



Développements méthodologiques de la cyclisation d'aza-Prins et aminolyse de lactone pour la synthèse de nouvelles structures peptidomimétiques- pipéridines

Vianney Durel

► To cite this version:

Vianney Durel. Développements méthodologiques de la cyclisation d'aza-Prins et aminolyse de lactone pour la synthèse de nouvelles structures peptidomimétiques- pipéridines. Chimie organique. Université de Rennes, 2016. Français. NNT : 2016REN1S100 . tel-01492806

HAL Id: tel-01492806

<https://theses.hal.science/tel-01492806>

Submitted on 20 Mar 2017

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 / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

pour le grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1
Mention : Chimie

École doctorale Sciences De La Matière
Vianney Durel

Préparée à l'unité de recherche UMR CNRS 6226
Institut des Sciences Chimiques de Rennes
Faculté de Pharmacie, Université de Rennes 1

**Développements
méthodologiques de
la cyclisation d'aza-
Prins et aminolyse de
lactone pour la
synthèse de
nouvelles structures
peptidomimétiques-
pipéridines**

**Thèse soutenue à Rennes
le 21 Décembre 2016**

devant le jury composé de :

Monique MATHÉ-ALLAINMAT

Chargée de Recherche, Université de Nantes /
rapporteur

Stéphanie NORSIKIAN

Chargée de Recherche, Institut de Chimie des
Substances Naturelles / *rapporteur*

Vincent FERRIERES

Professeur, École Nationale Supérieure de Chimie
de Rennes / *examineur*

Jean-Luc RENAUD

Professeur, Université de Caen/
examineur

Pierre van de WEGHE

Professeur, Université de Rennes 1 /
directeur de thèse

Claudia LALLI

Chargée de Recherche, Université de Rennes 1 /
co-directrice de thèse

À la mémoire de mon Grand-Père

Ce travail de thèse a été réalisé au sein de l'équipe « Produits Naturels, Synthèse et Chimie Médicinale » à l'Université de Rennes 1, sous la direction du Professeur **Pierre van de Weghe** et du Docteur **Claudia Lalli**.

Je tiens tout d'abord à remercier sincèrement les Docteurs **Monique Mathé-Allainmat** et **Stéphanie Norsikian**, d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ce manuscrit. Je tiens également à remercier les Professeurs **Vincent Ferrieres** et **Jean-Luc Renaud** d'avoir accepté d'examiner et juger ce travail.

Mes remerciements s'adressent au Professeur **Pierre van de Weghe** pour m'avoir permis de réaliser cette thèse ainsi qu'au Docteur **Claudia Lalli**, co-directrice de thèse, pour m'avoir encadré tout au long de ces trois années. Je la remercie pour son implication à mes côtés, sa disponibilité et sa rigueur scientifique.

J'exprime toute ma reconnaissance à l'ensemble de l'équipe pour leurs conseils, leurs échanges et leur soutien au quotidien. Merci à **Cédric, Dan, Denise, Gilles, Jacques, Jean-François, Jean-Pierre, Karen, Maryse, Mickaël, Myriam, Nicolas, Patrice** et **Than** ainsi qu'à toute **l'équipe de Pharmacognosie**. Un remerciement spécial pour **Michèle** et **Philippe** pour leur aide et leur grand soutien.

Je n'oublie pas les autres doctorants notamment **Pierre, Bruna** et **Benjamin** ainsi que les nombreux stagiaires que j'ai pu rencontrer au cours de ces trois années.

Un grand merci à ma femme, **Caroline**, pour son amour et son soutien au quotidien. Ces trois années d'éloignement ont été très compliquées, mais tu as su être présente comme toujours dans les beaux moments et les plus difficiles.

Merci également à ma **belle-famille**, qui m'a toujours accueilli à bras ouverts. Enfin, je voudrais remercier mes **amis**, ma **famille**, mes **frères** et **sœurs**, mes **grand-parents** et plus particulièrement mes **parents**, pour m'avoir toujours fait confiance et soutenu dans mes choix d'orientation. Vous avez toujours cru en ma réussite et m'avez donné les moyens d'y parvenir...merci.

Abréviations

°C	degré Celsius
Ac	acétyle
ADN	acide désoxyribonucléique
AL	acide de Lewis
Aq	aqueux
ARN	acide ribonucléique
BINOL	1,1'-bi-2-naphtol
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyle
Bu	butyle
CAN	nitrate de cerium ammonium
cat	catalyseur
Cbz	benzyloxycarbonyle
CCM	chromatographie sur couche mince
CDI	carbonyldiimidazole
ACS	acide camphorsulfonique
d	doublet
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DCE	dichloroéthane
dd	doublet de doublets
DEAD	azodicarboxylate de diéthyle
DFT	théorie de la fonctionnelle de la densité
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DIPEA	<i>N, N</i> -diisopropyléthylamine
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DME	diméthoxyéthane
DMF	diméthylformamide
DMP	periodinane de Dess-Martin
DMSO	diméthylsulfoxyde
dquint	doublet de quintuplet
dt	doublet de triplets
dsext	doublet de sextuplets
EA	groupe électroattracteur
ee	excès énantiomérique
éq.	équivalent
Et	éthyle
Fmoc	fluorénylméthoxycarbonyle
GP	groupe protecteur
h	heure
HMRS	spectrométrie de masse haute résolution
HOMO	orbitale moléculaire occupée la plus haute
HPLC	chromatographie en phase liquide à haute performance

Hz	hertz
<i>i</i>-Pr	<i>iso</i> -propyle
LDA	diisopropylamidure de lithium
LUMO	orbitale moléculaire vacante la plus basse
m	multiplet
Me	méthyle
Min	minute
MOM	méthoxyméthyle éther
Ms	mésyle
MW	micro-ondes
Nu	Nucléophile
NOESY	nuclear overhauser effect spectroscopy
PE	éther de pétrole
Ph	phényle
PMA	acide phosphomolybdique
PMP	<i>para</i> -méthoxyphényle
APNB	acide <i>para</i> -nitrobenzoïque
ppm	partie par million
Pr	propyle
APTS	acide <i>para</i> -toluène sulfonique
q	quadruplet
quant.	quantitatif
quint	quintuplet
r.e.	ratio énantiomérique
r.d.	ratio diastéréoisomérique
RMN	résonance magnétique nucléaire
s	singulet
SE	substitution électrophile
sext	sextuplet
SN	substitution nucléophile
t	triplet
t.a.	température ambiante
TBAI	iodure de tétrabutylammonium
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBDPSO	éther de <i>tert</i> -butyldiphénylsilane
td	triplet de doublets
Tf	trifluorométhanesulfonyle
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylènediamine
TMS	triméthylsilyle
Ts	<i>para</i> -toluènesulfonyle
tt	triplet de triplets
2,6-DTBMP	2,6- <i>di-tert</i> -butyl-4-méthylpyridine

Introduction Générale	12
I. La réaction de Prins	13
1.1. Méthodes classiques de synthèse des tétrahydropyranes	13
1.2. La cyclisation de Prins.....	16
1.2.1. Historique.....	16
1.2.2. Diastéréosélectivité et mécanisme de la cyclisation de Prins	19
1.2.3. Réarrangement 2-oxonia-Cope.....	23
1.2.4. Cyclisation de Prins avec les cétones	26
1.2.5. Variantes de la cyclisation de Prins.....	28
1.2.6. Application en synthèse totale	30
1.2.7. Synthèse de macrocycle via une cyclisation de Prins	31
1.2.8. Extension de la cyclisation de Prins à d'autres hétérocycles	32
1.3. La cyclisation d'aza-Prins	35
1.3.1. Méthodes classiques de synthèse des pipéridines	35
1.3.2. État de l'art de la cyclisation d'aza-Prins	40
II. Développement d'une nouvelle méthodologie d'aza-Prins	58
2.1. Réaction modèle à partir d'une d'amine homoallyle alkylée.....	58
2.1.1. Optimisation de la synthèse d'amines homoallylées dérivées d'acides aminés	58
2.1.1.1. Homoallylation d'acides aminés à partir du 4-bromo-1-butène	60
2.1.1.2. Homoallylation d'acides aminés à partir d'une réaction de Mitsunobu	62
2.1.1.3. Homoallylation d'acides aminés à partir d'un tosylate	62
2.1.1.4. Homoallylation d'acides aminés à partir d'un triflate	63
2.1.1.5. Homoallylation d'amine par amination réductrice.....	66
2.1.1.6. Protection d'amine homoallylée par divers groupements protecteurs	66
2.1.2. Essai d'aza-Prins sur des acides aminés homoallylés	67
2.1.3. Essai d'aza-Prins sur une homoallyle glycine	71
2.2. Synergie acide de Lewis – acide de Brønsted.....	72
2.2.1. Optimisation	74
2.2.1.1. Optimisation des équivalents d'acides utilisés	74
2.2.1.2. Optimisation de la température	75
2.2.1.3. Optimisation du temps de réaction	75
2.2.1.4. Optimisation du couple synergique acide de Lewis / acide de Brønsted	76
2.2.2. Validation de la méthodologie sur différents types d'aldéhydes	77
2.2.3. Amine homoallyle alkylée	82
2.2.4. Amine homoallyle aromatique	83

2.2.5. Amine primaire	85
2.2.6. Carbamate.....	87
2.3. Diastéréosélectivité	88
2.4. Résultats particuliers à partir d'acides de Lewis à base de titanium	90
2.5. Extension de la méthodologie à diverses amines homoallylées substituées.....	92
2.6. Conclusion	93
III. Synthèse de peptidomimétiques <i>via</i> une aminolyse de pipéridine-lactone	94
3.1. Introduction.....	94
3.2. Validation de la méthodologie sur diverses amines homollalylées dérivées d'acides aminés.....	97
3.3. Synthèse d'aldéhydes dérivés d'acides aminés.....	98
3.4. Synthèse de pipéridine-lactone <i>via</i> une cyclisation de Prins	102
3.4.1. Historique.....	102
3.4.2. Synthèse de pipéridine-lactone dérivée d'acides aminés	103
3.5. Ouverture de pipéridine-lactone.....	104
3.5.1. Condition basique	104
3.5.2. Couplage peptidique classique	105
3.6. Aminolyse des lactones par sels de Lithium.....	108
3.6.1. État de l'art	108
3.6.2. Aminolyse en présence de benzylamine	109
3.6.3. Mise au point d'une nouvelle méthodologie d'aminolyse de lactone promue par LiNTf ₂ en présence d'acide aminé	110
3.7. Synthèse d'une bibliothèque de peptidomimétiques.....	114
3.8. Conclusion	122
IV. Synthèse d'acides phosphoriques chiraux en vue d'une cyclisation de Prins énantiosélective .	123
4.1. Introduction.....	123
4.2. État de l'art.....	125
4.3. Synthèse d'acides bisphosphoriques dérivés du (R)-BINOL.....	129
4.3.1. Synthèse des précurseurs IV-29.....	130
4.3.2. Phosphorylation des phénols en acides bisphosphoriques	134
V. Conclusion et perspectives.....	137
VI. Partie expérimentale	141
6.1. General Information.....	141
6.2. Preparation of homoallylamines I-145a, I-145c, I-145d, I-145e and I-145f	141
6.3. General procedure for the synthesis of homoallylic amines derived from amino acids : I-145h, I-145i, I-145j and I-145k.....	145

6.4.	Preparation of homoallylamines I-145l, I-145m, I-145n, I-145o, I-145p and I-145q	147
6.5.	Aza-Cope compound II-20f.....	151
6.6.	General Procedure of aza-Prins cyclization	152
6.7.	¹ H, ¹³ C NMR data and ESI-HRMS data of compounds II-21	152
	¹ H and ¹³ C NMR data of compounds II-27n and II-27o	167
6.8.	¹ H, ¹³ C NMR data and ESI-HRMS data of compounds II-28b, II-29b and II-30b.....	167
6.9.	¹ H, ¹³ C NMR data and ESI-HRMS data of compounds II-31	169
6.10.	¹ H, ¹³ C NMR data and ESI-HRMS data of compounds II-32	173
6.11.	Synthesis of II-40c, II-41c, II-42c, II-43c and II-44	176
6.12.	Synthesis of II-33c and II-31a.....	187
6.13.	Synthesis of III-3h and III-3i	188
6.14.	Synthesis of precursors III-5, III-10, III-14 and III-22.....	190
6.15.	General procedure for Weinreb amide formation.....	192
6.16.	¹ H and ¹³ C NMR data of Weinreb amide compounds III-7, III-18, III-19 and III-23.....	192
6.17.	General procedure for aldehyde formation.....	193
6.18.	¹ H and ¹³ C NMR data of aldehyde compounds III-20, III-21, III-24	193
6.19.	Synthesis of III-25	194
6.20.	Synthesis of III-28 and III-59	195
	General procedure for piperidine-lactones synthesis	196
6.21.	¹ H, ¹³ C NMR data and ESI-HRMS data of piperidine-lactones products III-27, III-36, III-37, III-38, (S)-III-39 and (R)-III-39.....	197
6.22.	General procedure for piperidine-lactones aminolysis.....	200
6.23.	¹ H, ¹³ C NMR data and ESI-HRMS data of products III-50b, III-52, III-55, III-54a, III-60a, III-61a, III-62a, III-58a, III-59a, III-58b, III-59b, III-54b, III-60b, III-63, III-57b, III-55, III-52, III-67, III-68, III-69, III-70, III-71 and III-72.....	200
6.24.	Preparation of Phosphoric Acid IV-10d, IV-10e, IV-10f and IV-10g.....	211
6.25.	X-Ray data for <i>trans</i> -II-21f, <i>cis</i> -II-32c, <i>cis</i> -III-3h, <i>trans</i> -III-3h, III-27a, III-70	226
	Références Bibliographiques	232

Introduction Générale

Les tétrahydropyranes et les pipéridines sont des motifs que l'on retrouve dans de nombreuses molécules naturelles bioactives, telles que la (-)-Centrolobine **I-1**, la Diospongine A **I-2** ou encore la (S)-Conine **I-3**, l'Histrionicotoxine **I-4**, la Dienomycine C **I-5** (Figure 1). L'intérêt pour ces familles de composés ne cesse de croître.^{1,2} En effet le noyau pipéridine est le 3^{ème} motif cyclique le plus retrouvé dans les molécules thérapeutiques après les noyaux phényle et pyridine alors que le tétrahydropyran prend lui la 6^{ème} place.³ Il apparaît donc opportun de développer des voies d'accès simples et efficaces afin d'obtenir de façon stéréosélective (diastéréo et/ou énantiosélective) ces motifs structuraux.

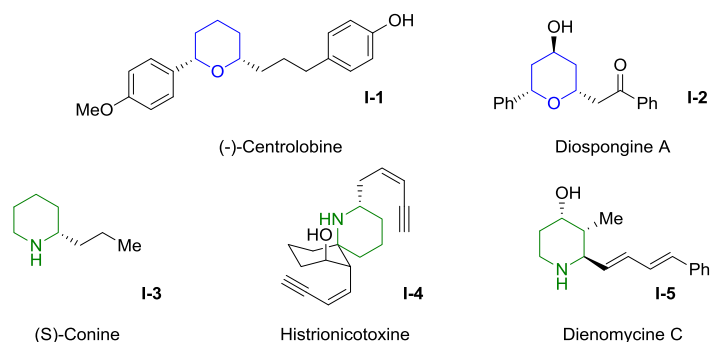


Figure 1 : Exemples de molécules naturelles bioactives comportant le motif tétrahydropyran ou pipéridine

Le premier chapitre de cette thèse décrira brièvement les différentes voies de synthèse d'accès aux motifs tétrahydropyran et pipéridine, en détaillant plus particulièrement une voie de synthèse privilégiée, à savoir la cyclisation de Prins. En effet, la cyclisation de Prins ou d'aza-Prins permet d'accéder directement à des produits de types tétrahydropyranes et pipéridines par la réaction entre un alcool (ou une amine) homoallylique et un carbonyle en présence d'un acide (de Brønsted ou de Lewis).

Après avoir passé en revue les différentes cyclisations de Prins et d'aza-Prins avec leurs avantages et leurs limites, le deuxième chapitre sera consacré à la mise en place d'une nouvelle méthodologie d'aza-Prins. Cette dernière contrairement aux autres synthèses décrites dans la littérature devra être compatible avec tous types d'amines homoallyliques et tous types d'aldéhydes, avec pour objectif de pouvoir concevoir une librairie de molécules dans laquelle deux acides aminés seront reliés par une liaison pipéridine.

Le troisième chapitre portera sur la préparation d'une petite bibliothèque de pipéridine-lactones. Par aminolyse de la lactone, ces composés donneront de nouveaux dérivés de pipéridines pouvant être des mimes de peptides.

Enfin, nous poursuivrons des travaux engagés au laboratoire. Il a été montré dernièrement que la réaction de Prins peut être menée de façon énantiosélective à l'aide d'acides biphosphoriques chiraux. L'objectif consistera à préparer de nouveaux acides puis de les tester dans diverses réactions de Prins et aza-Prins.

I. La réaction de Prins

1.1. Méthodes classiques de synthèse des tétrahydropyranes

De nombreuses méthodes ont été développées et appliquées en synthèse pour former des tétrahydropyranes : les cyclisations par ouverture d'époxydes, les réactions d'oxa-Michael, les substitutions nucléophiles de type Williamson ou encore les réactions d'hétéro-Diels-Alder figurent probablement parmi les plus utilisées (Schéma 1).^{4,5}

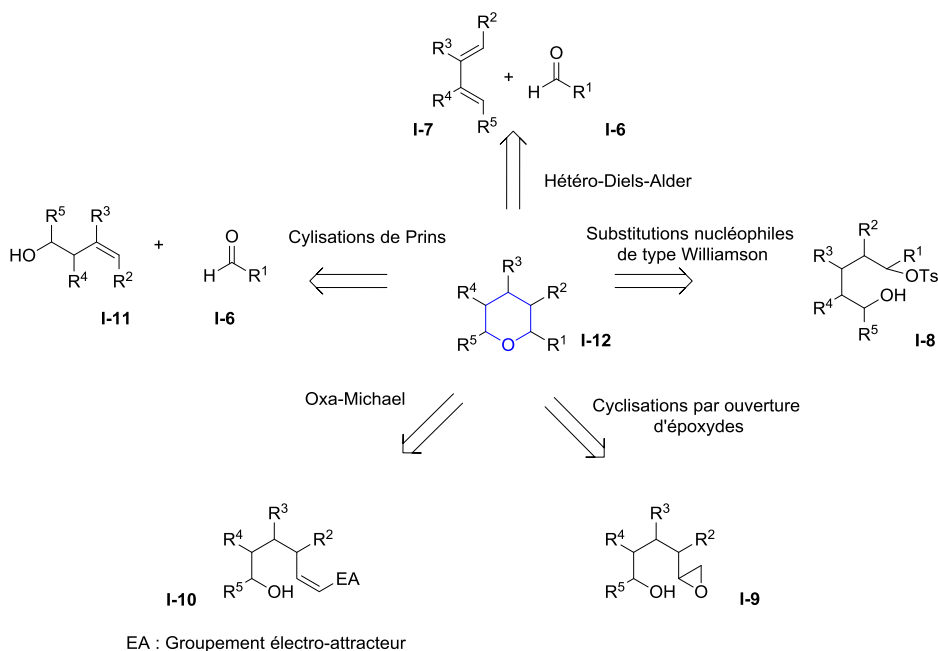


Schéma 1 : Différentes voies d'accès aux tétrahydropyranes

Ces différentes voies d'accès vont être brièvement passées en revue ci-après :

- La réaction d'hétéro-Diels-Alder est une cycloaddition [4+2] entre un diène **I-7** et un diénophile **I-6**.⁶ Lorsque le diénophile **I-6** correspond à un carbonyle, la réaction prend le nom d'oxo-Diels-Alder. La réaction d'oxo-Diels-Alder peut s'effectuer par chauffage mais elle est généralement promue par un acide de Lewis. Cette réaction donne accès facilement au dihydropyran **I-13** avec une très bonne réactivité, et une hydrogénation ultérieure de la double liaison est nécessaire pour accéder au composé **I-12** (Schéma 2).

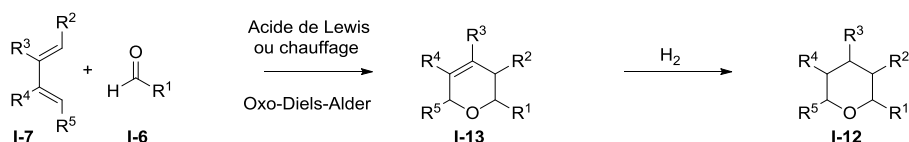


Schéma 2 : Réaction d'oxo-Diels-Alder

Cette réaction est couramment utilisée à partir du diène de Danishefsky **I-7a**,⁷ dont la synthèse a été décrite en 1974 (Schéma 3).

