3 (C₁₆), 28.3 (C₁₇), 22.4 (C₁₈), 20.4 (2C_{14'}), 17.2 (C₁₃), 14.5 (C₄), 14.0 (C₁₉); **Diastereoisomer 2 (75 MHz, CDCl₃):** 156.4 (C₅), 136.4 (C₇), 128.5 (2C₉), 128.1 (C₁₀), 128.0 (2C₈), 84.5 (C₂), 79.1 (C₃), 68.0 (C₁₅), 66.8 (C₆), 60.8 (C₁₁), 59.3 (C₁₁), 40.4 (2C₁₂), 34.4 (C₁₄), 33.8 (C₁₄), 29.4 (C₁₆), 28.4 (C₁₇), 22.4 (C₁₈), 20.5 (C_{14'}), 20.3 (C_{14'}), 17.2 (C₁₃), 16.1 (C₄), 14.0 (C₁₉).

MS (ESI) m/z : 435.3 [M+H]⁺

HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₅H₄₃N₂O₄ [M+H]⁺ 435.3223, found 435.3204.

Benzyl (1-methoxy-2-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)pentyl)carbamate



Procedure 3.F, Yield: 80%, d.r.: 5.5/1

Physicochemical data

Aspect: colorless oils

Molecular formula: C₂₃H₃₈N₂O₄

M = 406.56 g.mol⁻¹

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3446, 3335, 2958, 2931, 2872, 1728, 1496, 1465, 1455, 1232, 1215, 1017, 737, 696.

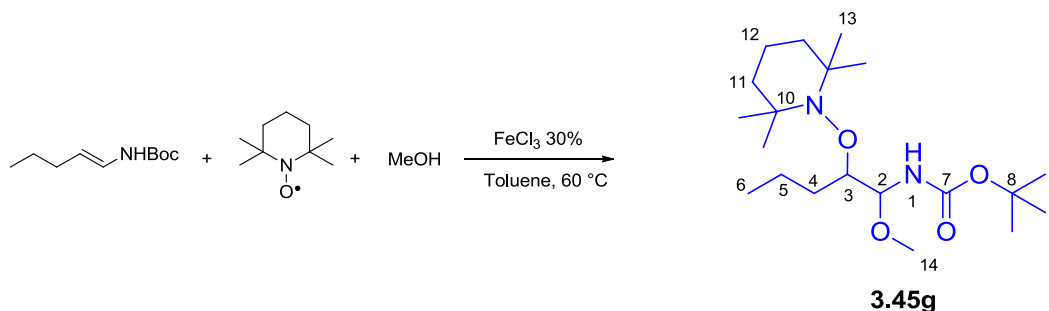
NMR ¹H δ (ppm) Diastereoisomer 1 (300 MHz, CDCl₃): 7.45-7.27 (m, 5H, H_{Ar}), 6.58 (d, J_{NH-H2} = 10 Hz, 1H, NH), 5.22-5.09 (m, 2H, H₈), 4.96 (dd, J_{NH-H2} = 10 Hz, J_{H2-H3} = 2 Hz, 1H, H₂), 3.99 (td, J_{H3-H4} = 6.5 Hz, J_{H2-H3} = 2 Hz, 1H, H₃), 3.37 (s, 3H, H₁₇), 1.93-1.76 (m, 1H, H_{Aliph}), 1.58-1.30 (m, 9H, H_{Aliph}), 1.22-1.07 (m, 12H, H₁₆), 0.94 (t, J_{H5-H6} = 7 Hz, 3H, H₆); **Diastereoisomer 2 (300 MHz, CDCl₃):** 7.53-7.28 (m, 5H, H_{Ar}), 5.48 (d, J_{NH-H2} = 9 Hz, 1H, NH), 5.25-5.10 (m, 2H, H₈), 5.04 (dd, J_{NH-H2} = 9 Hz, J_{H2-H3} = 2 Hz, 1H, H₂), 3.98 (td, J_{H3-H4} = 6.5 Hz, J_{H2-H3} = 2 Hz, 1H, H₃), 3.34 (s, 3H, H₁₇), 1.98-1.80 (m, 1H, H_{Aliph}), 1.58-1.30 (m, 9H, H_{Aliph}), 1.20-1.03 (m, 12H, H₁₆), 0.92 (t, J_{H5-H6} = 7 Hz, 3H, H₆).

NMR ¹³C δ (ppm) Diastereoisomer 1 (75 MHz, CDCl₃): 156.4 (C₇), 136.6 (C₉), 128.4 (2C₁₁), 128.0 (C₁₂), 127.8 (2C₁₀), 83.4 (C₃), 82.1 (C₂), 66.5 (C₈), 60.6 (C₁₃), 60.2 (C₁₃), 55.9 (C₁₇), 40.6 (2C₁₄), 34.2 (2C₁₆), 33.8 (2C₁₆), 31.8 (C₄), 20.7 (C₁₃), 20.5 (C₁₃), 19.3 (C₅), 17.1 (C₁₅), 14.4 (C₆).

MS (ESI) m/z : 407.3 [M +H]⁺, 429.3 [M +Na]⁺

HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₃H₃₈N₂O₄Na [M+Na]⁺ 429.2729, found 429.2744.

***tert*-Butyl (1-methoxy-2-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)pentyl)carbamate**



Procedure 3.F, Yield: 87% d.r: 3/1

Physicochemical data

Aspect: colorless oil

Molecular formula: C₂₀H₄₀N₂O₄

M = 372.54 g.mol⁻¹

R_f (Heptane/EtOAc: 9/1) = 0.40

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3454, 2967, 2932, 2873, 1723, 1707, 1486, 1455, 1365, 1241, 1170, 1132, 1090.

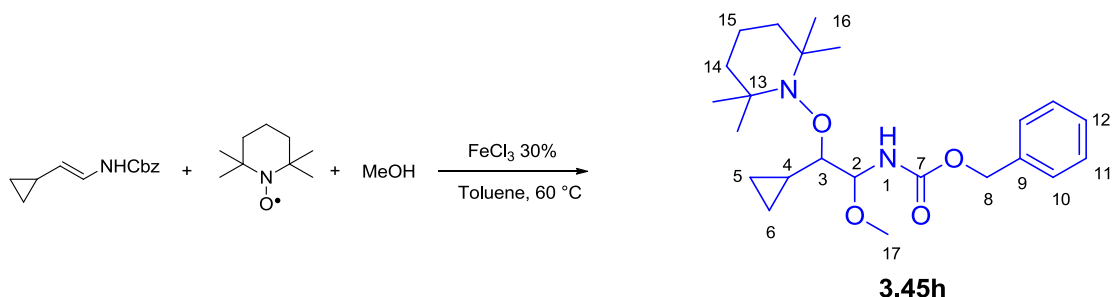
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of diastereoisomers: 6.11 (br d, J_{NH-H2} = 9 Hz, 0.6H, NH, dia.1), 5.22 (br d, J_{NH-H2} = 9 Hz, 0.3H, NH, dia.2), 5.05-4.85 (m, 1H, H₂), 4.08-3.84 (m, 1H, H₃), 3.35 (s, 2.3H, H₁₄, dia.1), 3.32 (s, 0.7H, H₁₄, dia.2), 1.94-1.74 (m, 1H, H_{Aliph.}), 1.55-1.26 (m, 18H, H_{Aliph.}), 1.24-1.05 (m, 12H, H₁₃), 0.99-0.88 (m, 3H, H₆).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of diastereoisomers: 155.8 (C₇), 83.1 (C₂, dia.2), 83.0 (C₃, dia.2), 82.7 (C₂, dia.1), 82.3 (C₃, dia.1), 79.3 (C₈), 60.6 (C₁₀), 60.2 (C₁₀), 55.8 (C₁₄, dia.1), 55.0 (C₁₄, dia.2), 40.7 (C₁₁, dia.1), 40.6 (C₁₁, dia.2), 34.3 (C₁₃), 33.7 (C₁₃), 31.7 (C₄, dia.1), 31.6 (C₄, dia.2), 28.3 (3C₉), 20.6 (2C₁₃), 19.5 (C₅, dia.2), 19.4 (C₅, dia.1), 17.2 (C₁₂), 14.5 (C₆, dia.1), 14.4 (C₆, dia.2).

MS (ESI) *m/z*: 373.3 [M + H]⁺, 395.3 [M + Na]⁺

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₀H₄₀N₂O₄Na [M+Na]⁺ 395.2886, found 395.2901.

Benzyl (2-cyclopropyl-1-methoxy-2-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)ethyl)carbamate



Procedure 3.F, Yield: 83%, d.r.: ¼

Physicochemical data

Aspect: dia.1: white solid : dia.2: colorless oil

Mp: dia.1: 89-91 °C

Molecular formula: C₂₃H₃₆N₂O₄

M = 404.54 g.mol⁻¹

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3447, 3341, 2973, 2932, 1730, 1492, 1456, 1217, 1057, 1023, 697.

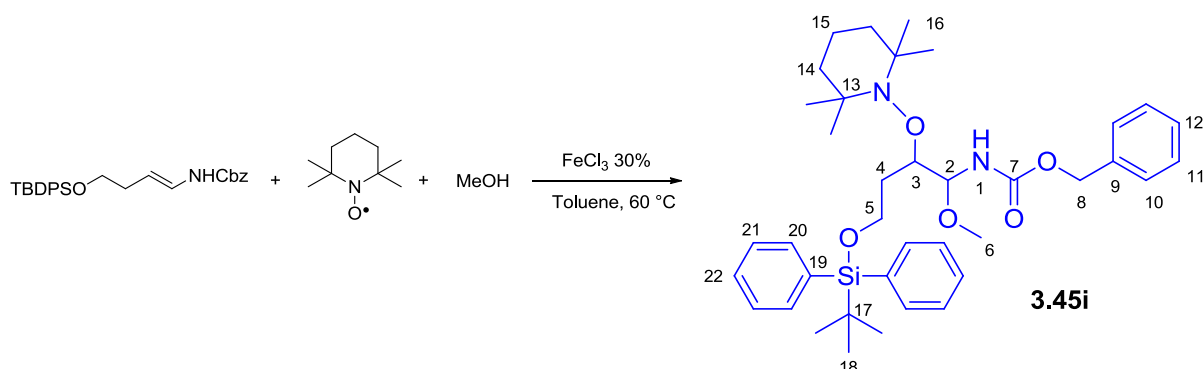
NMR ¹H δ (ppm) Diastereoisomer 1 (300 MHz, CDCl₃): 7.45-7.31 (m, 5H, H_{Ar}), 5.62 (br d, J_{NH-H2} = 10 Hz, NH), 5.26-5.09 (m, 2H, H₈), 5.09-5.02 (m, 1H, H₂), 3.36 (s, 3H, H₁₇), 3.24-3.14 (m, 1H, H₃), 1.49-1.39 (m, 4H, H₁₄), 1.34-1.16 (m, 5H, 2H₁₅+3H₁₆), 1.16-1.08 (m, 9H, 3H₁₆+6H₁₆), 0.94-0.80 (m, 1H, H₄), 0.76-0.58 (m, 2H, H_{5+5'} or 6+6'), 0.58-0.46 (m, 1H, H₅ or 6), 0.17-0.02 (m, 1H, H_{5'} or 6'); **NMR ¹H δ (ppm) Diastereoisomer 2 (300 MHz, CDCl₃):** 7.43-7.27 (m, 5H, H_{Ar}), 6.09 (br d, J_{NH-H2} = 10 Hz, NH), 5.15 (s, 2H, H₈), 5.02 (dd, J_{NH-H2} = 10 Hz, J_{H2-H3} = 2.5 Hz, 1H, H₂), 3.42 (s, 3H, H₁₇), 3.42 (dd, J_{H3-H4} = 9 Hz, J_{H2-H3} = 2.5 Hz, 1H, H₃), 1.51-1.40 (m, 4H, H₁₄), 1.40-1.18 (m, 5H, 2H₁₅+3H₁₆), 1.18-1.02 (m, 10H, H₄+3H₁₆+6H₁₆), 0.68-0.56 (m, 2H, H_{5+5'} or 6+6'), 0.54-0.40 (m, 1H, H₅ or 6), 0.32-0.10 (m, 1H, H_{5'} or 6').

NMR ¹³C δ (ppm) Diastereoisomer 1 (75 MHz, CDCl₃): 156.5 (C₇), 136.4 (C₉), 128.5 (2C₁₁), 128.1 (C₁₂), 128.0 (2C₁₀), 87.6 (C₃), 85.8 (C₂), 66.8 (C₈), 61.0/59.6 (2C₁₃), 55.6 (C₁₇), 40.7/40.5 (2C₁₄), 33.9/33.7 (2C₁₆), 20.7/20.1 (2C₁₆'), 17.3 (C₁₅), 12.2 (C₄), 6.7 (C₅ or 6), 2.4 (C₅ or 6); **Diastereoisomer 2 (75 MHz, CDCl₃):** 156.2 (C₇), 136.6 (C₉), 128.4 (2C₁₁), 128.0 (C₁₂), 127.8 (2C₁₀), 86.8 (C₃), 84.7 (C₂), 66.6 (C₈), 60.7/59.9 (2C₁₃), 56.3 (C₁₇), 40.6/40.5 (2C₁₄), 34.0/33.8 (2C₁₆), 20.4 (2C₁₆'), 17.2 (C₁₅), 11.4 (C₄), 6.0 (C₅ or 6), 1.3 (C₅ or 6).