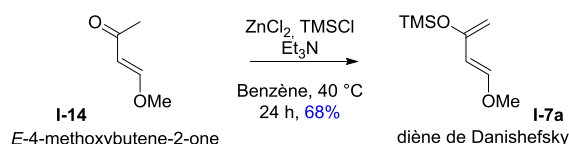


Schéma 3 : Synthèse du diène de Danishefsky

En effet, à partir du diène de Danishefsky **I-7a**, la réaction, comme l'a montré Trost⁸ présente une excellente réactivité, liée au fait que ce diène est très riche en électrons (Schéma 4). Cependant, son utilisation est limitée car la synthèse de diènes substitués différents de celui de Danishefsky **I-7a** est très compliquée.

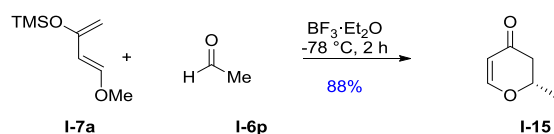


Schéma 4 : Réaction d'oxo-Diels-Alder à partir du diène de Danishefsky

- La réaction de Williamson intramoléculaire est une substitution nucléophile (S_N2) entre un alcool et un agent alkylant formant un éther. Cette réaction transite par un intermédiaire alcoolate **I-16** qui attaque le centre électrophile. Le départ du groupe partant livre ensuite le tétrahydropyrane **I-12** (Schéma 5).

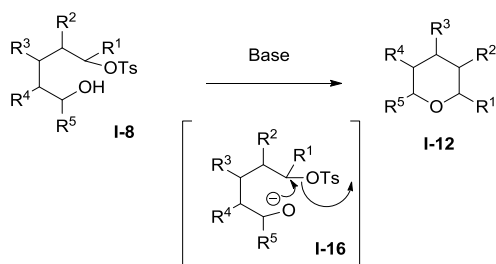


Schéma 5 : Substitution nucléophile de Williamson

Ce type de réaction est cependant limité, car souvent des conditions drastiques (base forte à haute température) sont utilisées pour promouvoir la réaction. Ainsi seuls certains substrats spécifiques dont la synthèse est longue et fastidieuse peuvent permettre une cyclisation de Williamson intramoléculaire comme celle proposée par Ho⁹ (Schéma 6).

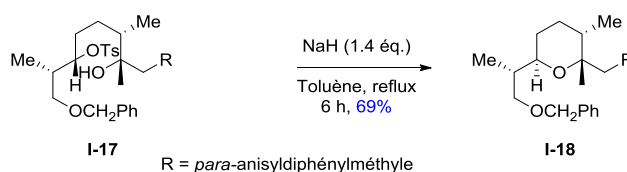


Schéma 6 : Réaction de Williamson intramoléculaire

- L'alcoolyse des époxydes **I-9** peut aussi fournir des tétrahydropyranes avec de bons rendements (voir la cyclisation par alcoolyse d'époxydes proposée par Nicolaou,¹⁰ Schéma 7).



I-9

ACS (0.1 eq.)
 CH_2Cl_2 , 25 °C
 1 h, 70-75%

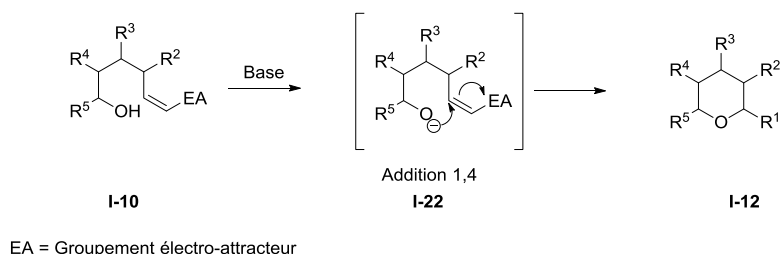
I-20

et/ou

I-21

R=CH₂CH₂CO₂Me (0:100)
 R=(E)-CH=CHCO₂Me (22:78)
 R=CH=CH₂ (82:18)
 R=(Z)-CH=CHCl (60:40)
 R=(E)-CH=CHCl (92:8)

- La réaction d'oxa-Michael intramoléculaire est une addition 1,4 d'un alcool **I-10** sur un composé électrophile α,β -insaturé, aussi appelé accepteur de Michael (Schéma 9).¹¹



Outre la difficulté de synthétiser le substrat de départ **I-10**, cette réaction est limitée par la faible nucléophilie des alcools, ce qui nécessite généralement l'utilisation de base forte pour effectuer la réaction. Cependant ces conditions sont souvent incompatibles avec la mise en place de réaction asymétrique, même si dans certains cas la réaction peut se faire en milieu acide avec de bons rendements (réaction d'oxa-Michael intramoléculaire proposée par Sasaki¹² Schéma 10).

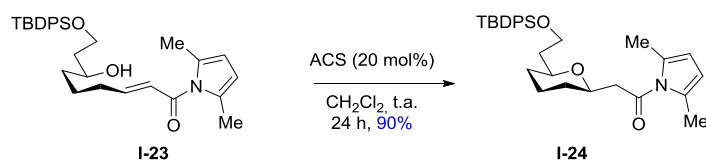


Schéma 10 : Exemple de réaction d'oxa-Michael intramoléculaire

- La cyclisation de Prins est une réaction entre un carbonyle **I-6** et un alcool homoallylique **I-25** qui en présence d'acide de Lewis ou de Brønsted permet la formation de plusieurs liaisons carbone-carbone en une seule étape, aboutissant à la création de structures de type tétrahydropyrane **I-26** (Schéma 11).

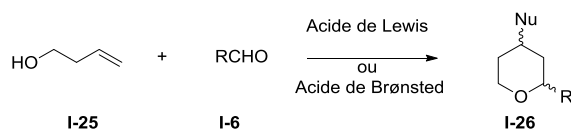


Schéma 11 : Cyclisation de Prins classique

Cette réaction va être explorée plus en détail dans la partie suivante en se penchant notamment sur ses principaux avantages et sur ses limites.

1.2. La cyclisation de Prins

1.2.1. Historique

La réaction de Prins a été décrite pour la première fois par le chimiste néerlandais Hendrik Jacobus Prins en 1919.¹³ Ces premiers travaux décrivaient l'addition de paraformaldéhyde **I-6a** sur le styrène **I-27** en présence d'acide sulfurique, conduisant à la formation du diol **I-30** (Schéma 12).

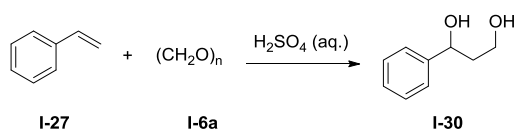


Schéma 12 : Première réaction de Prins

Cette réaction débute par l'activation de **I-6a** par l'acide sulfurique pour donner **I-28**. Cet oxonium **I-28** réagit avec l'alcène du styrène **I-27** pour engendrer le carbocation intermédiaire **I-29**. L'attaque nucléophile de l'ion hydroxyde présent dans le milieu réactionnel permet d'obtenir le diol **I-30** (Schéma 13).

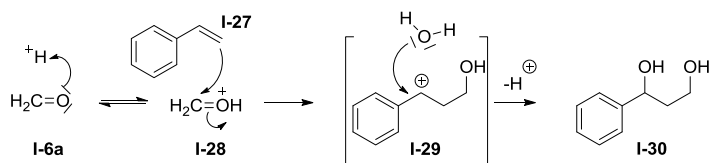


Schéma 13 : Mécanisme de la réaction décrite par Prins

Dès 1937,¹⁴ cette réaction a été développée dans le but d'obtenir des diènes **I-7** nécessaires à la fabrication de caoutchouc synthétique **I-33** (Schéma 14).

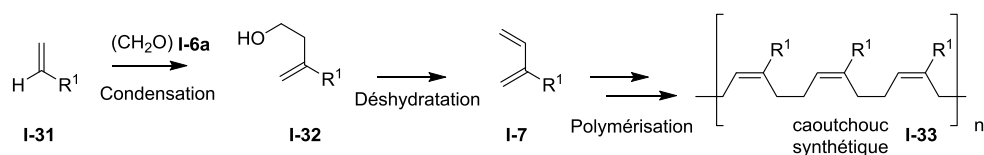


Schéma 14 : Synthèse de diènes par une réaction de Prins

En 1955,¹⁵ puis en 1969,¹⁶ Hanschke et Stapp ont rapporté la synthèse de tétrahydropyranes par une réaction de Prins. Ils ont observé en présence d'acide chlorhydrique concentré le passage par un alcool homoallylique **I-35** intermédiaire qui résulte de la condensation d'un premier équivalent de formol **I-6a** sur l'oléfine **I-34**. Cet alcool homoallylique **I-35** réagit avec un deuxième équivalent de formol **I-6a** pour permettre la cyclisation en tétrahydropyrane **I-36** (Schéma 15).

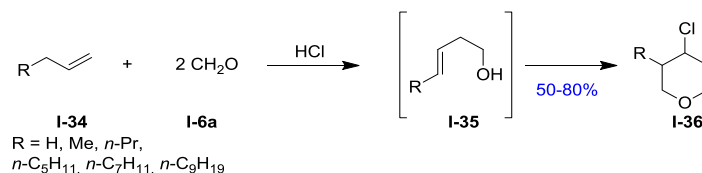


Schéma 15 : Première cyclisation de Prins

La réaction de Stapp est le premier exemple de la cyclisation de Prins. Depuis, cette réaction est fréquemment utilisée pour préparer de manière stéréocontrôlée des tétrahydropyranes substitués. Elle est définie comme une condensation d'un dérivé carbonyle (généralement un aldéhyde) et un alcool homoallylique en présence d'un acide de Lewis ou de Brønsted. Suivant les conditions de réaction, il est possible d'obtenir soit un tétrahydropyrane **I-26**, soit les dihydropyranes **I-37** et **I-38** (Schéma 16).

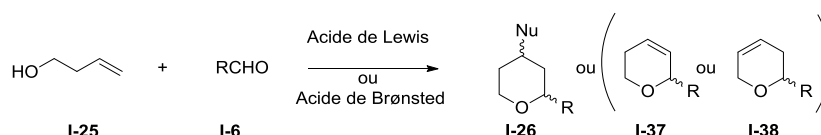


Schéma 16 : Formation de dérivés dihydropyrane ou tétrahydropyrane par cyclisation de Prins

Dans la majorité des cas, c'est le tétrahydropyrane **I-26** qui est obtenu avec d'excellents rendements. Le nucléophile permettant de terminer la réaction peut provenir de plusieurs sources différentes :

- Les cyclisations de Prins sont généralement réalisées avec une quantité stœchiométrique voire un excès d'acide. Cet acide qui permet la promotion de la réaction en activant l'aldéhyde **I-6** peut aussi apporter le nucléophile en libérant un ion halogénure qui va attaquer le carbocation intermédiaire formé comme nous le verrons dans l'explication du mécanisme. Ceci est l'un des nombreux avantages de la réaction de Prins cyclisante, car le choix de l'acide permet de contrôler le nucléophile à insérer. Ainsi de nombreux halogènes provenant d'acides de Lewis sont utilisés comme nucléophile (Schéma 17 à Schéma 19).

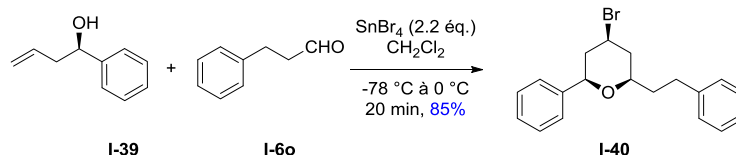


Schéma 17 : Cyclisation de Prins promue par SnBr_4

Rychnovsky réalisa une cyclisation de Prins promue par un excès de bromure d'étain l'obtention de pipéridines bromées **I-40**.¹⁷

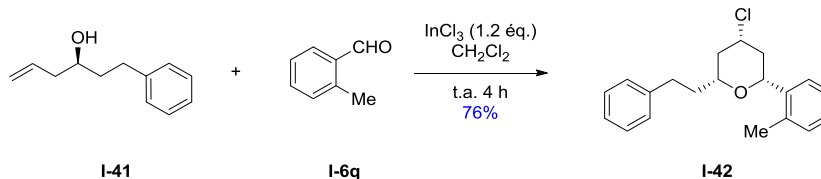


Schéma 18 : Cyclisation de Prins promue par InCl_3

Loh utilisait un léger excès stœchiométrique de chlorure d'indium (1.2 équ.) afin d'accéder à des pipéridines chlorées **I-42**.¹⁸

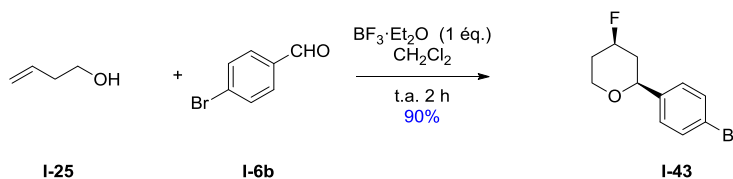


Schéma 19 : Cyclisation de Prins promue par $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

Launay *et al*, ont développé une méthodologie basée sur l'utilisation de trifluorure de bore afin de permettre la synthèse de pipéridine fluorée **I-43** avec d'excellents rendements.¹⁹

- Le nucléophile peut aussi dans certains cas être le solvant (Schéma 20).

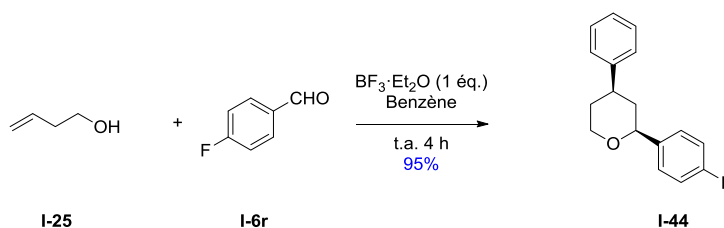


Schéma 20 : Cyclisation de Prins promue par $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ et conclue par une attaque nucléophile du benzène Saikia *et al*

Dans cette réaction proposée par le groupe de Saikia,²⁰ ce n'est pas le fluor provenant du trifluorure de bore qui sert de nucléophile mais le solvant, en l'occurrence ici le benzène.

- La source de nucléophile peut également être amenée par un nucléophile externe autre que le solvant (Schéma 21).

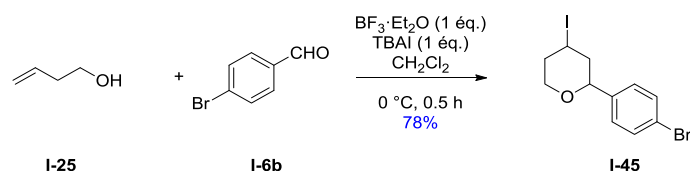


Schéma 21 : Cyclisation de Prins promue par $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ avec une source d'iodure externe jouant le rôle de nucléophile

Dans cette réaction le nucléophile ne provient pas de l'acide de Lewis utilisé pour promouvoir la réaction ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) mais d'une source extérieure,²¹ l'iodure de tétrabutylammonium (TBAI) placé dans le milieu réactionnel : c'est donc l'iodure qui va jouer le rôle de nucléophile.

- Le nucléophile peut aussi provenir d'une réaction intramoléculaire (Schéma 22).

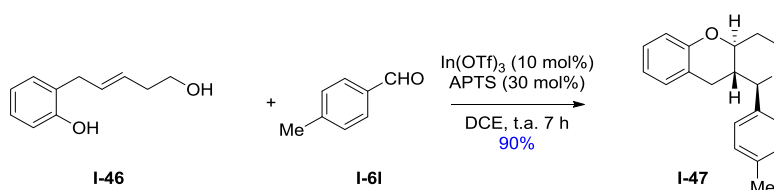


Schéma 22 : Cyclisation de Prins avec un nucléophile intramoléculaire

Dans cette réaction proposée par Yadav *et al.*,²² c'est le phénol de **I-46** qui joue le rôle de nucléophile, ce qui permet une deuxième cyclisation intramoléculaire dont le mécanisme général est donné Schéma 23.

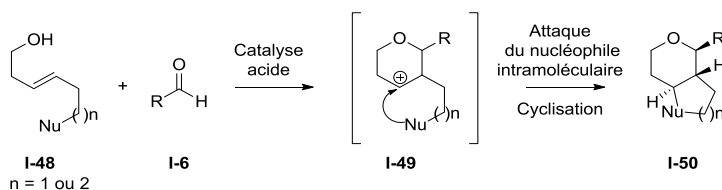


Schéma 23 : Mécanisme général d'une cyclisation de Prins dont le nucléophile intramoléculaire conduit à une deuxième cyclisation

Ainsi, la cyclisation de Prins est une méthode directe et efficace pour accéder à des motifs tétrahydropyranes, c'est pourquoi elle est maintenant une voie de synthèse privilégiée pour l'accès à ce type de structure.^{1,14,23} En plus de sa bonne réactivité conduisant à d'excellents rendements, la réaction présente une diastéréosélectivité suivant les conditions réactionnelles utilisées comme nous le verrons par la suite.

1.2.2. Diastéréosélectivité et mécanisme de la cyclisation de Prins

La formation de cycle tétrahydropyran par une cyclisation de Prins est généralement un processus qui se produit avec une bonne diastéréosélectivité. En effet la cyclisation peut conduire à deux diastéroisomères. Le tétrahydropyran **I-26** peut être obtenu sous la configuration *trans* ou *cis* comme montré Schéma 24.

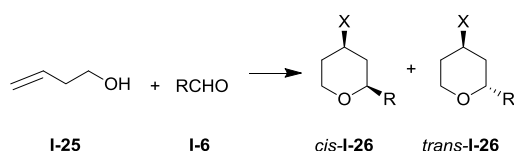


Schéma 24 : Obtention de deux diastéréoisomères

Cependant très rapidement dans l'analyse des produits obtenus, il a été observé que généralement la formation du diastéréoisomère 2,4-*cis* était privilégiée vis-à-vis du diastéréoisomère 2,4-*trans*. En effet dans les exemples cités précédemment (Schéma 17 à Schéma 20), le tétrahydropyran obtenu est majoritairement de configuration *cis* (Schéma 25).

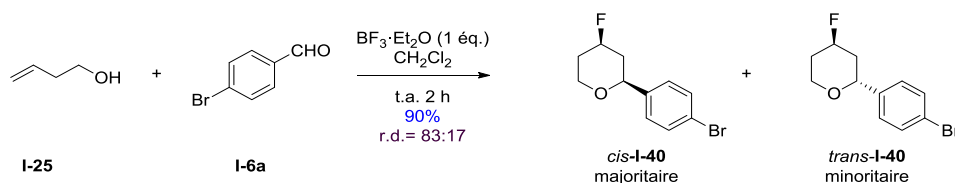


Schéma 25 : Cyclisation de Prins classique avec une diastéréosélectivité pour le composé *cis*

Par exemple, dans la cyclisation de Prins promue par l'éthérate du trifluorure de bore observé précédemment,²¹ le ratio diastéréoisomérique (r.d.) est de 83:17 en faveur du *cis* ; cette diastéréosélectivité très forte peut même être exclusive. En effet la diastéréosélectivité pour le diastéréoisomère *cis* peut être très significative comme le montre par exemple le *screening* d'acides de Lewis sur une réaction modèle réalisé par Borkar (Schéma 26).²⁴

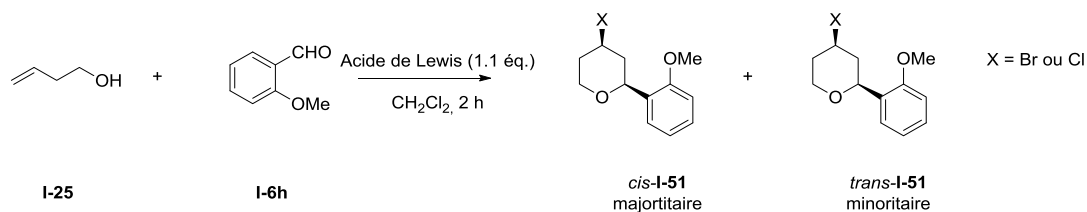


Schéma 26 : *Screening* d'acide de Lewis sur une cyclisation de Prins réalisé par Borkar

Les ratios diastéréoisomériques obtenus en fonction de l'acide de Lewis utilisé sont donnés dans le Tableau 1.

Entrées	Acides de Lewis	Températures (°C)	Rendements (%)	r.d. (<i>cis:trans</i>)	X
1	TMSCl	-20	95	98:2	Cl
2	SnCl ₄	-40	94	98:2	Cl
3	FeCl ₃	-20	90	95:5	Cl
4	TiCl ₄	-40	88	97:3	Cl
5	InCl ₃	0	75	98:2	Cl
6	InBr ₃	0	86	80:20	Br

Tableau 1 : Résultats du *screening* d'acides de Lewis sur une cyclisation de Prins réalisé par Borkar

Même si de manière générale l'expérience a montré une très forte diastéréosélectivité pour le tétrahydropyran *cis*, certaines cyclisations de Prins peuvent conduire à une diastéréosélectivité *trans*, comme montré Schéma 27.

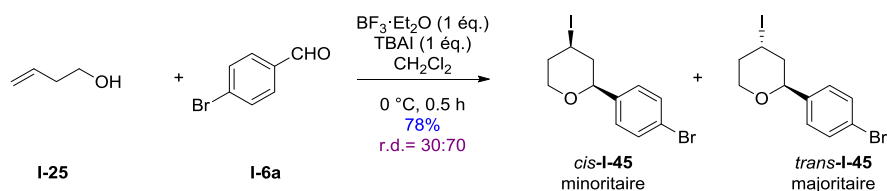


Schéma 27 : Cyclisation de Prins possédant une diastéréosélectivité pour le tétrahydropyrane *trans*

Dans cette réaction vue précédemment avec une source d'iodure extérieure, la cyclisation de Prins conduit à un mélange de tétrahydropyrane *cis* et *trans* avec un ratio diastéréoisomérique en faveur du *trans* (70:30).

La diastéréosélectivité peut être expliquée par la compréhension du mécanisme de la cyclisation de Prins et des différents conformères possibles.

Le premier mécanisme proposé par Stapp¹⁶ mentionnait qu'une activation de l'aldéhyde **I-6a** permettait l'attaque du doublet non liant de l'oxygène de l'alcool homoallylique. Cette attaque permet la formation d'un intermédiaire chloré **I-52** suite au départ d' H_2O . Cet intermédiaire instable se cyclise spontanément en tétrahydropyrane **I-53** (Schéma 28).

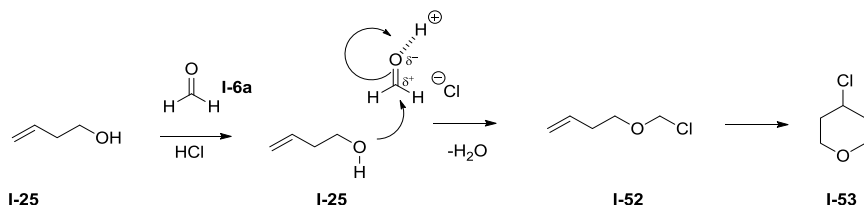


Schéma 28 : Premier mécanisme de la cyclisation de Prins proposé par Stapp

Depuis, grâce aux nombreux travaux réalisés autour de la cyclisation de Prins, le mécanisme a été corrigé, concernant notamment le passage par un carbocation **I-56**. Le mécanisme proposé aujourd'hui est représenté sur le Schéma 29.

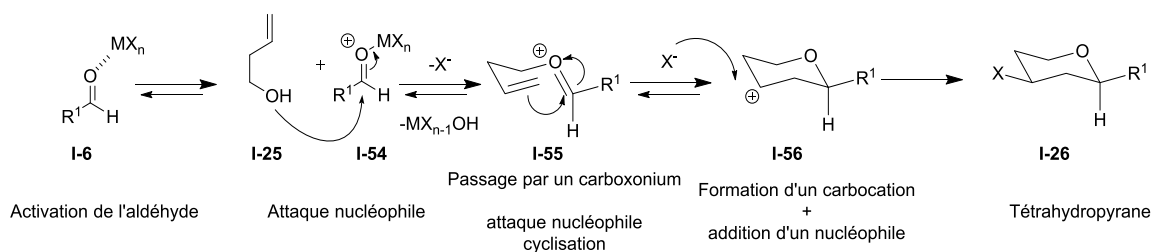


Schéma 29 : Mécanisme de la cyclisation de Prins

La réaction débute par l'activation du groupement carbonyle **I-6**. Cette activation est réalisée généralement avec l'aide d'un acide de Lewis par complexation sur le doublet de l'oxygène, exaltant le caractère électrophile du carbonyle **I-54**. Cette étape est suivie de l'attaque nucléophile de l'alcool homoallylique **I-25** conduisant au carboxonium intermédiaire **I-55**.

De nombreux conformères sont possibles pour cet intermédiaire. Connaître le plus stable permettra de comprendre la stéréosélectivité de la réaction. En 2002, les calculs DFT (théorie de la fonctionnelle de la densité) réalisés par Alder²⁵ ont montré que les énergies relatives en phase gazeuse du

carbocation cyclique **I-56** en conformation chaise étaient inférieures de 56.0 kJ.mol⁻¹ à celles du carboxonium linéaire **I-57** (Figure 2). Cette étude révèle également que la conformation bateau **I-58** est moins stable de 45.5 kJ.mol⁻¹. La conformation chaise est donc favorisée.

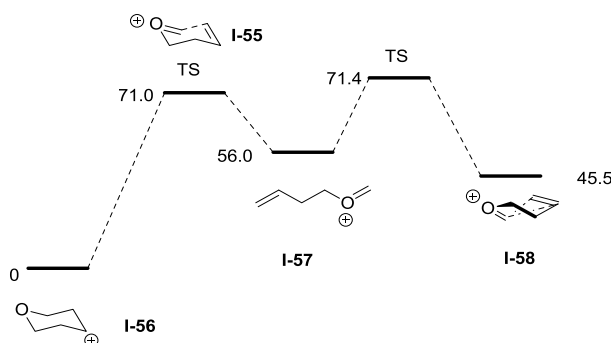


Figure 2 : Énergies relatives en phase gazeuse (kJ / mole) carboxonium / carboxonium et des états de transition (TS) qui les relient

L'intermédiaire **I-55** conduit au carbocation cyclique **I-56** par attaque intramoléculaire de l'oléfine. L'obtention de ce carbocation **I-56** est prouvée par le fait que dans certaines conditions de Prins, on n'obtient pas le tétrahydropyrane **I-26** souhaité, mais les dihydropyranes **I-37** et **I-38** comme montré Schéma 30.²⁶ En l'absence de nucléophile, le carbocation instable subit une réaction d'élimination de l'hydrogène α du carbocation, conduisant à la formation de la double liaison.

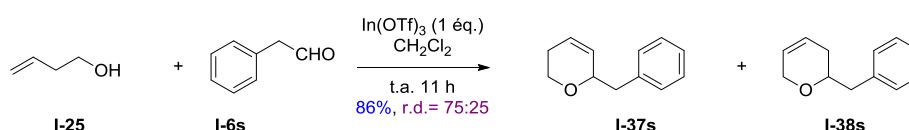


Schéma 30 : Obtention de dihydropyrane par cyclisation de Prins

Ce carbocation est généralement piégé par un nucléophile présent dans le milieu réactionnel (dont la source peut être variée, voir précédemment). L'attaque du nucléophile sur le carbocation se fait de manière stéréosélective, l'attaque équatoriale étant favorisée comme l'illustrent de nombreux exemples expérimentaux. Alder a montré que le carbocation **I-56** est stabilisé par l'orientation de l'hydrogène en position pseudo-axiale (Schéma 31).²⁵ Le positionnement de l'atome d'hydrogène favorise donc l'addition nucléophile en position équatoriale ce qui permet d'obtenir majoritairement des tétrahydropyranes *cis*-**I-26**.

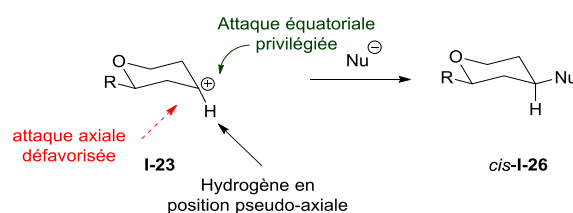


Schéma 31 : Addition nucléophile équatoriale privilégiée conduisant au tétrahydropyrane *cis*-**I-26**

Toutefois, suivant certaines conditions expérimentales le groupe de Rychnovsky²⁷ a montré qu'il pouvait y avoir une attaque en position axiale du nucléophile. En effet, l'ion coordonnant Br⁻ issu de

TMS-Br va s'associer avec le carbocation **I-62**. Ensemble, ils forment une paire d'ions serrés et l'attaque du nucléophile se produira en position axiale par le principe du moindre mouvement. Cependant, si un contre-anion non coordinant provenant de SnBr₄ est utilisé dans la réaction, il est non seulement moins nucléophile, mais il forme également une paire d'ions solvatés avec **I-62**, ce qui conduit à l'attaque équatoriale du nucléophile (Schéma 32). On obtient donc un composé *cis*-**I-63** ou *trans*-**I-63** selon le type de nucléophile choisi.

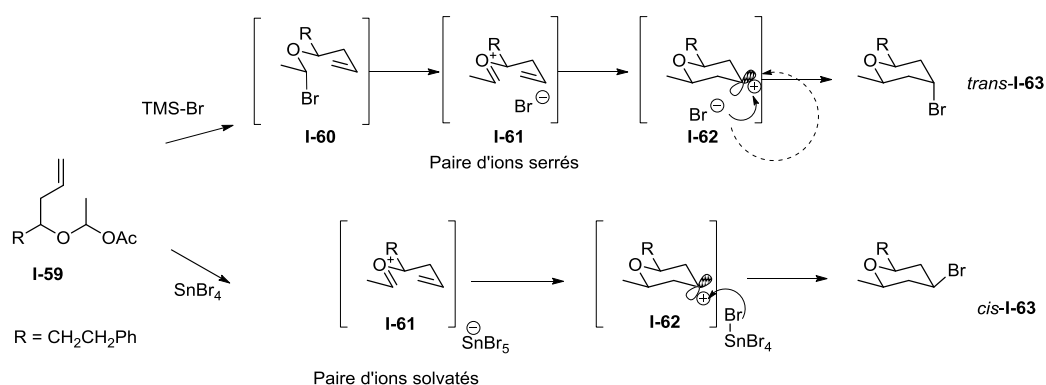


Schéma 32 : Attaque axiale ou équatoriale du carbocation suivant la nature du contre-anion

1.2.3. Réarrangement 2-oxonia-Cope

La cyclisation de Prins conduit le plus souvent au tétrahydropyrane **I-65** attendu avec une excellente diastéréosélectivité, cependant dans certaines conditions, des transferts de groupement (**I-66** et **I-67**) et des racémisations des produits de départ (**I-64**) et d'arrivée (**I-65**) ont été observées (Schéma 33).²⁸

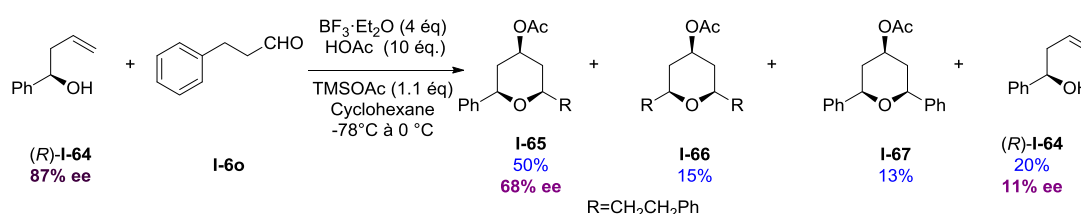


Schéma 33 : Transfert d'allyle et racémisation observés par Rychnovsky dans des conditions de cyclisation de Prins

Des études approfondies ont permis de démontrer que ces produits surprenants résultent souvent d'un réarrangement 2-oxonia-Cope entrant en compétition avec la cyclisation de Prins.

Le réarrangement sigmatropique [3,3] de l'oxonium intermédiaire a été mis en évidence par Speckamp en 1988.²⁹ Ce réarrangement a pris le nom de réarrangement 2-oxonia-Cope en se référant au réarrangement de Cope (Schéma 34).

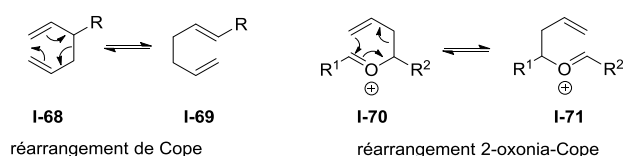


Schéma 34 : Réarrangement 2-oxonia-Cope

Speckamp³⁰ a montré que ce mécanisme pouvait expliquer la formation du produit **I-75** observé lors de la réaction de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ sur le vinylsilane **I-72** (Schéma 35). Lors de cette réaction l'oxonium **I-73** est formé et ce dernier subit un réarrangement 2-oxonia-Cope, permettant la formation de l'oxonium **I-74**. Cet oxonium intermédiaire peu stable est plutôt lent à cycliser sur l'oléfine, et donc l'élimination de NuSiMe_3 et de l'acétone **I-76a** est favorisée, conduisant à la formation de **I-75**.

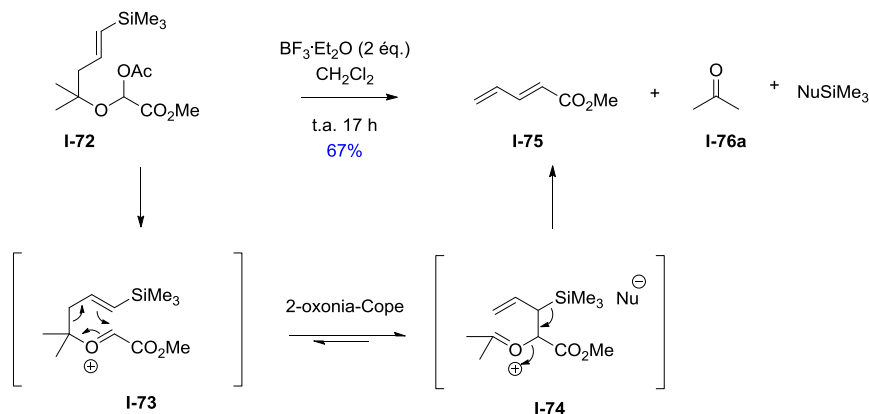


Schéma 35 : Démonstration du réarrangement 2-oxonia-Cope

Le groupe de Willis³¹ explique également que la formation minoritaire du tétrahydropyrane symétrique **I-48** résulte d'un mécanisme 2-oxonia-Cope (Schéma 36).

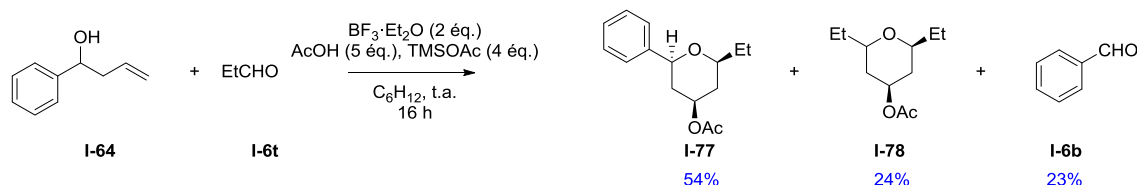


Schéma 36 : Transfert d'allyle observé suite à une cyclisation de Prins

Dans cette réaction, on remarque que le tétrahydropyrane **I-77** attendu est majoritaire (54%), cependant on retrouve en fin de réaction le tétrahydropyrane substitué par deux groupements éthyle **I-78** (24%) ainsi que le benzaldéhyde **I-6b** (23%). La formation de ces deux produits est expliquée par une réaction de 2-oxonia-Cope, comme décrit Schéma 37.

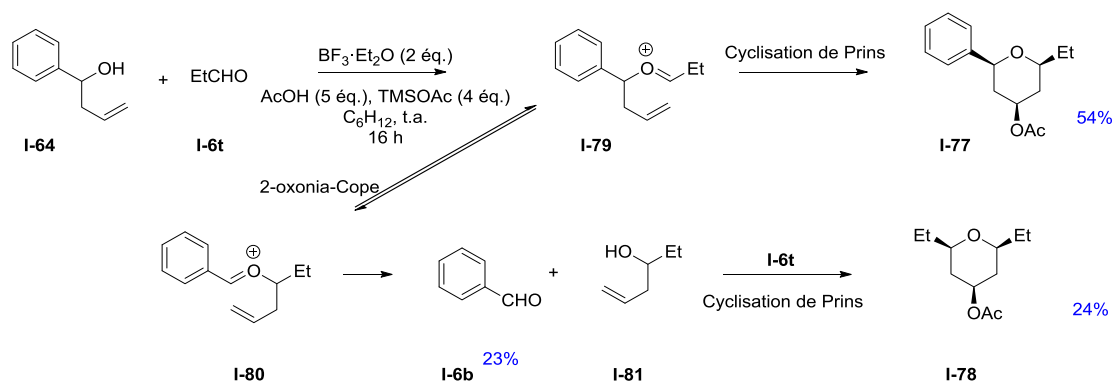


Schéma 37 : Obtention de tétrahydropyrane symétrique via un réarrangement 2-oxonia-Cope

Une fois l'ion carboxonium **I-79** obtenu suite à la condensation de l'aldéhyde **I-6t** sur l'alcool homoallylique **I-64**, il peut soit se cycliser directement par réaction de Prins classique et donner **I-77** (54%), soit se réarranger pour conduire à l'ion oxonium **I-80** qui est susceptible de s'hydrolyser (la source d'H₂O, provenant de la condensation de **I-6t** sur **I-64**) pour fournir le benzaldéhyde **I-6b** (23%) et l'alcool homoallylique **I-81**. Ce dernier réagit avec l'aldéhyde **I-6t** de départ et livre par une cyclisation de Prins le tétrahydropyrane **I-78** (24%) plutôt que le tétrahydropyrane **I-77** attendu.

En 2001, le groupe de Rychnovsky a observé la formation de l'épimère **I-83** en position 3 du tétrahydropyrane **I-82** lors d'une cyclisation de Prins intramoléculaire de **I-81** (Schéma 38).³²

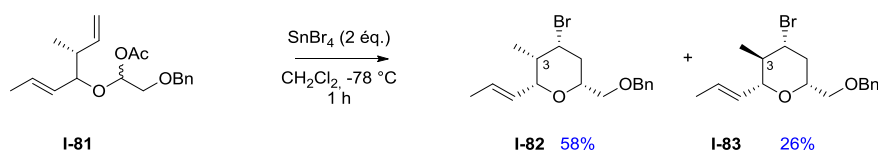


Schéma 38 : Épimérisation du produit de départ par une cyclisation de Prins

Ce résultat s'explique également via le réarrangement d'oxonia-Cope. En effet, l'état de transition de type chaise **I-85** est issu d'un mécanisme d'oxonia-Cope (majoritaire) sur l'oxonium intermédiaire **I-84**. Ce réarrangement conduit au même produit **I-82** que la cyclisation directe. En revanche, un état de transition de type bateau **I-86** (minoritaire) suivi d'un réarrangement sigmatropique en **I-87** semble expliquer cette épimérisation partielle en **I-83** (Schéma 39).

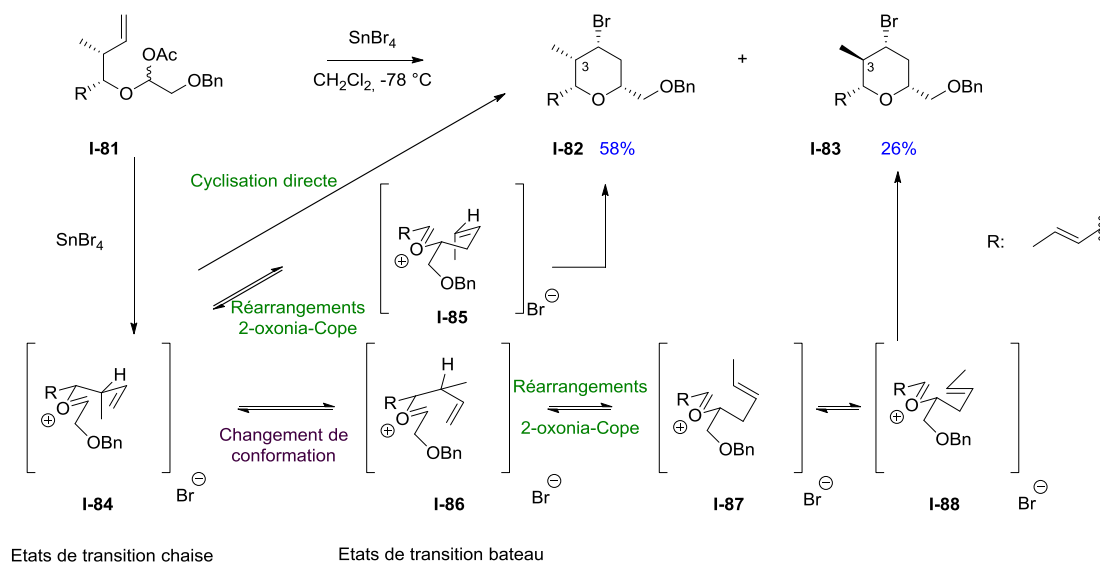


Schéma 39 : Mécanisme expliquant la racémisation créée par le réarrangement 2-oxonia-Cope

Suite à ces observations, le groupe de Rychnovsky^{17,33,34} s'est particulièrement intéressé au réarrangement 2-oxonia-Cope et a prouvé qu'il s'agissait d'un processus plus rapide que la cyclisation de Prins. Dans cette étude, ils ont montré que la température n'exerce pas d'influence sur la vitesse de réaction de l'attaque nucléophile vis-à-vis du réarrangement 2-oxonia-Cope. En revanche, une augmentation de la polarité du solvant peut défavoriser le réarrangement d'oxonia-Cope.

1.2.4. Cyclisation de Prins avec les cétones

Si la cyclisation de Prins a fait l'objet de nombreuses études sur les aldéhydes, peu d'études décrivent son application à partir de cétones à ce jour. Quelques exemples extraits de la littérature vont être décrits très brièvement ci-après.