MS (ESI) m/z : 405.3 [M+H]⁺, 427.3 [M+Na]⁺

HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₃H₃₆N₂O₄Na [M+Na]⁺ 427.2573, found 427.2588.

Benzyl (4-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-1-methoxy-2-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)butyl)carbamate



Procedure 3.F, Yield: 73%, d.r.: 8/1

Physicochemical data

Aspect: colorless oil

Molecular formula: C₃₈H₅₄N₂O₅Si

M = 646.93 g.mol⁻¹

R_f (Heptane/EtOAc: 9/1) = 0.30

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3448, 2931, 2858, 1732, 1495, 1471, 1231, 1216, 1111, 1087, 701.

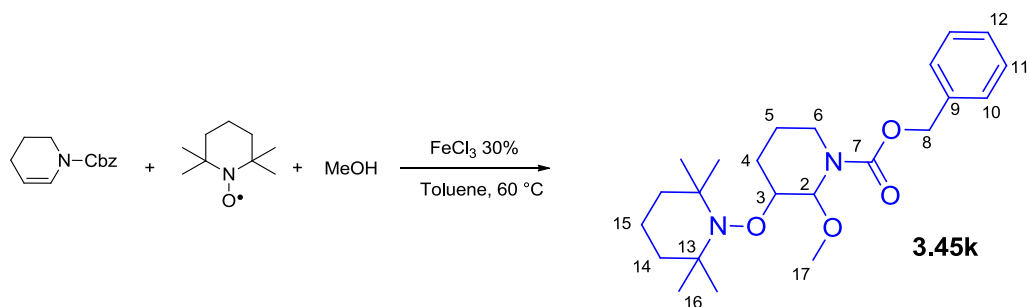
NMR ¹H (300 MHz, C₆D₆, 323 K) δ (ppm) mixture of diastereoisomers: 7.73-7.80 (m, 4H, H₂₀), 7.33-7.18 (m, 8H, H_{Ar}), 7.16-7.00 (m, 3H, H_{Ar}), 6.81-6.44 (m, 0.9H, NH dia.1), 5.98-5.82 (m, 0.1H, NH dia.2), 5.68-5.55 (m, 0.1H, H₂ dia.2), 5.52-5.32 (m, 0.9H, H₂ dia.1), 5.21-5.09 (m, 1.8H, H₈ dia.1), 5.09-5.02 (m, 0.2H, H₈ dia.2), 4.51-4.42 (m, 0.9H, H₃ dia.1), 4.42-4.36 (m, 0.1H, H₃ dia.2), 3.87 (t, J_{H4-H5} = 6 Hz, 2H, H₅), 3.35 (s, 3H, H₆), 2.43-2.20 (m, 1H, H₄), 2.05-1.86 (m, 0.9H, H_{4'} dia.1), 1.86-1.70 (m, 0.1H, H_{4'} dia.2), 1.48-1.25 (m, 6H, H₁₄₊₁₅), 1.25-1.06 (m, 21H, H₁₆₊₁₈).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) mixture of diastereoisomers: 156.3 (C₇), 136.7 (C₉), 135.5/135.4 (4C₂₀, dia.1/dia.2), 133.6 (C₁₉), 133.5 (C₁₉), 129.5 (2C₂₂), 128.4 (2C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 127.6 (2C₂₁), 127.5 (2C₂₁), 83.7/81.4 (C₂, dia.1/dia.2), 79.6/79.3 (C₃, dia.2/dia.1), 66.6/66.4 (C₈, dia.2/dia.1), 61.5/60.9 (C₅, dia.2/dia.1), 60.3/60.1 (2C₁₃, dia.1/dia.2), 55.7/55.1 (C₆, dia.1/dia.2), 40.6/40.4 (2C₁₄, dia.1/dia.2), 34.1 (C₁₆, dia.1), 33.8 (C₁₆, dia.1), 32.2 (C₄), 31.6 (C₁₆, dia.2), 31.4 (2C₁₆, dia.2), 26.8 (3C₁₈), 20.5 (2C_{16'}), 19.0 (C₁₇), 17.1 (C₁₅).

MS (ESI) m/z : 647.4 [M+H]⁺, 669.4 [M+Na]⁺

HRMS (ESI) m/z calculated for C₃₈H₅₅N₂O₅Si [M+H]⁺ 647.3880, found 647.3901.

Benzyl 2-methoxy-3-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)piperidine-1-carboxylate



Procedure 3.F, Yield: 82%, d.r.: 1/6

Physicochemical data

Aspect: dia.1: colorless oil; dia.2 colorless oil

Molecular formula: C₂₃H₃₆N₂O₄

M = 404.54 g.mol⁻¹

R_f (Heptane/EtOAc: 85/15) = dia.1: 0.39 / dia.2: 0.44

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 2972, 2932, 2873, 1703, 1420, 1344, 1258, 1155, 1077.

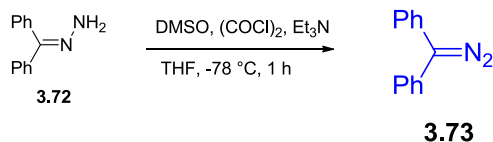
NMR ¹H δ (ppm) Diastereoisomer 1 (300 MHz, CDCl₃) mixture of rotamers: 7.46-7.26 (m, 5H, H_{Ar}), 5.75-5.50 (m, 1H, H₂), 5.28-5.05 (m, 2H, H₈), 3.95-3.75 (m, 1H, H₆), 3.75-3.56 (m, 2H, H₃), 3.27/3.20 (s/s, 3H, H₁₇, rot.1/rot.2), 2.97-2.74 (m, 1H, H₆), 1.97-1.66 (m, 4H, H₄₊₅), 1.59-1.36 (m, 6H, H₁₄₊₁₅), 1.31-1.06 (m, 12H, H₁₆).; **NMR ¹H δ (ppm) Diastereoisomer 2 (300 MHz, CDCl₃)** mixture of rotamers: 7.44-7.26 (m, 5H, H_{Ar}), 5.65-5.38 (m, 1H, H₂), 5.29-5.06 (m, 2H, H₈), 4.11-3.86 (m, 1H, H₆), 3.86-3.79 (m, 2H, H₃), 3.29/3.20 (s/s, 3H, H₁₇, rot.1/rot.2), 3.06-2.81 (m, 1H, H₆), 2.08-1.76 (m, 2H, H₄), 1.76-1.55 (m, 2H, H₅), 1.52-1.35 (m, 6H, H₁₄₊₁₅), 1.23-0.92 (m, 12H, H₁₆).

NMR ¹³C δ (ppm) Diastereoisomer 1 (75 MHz, CDCl₃) mixture of rotamers: 155.6/155.3 (C₇, rot.1/rot.2), 136.6 (C₉), 128.5/128.4 (2C₁₁, rot.1/rot.2), 128.0/127.9 (C₁₂, rot.1/rot.2), 127.8/127.5 (2C₁₀, rot.1/rot.2), 83.4/83.2 (C₂, rot.1/rot.2), 81.9/81.5 (C₃, rot.1/rot.2), 67.1/67.0 (C₈, rot.1/rot.2), 60.4 (C₁₃), 59.2 (C₁₃), 54.3/54.0 (C₁₇, rot.1/rot.2), 40.3 (2C₁₄), 37.9/37.6 (C₆, rot.1/rot.2), 33.7/33.4 (C₁₆, rot.1/rot.2), 24.9/24.6 (C₅, rot.1/rot.2), 24.3/24.2 (C₄, rot.1/rot.2), 20.4/20.1 (2C₁₆, rot.1/rot.2), 17.1 (C₁₅); **Diastereoisomer 2 (75 MHz, CDCl₃):** mixture of rotamers: 156.3 (C₇), 137.0/136.5 (C₉, rot.1/rot.2), 128.4 (2C₁₁), 128.0/127.9 (C₁₂, rot.1/rot.2), 127.8/127.6 (2C₁₀, rot.1/rot.2), 83.7 (C₂), 77.7 (C₃), 67.2/66.9 (C₈, rot.1/rot.2), 60.0 (2C₁₃), 54.9/54.5 (C₁₇, rot.1/rot.2), 40.4 (2C₁₄), 38.9/38.7 (C₆, rot.1/rot.2), 34.3 (2C₁₆), 23.6 (C₅), 20.1 (2C₁₆), 19.7/19.5 (C₄, rot.1/rot.2), 17.1 (C₁₅).

MS (ESI) m/z : 405.3 [M +H]⁺

HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₃H₃₇N₂O₄ [M+H]⁺ 405.2753, found 405.2749.

Diphenyldiazomethane²¹⁶



Yield: 85%

A 500 mL, two-necked flask was flamed dried, put under argon and equipped with a low-temperature alcohol-based thermometer. This flask was charged with DMSO (2.34 mL, 33 mmol, 1.1 eq.) and anhydrous THF (220 mL), and the solution was cooled to $-55\text{ }^\circ\text{C}$. A solution of oxalyl chloride (2.70 mL, 31.5 mmol, 1.05 eq.) in THF (25 mL) was added over 10 min. and the solution was maintained between $-55\text{ }^\circ\text{C}$ and $-50\text{ }^\circ\text{C}$ for 35 min. The reaction mixture was then cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and a solution of benzophenone hydrazone (6.13 g, 30 mmol, 1.00 eq.) and Et_3N (8.51 mL, 63 mmol, 2.10 eq.) in THF (25 mL) was added over 10 min to provide a deep-red solution containing a copious precipitate. The reaction mixture was maintained at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 45 min and was then filtered while cold. The solid was rinsed two times with 70 mL of THF. The filtrate was concentrated to provide diphenyldiazomethane **3.73**.

Physicochemical data

Aspect: purple oil

Molecular formula: $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2$

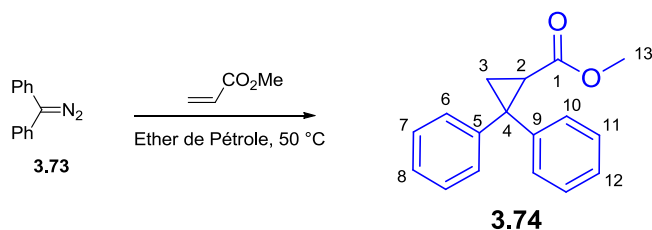
M = $194.23\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Spectroscopic data

NMR ^1H δ (ppm) (500 MHz, CDCl_3): 7.42 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 4H, H_{Ar}), 7.35-7.31 (m, 4H, H_{Ar}), 7.21 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H, H_{Ar})

²¹⁶ Javed, M. I.; Brewer, M. *Organic Syntheses* **2008**, 85, 189.

Methyl 2,2-diphenylcyclopropanecarboxylate²¹⁷



A solution of diphenyldiazomethane in 24 mL of petroleum ether was added dropwise, over 4 h. to the methyl acrylate (5.8 mL, 63 mmol, 2.6 eq.) at 50 °C. The solvent was then removed under vacuum. Purification over silica gel flash column chromatography (Petroleum ether/EtOAc 9/1) afforded the cyclopropane ester.

Physicochemical data

Aspect: white solid

Molecular formula: C₁₇H₁₆O₂

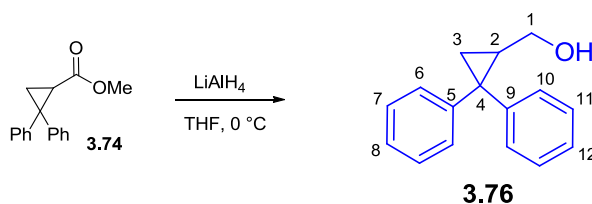
M = 252.31 g.mol⁻¹

Spectroscopic data

NMR ¹H δ (ppm) (500 MHz, CDCl₃): 7.45-7.16 (m, 10H, H_{Ar}), 3.52 (s, 3H, H₁₃), 2.66-2.55 (m, 1H, H₂), 2.27-2.18 (m, 1H, H_{3a}), 1.70-1.62 (m, 1H, H_{3b}).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.1 (C₁), 144.8 (C₅), 140.3 (C₉), 129.7 (2C_{Ar}), 128.5 (2C_{Ar}), 128.4 (2C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 127.0 (2C_{Ar}), 126.6 (C_{Ar}), 51.7 (C₁₃), 40.0 (C₄), 28.9 (C₂), 20.2 (C₃).

²¹⁷ (a) Tripoli, R.; Cayzer, T. N.; Willis, A. C.; Sherburn, M. S.; Paddon-Row, M. N. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2606. (b) Yu, J.; Lian, G.; Zhang, D. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 37.