- En 1955, Hanschke a rapporté une cyclisation de Prins à partir de cétones en présence de HCl ou HBr. Néanmoins, les rendements obtenus n'excèdent pas 50%.¹⁵
- En présence d'un excès d'acide méthane sulfonique (MsOH) ou d'acide *para*-toluène sulfonique (APTS), Gosh *et al* ont réalisé la synthèse de sulfonates de tétrahydropyranes spirocycliques **I-89** et **I-90** à partir des cétones cycliques : la cyclopentanone **I-76b** et la cyclohexanone **I-76c** (Schéma 40).³⁵

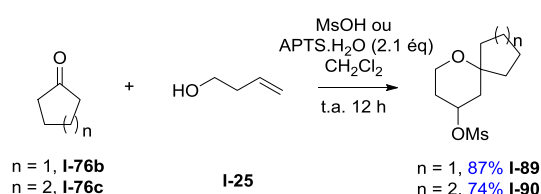


Schéma 40 : Synthèse de **I-89** et **I-90** par cyclisation de Prins

- Le groupe de Yadav a lui aussi réalisé des cyclisations de Prins à partir de cétones par une promotion stœchiométrique d'iodure de triméthylsilane³⁶ ou d'iode³⁷ afin d'obtenir des dérivés iodotétrahydropyranes **I-91** (Schéma 41).

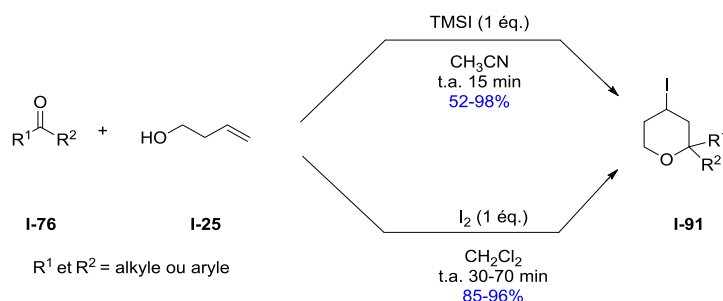


Schéma 41 : Synthèse de 4-iodotétrahydropyranes *via* une cyclisation de Prins

- Par une cyclisation de Prins à partir de composés de type 2-allylphénol **I-92** et de cétone **I-76** en présence de chlorure d'aluminium (1.5 équ.), ce même groupe a synthétisé des dérivés de types benzoxépine **I-93** (Schéma 42).³⁸

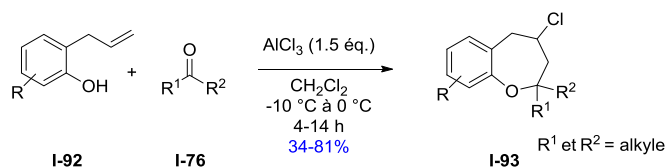


Schéma 42 : Synthèse de benzoxépines *via* une cyclisation de Prins

- Rychnovky³⁹ a montré que la réaction tandem d'aldolisation de Mukaiyama/cyclisation de Prins qu'il avait développée en 2001 était transposable aux cétones **I-76** avec les mêmes rendements (52-86%) (Schéma 43).

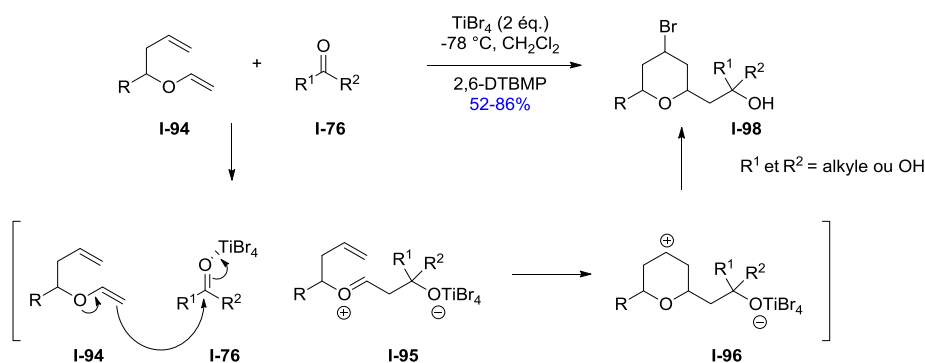


Schéma 43 : Réaction tandem d'aldolisation de Mukaiyama/cyclisation de Prins par Rychnovky

- Notre équipe a aussi développé des cyclisations de Prins à partir de cétone. Tout d'abord, il a été mis en évidence l'existence d'un effet synergique entre un acide de Lewis et un acide de Brønsted pour promouvoir la cyclisation de Prins. En effet, un acide de Lewis (tel que MgBr_2) et un acide de Brønsted (tel que $\text{APTS} \cdot \text{H}_2\text{O}$) mis en réaction séparément ne permettent pas de catalyser la réaction de cyclisation de Prins. Cependant, la combinaison de ces deux acides promeut par synergie la cyclisation de Prins. Après avoir mis en évidence l'effet synergique, ces conditions ont été appliquées avec succès à une cyclisation de Prins avec la cyclohexanone (**I-76c**) (Schéma 44).²⁴

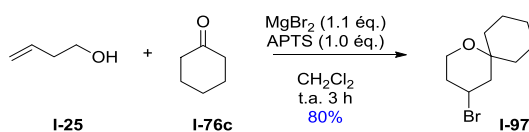


Schéma 44 : Synthèse du 4-bromotétrahydropyrane spiranique I-97

- Puis dans le cadre d'un travail portant sur la synthèse totale du portentol (un polypropionate isolé d'un lichen : *Roccella portentosa*), le laboratoire s'est appuyé sur les conditions optimisées d'une cyclisation de Prins à partir d'une cétone **I-76** et d'une oléfine (**E**)-**I-98** en utilisant comme promoteur l'iodure de triméthysilyle (généré *in situ* à partir de chlorure de triméthysilyle et d'iodure de sodium, à température ambiante dans l'acétonitrile), conduisant au 4-iodotétrahydropyrane **I-99** (Schéma 45). L'alcool homoallylique de l'oléfine (**E**)-**I-98** est protégé par un groupement alcoxysilane car l'alcool libre est très instable et se dégrade rapidement. L'avantage du groupement alcoxysilane est qu'il permet une stabilisation de l'oléfine, et de plus sa déprotection est réalisée *in situ* dans les conditions de réaction de Prins.⁴⁰

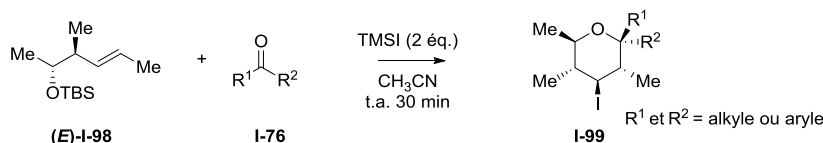


Schéma 45 : Synthèse de 4-iodotétrahydropyrane par cyclisation de Prins

Par ces travaux, le laboratoire a observé un dédoublement cinétique dynamique dans les cas des cétones cycliques substituées en α . En effet en partant de la cétone 2-

méthylcyclohexanone **I-76d** racémique et de l'oléfine **(E)-I-98**, un seul stéréoisomère **(R)-I-100** a été obtenu avec un rendement de 78% (Schéma 46).

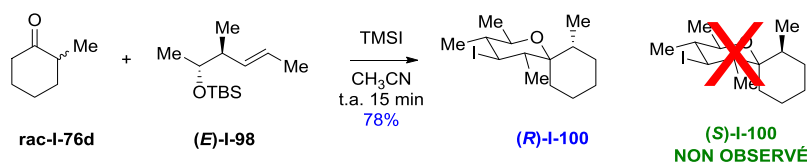


Schéma 46 : Dédoublément cinétique dynamique par une cyclisation de Prins

Ce résultat surprenant n'avait jamais été rapporté dans la littérature pour une cyclisation de Prins (Schéma 47).

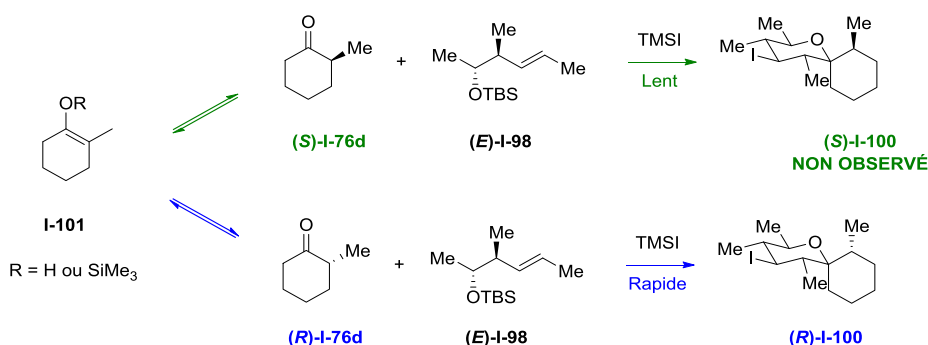


Schéma 47 : Explication du phénomène de dédoublément cinétique dynamique

En faisant réagir **(E)-I-98** et la cétone racémique **I-76d**, on pourrait s'attendre à obtenir les deux stéréoisomères **(R)-I-100** et **(S)-I-100**. Cependant un seul stéréoisomère **(R)-I-100** est observé. En effet il semble que la cyclisation de Prins soit extrêmement rapide avec **(R)-I-76d** et beaucoup plus lente avec **(S)-I-76d**. Or le stéréoisomère **(S)-I-76d** peut être racémisé en **(R)-I-76d** via le passage par un énol (ou énol silylé) **I-101**. **(R)-I-76d** obtenu suite à la racémisation réagit directement avec **(E)-I-98** pour former exclusivement **(R)-I-100**.

Même si l'utilisation des cétones est possible en cyclisation de Prins, leur utilisation reste néanmoins limitée, l'aldéhyde restant le carbonyle de référence pour la cyclisation de Prins.

1.2.5. Variantes de la cyclisation de Prins

En général, la réaction de cyclisation de Prins s'effectue à partir d'un alcool homoallylique **I-25** et d'un carbonyle (un aldéhyde majoritairement). Cependant, dans certains travaux, le carbonyle est remplacé par un époxyde **I-102**. Li fut le premier à exploiter les époxydes dans la réaction de Prins cyclisante (Schéma 48).⁴¹

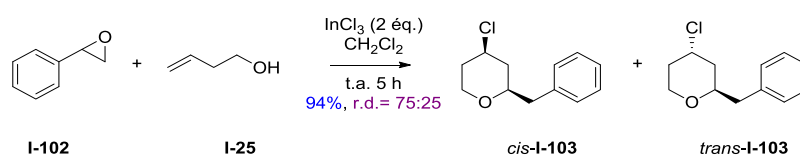


Schéma 48 : Cyclisation de Prins à partir d'un époxyde

L'époxyde **I-102** joue l'équivalent d'un aldéhyde car en présence d'un acide de Lewis, l'ouverture de l'époxyde peut conduire à deux carbocations **I-104** et **I-105**, le carbocation benzylique **I-105** étant formé préférentiellement. La position *trans* du groupe R (R pouvant être un alkyle ou un hydrogène) mène à une nouvelle espèce, le carboxonium **I-106** intermédiaire courant de la réaction de Prins. Ceci permet l'attaque du doublet de l'alcool homoallylique pour donner l'oxonium **I-107** qui va se cycliser en carbocation **I-108**, puis ce dernier va être piégé par un ion chlorure présent dans le milieu pour donner le tétrahydropyrane **I-103** ou **I-109** (Schéma 48).

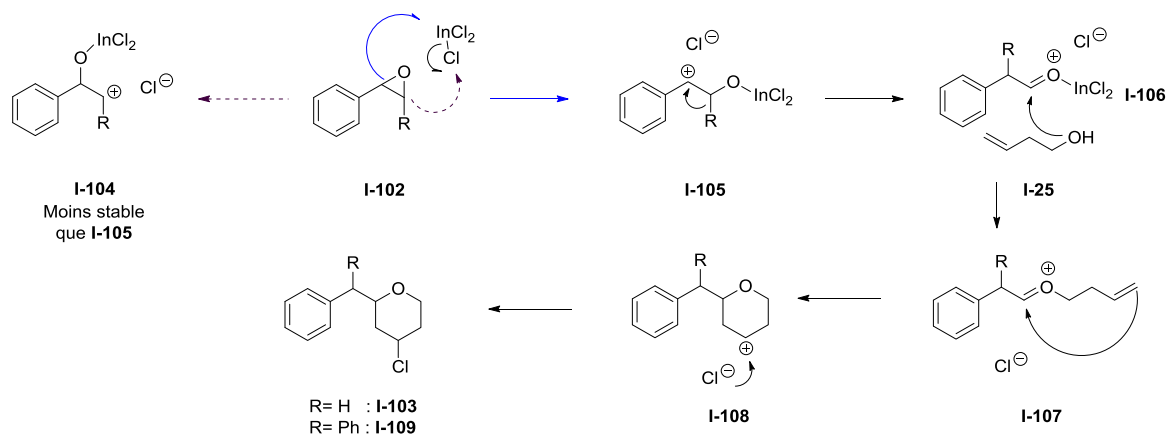


Schéma 49 : Mécanisme proposé de la cyclisation de Prins entre un époxyde et un alcool homoallylique

On peut également remplacer l'alcool homoallylique par un alcool homopropargylique : les premiers exemples de cyclisation de Prins avec des alcools homopropargyliques ont été rapportés par Thompson⁴² et par Speckamp.⁴³

Thompson a réalisé des cyclisations de Prins en conjuguant le 3-butyn-1-ol **I-111** avec l'éther éthylvinyle **I-110** en présence de sel de titane TiX_4 . Lors de cette synthèse, il a mis en évidence la formation d'un intermédiaire acétal **I-112** permettant la formation du dihydropyrane **I-113** suivant le même mécanisme de cyclisation qu'un alcool homoallylique avec d'excellents rendements (95-98%) (Schéma 50).

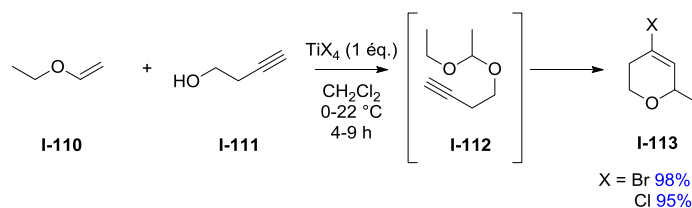


Schéma 50 : Cyclisation de Prins à partir d'un alcool homopropargylique proposée par Thompson

Speckamp a utilisé un précurseur **I-114** dérivé de l'alcool homopropargylique **I-111** (le groupement acétate permettant de rendre le précurseur stable, ce groupement a l'avantage d'être clivable dans les conditions réactionnelles de Prins); ce synthon mis en présence de tétrachlorure d'étain (SnCl_4) se cyclise en dihydropyrane **I-115** avec des rendements modestes (Schéma 51).

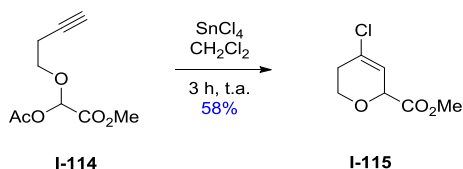


Schéma 51 : Cyclisation de Prins à partir d'un alcool homopropargylique proposée par Speckamp

Plus récemment, le potentiel synthétique des cyclisations de Prins en partant d'alcools homopropargyliques (Schéma 52) a également été exploré par Padrón.⁴⁴ La réaction est catalysée par le chlorure de fer(III) (7% molaire) en présence d'une source d'anion halogénure TMSX (1.2 éq.). Dans ces conditions, l'alcool homopropargylique **I-111** et l'aldéhyde **I-6** conduisent au dihydropyran **I-116** correspondant avec des rendements allant de 30 à 98%.

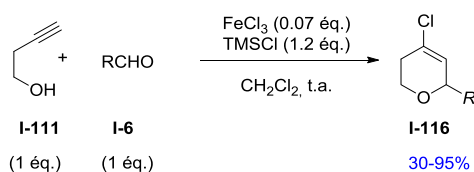


Schéma 52 : Cyclisation de Prins à partir d'alcool homopropargylique

Rychnovsky et ses collaborateurs se sont intéressés à la réactivité de l'alcool homopropargylique vis-à-vis de l'alcool homoallylique,⁴⁵ avec pour point de départ l'acétate **I-117** possédant les deux motifs allylique et propargylique. La cyclisation de la molécule donne uniquement le 4-acétoxy-tétrahydropyran **I-118** provenant de la réaction sur la partie homoallylique (Schéma 53).

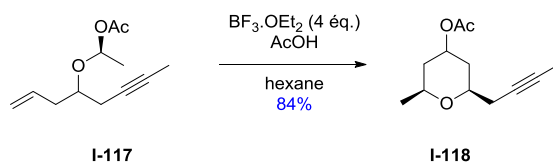


Schéma 53 : Réactivité alcène/alcyne dans la cyclisation de Prins

Cette étude a démontré une réactivité supérieure de la double liaison sur la triple dans le cas de ce type de réaction.

1.2.6. Application en synthèse totale

De part son excellente diastéréosélectivité et les nombreuses méthodes développées donnant un accès direct à des tétrahydropyranes poly-substitués, la cyclisation de Prins a été utilisée dans de nombreuses synthèses totales dont celle de la (-)-Centrolobine et de la (+/-)-Diospongine.²³

Le groupe de Loh a aussi réussi la synthèse de la (-)-Centrolobine **I-1** (un antibiotique pouvant être extrait du cœur de l'arbre *Centrolobium robustum*, retrouvé dans les forêts tropicales) *via* une cyclisation de Prins,⁴⁶ entre un alcool homoallylique énantio pur **I-119** et le *para*-anisaldéhyde **I-6k**. Cette réaction est promue par la présence d'un excès d' InCl_3 , l'intermédiaire **I-120** a été obtenu avec

un rendement de 70% et 90% *ee*. Cet intermédiaire **I-120** a été déprotégé afin d'obtenir la (-)-Centrolobine **I-1** (Schéma 54).

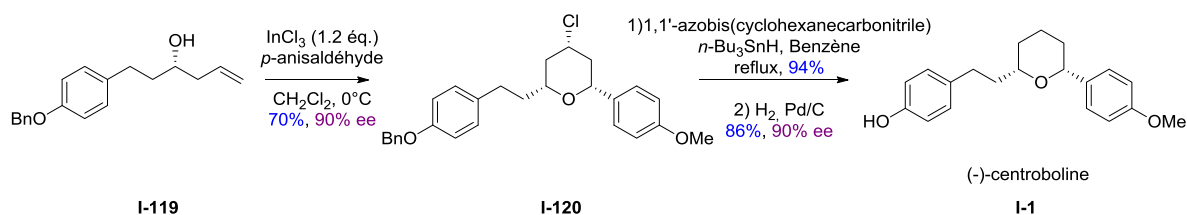


Schéma 54 : Synthèse totale de la (-)-Centrolobine

La synthèse de la (+/-)-Diospongine A **I-2** (molécule extraite du rhizome de la plante *Dioscorea spongiosa* et qui peut être utilisée comme traitement contre l'ostéoporose) a été réalisée par le groupe de Piva.⁴⁷ La synthèse a été effectuée à partir d'une cyclisation de Prins entre l'alcool homoallylique **I-121** et le benzaldéhyde **I-6b** pour former le tétrahydropyranol **I-122**, permettant après une réaction de Mitsunobu d'obtenir la (+/-)-Diospongine A **I-2**.

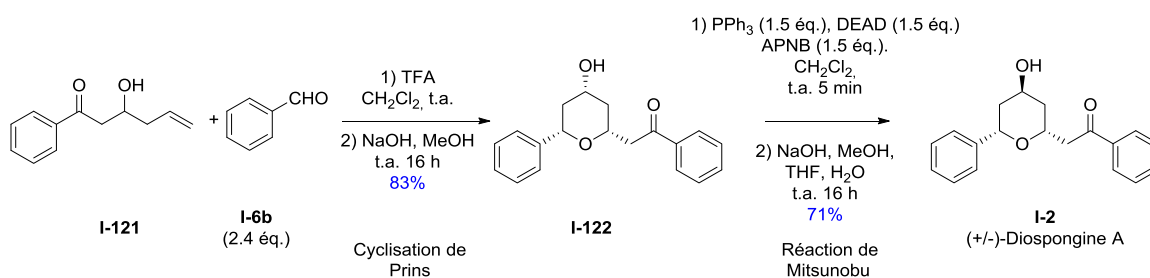


Schéma 55 : Synthèse totale de la (+/-)-Diospongine A

1.2.7. Synthèse de macrocycle via une cyclisation de Prins

La cyclisation de Prins peut également servir d'étape clé dans la synthèse de macrocycle. Ainsi, Lee et Woo ont utilisé une cyclisation de Prins intramoléculaire de **I-123** dans la conception du macrocycle **I-124**.⁴⁸ Ce macrocycle est un intermédiaire important de la synthèse totale de la (-)-Polycavernoside A **I-125** (une toxine isolée de l'algue rouge *Polycavernosa tsudai* par Yasumoto en 1991).⁴⁹

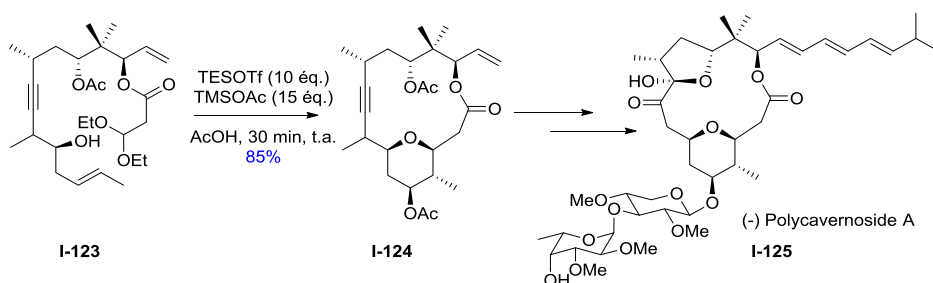


Schéma 56 : Synthèse du macrocycle intermédiaire **I-124** via une cyclisation de Prins

Un autre type de produits naturels aux propriétés bioactives intéressantes sont les macro-dimères oxacycliques.⁵⁰ Le groupe de Rychnovsky a ainsi développé une réaction tandem dimérisation/macro-cyclisation en utilisant la cyclisation de Prins, permettant d'accéder rapidement à des macro-dimères oxacycliques (**I-127**).⁵¹ Cette réaction se développe par formation de macrocycles dimères de

tétrahydropyranes fortement substitués. Pour pouvoir accéder de manière efficace à ces structures, le groupe de Rychnovsky a synthétisé plusieurs types de précurseurs (**I-126**), ces derniers possédant sur une même molécule les deux fonctions nécessaires à la cyclisation de Prins, à savoir un aldéhyde ainsi qu'un alcool homoallylique, permettant une dimérisation (Schéma 57).

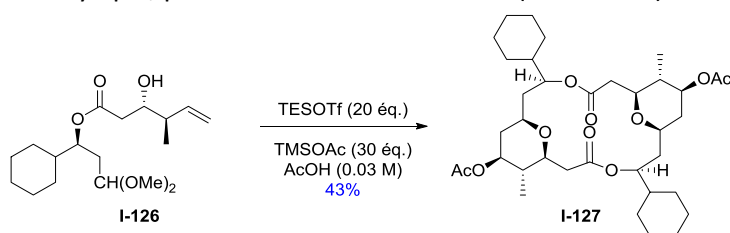


Schéma 57 : Synthèse de macro-dimères oxacycliques via une dimérisation par une cyclisation de Prins

1.2.8. Extension de la cyclisation de Prins à d'autres hétérocycles

La réaction de cyclisation de Prins n'est pas exclusive à la conception de tétrahydropyranes. Certaines études ont démontré une réactivité analogue au départ de thiols homoallyliques ou d'amines homoallyliques tosylées, pour conduire respectivement à des analogues soufrés de tétrahydropyranes ou à des pipéridines : on parlera alors de réaction de thia-Prins ou d'aza-Prins.

La cyclisation de thia-Prins a été peu développée, les rares exemples vont être décrits brièvement ci-après.

Le premier exemple de cyclisation de thia-Prins a été rapporté par Li et Yang en 2000.⁵² L'addition d'un thiol homoallylique **I-128** et d'un aldéhyde **I-6b** en présence de chlorure d'Indium (III) a permis d'obtenir des analogues soufrés de tétrahydropyranes **I-129** avec d'excellents rendements (Schéma 58). La nature du thiol homoallylique permet d'avoir un contrôle sur la diastéréosélectivité des composés **I-129** formés. En partant du mercaptan homoallylique aromatique (**S**)-**I-128**, l'analogue soufré de tétrahydropyran **I-129** correspondant a été obtenu avec une diastéréosélectivité en faveur du composé *cis*.

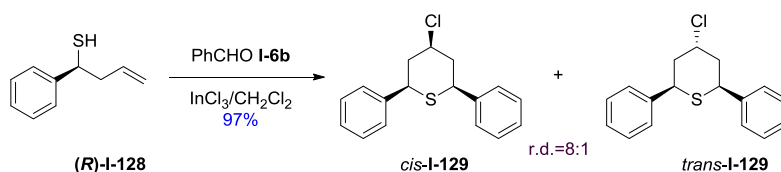


Schéma 58 : Réaction de thia-Prins à partir de mercaptan homoallylique aromatique

En 2011, par une réaction intramoléculaire de cyclisation thia-Prins/Friedel-Crafts catalysée par $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, le groupe de Yadav a obtenu des analogues soufrés de tétrahydropyran **I-131**.⁵³ Cette cyclisation de thia-Prins/Friedel-Crafts est hautement diastéréosélective et est dictée par la nature du thiol homoallylique (**Z** ou **E**) **I-130** (Schéma 59).

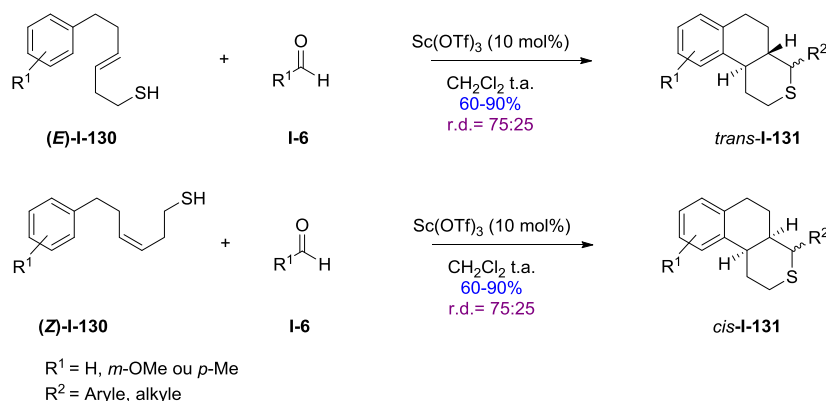


Schéma 59 : Réaction intramoléculaire de la cyclisation de thia-Prins/Friedel-Crafts

Cette réaction en cascade est caractérisée par l'absence de nucléophile extérieur qui attaque le carbocation formé. Ici c'est la réaction de Friedel et Crafts intramoléculaire qui induit la cyclisation du carboxonium **I-132** selon le mécanisme décrit dans le Schéma 60.

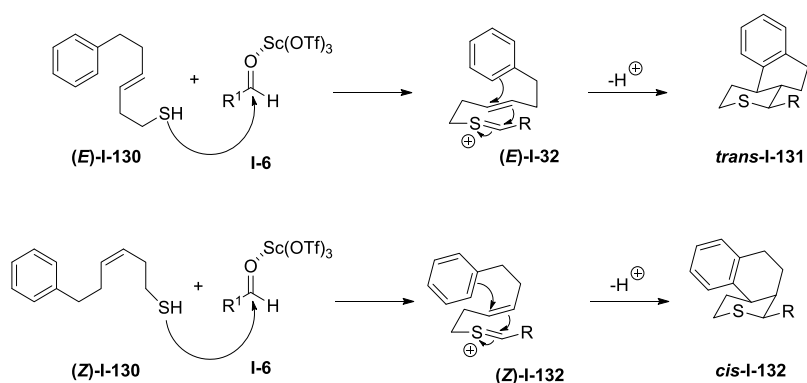


Schéma 60 : Mécanisme de la cyclisation thia-Prins/Friedel-Crafts

L'acide de Lewis peut alors être utilisé en quantité catalytique car il n'a pas de rôle en tant que nucléophile extérieur pour l'attaque d'un carbocation formé.

En 2013 ce même groupe a utilisé une quantité catalytique de bromure d'Indium (III) pour développer une bicyclisation de thia-Prins.⁵⁴ Cette synthèse permet d'obtenir des dérivés dithia- et azathia-bicycliques **I-134** de manière diastérosélective en fonction du thiol homoallylique **I-90** utilisé. Comme lors de l'étude précédente, l'oléfine **(E)-I-133** conduit au dérivé bicyclique **trans-134**, et l'oléfine **(Z)-I-133** au composé bicyclique **cis-134** (Schéma 61).

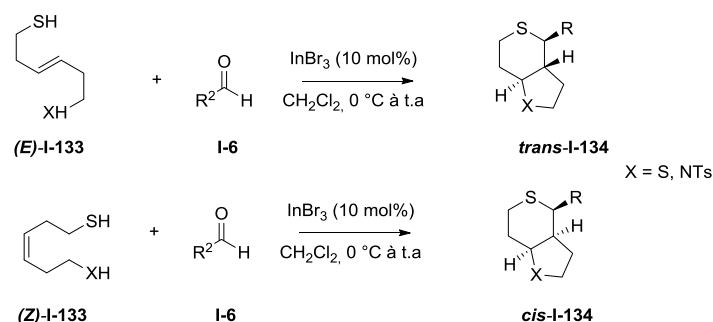


Schéma 61 : Bicyclisation de thia-Prins promue par le bromure d'indium (III)

En 2009, le groupe de Fuchigami⁵⁵ a utilisé un liquide ionique à base de fluorure d'ammonium afin de catalyser la cyclisation de thia-Prins (Schéma 62). Ces liquides ioniques sont très intéressants non seulement parce qu'ils permettent une réaction très efficace avec des temps de réaction très courts (10-90min), mais ils présentent en plus des rendements quantitatifs en gardant une excellente diastéréosélectivité pour le diastéréoisomère *cis*-I-136 comme montré précédemment.

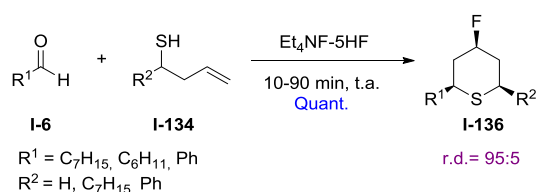


Schéma 62 : Cyclisation de thia-Prins promue par un liquide ionique

Saikia *et al.*,⁵⁶ ont développé une méthodologie de cyclisation de thia-Prins promue par le trifluore de bore étherate en quantité stœchiométrique qui entraîne la cyclisation de (3,5)thionium-ène I-137 avec un aldéhyde I-6 en I-139 avec une excellente diastéréosélectivité et des rendements allant de bons à excellents (Schéma 63).

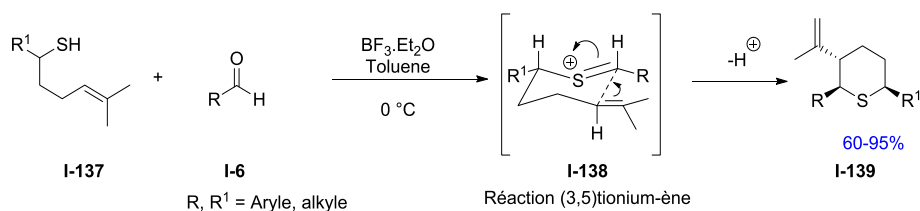


Schéma 63 : Cyclisation de thia-Prins promue par le trifluore de bore étherate

Un autre type d'hétérocycle peut être obtenu à partir de la cyclisation de Prins : il s'agit des pipéridines, formées par la réaction d'aza-Prins entre un aldéhyde et une amine homoallylique. C'est cette réaction qui sera développée dans la partie suivante.

1.3. La cyclisation d'aza-Prins

1.3.1. Méthodes classiques de synthèse des pipéridines

Il existe de très nombreuses méthodes de synthèse donnant accès à des pipéridines.^{57,58,59} La plupart de ces méthodes sont des méthodes de cyclisation : amination réductrice intramoléculaire, substitution nucléophile intramoléculaire, réaction de Mannich, addition de Michael, extension de cycle, fermeture de cycle par métathèse d'alcènes, réaction d'aza-Diels-Alder ou d'aza-Prins.

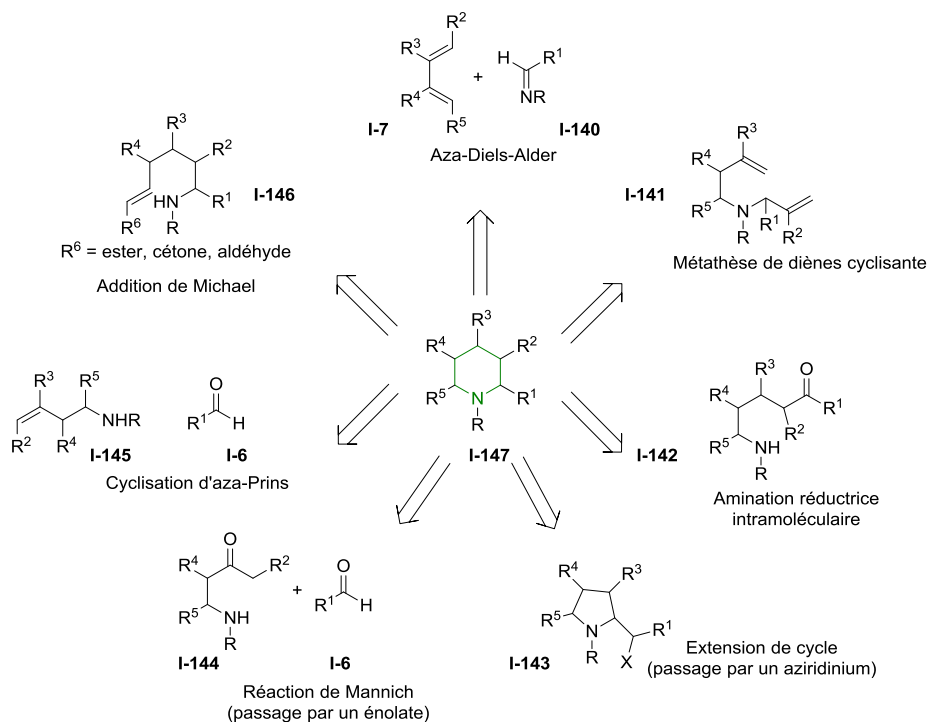


Schéma 64 : Différentes voies d'accès aux pipéridines

- La réaction d'aza-Diels-Alder est une cycloaddition entre un diène **I-7** et une imine **I-140** ou un imium formé *in situ*. Cette réaction donne facilement accès aux tétrahydropyridines **I-148** qui peuvent être hydrogénées facilement pour donner des pipéridines **I-147** (Schéma 65).

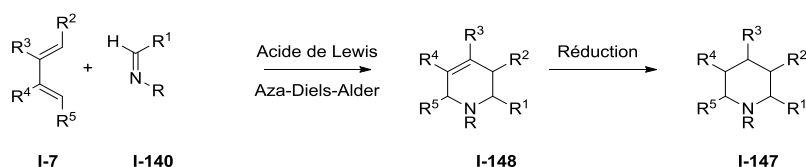


Schéma 65 : Réaction d'aza-Diels-Alder

Cette réaction peut être réalisée à partir du diène de Danishefsky **I-7a** et d'imine **I-149** et présente une bonne réactivité (Schéma 66).

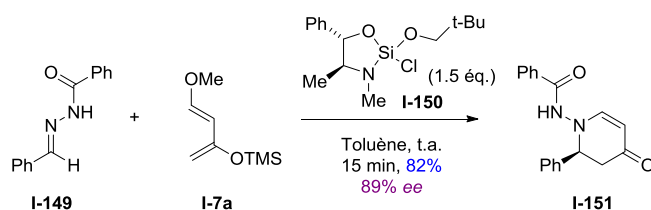


Schéma 66 : Cyclisation d'aza-Diels-Alder énantiosélective promue par un acide de Lewis chiral

Cependant, elle est limitée par les difficultés de synthèse des deux substrats de départ qui sont instables et peu modulables. Néanmoins, la cyclisation d'aza-Diels-Alder a l'intérêt de permettre l'obtention des groupements protecteurs différents du tosylo, qui est couramment utilisé dans la synthèse de pipéridine mais est difficilement clivable.

- La métathèse cyclisante de diènes **I-141** permettant la synthèse de structures pipéridines **I-147** a aussi été développée. Cette fermeture de cycle par métathèse permet d'accéder au motif tétrahydropyridine **I-154** qui peut être réduit par hydrogénation en pipéridine **I-147** comme montré Schéma 67.

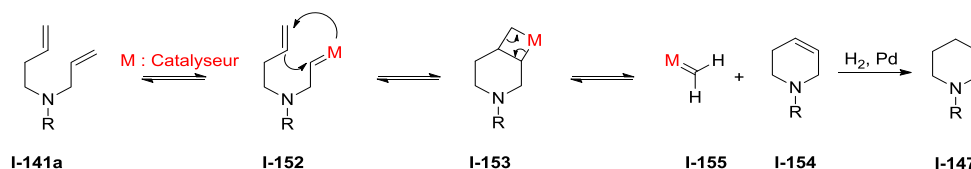


Schéma 67 : Mécanisme de la métathèse d'alcène permettant la formation de tétrahydropyridine **I-154**

De manière générale, les substrats contenant des amines non désactivées électroniquement et possédant une liaison N-H libre présentent de très mauvais rendements.^{60,61} En revanche, l'ajout d'encombrement stérique sur le substrat ou la protection de l'amine peut permettre à la réaction de métathèse d'avoir lieu avec de bons rendements (Schéma 68).⁶²

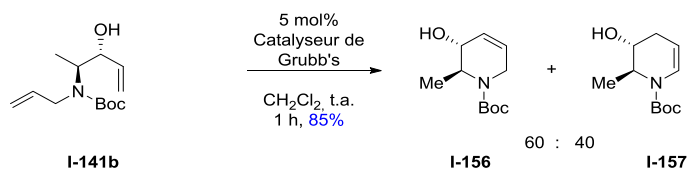


Schéma 68 : Isomérisation de l'oléfine après métathèse de diène cyclisante

Un inconvénient lors de la synthèse de pipéridine par métathèse est de travailler dans un milieu très dilué afin d'éviter les réactions de polymérisation par métathèse croisée. Enfin ce type de réaction peut aussi entraîner une isomérisation de l'oléfine formée après la métathèse.

- Les pipéridines peuvent aussi être obtenues à partir d'une amination réductrice intramoléculaire. Cette réaction couramment utilisée dans la synthèse de pipéridines **I-147** fait intervenir la condensation d'une amine sur un aldéhyde ou une cétone. Cette condensation intramoléculaire est suivie d'une réduction *in situ* de l'imine/iminium **I-158** formé (Schéma 69).

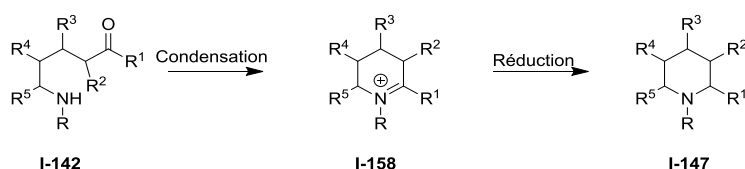


Schéma 69 : Amination réductrice intramoléculaire

Généralement les fragments carbonyle et amine sont protégés avant la réduction afin d'empêcher les réactions parasites. La diastéréosélectivité induite lors de la réduction peut être modifiée selon la nature de l'hydrure employé ou bien la présence d'un acide de Lewis externe.

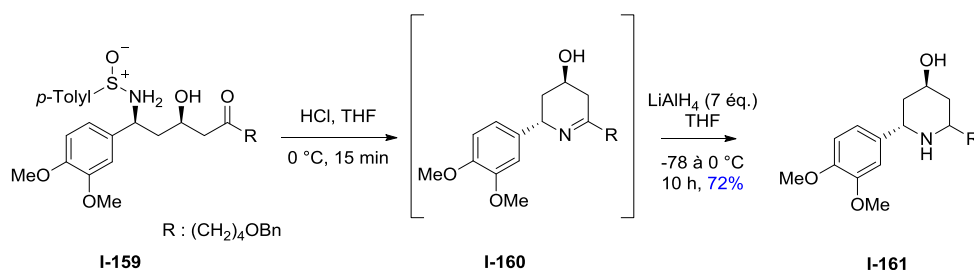


Schéma 70 : Amination réductrice intramoléculaire en deux étapes

Dans cette réaction proposée par Davis et Chao,⁶³ l'amination réductrice intramoléculaire est réalisée en deux étapes. Tout d'abord en présence d'acide le carbonyle est activé et peut permettre la formation de l'imine **I-161**. Cette imine est ensuite réduite en présence d'hydrure de lithium pour donner la pipéridine **I-162**.



Schéma 71 : Amination réductrice intramoléculaire en une étape

L'amination réductrice intramoléculaire développée Yin et al,⁶⁴ à l'avantage d'être réalisé en une seule étape, le trifluorométhane sulfonate d'aluminium sert de catalyseur tandis que la triéthylsilane est utilisé en tant que réducteur.

- Une autre méthode moins exploitée est l'extension de cycle de 5 à 6 chaînons par le passage d'un aziridinium **I-165**. En effet, le passage par un aziridinium **I-165** puis sa réouverture permet de passer d'une structure pyrrolidine **I-164** à une structure pipéridine **I-166** suivant le mécanisme décrit dans le Schéma 72.