(2,2-Diphenylcyclopropyl)methanol

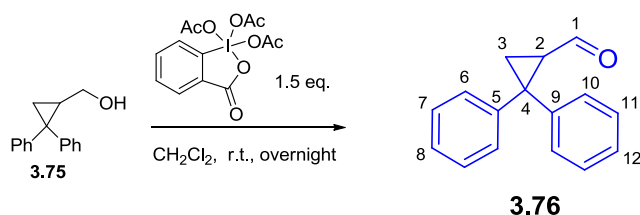
Yield: quant.

To a vigorously stirred solution of ester **3.74** (16 mmol, 1 eq.) in 100 mL of dry THF at 0 °C was added solid LiAlH_4 (40 mmol, 3.0 eq.) in small portions over 40 min. The reaction mixture was stirred for 2 h and was then quenched by the cautious addition of a saturated aqueous solution of Rochelle's salt. The mixture was extracted with MTBE (3*100 mL), and the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum to provide the alcohol **3.76** which was used without further purification.

Physicochemical data**Aspect:** colorless oil**Molecular formula:** $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}$ **M** = 224.30 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ **R_f (Heptane/EtOAc: 7/3)** = 0.22**Spectroscopic data**

NMR ^1H δ (ppm) (500 MHz, CDCl_3): 7.45-7.15 (m, 10H, H_{Ar}), 3.56-3.34 (m, 2H, H_1), 2.09-1.96 (m, 1H, H_2), 1.59 (bs, 1H, OH), 1.42-1.20 (m, 2H, H_3).

2,2-Diphenylcyclopropanecarbaldehyde



Yield: 95%

To a solution of alcohol **3.75** (5.35 mmol, 1.0 eq.) in dry CH_2Cl_2 (25 mL, 0.2 M) cooled at 0°C , was added Dess-Martin Periodinane (8.0 mmol, 1.5 eq.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 h and quenched with an aqueous solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and NaHCO_3 (for 50 mL of water: 4 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ + 4 g NaHCO_3). The mixture was then extracted with CH_2Cl_2 (3*30 mL), and the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. Purification over silica gel flash column chromatography (Heptane/EtOAc 9/1) afforded the pure aldehyde **3.76**.

Physicochemical data

Aspect: white solid

Molecular formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}$

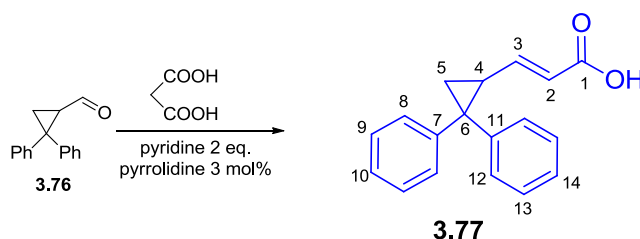
M = 222.28 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

R_f (Heptane/EtOAc: 7/3) = 0.27

Spectroscopic data

NMR ^1H δ (ppm) (500 MHz, CDCl_3): 8.74 (d, $J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 7$ Hz, 1H, H_1), 7.50-7.43 (m, 2H, H_{Ar}), 7.41-7.19 (m, 8H, H_{Ar}), 7.45-7.15 (m, 10H, H_{Ar}), 2.60 (ddd, $J_{\text{H}_2-\text{H}_{3\text{b}}} = 8.5$ Hz, $J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 7$ Hz, $J_{\text{H}_2-\text{H}_{3\text{a}}} = 5$ Hz, 1H, H_2), 2.30 (t, $J_{\text{H}_2-\text{H}_{3\text{a}}} = 5$ Hz, $J_{\text{H}_{3\text{a}}-\text{H}_{3\text{b}}} = 5$ Hz, 1H, $\text{H}_{3\text{a}}$), 1.91 (dd, $J_{\text{H}_2-\text{H}_{3\text{b}}} = 8.5$ Hz, $J_{\text{H}_{3\text{a}}-\text{H}_{3\text{b}}} = 5$ Hz, 1H, $\text{H}_{3\text{b}}$).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 200.4 (C_1), 144.0 (C_5), 139.5 (C_9), 130.1 (2C_{Ar}), 129.0 (2C_{Ar}), 128.7 (2C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 127.4 (2C_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 40.9 (C_4), 36.8 (C_2), 20.3 (C_3).

(E)-3-(2,2-diphenylcyclopropyl)acrylic acid

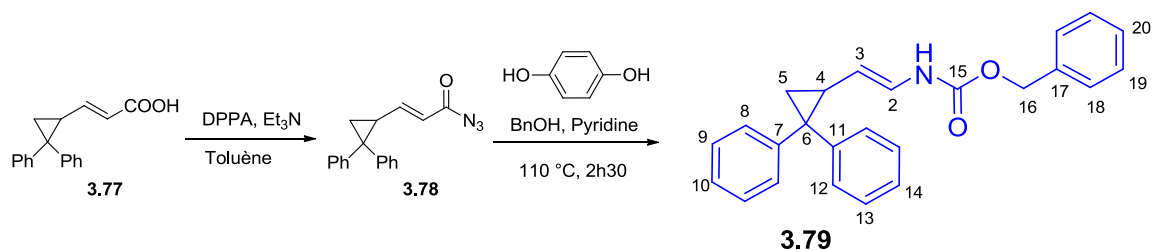
Yield: 95%

Malonic acid (5 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in a mixture of pyridine (10 mmol, 2.0 eq.) and pyrrolidine (0.15 mmol, 3 mol%). Then, aldehyde **3.76** (5 mmol, 1.0 eq.) was added at 0 °C under argon. The mixture was stirred for 16 h at room temperature and 4 h at 60 °C. At 0 °C, H₃PO₄ (20%, 6 mL) was added and the mixture was extracted with AcOEt, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to afford the acrylic acid **3.77** which was used for the next step without additional purification.

Physicochemical data**Aspect:** white solid**Molecular formula:** C₁₈H₁₆O₂**M** = 264.32 g.mol⁻¹**Spectroscopic data**

NMR ¹H δ (ppm) (500 MHz, CDCl₃): 10.37 (br s, OH), 7.40-7.19 (m, 10H, H_{Ar}), 6.37 (dd, *J*_{H₂-H₃} = 15 Hz, *J*_{H₃-H₄} = 11 Hz, 1H, H₃), 5.98 (d, *J*_{H₂-H₃} = 15 Hz, H₂), 2.43 (ddd, *J*_{H₃-H₄} = 11 Hz, *J*_{H₄-H_{5a}} = 8.5 Hz, *J*_{H₄-H_{5b}} = 5 Hz, 1H, H₄), 1.87 (dd, *J*_{H₄-H_{5a}} = 8.5 Hz, *J*_{H_{5a}-H_{5b}} = 5 Hz, 1H, H_{5a}), 1.77 (t, *J*_{H₄-H_{5b}} = *J*_{H_{5a}-H_{5b}} = 5 Hz, 1H, H_{5b}).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.7 (C₁), 153.6 (C₃), 145.3 (C₇), 140.3 (C₁₁), 130.5 (2C_{Ar}), 128.7 (2C_{Ar}), 128.5 (2C_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 127.2 (2C_{Ar}), 126.5 (C_{Ar}), 119.0 (C₂), 40.3 (C₆), 30.3 (C₄), 23.7 (C₅).

(E)-Benzyl (2-(2,2-diphenylcyclopropyl)vinyl)carbamate

Procedure 3.B, Yield: 73%

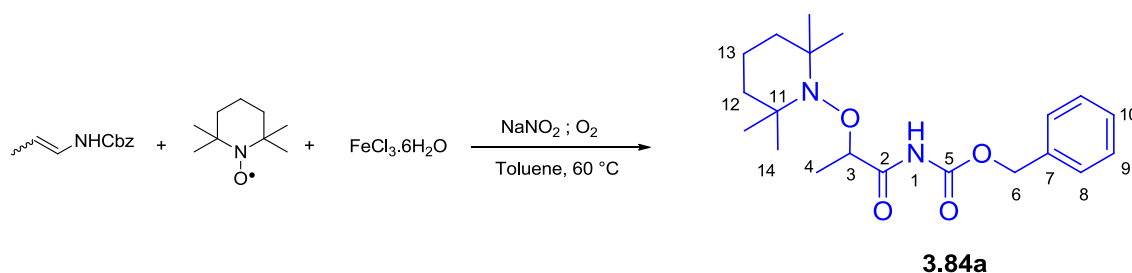
Physicochemical data**Aspect:** white solid**Mp:** 85-87 °C**Molecular formula:** C₂₅H₂₃NO₂**M** = 369.46 g.mol⁻¹**Spectroscopic data**

NMR ¹H δ (ppm) (500 MHz, CDCl₃): 7.48-7.13 (m, 15H, H_{Ar}), 6.69 (dd, J_{H₂-H₃} = 14 Hz, J_{H₂-NH} = 10.5 Hz, 1H, H₂), 6.27 (d, J_{H₂-NH} = 10.5 Hz, 1H, NH), 5.26-5.07 (m, 2H, H₁₆), 4.35 (dd, J_{H₂-H₃} = 14 Hz, J_{H₃-H₄} = 9 Hz, H₃), 2.35-2.20 (m, 1H, H₄), 1.60 (dd, J_{H₄-H_{5a}} = 9 Hz, J_{H_{5a}-H_{5b}} = 5 Hz, 1H, H_{5a}), 1.45 (t, J_{H₄-H_{5b}} = J_{H_{5a}-H_{5b}} = 5 Hz, 1H, H_{5b}).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 153.2 (C₁₅), 146.4 (C₇), 141.4 (C₁₁), 136.0 (C₁₇), 130.8 (2C_{Ar}), 128.5 (2C_{Ar}), 128.3 (4C_{Ar}), 128.2 (2C_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 126.4 (2C_{Ar}), 125.8 (2C_{Ar}), 123.1 (C₂), 111.4 (C₃), 67.0 (C₁₆), 36.3 (C₆), 27.4 (C₄), 21.8 (C₅).

MS (ESI) m/z : 370.2 [M + H]⁺, 392.2 [M + Na]⁺**HRMS (ESI) m/z** calculated for C₂₅H₂₄NO₂ [M+H]⁺ 370.1807, found 370.1802.

Benzyl (2-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)propanoyl)carbamate



Procedure 3.G, from *E* enecarbamate Yield: 80%

Procedure 3.G, from *Z* enecarbamate Yield: 63%

Physicochemical data

Aspect: white solid

Mp: 104-106 °C

Molecular formula: C₂₀H₃₀N₂O₄

M = 362.46 g.mol⁻¹

R_f (Heptane/EtOAc: 7/3) = 0.46

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3395, 3280, 2974, 2931, 2872, 1771, 1720, 1481, 1720, 1481, 1455, 1376, 1171, 696.

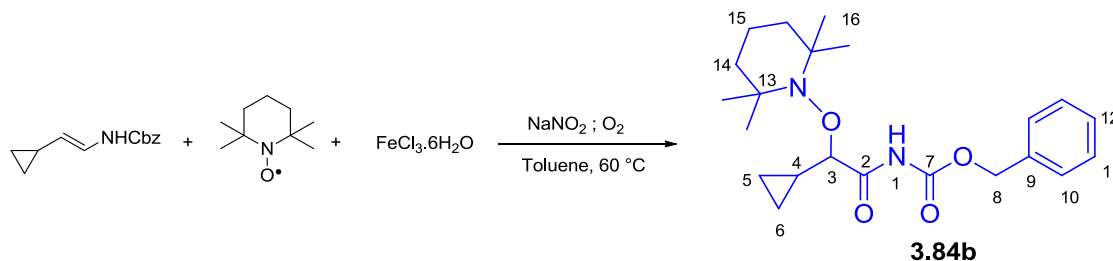
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.61 (br s, 1H, NH), 7.51-7.27 (m, 5H, H₈₊₉₊₁₀), 5.28 (d, *J*_{H6-H6'} = 12 Hz, 1H, H₆), 5.25 (d, *J*_{H6-H6'} = 12 Hz, 1H, H_{6'}), 4.43 (q, *J*_{H3-H4} = 7 Hz, 1H, H₃), 1.60-1.35 (m, 9H, H₄₊₁₂₊₁₃), 1.16 (s, 6H, H₁₄), 1.10 (s, 6H, H₁₄).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.9 (C₂), 150.4 (C₅), 135.2 (C₇), 128.6 (2C₉), 128.5 (C₁₀), 128.4 (2C₈), 82.7 (C₃), 67.7 (C₆), 60.2 (2C₁₁), 40.3 (2C₁₂), 34.1 (2C₁₄), 20.4 (2C₁₄), 18.9 (C₄), 17.0 (C₁₃).

MS (ESI) *m/z*: 363.2 [M+H]⁺, 385.2 [M+Na]⁺

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₀H₃₁N₂O₄ [M+H]⁺ 363.2284, found 363.2295.

Benzyl (2-cyclopropyl-2-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)acetyl)carbamate



Procedure 3.G, Yield: 65%

Physicochemical data

Aspect: white solid

Mp: 108-110 °C

Molecular formula: C₂₂H₃₂N₂O₄

M = 388.50 g.mol⁻¹

R_f (Heptane/EtOAc: 7/3) = 0.50

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3401, 3286, 3003, 2970, 2931, 1772, 1711, 1480, 1455, 1175, 1035, 1021, 956, 694.