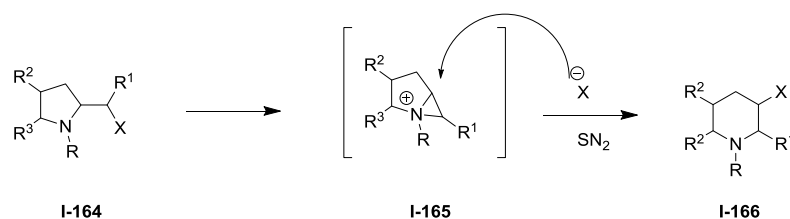


Schéma 72 : Extension de cycle de 5 à 6 chaînons par le passage d'un aziridinium

Ce type de réaction a notamment été utilisé dans la synthèse asymétrique de la (2*S*,3*S*) -3-hydroxy-2-phénylpipéridine **I-170** (Schéma 73).⁶⁵

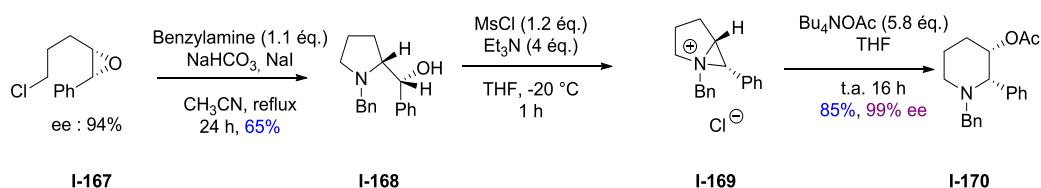


Schéma 73 : Synthèse de la (2*S*,3*S*) -3-hydroxy-2-phénylpipéridine *via* une extension de cycle

- La réaction de Mannich permet elle aussi l'accès aux pipéridines. Cette cyclisation intramoléculaire d'un énolate ou d'un énol sur une imine ou un iminium électrophile permet la formation de deux centres asymétriques. Le mécanisme de la réaction de Mannich intramoléculaire est donné Schéma 74.

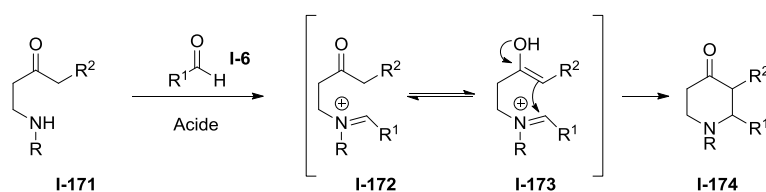


Schéma 74 : Mécanisme de la réaction de Mannich intramoléculaire

L'énolate ou l'énol utilisé lors de la réaction de Mannich est généré par la présence d'acide dans la réaction.

La réaction de Mannich a pu être utilisée dans la synthèse stéréosélective de pipéridine **I-179** (Schéma 75).

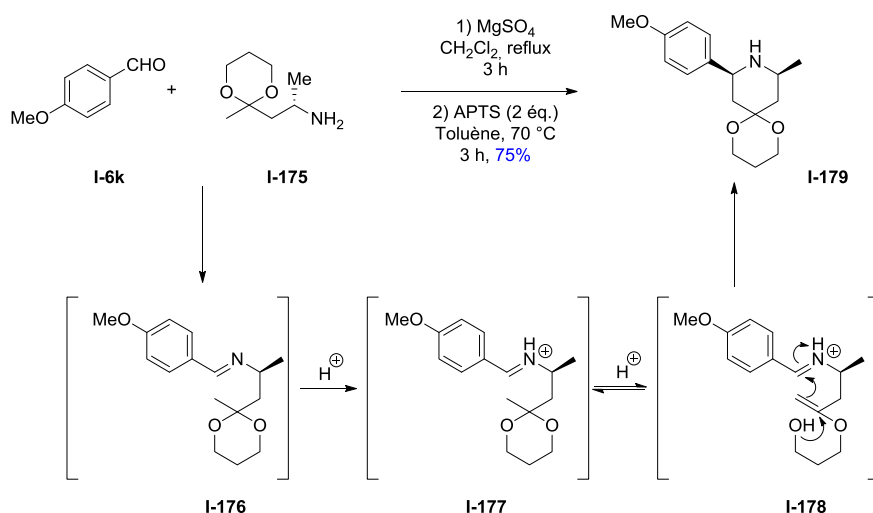


Schéma 75 : Synthèse stéréosélective de pipéridines *cis*-2,6-disubstituées par réaction de Mannich intramoléculaire

Dans cette réaction, décrite par Ciblat *et al*,⁶⁶ la cétone est protégée par le groupement cétal. Cette réaction est donc une condensation d'un α -aminocétal **I-175** avec le *para*-anisaldéhyde **I-6k** formant l'imine intermédiaire correspondante **I-176**. Cette dernière en milieu acide anhydre conduit à un iminium **I-177**. Le groupement cétal est alors en équilibre entre deux formes, l'une cyclique **I-177** et l'autre ouverte **I-178**. Enfin ce dernier permet la cyclisation de Mannich intramoléculaire et la formation de la pipéridine **I-179**.

- La réaction dite d'aza-Michael intramoléculaire donne un accès direct à une grande variété de dérivés β -amino-carbonylés comme les pipéridines **I-147** (Schéma 76) par la création d'une liaison C-N.

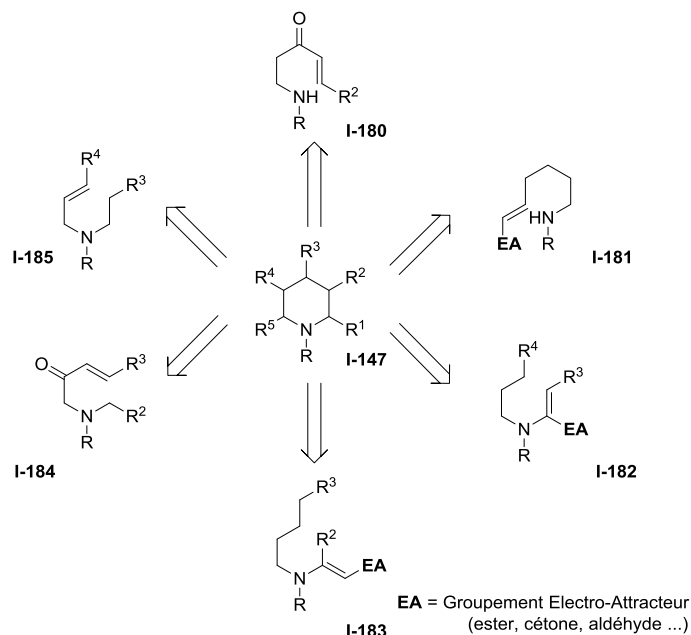


Schéma 76 : Addition 1,4 d'aza-Michael intramoléculaire

Les cyclisations d'aza-Michael intramoléculaires sont réalisées en présence d'un acide de Brønsted ou de Lewis (Schéma 77).

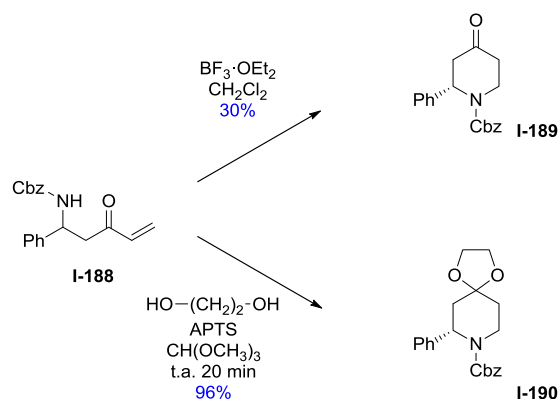


Schéma 77 : Cyclisation d'aza-Michael à partir d'un acide de Lewis ou de Brønsted

En effet lors de leurs synthèses de pipéridines di- et monosubstituée, Abrunhosa-Thomas *et al*,⁶⁷ ont décrit une cyclisation d'aza-Michael soit à partir d'un acide de Brønsted (APTS) qui permet de promouvoir la cyclisation avec un excellent rendement (96%) ou bien soit à partir d'un acide de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) qui dans ce cas permet l'obtention de pipéridine avec un rendement plus modeste (30%). Cette réaction est cependant limitée par la difficulté de contrôler la diastéréosélectivité des pipéridines obtenues.⁵⁷

1.3.2. État de l'art de la cyclisation d'aza-Prins

Parmi toutes ces méthodes, nous avons décidé de nous intéresser à la cyclisation d'aza-Prins. Cette réaction est une cyclisation directe entre un aldéhyde **I-6** et une amine homoallylique **I-145**. Elle débute par l'activation d'un aldéhyde par un promoteur qui peut être un acide de Lewis ou de Brønsted, suivie d'une attaque nucléophile du doublet de l'azote de l'amine homoallylique, conduisant à un intermédiaire iminium **I-191**. Cet ion iminium va ensuite subir une attaque intramoléculaire de la part de l'oléfine et permettre la cyclisation de la molécule. Le carbocation **I-192** formé lors de la cyclisation sera attaqué par un nucléophile présent dans le milieu réactionnel pour former la pipéridine finale **I-193** (Schéma 78).

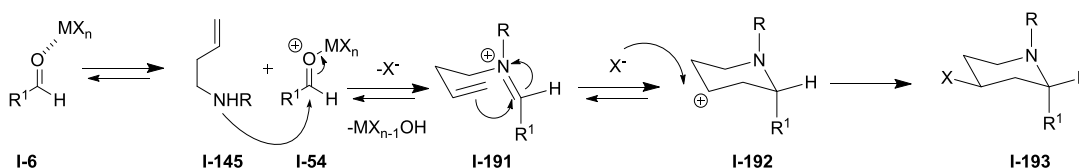


Schéma 78 : Mécanisme de la cyclisation d'aza-Prins

On notera que dans la grande majorité des cyclisations d'aza-Prins, l'amine homoallylique est une amine protégée par la fonction tosylé **I-145a**. En effet, il est connu que l'atome d'azote dans un sulfamide a une nucléophilie similaire à celle de l'atome d'oxygène dans une fonction alcool, ceci améliorant l'électrophilie de l'ion iminium et aidant ainsi l'étape de cyclisation.⁶⁸ Cela peut être une des raisons qui explique l'excellente réactivité des amines homoallyliques tosylées par rapport à celles des amines homoallyliques non tosylées.

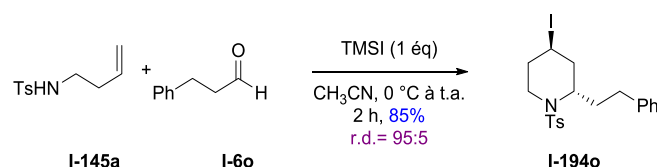


Schéma 79 : Cyclisation d'aza-Prins promue par un acide de Lewis

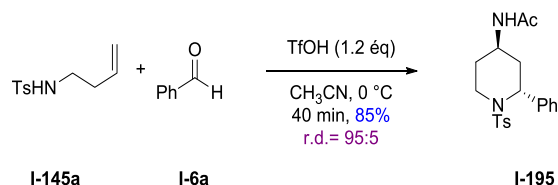


Schéma 80 : Cyclisation d'aza-Prins promue par un acide de Brønsted

Comme montré par Yadav (Schéma 79 et Schéma 80), la cyclisation d'aza-Prins peut être promue par un acide de Lewis tel que l'iodure de triméthylsilyl, ⁶⁹ ou bien un acide de Brønsted comme par exemple l'acide trifluorométhanesulfonique. ⁷⁰ Avant de présenter nos recherches, il convient de décrire les principaux travaux mettant en jeu cette réaction.

Un des premiers exemples de ce type de cyclisation a été la réaction d'aza-silyl-Prins. Cette réaction a été développée au début des années 1980 par le groupe d'Overman ⁷¹ à partir d'amine homoallylique silylée **I-196** pour donner des tétrahydropyridines **I-197** en présence d'acide de Brønsted. Le mécanisme proposé fait intervenir le passage par un ion iminium intermédiaire **I-198**. La formation de l'ion iminium résulte de la condensation d'un aldéhyde activé par un acide de Lewis et d'une amine.

L'iminium de conformation chaise **I-199** va ensuite se cycliser avec le vinylsilane, suivi d'une élimination du silane sur le carbocation cyclique formé **I-200**, comme décrit Schéma 81 pour donner **I-197**. Une étude mécanistique ⁷² a montré que la cyclisation du carbocation intermédiaire avait un coût énergétique plus faible que le réarrangement d'aza-Cope **I-201**, même si celui-ci peut être observé.

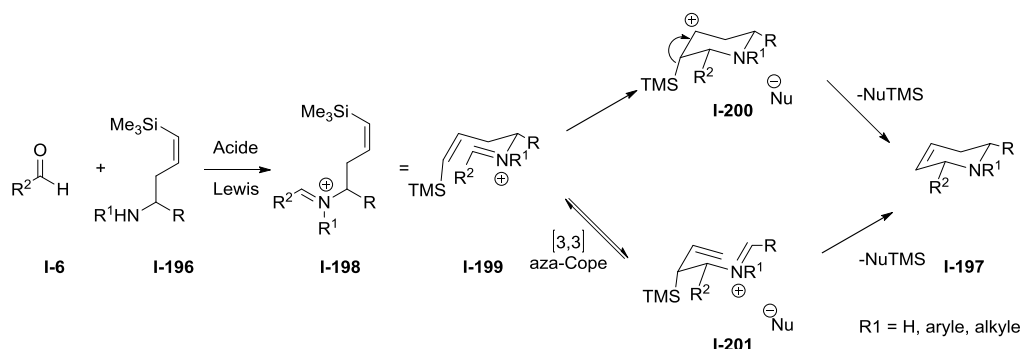


Schéma 81 : Mécanisme de cyclisation d'aza-silyl-Prins

À partir d'homoallylamine silylées **I-196**, Overman a développé des cyclisations d'iminium par une catalyse à base d'acides de Brønsted, donnant accès à des tétrahydropyridines **I-197** (Schéma 82). Le passage par un intermédiaire clé, à savoir la formation d'un iminium **I-198**, a rapidement été mis en

évidence. Cet iminium va se cycliser via l'attaque de la double liaison homoallylique et donner la tétrahydropyridine **I-197** suite au départ du groupement triméthylsilyle.

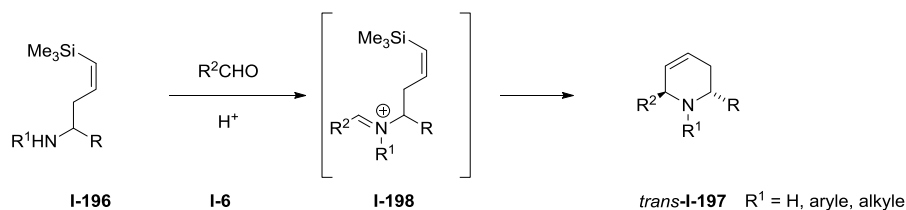


Schéma 82 : Réaction générale de cyclisation de tétrahydropyridine à partir d'iminium silylée

L'avantage de cette réaction est de permettre la formation de tétrahydropyridines **I-197** protégées (groupements carbamate, aryle, alkyle) ou non.

Suite à ces travaux, de nombreuses méthodologies d'aza-silyl-Prins cyclisantes catalysées par des acides de Lewis ont été développées (Schéma 83).⁷³

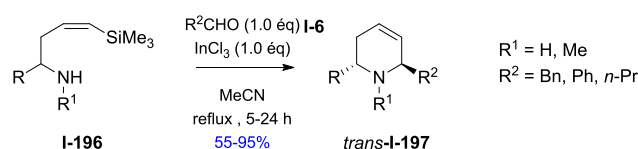


Schéma 83 : Réaction de cyclisation d'aza-silyl-Prins

Cette réaction reste toujours utilisée puisqu'en 2016, Barbero *et al*, ont développé la première synthèse d'azépanes *cis*-**I-203**, à partir d'une amine allyle-silylée **I-202**. Cette dernière en présence de trichlorure d'indium avec divers types d'aldéhydes **I-6**, permet en effet d'obtenir l'azépane *trans*-**I-203** souhaité (Schéma 84).⁷⁴

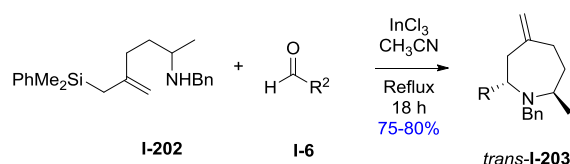


Schéma 84 : Synthèse d'azépane à partir d'une amine allyle-silylée

Le mécanisme proposé pour cette cyclisation d'aza-silyl-Prins implique la formation d'un ion iminium **I-204** de configuration *E* suite à la condensation de **I-202** avec l'aldéhyde **I-6**. L'iminium va ensuite subir une attaque intramoléculaire et permettre la cyclisation de la molécule. Le carbocation **I-205** formé lors de la cyclisation sera stabilisé par le silicium. Enfin, l'élimination du groupement silyle fournit le dérivé azépane *cis*-**I-203** (Schéma 85).

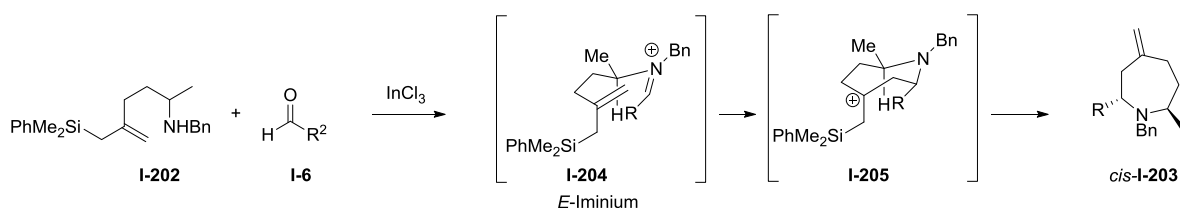


Schéma 85 : Mécanisme de la synthèse d'azépanes à partir d'une amine allyle-silylée

Ce n'est qu'en 2006 que la première étude méthodologique consacrée à la cyclisation d'aza-Prins a été publiée par le groupe de Padrón.⁷⁵ Ce groupe avait déjà développé des méthodologies à partir de sels de Fer III sur la cyclisation de Prins classique. Cette méthodologie a montré des résultats similaires avec l'amine homoallylique tosylée **I-145a**. Cette tosylamine **I-145a** a été testée avec divers aldéhydes **I-6** en présence de sels de fer III en léger excès stœchiométrique (1.5 éq.) et a permis l'accès à des pipéridines **I-204** (avec une diastéréosélectivité *trans* majoritaire) (Schéma 86).

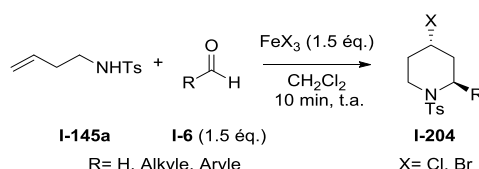


Schéma 86 : Cyclisation d'aza-Prins promue par des sels de fer à partir d'amine homoallylique tosylée

Afin d'expliquer la sélectivité *trans* majoritaire, le groupe de Padrón a émis l'hypothèse que l'iminium intermédiaire (*E*)-**I-205** avec le groupement R¹ en position axial était plus stable que l'iminium (*Z*)-**I-205** (R¹ équatorial), favorisant ainsi une attaque du nucléophile en position équatoriale, donnant accès majoritairement au diastéréoisomère *trans*-**I-204** (Schéma 87).

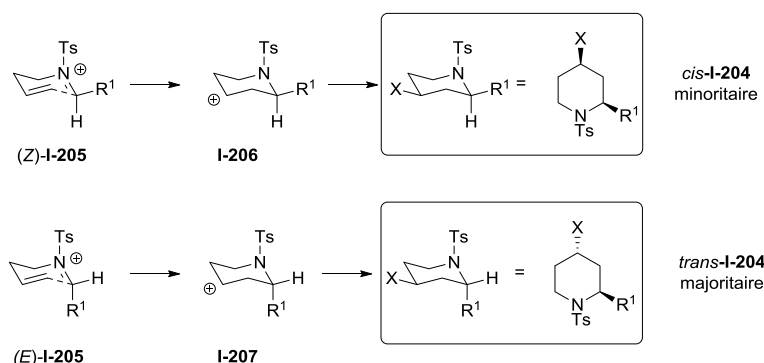


Schéma 87 : Attaque du nucléophile selon la conformation de l'iminium I-205

Cette hypothèse a été confortée par l'observation expérimentale. En effet dans les différentes méthodologies développées par la suite sur la cyclisation d'aza-Prins, à partir d'acides de Lewis ou de Brønsted, les expérimentations ont toujours montré une très forte diastéréosélectivité en faveur du composé *trans*. Il est important de noter que toutes les méthodologies développées par la suite l'ont été à partir d'amines homoallyliques tosylées. Les calculs DFT réalisés par Padrón sur la différence d'énergie des iminiums *Z* et *E* sont en accord avec la diastéréosélectivité *trans* observée expérimentalement. En effet ces calculs montrent que la conformation *E*-iminium conduisant au diastéréoisomère *trans* est plus stable que la conformation *Z*-iminium (Tableau 2).⁷⁵

Entrée	R ¹	<i>E_E</i> -iminium- <i>E_Z</i> -iminium (kcal/mol)	<i>E_{trans}</i> - <i>E_{cis}</i> (kcal/mol)
1	Me	-0,78	-1,25
2	Et	-1,77	-2,12
3	<i>i</i> Pr	-1,25	-0,41
4	<i>sec</i> -Bu	-1,56	-0,74
5	Ph	+0,37	-2,12

Tableau 2 : Différence d'énergie des iminiums intermédiaires et des produits finaux

Parmi les diverses méthodologies développées par la suite, la majorité d'entre elles ont été effectuées à partir d'acides de Lewis, le nucléophile provenant très souvent de l'halogène porté par le métal (Schéma 88 et Tableau 3).

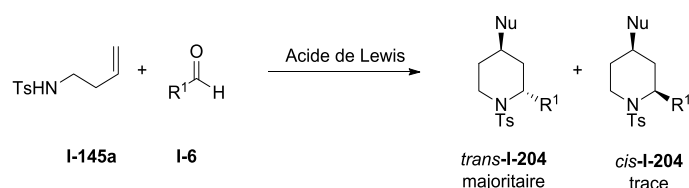


Schéma 88 : Méthodologies de cyclisation d'aza-Prins développées à partir d'acide de Lewis

Entrées	Acide de Lewis (éq.)	Solvant	Temps (h)	Température	Rendements	<i>trans/cis</i>	Nu
1	FeCl ₃ (1.5) ⁷⁵	CH ₂ Cl ₂	0.17	t.a.	45-90	90:10	Cl
2	FeCl ₃ (1.5) ⁷⁶	C ₆ H ₅ CF ₃	0.5	t.a.	60-90	90:10	Cl
3	FeBr ₃ (1.5) ⁷⁵	CH ₂ Cl ₂	0.17	t.a.	80-95	90:10	Br
4	BiCl ₃ (1) ⁷⁷	CH ₂ Cl ₂	0.5	t.a.	80-95	90:10	Cl
5	Gal ₃ /I ₂ (1) ⁷⁸	CH ₂ Cl ₂	6-9	t.a.	80-92	95:5	I
6	TMSI (1) ³⁶	CH ₂ Cl ₂	2	t.a.	80-90	95:5	I
7	BF ₃ ·Et ₂ O (1.2) ⁷⁹	Benzène	10-18	t.a.	80-90	90-10	Ph
8	TMSCl (1) ⁸⁰	-	4.5	t.a.	78	70:30	Cl
9	TMSI (1) ⁸⁰	-	0.5	t.a.	52	73:27	I
10	TMSBr (1) ⁸⁰	-	0.17	t.a.	65-86	78:22	Br
11	BF ₃ ·Et ₂ O (1) ¹⁹	CH ₂ Cl ₂	36	t.a.	23-75	50:50	F
12	BF ₃ ·Et ₂ O (1) ¹⁹	CH ₂ Cl ₂	0.5	MW 100 W	60-83	35:65	F

Tableau 3 : Méthodologies de cyclisation d'aza-Prins développées à partir d'acides de Lewis

Nous pouvons remarquer que ces différentes méthodes présentent une excellente diastéréosélectivité pour le diastéréoisomère *trans* (sauf dans le cas où le nucléophile est un fluor) et qu'elles présentent de très bons rendements. Le groupe de Yadav a été très actif ces dernières années dans le développement de nouvelles méthodologies de la cyclisation d'aza-Prins (entrées 3 à 7, Tableau 3), mais leurs travaux ont été particulièrement intéressants à partir de BF₃·Et₂O. En effet avec cet acide, ils ont montré que le nucléophile pouvait être le solvant utilisé dans la réaction (benzène, anisole) *via* une réaction de Friedel et Crafts (Schéma 89), cependant l'acide de Lewis n'a pas pu être employé dans des proportions catalytiques (1.2 éq.) (BF₃ est très oxophile et donc moins réactif que des acides qualifiés de « mous » selon le concept acide-base de Pearson). Dans les autres méthodologies, le nucléophile est apporté par l'acide de Lewis ce qui justifie l'emploi de quantité stœchiométrique ou en excès de ce dernier.

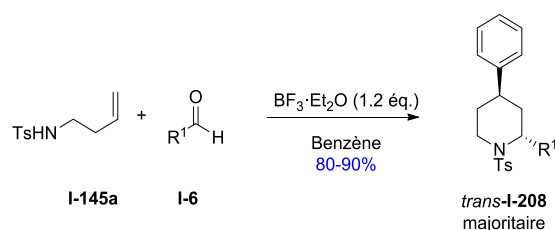


Schéma 89 : Cyclisation d'aza-Prins dans laquelle le solvant joue le rôle de nucléophile

Une méthodologie de la cyclisation d'aza-Prins n'utilisant ni solvant, ni métaux a été développée par Fache *et al*⁸⁰ (Schéma 90) ; de ce fait elle est donc plus écologique et plus économique. Durant cette étude ils ont montré que TMSBr était beaucoup plus réactif que TMSCl, et plus réactif que TMSI.

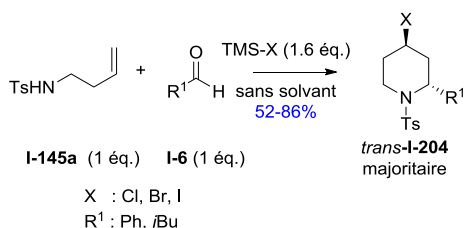


Schéma 90 : Cyclisation d'aza-Prins sans solvant

Parmi ces différentes méthodologies, il est important d'observer qu'une seule permet d'obtenir une pipéridine fluorée **I-194** à partir d'un acide de Lewis.¹⁹ Or les molécules fluorées ont un grand intérêt biologique, on les retrouve dans de nombreuses molécules ayant des propriétés thérapeutiques : anticancéreuses, anti-inflammatoires, antibiotiques, neuroleptiques ou antihypertenseurs.⁸¹ Le fluor permet d'augmenter la lipophilie et la stabilité métabolique de certaines molécules. La présence du fluor permet également de réaliser des marquages de molécules, notamment par imagerie TEP (tomographie par émission de positons) avec l'isotope ¹⁸F. Les auteurs ont remarqué que contrairement aux autres halogènes (Br, Cl, I), le fluor était beaucoup moins réactif. De plus contrairement aux différentes expériences réalisées avec différents nucléophiles, aucune diastéréosélectivité n'est observée.

Afin d'augmenter la réactivité de la cyclisation d'aza-Prins à partir de BF₃·Et₂O, Launay *et al* ont développé une méthodologie basée sur les micro-ondes.¹⁹ Ce travail sur les micro-ondes a permis de diminuer considérablement les temps de réaction (30 min) et d'augmenter les rendements (60-83%). Cependant l'utilisation des micro-ondes n'a que très peu d'impact sur la diastéréosélectivité des produits finaux **I-209**, même si une légère diastéréosélectivité a été observée pour le diastéréoisomère *cis*-**I-209** (Schéma 91).

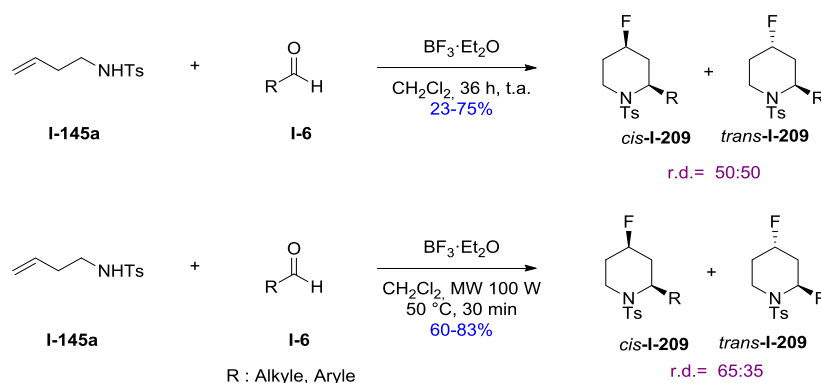


Schéma 91 : Cyclisation d'aza-Prins *via* des micro-ondes

Bien que minoritaires, certaines méthodologies ont été développées à partir d'acides de Brønsted (Schéma 92 et Tableau 4).

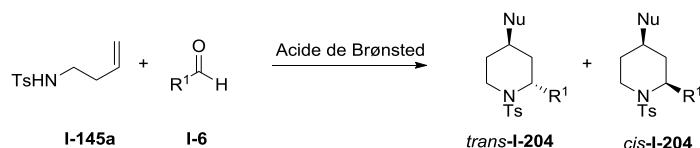


Schéma 92 : Méthodologie de cyclisation d'aza-Prins développée à partir d'acide de Brønsted

Entrées	Acide de Brønsted (éq.)	Solvant	Temps (h)	Température	Rendements (%)	trans/cis	Nu
1	TfOH (1.2) ⁷⁰	CH ₃ CN	0.6-1.5	0 °C	75-85	90:10	NHAc
2	PMA (0.1) ⁸²	CH ₂ Cl ₂	5.5-14	reflux	80-95	95:5	OH
3	HBF ₄ ·Et ₂ O (1.2) ⁸³	CH ₂ Cl ₂	2-4	t.a.	75-90	20:80	F
4	Et ₄ NF·5HF (excès) ⁵⁵	-	1-24	t.a.	20-99	10:90	F

Tableau 4 : Méthodologies de cyclisation d'aza-Prins développées à partir d'acides de Brønsted

Les différents travaux réalisés à partir d'acides de Brønsted ont montré des résultats très différents selon les conditions utilisées. En effet Yadav a développé plusieurs méthodes (entrées 1 à 3), l'une à partir de TfOH dans laquelle la réaction se conclut par une réaction de Ritter suite à l'attaque nucléophile du solvant acétonitrile sur le carbocation formé, et une autre à partir d'acide phosphomolybdique (PMA) dans laquelle le nucléophile est l'ion hydroxyde généré. Cette dernière présente l'avantage d'être réalisée en condition catalytique de PMP (10%). De nouveau, les composés de configuration relative *trans* prédominent.

Cependant, l'usage d'acides de Brønsted fluorés (entrées 3 et 4), mènent au diastéréoisomère *cis*-I-209 de façon excellente, en particulier pour les aldéhydes aromatiques (Schéma 93).

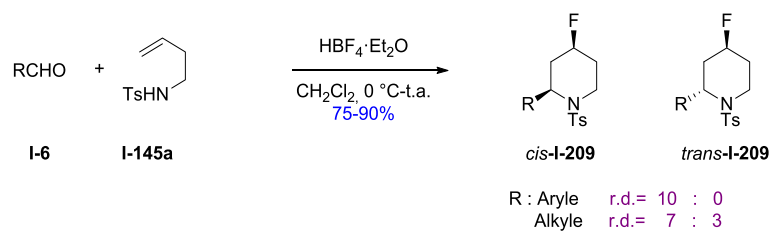


Schéma 93 : Cyclisation d'aza-Prins à partir d'un acide de Brønsted fluoré

Cette sélectivité observée avec le fluor est très intéressante car jusque-là, la diastéréosélectivité de la cyclisation d'aza-Prins à partir d'amine tosylée était principalement orientée vers le diastéréoisomère *trans*. De plus cette méthodologie donne accès à des pipéridines fluorées qui sont très intéressantes pour leurs propriétés biologiques comme décrit précédemment. Cependant ce phénomène d'inversion de diastéréosélectivité en présence des ions fluorures reste pour l'heure inexpliqué.

Des réactions plus particulières de cyclisation d'aza-Prins ont aussi été développées, faisant intervenir des systèmes en cascade, avec des nucléophiles intramoléculaires.

Silva et Quintiliano,⁸⁴ ont développé une cyclisation d'aza-Prins intramoléculaire par catalyse à l'iode. La particularité de cette cyclisation d'aza-Prins réside dans le fait que le carbocation cyclique **I-211** n'est pas attaqué par un nucléophile extérieur mais réagit par une réaction de Friedel et Crafts intramoléculaire, ce qui permet d'utiliser le diiode en quantité catalytique (Schéma 94).

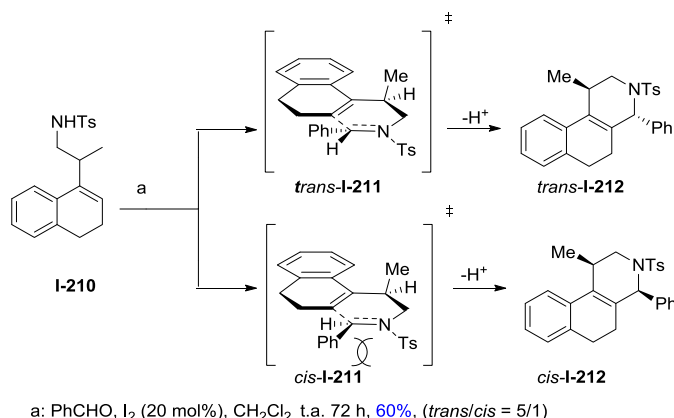


Schéma 94 : Cyclisation d'aza-Prins via une catalyse à l'iode

Hamada et ses collaborateurs ont proposé une nouvelle version intramoléculaire innovante de la cyclisation d'aza-Prins.⁸⁵ Des dérivés de pyrrolidine et de pipéridine **I-214** ont ainsi été obtenus avec de bons rendements, avec une diastéréosélectivité élevée dans des conditions réactionnelles douces et simples (Schéma 95).

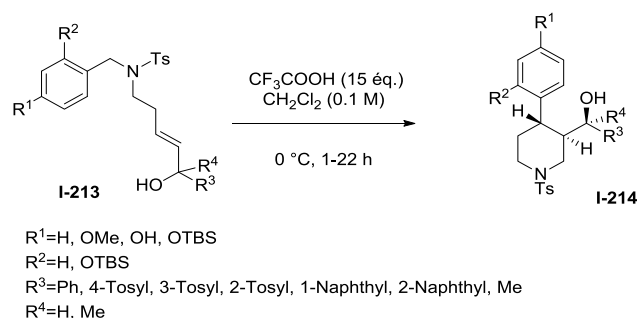


Schéma 95 : Cyclisation d'aza-Prins intramoléculaire

La réaction est due à un réarrangement du squelette de la molécule **I-213a**, promu par un acide de Brønsted, en l'occurrence ici l'acide trifluoroacétique (TFA). La forte diastéréosélectivité est due à la conformation de l'iminium **I-217** créé qui est fixé durant la formation de la liaison carbone-carbone. Le carbocation **I-218** formé est alors piégé par un groupement hydroxy pour former la molécule finale **I-214a** (Schéma 96).

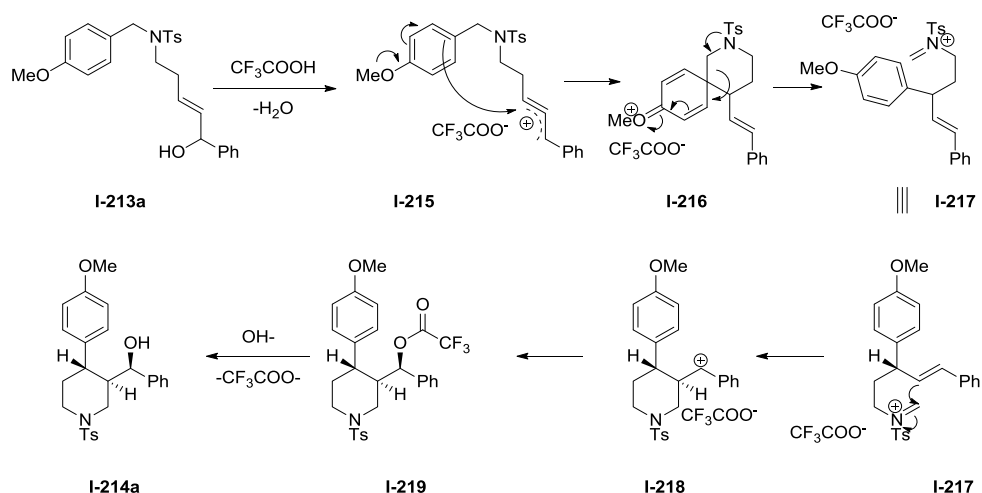


Schéma 96 : Mécanisme du réarrangement du squelette permettant la cyclisation de Prins

Le groupe indien de Saikia a utilisé une cyclisation d'aza-Prins intramoléculaire faisant suite à la formation d'un iminium. Cette réaction en cascade est diastéréosélective et présente d'excellents rendements pour former des indolizidines **I-221** (Schéma 97).⁸⁶

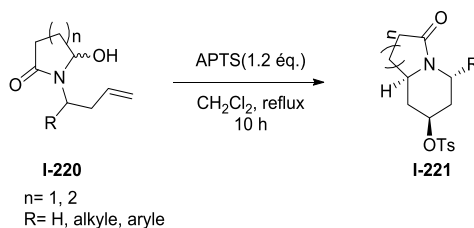


Schéma 97 : Cyclisation d'aza-Prins intramoléculaire

La diastéréosélectivité a été expliquée par la conformation chaise du carbocation intermédiaire. En raison d'une gêne stérique sur cette conformation **I-224**, le groupement R se trouve mieux stabilisé

en position axiale (**I-223**), permettant l'attaque du nucléophile TsO sur le carbocation le plus stable **I-225** qui conduit à la pipéridine 2,4-*trans*-**I-221** (Schéma 98).

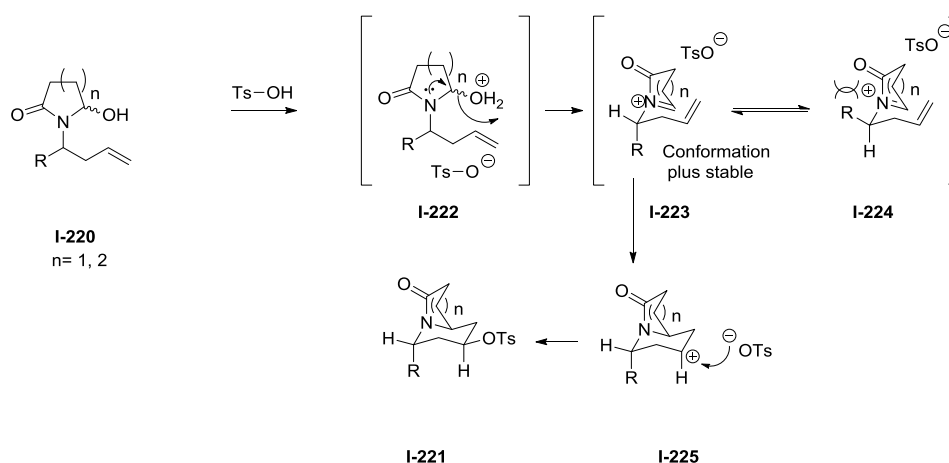


Schéma 98 : Mécanisme de la formation de **I-221** en fonction de la configuration chaise la plus stable

À partir du même substrat de départ, Saikia *et al*⁶⁷ **I-220** ont montré que le carbocation formé pouvait non pas réagir avec un nucléophile mais directement avec le solvant de la réaction, soit par une réaction de Ritter avec l'acétonitrile (ou un autre type d'alkyle ou aryle nitrile), soit par une réaction de Friedel et Crafts avec le benzène comme montré Schéma 99. Cette réaction présente de bons rendements et une excellente diastéréosélectivité.

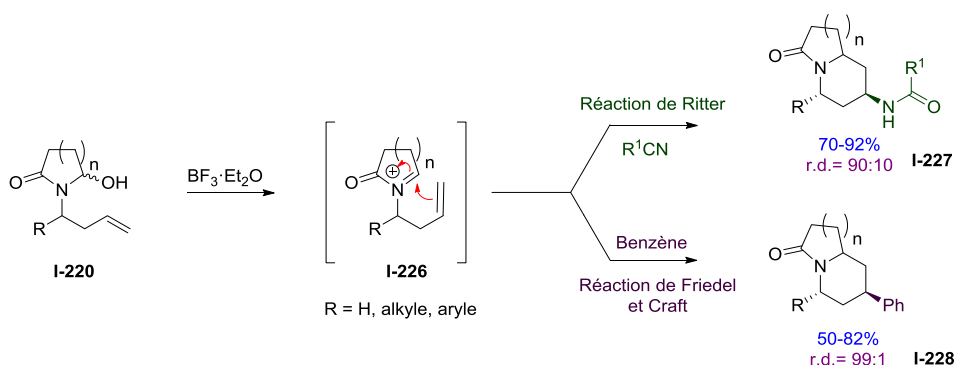


Schéma 99 : Cyclisation d'aza-Prins intramoléculaire en cascade achevée par une réaction de Ritter ou de Friedel et Crafts

Plus récemment, Dobbs⁸⁸ a développé une méthode pour obtenir des dérivés azabicycliques *via* une réaction en cascade d'aza-Prins. Cette réaction en cascade met en jeu dans un premier temps la formation d'un acyliminium intramoléculaire **I-233** (voir mécanisme Schéma 100) à partir de l'amine homoallylique **I-231** en présence d'acide de Lewis ce qui donne accès à un premier cycle. Dans un second temps, cet acyliminium **I-233** va se cycliser par une réaction d'aza-Prins pour former une pipéridine **I-235** ou une tétrahydropyridine **I-236** selon la nature de l'homoallyle. Cette réaction en cascade permet d'obtenir en une réaction « one-pot » des structures possédant des noyaux indolizidine et quinolizidine avec une excellente diastéréosélectivité.