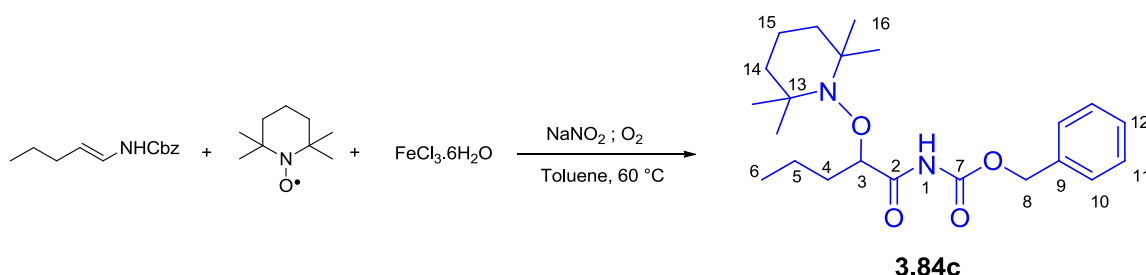
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.43 (br s, 1H, NH), 7.47-7.30 (m, 5H, H_{Ar}), 5.29 (d, J_{H8-H8'} = 12 Hz, 1H, H₈), 5.21 (d, J_{H8-H8'} = 12 Hz, 1H, H_{8'}), 3.76 (d, J_{H3-H4} = 8.5 Hz, 1H, H₃), 1.51-1.40 (m, 5H, H₁₄₊₁₅), 1.37-1.08 (m, 12H, H₁₆), 1.08-0.96 (m, 2H, H_{4+15'}), 0.77-0.66 (m, 1H, H_{5 or 6}), 0.66-0.50 (m, 3H, H_{5 or 6+5'+6'}).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 167.6 (C₂), 148.3 (C₇), 133.0 (C₉), 126.5 (2C₁₁), 126.4 (C₁₂), 126.2 (2C₁₀), 88.3 (C₃), 65.5 (C₈), 58.1 (2C₁₃), 38.1 (2C₁₄), 31.6 (2C₁₆), 18.5 (2C_{16'}), 18.5 (C₁₅), 14.9 (C₄), 5.5 (C_{5 or 6}), 0.0 (C_{5 or 6}).

MS (ESI) m/z : 389.2 [M + H]⁺

HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₂H₃₃N₂O₄ [M+H]⁺ 389.2440, found 389.5451.

Benzyl (2-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)pentanoyl)carbamate



Procedure 3.G, Yield: 46%

Physicochemical data

Aspect: white solid

Mp: 57-59 °C

Molecular formula: C₂₂H₃₄N₂O₄

M = 390.52 g.mol⁻¹

R_f (Heptane/EtOAc: 7/3) = 0.52

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3283, 2995, 2966, 2934, 2865, 1765, 1738, 1722, 1496, 1472, 1455, 1376, 1364, 1213, 1170, 1133, 1021, 696

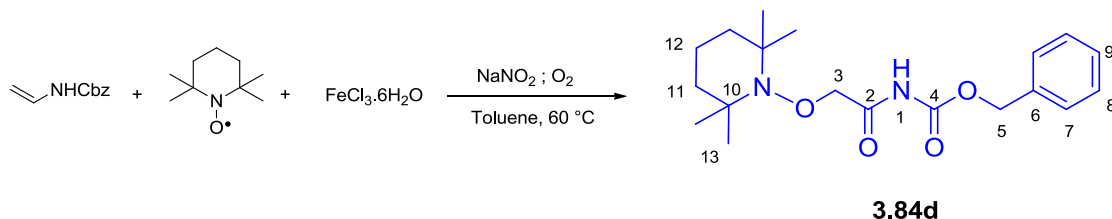
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.72 (br s, 1H, NH), 7.45-7.30 (m, 5H, H₁₀₊₁₁₊₁₂), 5.27 (d, J_{H8-H8'} = 12 Hz, 1H, H₈), 5.22 (d, J_{H8-H8'} = 12 Hz, 1H, H_{8'}), 4.35 (t, J_{H3-H4} = 5 Hz, 1H, H₃), 1.94-1.80 (m, 2H, H₄), 1.51-1.45 (m, 4H, H₁₄), 1.45-1.22 (m, 4H, H₅₊₁₅), 1.16 (s, 6H, H₁₆), 1.10 (s, 6H, H₁₆), 0.90 (t, J_{H5-H6} = 7 Hz, 3H, H₆).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.3 (C₂), 150.3 (C₇), 135.2 (C₉), 128.7 (2C₁₁), 128.5 (C₁₂), 128.3 (2C₁₀), 86.4 (C₃), 67.7 (C₈), 60.1 (2C₁₃), 40.4 (2C₁₄), 33.9 (C₄), 33.6 (2C₁₆), 20.6 (2C₁₆), 17.1 (C₁₅), 17.0 (C₅), 14.0 (C₆).

MS (ESI) m/z: 391.3 [M + H]⁺

HRMS (ESI) m/z calculated for C₂₂H₃₅N₂O₄ [M+H]⁺ 391.2597, found 391.2584.

Benzyl (2-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)acetyl)carbamate



Procedure 3.G, Yield: 66%

Physicochemical data

Aspect: white solid

Mp: 94-96 °C

Molecular formula: C₁₉H₂₈N₂O₄

M = 348.44 g.mol⁻¹

R_f (Heptane/EtOAc: 7/3) = 0.50

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3400, 3276, 2972, 230, 1794, 1757, 1721, 1707, 1483, 1455, 1376, 1201, 1069, 696.

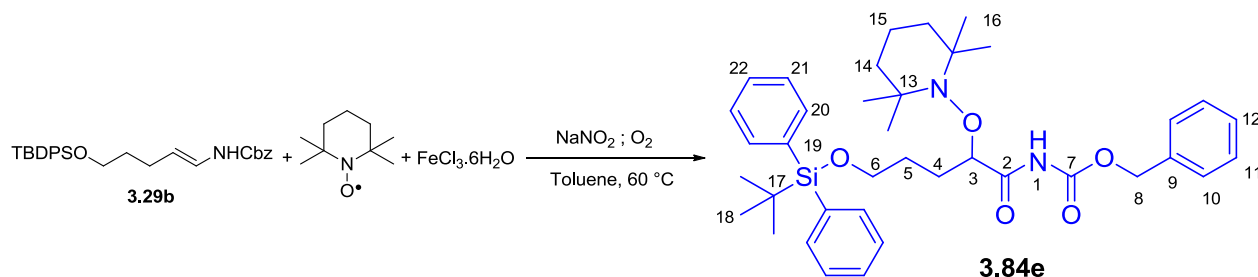
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.33 (br s, 1H, NH), 7.56-7.27 (m, 5H, H_{Ar}), 5.24 (s, 2H, H₅), 4.46 (s, 2H, H₃), 1.63-1.34 (m, 6H, H₁₁₊₁₂), 1.13 (s, 12H, H₁₄).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 167.8 (C₂), 150.2 (C₄), 135.0 (C₆), 128.7 (2C₈+C₉), 128.6 (2C₇), 76.8 (C₃), 67.9 (C₅), 60.3 (2C₁₁), 39.6 (2C₁₃), 20.31 (2C_{13'}), 16.9 (C₁₂).

MS (ESI) m/z : 349.2 [M+H]⁺

HRMS (ESI) m/z calculated for C₁₉H₂₉N₂O₄ [M+H]⁺ 349.2127, found 349.2155.

Benzyl (5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)pentanoyl)carbamate



Procedure 3.G, Yield: 53%

Physicochemical data

Aspect: colorless gum

Molecular formula: C₃₈H₅₂N₂O₅Si

M = 644.92 g.mol⁻¹

R_f (Heptane/EtOAc: 7/3) = 0.57

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3389, 3288, 2932, 2857, 1792, 1720, 1473, 1428, 1378, 1361, 1194, 1111, 701.

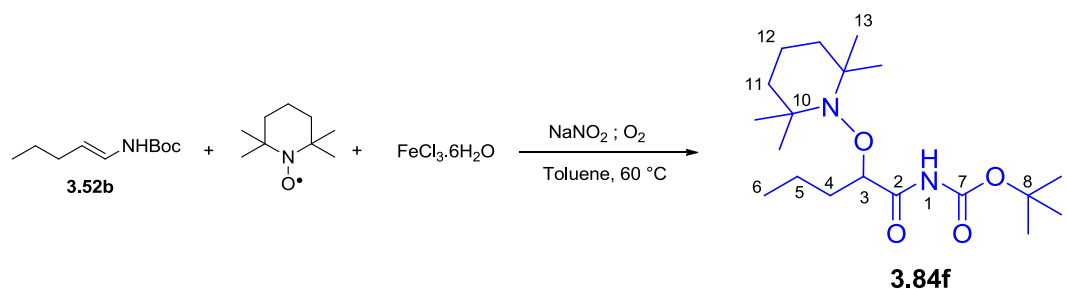
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.74 (br s, 1H, NH), 7.74-7.61 (m, 4H, H_{Ar}), 7.50-7.33 (m, 11H, H_{Ar}), 5.30 (d, J_{H8-H8'} = 12 Hz, 1H, H₈), 5.25 (d, J_{H8-H8'} = 12 Hz, 1H, H_{8'}), 4.44 (t, J_{H3-H4} = 5 Hz, 1H, H₃), 3.67 (t, J_{H5-H6} = 6 Hz, 2H, H₆), 2.16-1.96 (m, 2H, H₄), 1.83-1.66 (m, 1H, H₁₅), 1.65-1.34 (m, 7H, H_{5+14+15'}), 1.19 (s, 6H, H₁₆), 1.14 (s, 6H, H_{16'}), 1.06 (s, 9H, H₁₈).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.2 (C₂), 150.3 (C₇), 135.6 (4C₂₀), 135.2 (C₉), 133.8 (2C₁₉), 129.6 (2C₂₂), 128.7 (2C₁₁), 128.6 (C₁₂), 128.4 (2C₁₀), 127.7 (4C₂₁), 86.3 (C₃), 67.8 (C₈), 63.5 (C₆), 60.2 (2C₁₃), 40.5 (2C₁₄), 34.4/33.4 (2C₁₆), 28.6 (2C₄₊₅), 26.9 (3C₁₈), 20.7 (2C_{16'}), 19.2 (C₁₇), 17.0 (C₁₅).

MS (ESI) *m/z*: 645.4 [M + H]⁺

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₃₈H₅₃N₂O₅Si [M+H]⁺ 645.3724, found 645.3732.

***tert*-Butyl (2-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)pentanoyl)carbamate**



Physicochemical data

Aspect: white solid

Mp: 87-89 °C

Molecular formula: C₁₉H₃₆N₂O₄

M = 356.50 g·mol⁻¹

R_f (Heptane/EtOAc: 7/3) = 0.58

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3270, 2964, 2933, 2873, 1761, 1707, 1517, 1479, 1368, 1246, 1229, 1143.

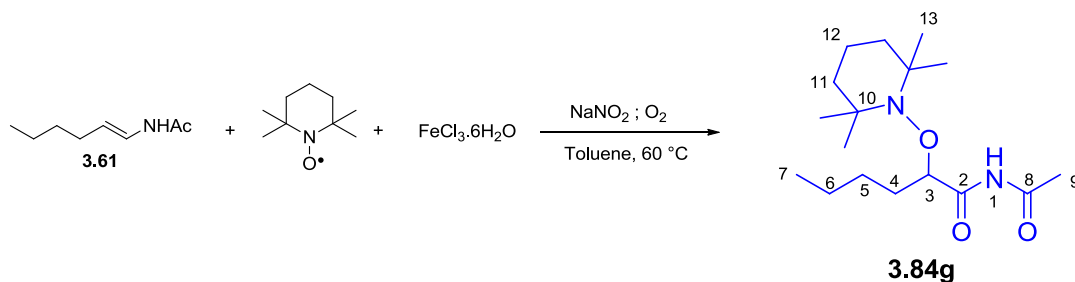
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.51 (br s, 1H, NH), 4.32 (t, *J*_{H₃-H₄} = 5 Hz, 1H, H₃), 1.93-1.79 (m, 2H, H₄), 1.51 (s, 9H, H₉), 1.49-1.46 (m, 4H, H₁₁), 1.46-1.24 (m, 4H, H₅₊₁₂), 1.17 (s, 6H, H₁₃), 1.12 (s, 6H, H₁₃), 0.91 (t, *J*_{H₅-H₆} = 7 Hz, 3H, H₆).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.6 (C₂), 149.1 (C₇), 86.4 (C₃), 82.4 (C₈), 60.1 (2C₁₀), 40.5 (2C₁₁), 33.9 (C₄), 33.0 (2C₁₃), 28.0 (C₉), 20.5 (2C₁₃), 17.1 (C₁₂), 17.0 (C₅), 14.0 (C₆).

MS (ESI) *m/z* : 357.3 [M + H]⁺, 379.3 [M + Na]⁺

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₉H₃₆N₂O₄Na [M+Na]⁺ 379.2573, found 379.2583.

N-acetyl-2-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)hexanamide



Procedure 3.G, Yield: 70%

Physicochemical data

Aspect: white solid

Mp: 47-49 °C

Molecular formula: C₁₇H₃₂N₂O₃

M = 312.45 g.mol⁻¹

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3373, 3269, 2960, 2932, 2873, 1735, 1700, 1466, 1376, 1280, 1263, 1133, 1027.

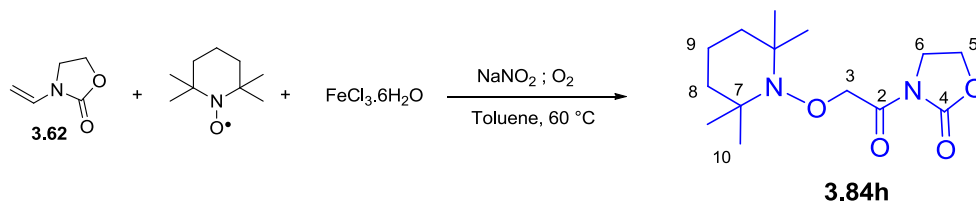
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.83 (br s, 1H, NH), 4.35 (t, *J*_{H₃-H₄} = 5 Hz, 1H, H₃), 2.51 (s, 3H, H₉), 1.99-1.84 (m, 2H, H₄), 1.55-1.48 (m, 4H, H₁₁), 1.48-1.24 (m, 6H, H₅₊₆₊₁₂), 1.19 (s, 6H, H₁₃), 1.12 (s, 6H, H₁₃), 0.92 (t, *J*_{H₆-H₇} = 7 Hz, 3H, H₇).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.5 (C₂), 172.0 (C₈), 86.7 (C₃), 60.1 (2C₁₀), 40.5 (2C₁₁), 33.7 (2C₁₃), 31.7 (C₄), 25.9 (C₅), 25.5 (C₉), 22.7 (C₆), 20.6 (2C₁₃), 17.0 (C₁₂), 14.0 (C₇).

MS (ESI) *m/z*: 312.2 [M + H]⁺

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₇H₃₃N₂O₃ [M+H]⁺ 313.2491, found 313.2488.

3-(2-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)acetyl)oxazolidin-2-one



Procedure 3.G, Yield: 81%

Physicochemical data

Aspect: white solid

Mp: 114-116 °C

Molecular formula: C₁₄H₂₄N₂O₄

M = 284.35 g.mol⁻¹

R_f (Heptane/EtOAc: 7/3) = 0.26

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 2977, 2930, 1786, 1771, 1717, 1394, 1287, 1230, 1133.

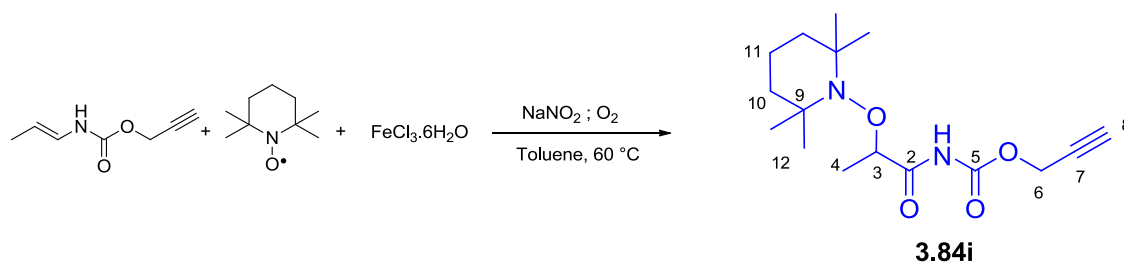
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.02 (s, 2H, H₃), 4.45 (t, J_{H5-H6} = 8 Hz, 2H, H₅), 4.02 (t, J_{H5-H6} = 8 Hz, 2H, H₆), 1.59-1.24 (m, 6H, H₈₊₉), 1.14 (s, 12H, H₁₀).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.5 (C₂), 153.3 (C₄), 77.2 (C₃), 62.9 (C₅), 60.1 (2C₇), 42.0 (C₆), 39.7 (2C₈), 32.7 (2C₁₀), 20.1 (2C₁₀), 17.0 (C₉).

MS (ESI) *m/z*: 285.2 [M+H]⁺

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₄H₂₅N₂O₄ [M+H]⁺ 285.1814, found 285.1819.

Prop-2-yn-1-yl (2-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)propanoyl)carbamate



Procedure 3.G, Yield: 64%

Physicochemical data

Aspect: white solid

Mp: 112-114 °C

Molecular formula: C₁₆H₂₆N₂O₄

M = 310.39 g.mol⁻¹

R_f (Heptane/EtOAc: 7/3) = 0.43

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 3291, 2970, 2930, 1782, 1726, 1514, 1483, 1377, 1366, 1229, 1218, 1203, 1034.

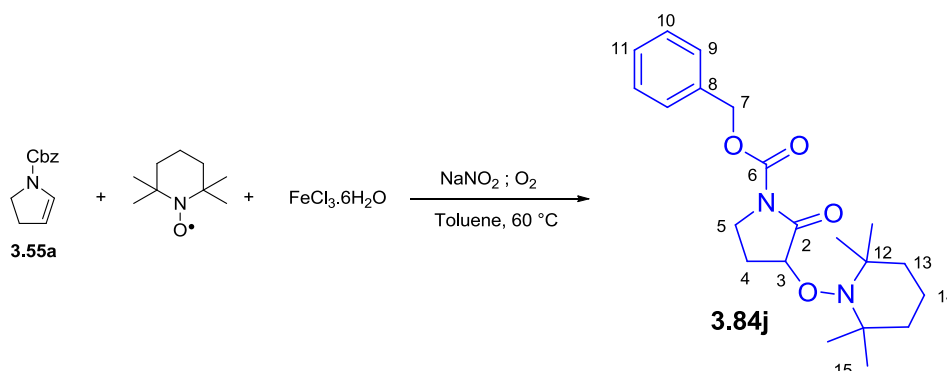
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.66 (br s, 1H, NH), 4.83 (dd, *J*_{H6-H6'} = 12 Hz, *J*_{H6-H8} = 2.5 Hz, 1H, H₆), 4.75 (dd, *J*_{H6-H6'} = 12 Hz, *J*_{H6'-H8} = 2.5 Hz, 1H, H_{6'}), 4.42 (q, *J*_{H3-H4} = 7 Hz, 1H, H₃), 2.52 (t, *J*_{H6-H8} = *J*_{H6'-H8} = 2.5 Hz, 1H, H₈), 1.54-1.36 (m, 9H, H₄₊₁₀₊₁₁), 1.15 (s, 6H, H₁₂), 1.09 (s, 6H, H_{12'}).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.7 (C₂), 149.6 (C₅), 82.6 (C₃), 75.8 (C₈), 76.9 (C₇), 60.0 (2C₉), 53.4 (C₆), 40.2 (2C₁₂), 34.2/33.4 (2C₁₂), 20.6 (2C_{12'}), 18.8 (C₄), 17.0 (C₁₁).

MS (ESI) *m/z* : 311.2 [M+H]⁺, 333.2 [M +Na]⁺

HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₆H₂₇N₂O₄ [M+H]⁺ 311.1971, found 311.1985.

Benzyl 2-oxo-3-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)pyrrolidine-1-carboxylate



Procedure 3.G, Yield: 75%

Physicochemical data

Aspect: white solid

Mp: 90-92 °C

Molecular formula: $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$

M = 374.47 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

R_f (Heptane/EtOAc: 7/3) = 0.45

Spectroscopic data

IR (neat, cm^{-1}): 3000, 2967, 2929, 1797, 1763, 1720, 1456, 1382, 1375, 1306, 1282, 966.

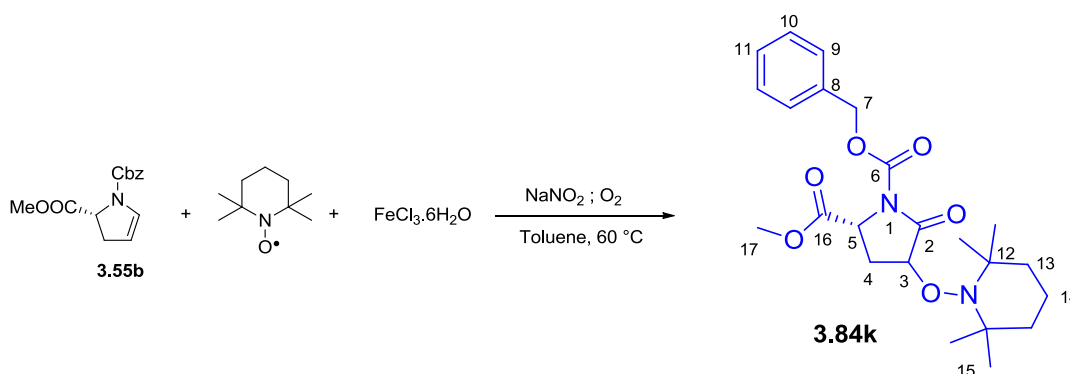
NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.48-7.26 (m, 5H, H_{Ar}), 5.32 (d, $J_{\text{H}_7-\text{H}_7'} = 12$ Hz, 1H, H_7), 5.25 (d, $J_{\text{H}_7-\text{H}_7'} = 12$ Hz, 1H, H_7'), 4.63 (dd, $J_{\text{H}_3-\text{H}_4} = 11$ Hz, $J_{\text{H}_3-\text{H}_4'} = 8$ Hz, 1H, H_3), 3.88-3.74 (m, 1H, H_5), 3.49-3.32 (m, 1H, H_5'), 2.60-2.46 (m, 1H, H_{14}), 2.09-1.90 (m, 1H, $\text{H}_{14'}$), 1.64-1.38 (m, 5H, H_{13+4}), 1.36-1.02 (m, 13H, $\text{H}_{15+4'}$).

NMR ^{13}C (300 MHz CDCl_3) δ (ppm): 171.0 (C_2), 151.8 (C_6), 135.3 (C_8), 128.6 (2C_{10}), 128.4 (C_{11}), 128.3 (2C_9), 83.3 (C_3), 68.2 (C_7), 61.3/59.4 (2C_{12}), 41.4 (C_5), 40.4/40.3 (2C_{13}), 34.4/32.4 (2C_{15}), 28.1 (C_{14}), 20.3/20.2 ($2\text{C}_{15'}$), 17.1 (C_4).

MS (ESI) m/z : 375.2 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 375.2284, found 375.2282.

(2*R*)-1-benzyl 2-methyl 5-oxo-4-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate



Procedure 3.G, Yield: 77% d.r.: 1/3

Physicochemical data

Aspect: white solids

Mp: dia1: 87-89 °C, dia2: 34-36 °C

Molecular formula: C₂₃H₃₂N₂O₆

M = 432.51 g.mol⁻¹

R_f (Heptane/EtOAc: 7/3) = dia. 1: 0.45; dia. 2: 0.38

Spectroscopic data

IR (neat, cm⁻¹): 2931, 2875, 1806, 1749, 1723, 1456, 1438, 1377, 1298, 1281, 1241, 1211, 1180, 962.

NMR ¹H δ (ppm) Diastereoisomer 1 (300 MHz, CDCl₃): 7.50-7.26(m, 5H, H_{Ar}), 5.37 (d, J_{H7-H7'} = 12 Hz, 1H, H₇), 5.21 (d, J_{H7-H7'} = 12 Hz, 1H, H_{7'}), 4.75 (dd, J_{H3-H4} = 11.5 Hz, J_{H3-H4'} = 8.5 Hz, 1H, H₃), 4.66-4.50 (m, 1H, H₅), 3.71 (s, 3H, H₁₇), 2.71-2.55 (m, 1H, H₄), 2.36-2.20 (m, 1H, H_{4'}), 1.67-1.38 (m, 6H, H₁₃₊₁₄), 1.36-1.20 (m, 6H, H₁₅), 1.18-1.00 (m, 6H, H_{15'}); **Diastereoisomer 2 (300 MHz, CDCl₃):** 7.48-7.26(m, 5H, H_{Ar}), 5.31 (d, J_{H7-H7'} = 12 Hz, 1H, H₇), 5.24 (d, J_{H7-H7'} = 12 Hz, 1H, H_{7'}), 4.58 (t, J_{H3-H4} = 8.5 Hz, 1H, H₃), 4.38 (t, J_{H4-H5} = 8 Hz 1H, H₅), 3.65 (s, 3H, H₁₇), 2.83-2.70 (m, 1H, H₄), 2.15-2.02 (m, 1H, H_{4'}), 1.60-1.40 (m, 5H, H₁₃₊₁₄), 1.35-1.02 (m, 13H, H_{14'+15+15'})

NMR ¹³C δ (ppm) Diastereoisomer 1 (75 MHz, CDCl₃): 171.0 (C₂), 170.1 (C₁₆), 151.3 (C₆), 135.0 (C₈), 128.6 (2C₁₀), 128.5 (C₁₁), 128.2 (2C₉), 81.4 (C₃), 68.6 (C₇), 61.4 (C₁₂), 59.4 (C_{12'}), 54.5 (C₅), 52.8 (C₁₇), 40.4 (C₁₃), 40.3 (C_{13'}), 34.3/32.2 (2C₁₅), 31.8 (C₄), 20.3/20.1 (2C_{15'}), 17.1 (C₁₄); **Diastereoisomer 2 (75 MHz, CDCl₃):** 170.6 (C₂), 169.7 (C₁₆), 151.2 (C₆), 134.9 (C₈), 128.6 (2C₁₀), 128.5 (C₁₁), 128.3 (2C₉), 81.9 (C₃), 68.6 (C₇), 61.2 (C₁₂), 59.7 (C_{12'}), 54.9 (C₅), 52.6 (C₁₇), 40.3 (C₁₃), 40.2 (C_{13'}), 34.3/32.5 (2C₁₅), 31.3 (C₄), 20.2/20.1 (2C_{15'}), 17.1 (C₁₄).

MS (APCI) m/z: 433.2 [M+H]⁺

HRMS (APCI) m/z calculated for C₂₃H₃₃N₂O₆ [M+H]⁺ 433.2339, found 433.2332.

Références bibliographiques

- ¹ (a) Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reaction*; Wiley-VCH: Weinheim, **2005** (b) Domling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17. (c) Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234.
- ² Ho, T.-L. *Tandem Organic Reactions*; Wiley, 1992.
- ³ (a) Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, *32*, 131. (b) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115. (c) Tietze, L. F.; Brasche, G.; Gericke, K. *Domino Reactions in Organic Synthesis*; Wiley, 2006.
- ⁴ Denmark, S. E.; Thorarensen, A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 137.
- ⁵ Franz, A.; Eschler, P. Y.; Tharin, M.; StoeckliEvans, H.; Neier, R. *Synthesis* **1996**, 1239.
- ⁶ Kraus, G.A.; Taschner, M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1974-1977.
- ⁷ Danishefsky, S.; Schuda, P. F.; Kitahara, T.; Etheredge, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6066.
- ⁸ (a) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134. (b) Nicolaou, K. C.; Chen, J. S. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2993.
- ⁹ (a) Wender, P. A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1. (b) Wender, P. A.; Handy, S. T.; Wright, D. L. *Chem. Ind.* **1997**, 765. (b) Domling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3169.
- ¹⁰ Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471.
- ¹¹ (a)Zhang, J. D.; Rivers, G.; Zhu, Y. Y.; Jacobsen, A.; Peyers, J.; Grundstrom, G.; Burch, P.; Hussein, S.; Marolewski, A.; Herlihy, W.; Rusche, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 825. (b)Akritopoulou-Zanze, I. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 324.
- ¹² Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75.
- ¹³ Laurent, A.; Gerhardt, C. F. *Ann. Chimie Phys.* **1838**, *66*, 181.
- ¹⁴ Hantzsch, A. *Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1.
- ¹⁵ Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 1474.
- ¹⁶ (a) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 2962. (b) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 447.
- ¹⁷ (a) Kumar, B. R. P.; Sankar, G.; Baig, R. B. N.; Chandrashekar, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4192. (b) Matache, M.; Dobrota, C.; Bogdan, N. D.; Funeriu, D. P. *Curr. Org. Synth.* **2011**, *8*, 356.
- ¹⁸ Mannich, C.; Krosche, W. *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)* **1912**, *250*, 647.
- ¹⁹ (a) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126. (b) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 181. (c) Passerini M. *Gazz. Chim. Ital.* **1922**, *52*, 432. (d) Revue : Banfi, L.; Riva, R. *Organic Reactions*, Charette, A.B., Wiley, **2005**, *65*, 1
- ²⁰ (a) Bucherer, H.T.; Steiner, W. *J. Prakt. Chem.* **1934**, *140*, 291. (b) Bergs, H. *DE-B 566*, **1929**, 94.
- ²¹ (a) Bucherer, H.T.; Barsch, H. *J. Prakt. Chem.* **1934**, *140*, 151 (b) Chubb, F.L.; Edward, J.T.; Wong, S.C. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2315.
- ²² Asinger, F.; Thiel, M. *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 667.

- ²³ (a) Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1959**, *71*, 386. (b) Ugi, I.; Steinbruckner, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1960**, *72*, 267.
- ²⁴ Taylor, R. J. K.; Reid, M.; Foot, J.; Raw, S. A. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 851.
- ²⁵ (a) Macdonald, G.; Alcaraz, L.; Wei, X.; Lewis, N. J.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9823. (b) Wei, X.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3815.
- ²⁶ Meyers, A. I.; Babiak, K. A.; Campbell, A. J.; Comins, D. L.; Fleming, M. P.; Henning, R.; Heuschmann, M.; Hudspeth, J. P.; Kane, J. M.; Reider, P. J.; Roland, D. M.; Shimizu, K.; Tomioka, K.; Walkup, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5015.
- ²⁷ Blackburn, L.; Kanno, H.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 115.
- ²⁸ Shuto, S.; Niizuma, S.; Matsuda, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4489.
- ²⁹ Bressette, A. R.; Glover Iv, L. C. *Synlett* **2004**, *2004*, 738.
- ³⁰ Shet, J.; Desai, V.; Tilve, S. *Synthesis* **2004**, *2004*, 1859.
- ³¹ Wu, S.; Ma, H.; Lei, Z. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8641.
- ³² MacCoss, R. N.; Balskus, E. P.; Ley, S. V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7779.
- ³³ Exemples : (a) Göksel, H.; Stark, C. B. W. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3433. (b) Pandya, B. A.; Snapper, M. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3754. (c) Nilewski, C.; Geisser, R. W.; Carreira, E. M. *Nature* **2009**, *457*, 573. (d) Francais, A.; Leyva, A.; Etxebarria-Jardi, G.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2009**, *12*, 340. (e) Francais, A. F. A.; Leyva-Perez, A.; Etxebarria-Jardi, G.; Pena, J.; Ley, S. V. *Chem.–Eur. J.* **2011**, *17*, 329.
- ³⁴ Kim, G.; Lee, D. G.; Chang, S. B. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2001**, *22*, 943.
- ³⁵ Lee, E. Y.; Kim, Y.; Lee, J. S.; Park, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2943.
- ³⁶ Davi, M.; Lebel, H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 41.
- ³⁷ Ireland, R. E.; Norbeck, D. W. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2198.
- ³⁸ Huang, C. C. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **1987**, *24*, 675.
- ³⁹ Barrett, A. G. M.; Hamprecht, D.; Ohkubo, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9376.
- ⁴⁰ Crich, D.; Mo, X.-S. *Synlett* **1999**, 67.
- ⁴¹ Maiti, A.; Yadav, J. S. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1499.
- ⁴² Ichikawa, Y.; Yamaoka, T.; Nakano, K.; Kotsuki, H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2989.
- ⁴³ Pinacho Crisóstomo, F. R.; Carrillo, R.; Martín, T.; García-Tellado, F.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10099.
- ⁴⁴ Vatèle, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 715.
- ⁴⁵ Yadav, J. S.; Reddy, P. M. K.; Reddy, P. V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1037.
- ⁴⁶ Khosropour, A. R.; Khodaei, M. M.; Beygzadeh, M.; Jokar, M. *Heterocycles* **2005**, *65*, 767.
- ⁴⁷ Garima; Srivastava, V. P.; Yadav, L. D. S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6436.
- ⁴⁸ Ngouansavanh, T.; Zhu, J. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3495.

- ⁴⁹ Leon, F.; Rivera, D. G.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1762.
- ⁵⁰ De Moliner, F.; Crosignani, S.; Banfi, L.; Riva, R.; Basso, A. *J. Com. Chem.* **2010**, *12*, 613.
- ⁵¹ Brioché, J.; Masson, G.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1432.
- ⁵² Ngouansavanh, T.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5775.
- ⁵³ Fontaine, P.; Chiaroni, A.; Masson, G.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1509.
- ⁵⁴ Ugi, I.; Offermann, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1963**, *2*, 624.
- ⁵⁵ (a) Mumm, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 886. (b) Mumm, O.; Hesse, H.; Volquartz, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1915**, *48*, 379.
- ⁵⁶ (a) Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7842. (b) Weber, L.; Wallbaum, S.; Broger, C.; Gubernator, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 2280. (c) Weber, L. *Drug Discov. Today* **2002**, *7*, 143. (d) Plant, A.; Thompson, P.; Williams, D. M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4870. (e) Evans, C. G.; Smith, M. C.; Carolan, J. P.; Gestwicki, J. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2587.
- ⁵⁷ Touré, B. B.; Hall, D. G. dans *Multicomponent Reactions*; Zhu, J.; Bienayme, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**; 342
- ⁵⁸ Endo, A.; Yanagisawa, A.; Abe, M.; Tohma, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6552.
- ⁵⁹ Revues : (a) Ugi, I.; Werner, B.; Domling, A. *Molecules* **2003**, *8*, 53. (b) El Kaim, L.; Grimaud, L. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2153. (c) El Kaim, L.; Zhu, J. *Isonitriles et réactions multicomposants* ; Editions T.I., **2010**.
- ⁶⁰ (a) Heck, S.; Domling, A. *Synlett* **2000**, 424. (b) Kolb, J.; Beck, B.; Domling, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6897. (c) Kolb, J.; Beck, B.; Almstetter, M.; Heck, S.; Herdtweck, E.; Domling, A. *Mol. Divers.* **2003**, *6*, 297. (d) Henkel, B.; Westner, B.; Domling, A. *Synlett* **2003**, 2410.
- ⁶¹ (a) Ugi, I.; Steinbruckner, C. *Chem. Ber./Recl.* **1961**, *94*, 2802. (b) Haslinger, E. *Monatsh. Chem.* **1978**, *109*, 749. (c) Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 867. (d) Hulme, C.; Ma, L.; Romano, J. J.; Morton, G.; Tang, S.-Y.; Cherrier, M.-P.; Choi, S.; Salvino, J.; Labaudiniere, R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1889.
- ⁶² Ugi, I.; Dömling, A.; Hörl, W. *Endeavour* **1994**, *18*, 115.
- ⁶³ Ugi, I.; Steinbruckner, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1960**, *72*, 267.
- ⁶⁴ (a) Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1960**, *72*, 639. (b) Ugi, I.; Steinbruckner, C. *Chem. Ber./Recl.* **1961**, *94*, 734. (c) Ugi, I.; Bodesheim, F. *Chem. Ber./Recl.* **1961**, *94*, 2797. (d) Nixey, T.; Kelly, M.; Hulme, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8729.
- ⁶⁵ (a) Ugi, I.; Bodesheim, F.; Rosendahl, K. *Annalen Der Chemie-Justus Liebig* **1963**, *666*, 54. (b) Ugi, I.; Offermann, K. *Chem. Ber./Recl.* **1964**, *97*, 2276. (c) Bossio, R.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, *1993*, 1229.
- ⁶⁶ (a) El Kaim, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7961. (b) El Kaim, L.; Grimaud, L. *Mol. Divers.* **2010**, *14*, 855.

- ⁶⁷ (a) Bonne, D.; Dekhane, M.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4771. (b) Giovenzana, G. B.; Tron, G. C.; Di Paola, S.; Menegotto, I. G.; Pirali, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1099. (c) Tanaka, Y.; Hasui, T.; Sugimoto, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4407.
- ⁶⁸ Marcaccini, S.; Pepino, R.; Polo, C.; Pozo, M. C. *Synthesis* **2001**, *2001*, 0085.
- ⁶⁹ Krasavin, M.; Bushkova, E.; Parchinsky, V.; Shumsky, A. *Synthesis* **2010**, *2010*, 933.
- ⁷⁰ Von Zychlinski, A.; Ugi, I. *Heterocycles* **1998**, *49*, 29.
- ⁷¹ (a) Patel, S.; Saroglou, L.; Floyd, C. D.; Miller, A.; Whittaker, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8333. (b) Floyd, C. D.; Harnett, L. A.; Miller, A.; Patel, S.; Saroglou, L.; Whittaker, M. *Synlett* **1998**, *1998*, 637. (c) Kazmaier, U.; Hebach, C. *Synlett* **2003**, *2003*, 1591. (d) Pick, R.; Bauer, M.; Kazmaier, U.; Hebach, C. *Synlett* **2005**, *2005*, 757.
- ⁷² Basso, A.; Banfi, L.; Guanti, G.; Riva, R.; Riu, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6109.
- ⁷³ Grassot, J.-M.; Masson, G.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 947.
- ⁷⁴ Bouma, M.; Masson, G.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2748.
- ⁷⁵ (a) Sisko, J.; Kassick, A. J.; Mellinger, R.; Filan, J. J.; Allen, A.; Olsen, M. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1516. (b) Sisko, J.; Mellinger, M. *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 1349.
- ⁷⁶ (a) Bon, R. S.; Hong, C.; Bouma, M. J.; Schmitz, R. F.; de Kanter, F. J. J.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Orru, R. V. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3759. (b) Bon, R. S.; van Vliet, B.; Sprengels, N. E.; Schmitz, R. F.; de Kanter, F. J. J.; Stevens, C. V.; Swart, M.; Bickelhaupt, F. M.; Groen, M. B.; Orru, R. V. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3542.
- ⁷⁷ El Kaim, L.; Grimaud, L.; Schiltz, A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3024.
- ⁷⁸ El Kaim, L.; Grimaud, L.; Schiltz, A. *Synlett* **2009**, 1401.
- ⁷⁹ Jiang, G.; Chen, J.; Huang, J.-S.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4568.
- ⁸⁰ Ye, X.; Xie, C.; Pan, Y.; Han, L.; Xie, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4240.
- ⁸¹ Revues et exemples récents : (a) Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 1133. (b) Marcaccini, S.; Torroba, T. dans *Multicomponent Reactions*; Zhu, J.; Bienaymé, H. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**; 33. (c) Akritopoulou-Zanze, I.; Djuric, S. W. *Heterocycles* **2007**, *73*, 125. (d) Bonnaterre, F.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*. (e) Erb, W.; Neuville, L.; Zhu, J. P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3109. (f) Riva, R.; Banfi, L.; Basso, A.; Cerulli, V.; Guanti, G.; Pani, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5134. (g) Faggi, C.; Garcia-Valverde, M.; Marcaccini, S.; Menchi, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 788. (h) Huang, Y. J.; Domling, A. *Chem. Biol. Drug Des.* **2010**, *76*, 130. (i) Bararjanian, M.; Balalaie, S.; Rominger, F.; Movassagh, B.; Bijanzadeh, H. R. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2806. (j) Marcaccini, S.; Menchi, G.; Trabocchi, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2673.
- ⁸² (a) Hartmann, C.; Meyer, V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 1727. (b) Askenasy, P.; Meyer, V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 1354. (c) Meyer, V.; Wachter, W. *Chem. Ber.* **1892**, *25*, 2632
- ⁸³ (a) Young, A. G.; Youmans, J. B. *J. Am. Med. Assoc.* **1926**, *87*, 746. (b) Young, A. G.; Youmans, J. B. *J. Am. Med. Assoc.* **1926**, *87*, 1849.

- ⁸⁴ (a) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299. (b) Uyanik, M.; Ishihara, K. *Chem. Commun.* **2009**, 2086. (c) Yusubov, M. S.; Zhdankin, V. V. *Mendeleev Commun.* **2010**, *20*, 185. (d) Satam, V.; Harad, A.; Rajule, R.; Pati, H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7659. (e) Duschek, A.; Kirsch, S. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1524. (f) Zhdankin, V. V. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1185.
- ⁸⁵ Frigerio, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019.
- ⁸⁶ (a) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S.; Palmisano, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272. (b) Eckelbarger, J. D.; Wilmot, J. T.; Gin, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10370.
- ⁸⁷ (a) Yamaguchi, J.; Seiple, I. B.; Young, I. S.; O'Malley, D. P.; Maue, M.; Baran, P. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3578. (b) Bates, R. W.; Dewey, M. R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3706.
- ⁸⁸ (a) Bagley, M. C.; Hind, S. L.; Moody, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6897. (b) Davies, J. R.; Kane, P. D.; Moody, C. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7305. (c) Davies, J. R.; Kane, P. D.; Moody, C. J.; Slawin, A. M. Z. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5840.
- ⁸⁹ (a) Dobler, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 215. (b) Mohapatra, D. K.; Dasari, P.; Rahaman, H.; Pal, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6276.
- ⁹⁰ (a) Mohapatra, D. K.; Datta, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 642. (b) Siegel, D. S.; Piizzi, G.; Piersanti, G.; Movassaghi, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9292.
- ⁹¹ Margaros, I.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5585.
- ⁹² (a) Du, W.; Curran, D. P.; Bevins, R. L.; Zimmer, S. G.; Zhang, J. H.; Burke, T. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 103. (b) Pandey, G.; Gupta, N. R.; Pimpalpalle, T. M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2547.
- ⁹³ (a) Yokokawa, F.; Inaizumi, A.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5903. (b) Yokokawa, F.; Inaizumi, A.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1459.
- ⁹⁴ Li, G.; Yang, X.; Zhai, H. *J. Org. Chem.* **2008**, *74*, 1356.
- ⁹⁵ (a) Molander, G. A.; Petrillo, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9634. (b) Molander, G. A.; Jean-Gérard, L. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1297.
- ⁹⁶ Nicolaou, K. C.; Hao, J.; Reddy, M. V.; Rao, P. B.; Rassias, G.; Snyder, S. A.; Huang, X.; Chen, D. Y. K.; Brenzovich, W. E.; Giuseppone, N.; Giannakakou, P.; O'Brate, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12897.
- ⁹⁷ (a) Bell, R.; Morgan, K. J. *Journal of the Chemical Society* **1960**, 1209. (b) Siebert, H.; Handrich, M. Z. *Anorg. Allg. Chem.* **1976**, *426*, 173. (c) Gougoutas, J. Z. *Crystal Structure Communications* **1981**, *10*, 489. (d) Katritzky, A. R.; Savage, G. P.; Gallos, J. K.; Durst, H. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1990**, 1515. (e) J. Stevenson, P.; B. Treacy, A.; Nieuwenhuyzen, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 589.
- ⁹⁸ Su, J. T.; Goddard, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14146.
- ⁹⁹ Uyanik, M.; Akakura, M.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 251.
- ¹⁰⁰ Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 993.
- ¹⁰¹ Moorthy, J. N.; Singhal, N.; Senapati, K. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 767.
- ¹⁰² Lapitskaya, M. A.; Vasiljeva, L. L.; Pivnitsky, K. K. *Mendeleev Commun.* **2008**, *18*, 309.
- ¹⁰³ Van Arman, S. A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4693.

- ¹⁰⁴ (a) Liu, Z.; Chen, Z.-C.; Zheng, Q.-G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3321. (b) Boschetti, A.; Montagnaro, F.; Rienzo, C.; Santoro, L. *Journal of Cleaner Production* **2007**, *15*, 1797.
- ¹⁰⁵ (a) Surendra, K.; Krishnaveni, N. S.; Reddy, M. A.; Nageswar, Y. V. D.; Rao, K. R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2058.
- ¹⁰⁶ (a) More, J. D.; Finney, N. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3001. (b) Ocejjo, M.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L.; Reyes, E. *Synlett* **2005**, *2005*, 2110.
- ¹⁰⁷ Narasimha Moorthy, J.; Singhal, N.; Venkatakrisnan, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5419.
- ¹⁰⁸ (a) Greenbaum, F. R. *Am. J. Pharm.* **1936**, *108*, 17. (b) Boeckman, R. K.; Shao, P.; Mullins, J. J. *Org. Synth.* **2000**, *77*, 141.
- ¹⁰⁹ Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.
- ¹¹⁰ Marcaccini, S.; Torroba, T. *Nat. Protocols* **2007**, *2*, 632.
- ¹¹¹ Cristau, P.; Vors, J.-P.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4079.
- ¹¹² Plumb, J. B.; Harper, D. J. *Chem. Eng. News* **1990**, *68*, 3.
- ¹¹³ Quelques exemples d'utilisation d'IBX-supporté: (a) Mulbaier, M.; Giannis, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4393. (b) Zollner, T.; Gebhardt, P.; Beckert, R.; Hertweck, C. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 112. (c) Gudmundsson, K. S.; Sebahar, P. R.; Richardson, L. D.; Miller, J. F.; Turner, E. M.; Catalano, J. G.; Spaltenstein, A.; Lawrence, W.; Thomson, M.; Jenkinson, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5048. (d) Bernini, R.; Mincione, E.; Crisante, F.; Barontini, M.; Fabrizi, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1307.
- ¹¹⁴ Thottumkara, A. P.; Bowsher, M. S.; Vinod, T. K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2933.
- ¹¹⁵ Schulze, A.; Giannis, A. *Synthesis* **2006**, *2006*, 257.
- ¹¹⁶ Page, P. C. B.; Appleby, L. F.; Buckley, B. R.; Allin, S. M.; McKenzie, M. J. *Synlett* **2007**, *2007*, 1565.
- ¹¹⁷ Kuposov, A. Y.; Litvinov, D. N.; Zhdankin, V. V.; Ferguson, M. J.; McDonald, R.; Tykwinski, R. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4791.
- ¹¹⁸ Koser, G. F.; Sun, G.; Porter, C. W.; Youngs, W. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7310.
- ¹¹⁹ (a) Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis – From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**. (b) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267. (c) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638. (d) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138.
- ¹²⁰ (a) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744 (b) Terada, M. *Synthesis* **2010**, 1929 (c) Kampen, D.; Reisinger, C. M.; List, B. In *Asymmetric Organocatalysis*; *291*, 395
- ¹²¹ (a) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566. (b) Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356.
- ¹²² (a) Gridnev, I. D.; Kouchi, M.; Sorimachi, K.; Terada, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 497. (b) Terada, M. *Chem. Commun.* **2008**, 4097.
- ¹²³ Simón, L.; Goodman, J. M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1775.

- ¹²⁴ Christ, P.; Lindsay, A. G.; Vormittag, S. S.; Neudörfl, J.-M.; Berkessel, A.; O'Donoghue, A. C. *Chem.–Eur. J.* **2011**, *17*, 8524.
- ¹²⁵ Au-Yeung, T. T. L.; Chan, S.-S.; Chan, A. S. C. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 537.
- ¹²⁶ Bartoszek, M.; Beller, M.; Deutsch, J.; Klawonn, M.; Köckritz, A.; Nemati, N.; Pews-Davtyan, A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1316.
- ¹²⁷ Pousse, G.; Devineau, A.; Dalla, V.; Humphreys, L.; Lasne, M.-C.; Rouden, J.; Blanchet, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10617.
- ¹²⁸ Carbery, D. R. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3455.
- ¹²⁹ Gopalaiah, K.; Kagan, H. B. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4599.
- ¹³⁰ Terada, M.; Machioka, K.; Sorimachi, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2254.
- ¹³¹ Terada, M.; Machioka, K.; Sorimachi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10336.
- ¹³² Terada, M.; Machioka, K.; Sorimachi, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2553.
- ¹³³ Terada, M.; Soga, K.; Momiyama, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4122.
- ¹³⁴ Li, G.; Antilla, J. C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1075.
- ¹³⁵ Terada, M.; Tanaka, H.; Sorimachi, K. *Synlett* **2008**, *2008*, 1661.
- ¹³⁶ Baudequin, C.; Zamfir, A.; Tsogoeva, S. B. *Chem. Commun.* **2008**, 4637.
- ¹³⁷ Ramón, D. J.; Yus, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602.
- ¹³⁸ (a) Pini, D.; Mastantuono, A.; Uccello-Barretta, G.; Iuliano, A.; Salvadori, P. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9613. (b) Ogino, K.; Tamiya, H.; Kimura, Y.; Azuma, H.; Tagaki, W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1996**, 979. (c) Kizirian, J.-C. *Chem. Rev.* **2007**, *108*, 140.
- ¹³⁹ (a) Kung, H. F.; Guo, Y. Z.; Yu, C. C.; Billings, J.; Subramanyam, V.; Calabrese, J. C. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 433. (b) Bergeron, R. J.; Feng, Y.; Weimar, W. R.; McManis, J. S.; Dimova, H.; Porter, C.; Raisler, B.; Phanstiel, O. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1475. (c) Cohen, F.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10782. (d) Komoda, M.; Kakuta, H.; Takahashi, H.; Fujimoto, Y.; Kadoya, S.; Kato, F.; Hashimoto, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 121. (e) Busscher, G. F.; Rutjes, F. P. J. T.; van Delft, F. L. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 775. (f) Gardner, D. S.; Santella Iii, J. B.; Tebben, A. J.; Batt, D. G.; Ko, S. S.; Traeger, S. C.; Welch, P. K.; Wadman, E. A.; Davies, P.; Carter, P. H.; Duncia, J. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 586. (g) Tatsumi, T.; Awahara, C.; Naka, H.; Aimoto, S.; Konno, H.; Nosaka, K.; Akaji, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2720.
- ¹⁴⁰ (a) Roos, G. H. P.; Donovan, A. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 991. (b) Kaiser, A.; Balbi, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1001. (c) Reetz, M. T.; Kayser, F.; Harms, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8769.
- ¹⁴¹ (a) Merla, B.; Arend, M.; Risch, N. *Synlett* **1997**, *1997*, 177. (b) Merla, B.; Risch, N. *Synthesis* **2002**, *2002*, 1365. (c) Hou, X.-L.; Luo, Y.-M.; Yuan, K.; Dai, L.-X. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1487. (d) Chauveau, A.; Martens, T.; Bonin, M.; Micouin, L.; Husson, H. P. *Synthesis* **2002**, *2002*, 1885. (e) Giampietro, N. C.; Wolfe, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12907. (f) Kurokawa, T.; Kim, M.; Du Bois, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2777.

- ¹⁴² Lu, S. F.; Du, D. M.; Xu, J. X.; Zhang, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7418.
- ¹⁴³ Wang, J.; Li, H.; Zua, L. S.; Jiang, W.; Wang, W. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2047.
- ¹⁴⁴ Yang, X.; Zhou, X.; Lin, L.; Chang, L.; Liu, X.; Feng, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7079.
- ¹⁴⁵ Rabalakos, C.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13524.
- ¹⁴⁶ Ooi, T.; Takada, S.; Doda, K.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7606.
- ¹⁴⁷ Matsubara, R.; Nakamura, Y.; Kobayashi, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1679.
- ¹⁴⁸ Schenkel, L. B.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3621.
- ¹⁴⁹ Zhao, C. H.; Liu, L.; Wang, D.; Chen, Y. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2977.
- ¹⁵⁰ (a) Kochi, T.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6518. (b) Kochi, T.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11276.
- ¹⁵¹ Trost, B. M.; Malhotra, S.; Olson, D. E.; Maruniak, A.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4190.
- ¹⁵² (a) Liu, H.; Dagousset, G.; Masson, G.; Retailleau, P.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4598. (b) Dagousset, G.; Zhu, J.; Masson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14804.
- ¹⁵³ Jiménez, O.; de la Rosa, G.; Lavilla, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6521.
- ¹⁵⁴ (a) Ninomiya, K.; Shioiri, T.; Yamada, S. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2151. (b) Wieber, G. M.; Hegedus, L. S.; Akermark, B.; Michalson, E. T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4649. (c) Terada, M.; Sorimachi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 292.
- ¹⁵⁵ Mecozi, T.; Petrini, M. *Synlett* **2000**, 73.
- ¹⁵⁶ a) Pearson, W. H.; Lindbeck, A. C.; Kampf, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2622. b) Mecozi, T.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8970.
- ¹⁵⁷ Wieland, L. C.; Vieira, E. M.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *131*, 570.
- ¹⁵⁸ (a) Košmrlj, J.; Kočvar, M.; Polanc, S. *Synlett* **2009**, 2009, 2217. (b) Vallribera, A.; Sebastian, R. M.; Shafir, A. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 1539.
- ¹⁵⁹ (a) Erdik, E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8747. (b) Greck, C.; Drouillat, B.; Thomassigny, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2004, 1377. (c) Janey, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4292. (d) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471. (e) Nájera, C.; Sansano, J. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584. (f) Pihko, P. M.; Majander, I.; Erkkilä, A. In *Asymmetric Organocatalysis*; List, B., Ed. 2010; Vol. 291, p 29.
- ¹⁶⁰ (a) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5656. (b) Bøgevig, A.; Juhl, K.; Kumaragurubaran, N.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1790.
- ¹⁶¹ Kumaragurubaran, N.; Juhl, K.; Zhuang, W.; Bøgevig, A.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6254.
- ¹⁶² α -hydrazinations catalysées par la proline simple : (a) Vogt, H.; Vanderheiden, S.; Brase, S. *Chem. Commun.* **2003**, 2448. (b) Chowdari, N. S.; Ramachary, D. B.; Barbas, C. F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1685. (c) Suri, J. T.; Steiner, D. D.; Barbas, C. F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3885. (d) Kotkar, S. P.; Chavan, V. B.; Sudalai,

- A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1001. (e) Baumann, T.; Vogt, H.; Bräse, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 266. (f) Baumann, T.; Bächle, M.; Hartmann, C.; Bräse, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 2207.
- ¹⁶³ (a) Franzén, J.; Marigo, M.; Fielenbach, D.; Wabnitz, T. C.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296. (b) Dinér, P.; Kjærsgaard, A.; Lie, M. A.; Jørgensen, K. A. *Chem.–Eur. J.* **2008**, *14*, 122.
- ¹⁶⁴ Chowdari, N. S.; Barbas, C. F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 867.
- ¹⁶⁵ Dahlin, N.; Bøgevig, A.; Adolfsson, H. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1101.
- ¹⁶⁶ Liu, P.-M.; Magar, D. R.; Chen, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 5705.
- ¹⁶⁷ (a) Matsubara, R.; Kobayashi, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7993. (b) Matsubara, R.; Kobayashi, S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 292.
- ¹⁶⁸ Chang, L.; Kuang, Y.; Qin, B.; Zhou, X.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2214.
- ¹⁶⁹ Xu, S.; Wang, Z.; Zhang, X.; Zhang, X.; Ding, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2840.
- ¹⁷⁰ Hatano, M.; Moriyama, K.; Maki, T.; Ishihara, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 3823.
- ¹⁷¹ Klussmann, M.; Ratjen, L.; Hoffmann, S.; Wakchaure, V.; Goddard, R.; List, B. *Synlett* **2010**, 2189.
- ¹⁷² (a) Hatano, M.; Ikeno, T.; Matsumura, T.; Torii, S.; Ishihara, K. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1776. (b) Shen, K.; Liu, X.; Cai, Y.; Lin, L.; Feng, X. *Chem.–Eur. J.* **2009**, *15*, 6008. (c) Zhang, Z.; Zheng, W.; Antilla, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1135. (d) Ingle, G. K.; Liang, Y.; Mormino, M. G.; Li, G.; Fronczek, F. R.; Antilla, J. C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2054. (e) Zheng, W.; Zhang, Z.; Kaplan, M. J.; Antilla, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3339. (f) Larson, S. E.; Li, G.; Rowland, G. B.; Junge, D.; Huang, R.; Woodcock, H. L.; Antilla, J. C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2188.
- ¹⁷³ Y-Heng Suen, A. Horeau, H. B. Kagan, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1965**, 1454.
- ¹⁷⁴ Zhao, H.; Vandenbossche, C. P.; Koenig, S. G.; Singh, S. P.; Bakale, R. P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 505.
- ¹⁷⁵ Guan, Z. H.; Huang, K. X.; Yu, S. C.; Zhang, X. M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 481.
- ¹⁷⁶ Burk, M. J.; Casy, G.; Johnson, N. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6084.
- ¹⁷⁷ Gangadasu, B.; Narender, P.; Bharath Kumar, S.; Ravinder, M.; Ananda Rao, B.; Ramesh, C.; China Raju, B.; Jayathirtha Rao, V. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8398.
- ¹⁷⁸ Revue : Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2580.
- ¹⁷⁹ (a) *Radicals in Organic Synthesis : Formation of Carbon-Carbon Bonds*; Giese, B., Ed.; Pergamon Press: Oxford, **1986**. (b) Curran, D. P. dans *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 4, Semmelhack M. F., Trost B. M. Eds., Pergamon Press, Oxford, **1991**, 715. (c) *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Motherwell, W. B.; Crich, D., Eds ; Academic Press : London, **1991**. (d) *Les radicaux libres en chimie organique*; Fossey, J.; Lefort, D.; Sorba, J., Eds.; Masson: Paris, **1993**. (e) *Radicals in Organic Synthesis*, Renaud P., Sibi M. P. Eds, Wiley-VCH, **2001**, vol. 1 et 2. (f) *Radical Reactions in Organic Synthesis*; Zard, S. Z., Ed.; Oxford University Press, **2003**.
- ¹⁸⁰ Han, B.; Jia, X.-D.; Jin, X.-L.; Zhou, Y.-L.; Yang, L.; Liu, Z.-L.; Yu, W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3545.
- ¹⁸¹ (a) Chiba, T.; Okimoto, M.; Nagai, H.; Takata, Y. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3519. (b) Cossy, J.; Bouzide, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1218. (c) Fritsch, J. M.; Weingarten, H.; Wilson, J. D. *J. Am.*

Chem. Soc. **1970**, *92*, 4038. (d) Bauld, N. L.; Harirchian, B.; Reynolds, D. W.; White, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8111. (e) Al-Ekabi, H.; De Mayo, P. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6277.

¹⁸² Les potentiels des énamides secondaires et des ènecarbamates n'ont à ce jour jamais été évalués.

¹⁸³ Bui, N.-N.; Ho, X.-H.; Mho, S.-i.; Jang, H.-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5309.

¹⁸⁴ Narasaka, K.; Okauchi, T.; Tanaka, K.; Murakami, M. *Chem. Lett.* **1992**, *21*, 2099.

¹⁸⁵ (a) Cossy, J.; Bouzide, A.; Leblanc, C. *Synlett* **1993**, *1993*, 202. (b) Cossy, J.; Bouzide, A.; Leblanc, C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7257.

¹⁸⁶ Chuang, C.-P.; Wu, Y.-L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1717.

¹⁸⁷ Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J. B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2007**, *316*, 582.

¹⁸⁸ (a) Jang, H. Y.; Hong, J. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004. (b) Devery, J. J.; Conrad, J. C.; MacMillan, D. W. C.; Flowers, R. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6106.

¹⁸⁹ Wilson, J. E.; Casarez, A. D.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11332.

¹⁹⁰ Kim, H.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 398.

¹⁹¹ Amatore, M.; Beeson, T. D.; Brown, S. P.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5121.

¹⁹² (a) Conrad, J. C.; Kong, J.; Laforteza, B. N.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11640. (b) Um, J. M.; Gutierrez, O.; Schoenebeck, F.; Houk, K. N.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6001.

¹⁹³ Nicolaou, K. C.; Reingruber, R. d.; Sarlah, D.; Bräse, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2086.

¹⁹⁴ Rendler, S.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5027.

¹⁹⁵ Sibi, M. P.; Hasegawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4124.

¹⁹⁶ Akagawa, K.; Fujiwara, T.; Sakamoto, S.; Kudo, K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1804.

¹⁹⁷ Koike, T.; Akita, M. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 166.

¹⁹⁸ Tanaka, J.-i.; Higa, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5535.

¹⁹⁹ Cichewicz, R. H.; Valeriote, F. A.; Crews, P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1951.

²⁰⁰ (a) Perry, N. B.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G.; Pannell, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4850. (b) Galvin, F.; Freeman, G. J.; Raziwolf, Z.; Benacerraf, B.; Nadler, L.; Reiser, H. *Eur. J. Immunol.* **1993**, *23*, 283.

²⁰¹ (a) Pavan, M.; Bo, G. *Physiol. Comp. Oecol.* **1953**, *3*, 307. (b) Cardani, C.; Ghiringh, D.; Mondelli, R.; Quilico, A. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 2537. (c) Furusaki, A.; Watanabe, T.; Matsumot, T.; Yanagiya, M. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 6301. (d) Soldati, M.; Fioretti, A.; Ghione, M. *Experientia* **1966**, *22*, 176. (e) Richter, A.; Kocienski, P.; Raubo, P.; Davies, D. E. *Anti-Cancer Drug Des.* **1997**, *12*, 217.

²⁰² Yu, J.; Truc, V.; Riebel, P.; Hierl, E.; Mudryk, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4011.

²⁰³ Ferrie, L.; Bouzbouz, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5446.

²⁰⁴ Jiang, L.; Job, G. E.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3667.

- ²⁰⁵ Wang, N.; Liu, R.; Chen, J.; Liang, X. *Chem. Commun.* **2005**, 5322.
- ²⁰⁶ Mei, Z.-W.; Omote, T.; Mansour, M.; Kawafuchi, H.; Takaguchi, Y.; Jutand, A.; Tsuboi, S.; Inokuchi, T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10761.
- ²⁰⁷ (a) Caneschi, A.; Grand, A.; Laugier, J.; Rey, P.; Subra, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2307. (b) Laugier, J.; Latour, J. M.; Caneschi, A.; Rey, P. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 4474. (c) Michel, C.; Belanzoni, P.; Gamez, P.; Reedijk, J.; Baerends, E. J. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 11909.
- ²⁰⁸ Vogler, T.; Studer, A. *Synthesis* **2008**, 2008, 1979.
- ²⁰⁹ Van Humbeck, J. F.; Simonovich, S. P.; Knowles, R. R.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10012.
- ²¹⁰ [FeCp₂][PF₆] est un oxydant monoélectronique par transfère externe ; dans le cas où la réaction à lieu, le mécanisme radicalaire est donc validé.
- ²¹¹ (a) Burchak, O. N.; Masson, G.; Py, S. *Synlett* **2010**, 1623. (b) Tanko, J. M.; Drumright, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5362. (c) Tanner, D. D.; Chen, J. J.; Luelo, C.; Peters, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 713.
- ²¹² (a) Boger, D. L.; Garbaccio, R. M.; Jin, Q. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8875. (b) Zupan, M.; Bregar, Z. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3357. (c) Li, F.; Brogan, J. B.; Gage, J. L.; Zhang, D.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4538.
- ²¹³ Dagousset, G.; Drouet, F.; Masson, G.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5546.
- ²¹⁴ Drouet, F.; Lalli, C.; Liu, H.; Masson, G.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 94.
- ²¹⁵ (a) Qian, C.; Huang, T.; Zhu, C.; Sun, J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2097. (b) Wu, T. R.; Shen, L. X.; Chong, J. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2701.
- ²¹⁶ Javed, M. I.; Brewer, M. *Organic Syntheses* **2008**, 85, 189.
- ²¹⁷ (a) Tripoli, R.; Cayzer, T. N.; Willis, A. C.; Sherburn, M. S.; Paddon-Row, M. N. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2606. (b) Yu, J.; Lian, G.; Zhang, D. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 37.