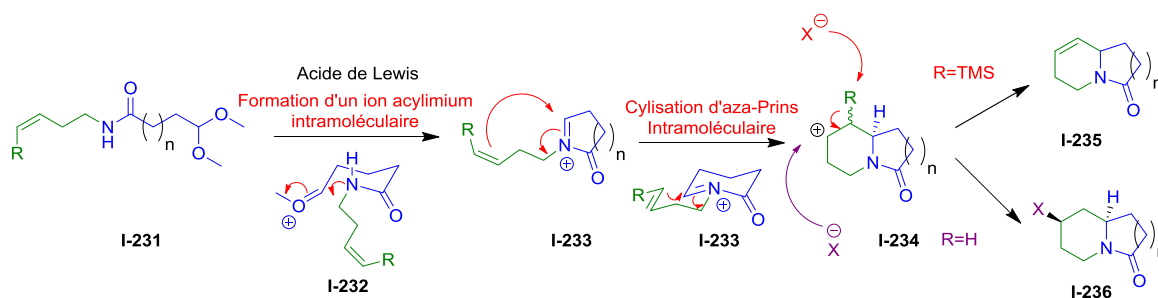


Schéma 100 : Formation de composés azabicycliques *via* une réaction en cascade d'aza-Prins proposée par Dobbs

Le groupe de Yadav⁵³ a lui développé plusieurs types de cyclisations d'aza-Prins intramoléculaires. La première est une cyclisation tandem d'aza-Prins/Friedel-Crafts. Avec cette méthodologie, des structures d'octahydrobenzo-isoquinolines **I-238** ont été obtenues avec une diastéréosélectivité excellente dictée par la nature de l'amine homoallylique (*Z*)-**I-237** ou (*E*)-**I-237** (Schéma 101).

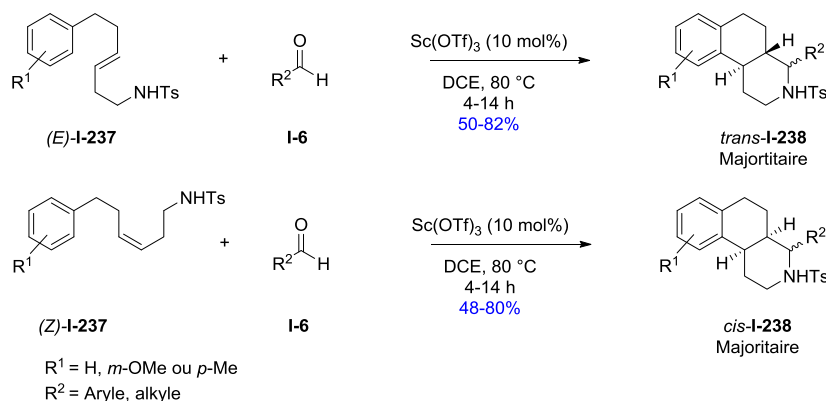


Schéma 101 : Réaction intramoléculaire de la cyclisation d'aza-Prins/Friedel-Crafts

Nous pouvons remarquer que par cette réaction, l'acide de Lewis peut être utilisé en quantité catalytique, car il n'a pas de rôle en tant que nucléophile extérieur pour l'attaque d'un carbocation formé. Le mécanisme de cette réaction est le même que décrit précédemment avec la réaction de bicyclisation de thia-Prins intramoléculaire (voir Schéma 60).

Ce groupe a aussi développé une bicyclisation d'aza-Prins intramoléculaire. Cette synthèse permet d'obtenir des dérivés aza-bicycliques **I-240** de manière diastéréosélective en fonction de la diamine homoallylique tosylée utilisée. Comme lors de l'étude précédente, l'oléfine (*E*)-**I-239** conduit au dérivé bicyclique 3,4-*trans*-**I-240** et l'oléfine (*Z*)-**I-237** au dérivé bicyclique 3,4-*cis*-**I-240**. Dans cette réaction le nucléophile est directement branché sur l'oléfine de départ **I-239**, ce qui permet la formation du deuxième cycle, mais aussi l'utilisation catalytique d'acide de Brønsted. Cette étude a fait l'objet de deux méthodologies, l'une avec des époxydes en présence de APTS⁸⁹, et une seconde avec des aldéhydes **I-6** en présence de Sc(OTf)₃ (Schéma 102).⁹⁰

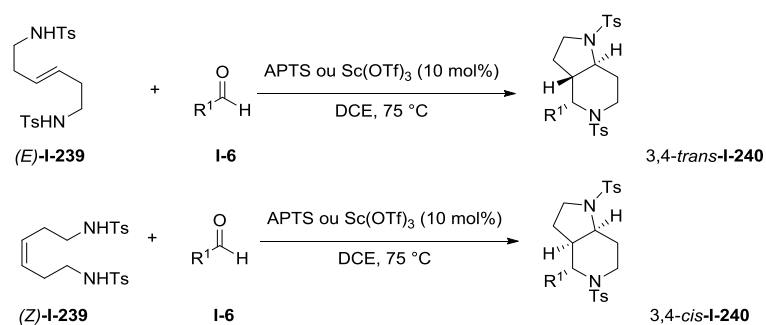


Schéma 102 : Bicyclisation d'aza-Prins promue par APTS ou Sc(OTf)₃

En 2010, Dobbs a montré par une étude le rôle important joué par la substitution sur l'alcène de l'amine homoallylique tosylée, dans une cyclisation d'aza-Prins promue par du trichlorure d'indium avec divers types d'aldéhydes.⁶⁸

En effet, selon le type de substitution et le choix de l'aldéhyde, la cyclisation d'aza-Prins avec la tosylamine homoallylique substituée et l'aldéhyde conduit à des pipéridines, des tétrahydropyridines ou bien à des pyrrolidines.

Dans le cas d'une mono-substitution de l'alcène **I-241** en position terminale de configuration *Z* ou *E*, une cyclisation 6-endo^{et} ou 5-exo a permis d'obtenir des pipéridines **I-242** ou des pyrrolidines **I-243** (Schéma 103), les ratios obtenus pour **I-242** et **I-243** diffèrent selon le groupement R porté par l'aldéhyde.

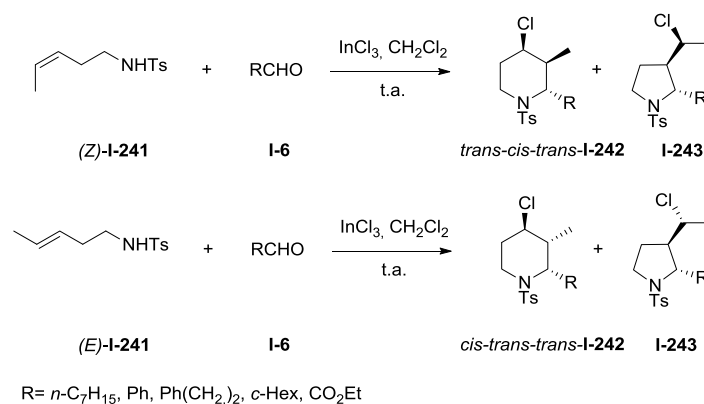


Schéma 103 : Cyclisation d'aza-Prins à partir d'une aminosécatène mono-substituée sur l'alcène terminal

La formation de la pyrrolidine **I-243** peut s'expliquer par la contrainte 1-3 diaxiale lors de la formation de l'iminium conduisant à l'intermédiaire cationique **I-245** (Schéma 104).

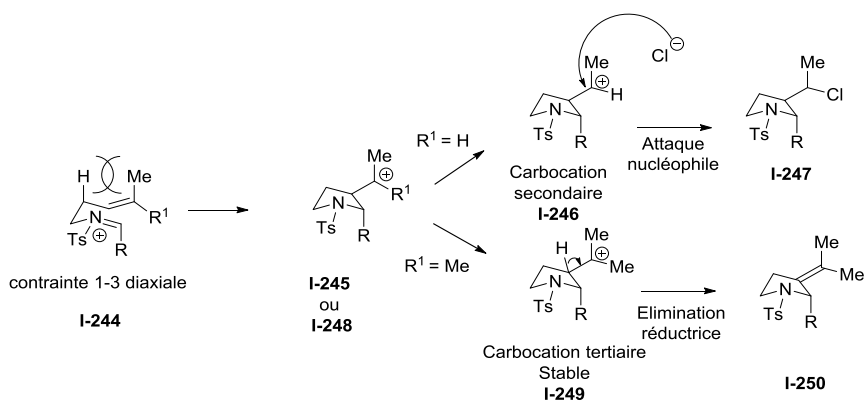


Schéma 104 : Formation de pyrrolidine résultante de la contrainte 1-3 diaxiale

Lorsque l'alcène est disubstitué I-251, la cyclisation de Prins conduit sélectivement à des pyrrolidines I-250 et I-252, alors que la substitution interne de l'alcène I-253 conduit à des tétrahydropyridines I-254 et I-255 (Schéma 105).

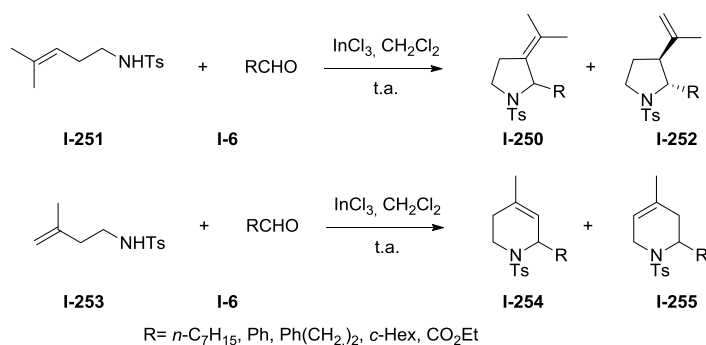


Schéma 105 : Cyclisation d'aza-Prins à partir d'amine homoallylique substituée sur l'alcène

Dobbs⁶⁸ a expliqué la formation des pyrrolidines et des tétrahydropyridines par le passage d'un intermédiaire cationique tertiaire I-249 et I-256 le plus stable, ce dernier conduisant aux produits d'élimination décrits ci-dessous (Schéma 106).

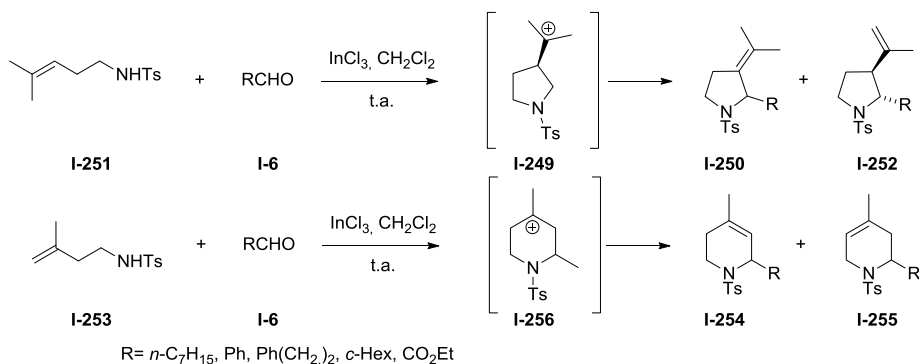


Schéma 106 : Passage par l'iminium intermédiaire le plus stable suivi d'une élimination

Dans cette même étude, Dobbs a également montré qu'en partant d'amines homoallyliques substituées par d'autres groupements que le tosyle (nBu , Bn , Cbz), la cyclisation de Prins n'a donné

aucun produit de cyclisation d'aza-Prins, quel que soit l'acide de Lewis utilisé. Cette absence de réaction peut être due à la faible électrophilie de l'iminium intermédiaire avec ce type de groupements protecteurs.

La cyclisation d'aza-Prins peut aussi s'effectuer à partir d'amines homopropargyliques **I-257**. En effet Padrón *et al*^{75a,c} ont montré que leur méthodologie d'aza-Prins à partir de sels de fer était compatible avec des amines homopropargyliques **I-257** et donnait accès aux tétrahydropyridines **I-258** (Schéma 107).

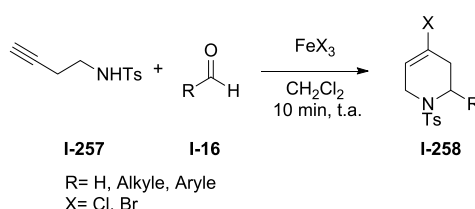


Schéma 107 : Cyclisation d'aza-Prins promue par des sels de fer à partir d'amine homopropargylique

Une autre méthodologie de la cyclisation d'aza-Prins à partir d'amine homopropargylique **I-259** a été proposée.⁹¹ Cette méthodologie fait intervenir une catalyse à l'or et permet elle aussi l'accès à des tétrahydropyridines **I-260** qui sont généralement converties en pipéridinones **I-261** en présence d'acide (Schéma 108).

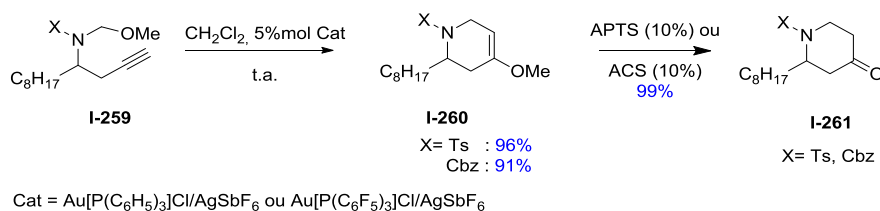


Schéma 108 : Cyclisation d'aza-Prins catalysée à l'or à partir d'amine homopropargylique

Le mécanisme de cette réaction est expliqué Schéma 109.

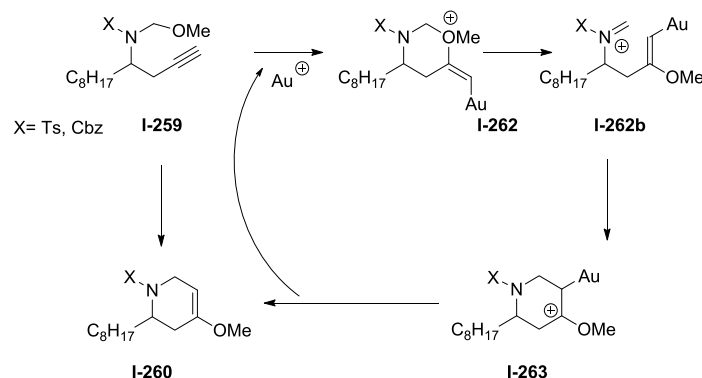


Schéma 109 : Mécanisme de la cyclisation d'aza-Prins catalysée à l'or à partir d'amine homopropargylique

Cette méthodologie apporte une nouveauté : c'est la première qui fait intervenir une amine protégée par un carbamate dans une cyclisation d'aza-Prins.

Le seul exemple de cyclisation d'aza-Prins à partir d'allène a été rapporté par le groupe de Ma.⁹² Ils ont pour cela utilisé des sels de fer en quantité catalytique combinés avec des quantités stœchiométriques de TMSCl sur des tosylamines alléniques **I-264**. Quand l'allène n'est pas substitué, ils obtiennent des tétrahydropyridines **I-267**; quand l'allène est substitué par un groupement phényle, ils observent la formation de dihydropyrrole **I-269** (Schéma 110).

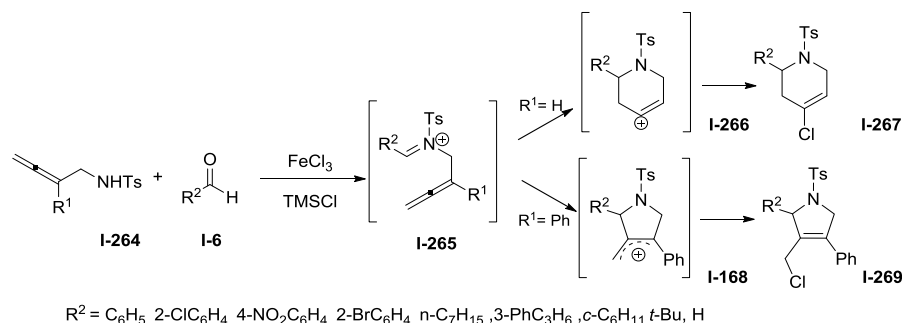


Schéma 110 : Cyclisation d'aza-Prins à partir de tosylamines alléniques

Une méthodologie développée par Fache *et al*⁸⁰ à partir de sulfonamides allyliques **I-270** a permis d'obtenir les sultames **I-271** et **I-272**. Les sultames sont des molécules à fort intérêt biologique qui n'avaient encore jamais été synthétisées par une cyclisation d'aza-Prins. Les sultames sont des structures que l'on retrouve dans certains anticonvulsivants,⁹³ dans des anticancéreux et antiviraux,⁹⁴ ainsi que dans des composés anti-Alzheimer.⁹⁵ Cette méthodologie a présenté de bons rendements et une excellente diastéréosélectivité en faveur du composé *cis* (8 :2). Ces conditions peuvent également être appliquées à des aldéhydes **I-6** ou des cétones **I-76** (Schéma 111).

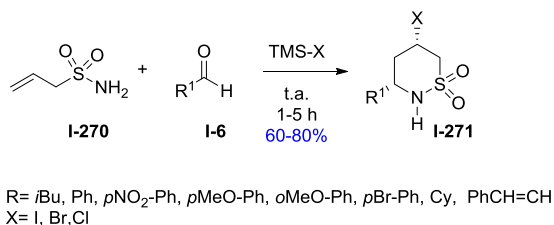


Schéma 111 : Synthèse de sultames par une cyclisation d'aza-Prins à partir d'aldéhyde

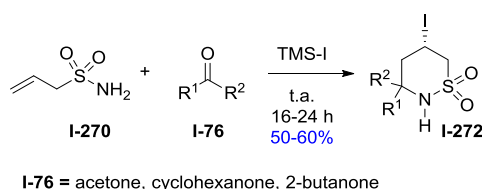


Schéma 112 : Synthèse de sultames par une cyclisation d'aza-Prins à partir de cétone

L'intérêt pour la cyclisation d'aza-Prins n'a cessé de s'accroître au cours des dix dernières années. En effet comme nous l'avons montré, de nombreuses méthodologies à partir de différents acides (Lewis /Brønsted), d'oléfines substituées ou non et de cyclisation intramoléculaire ont été étudiées. Cependant la très grande majorité de ces méthodologies a été développée à partir d'amine homoallylique tosylée ; nous avons recensé une seule méthodologie avec des amines propargyliques protégées par un carbamate⁹¹ (Cbz). Le principal inconvénient du groupement tosylé est qu'il est difficilement clivable, et qu'il nécessite donc l'utilisation d'un réducteur très puissant, souvent le

naphtalène-sodium. Jusqu'à présent, peu d'effort ont été réalisés pour développer des méthodologies à partir d'autres groupements protecteurs, voire de l'amine homoallylique libre.

Les seules substitutions de groupement tosylo ont été réalisées par le groupement nosyle, qui peut être effectivement plus facilement clivable que le groupement tosylo (K_2CO_3/CH_3CN , DMSO/PhSH, 50 °C, 24 h).

Ainsi le groupe de Padrón^{75d} a transposé sa méthodologie de cyclisation d'aza-Prins promue par mélange d'acides de Lewis ($Fe^{III}/TMSX$) à partir d'amines homoallyliques tosylées **I-145a** à des amines homoallyliques nosylées **I-145g** (Schéma 113) avec de bon rendement et une diastéréosélectivité pour le composé *trans*-**I-273**.

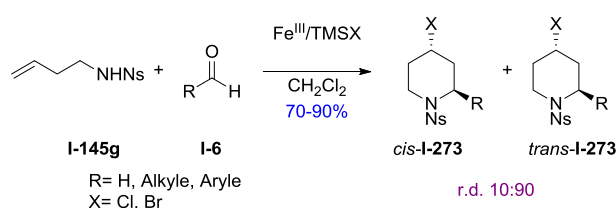


Schéma 113 : Cyclisation d'aza-Prins promue par des sels de fer à partir d'amine homopropargylique nosylée

La méthodologie de Fache *et al*⁸⁰ n'utilisant ni solvant, ni métaux (Schéma 114) a aussi pu être appliquée à partir d'amines homoallyliques nosylées **I-145g**.

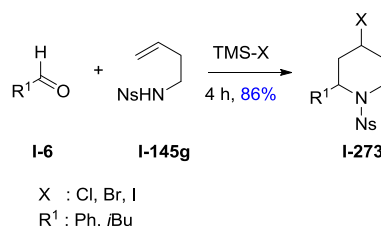


Schéma 114 : Cyclisation d'aza-Prins sans solvant à partir d'amine homopropargylique nosylée

On trouve enfin de rares exemples de cyclisation d'aza-Prins à partir d'amine homoallylique libre. En 1998, Frank et Aubé ont été les premiers à effectuer une cyclisation d'aza-Prins en utilisant le tétrachlorure de titane (Schéma 115),⁹⁶ dans leur synthèse d'un noyau tricyclique **I-275**, précurseur des martinellines. Ils ont pour cela fait réagir une amine homoallylique libre **I-145b** avec un aldéhyde **I-6u** pendant une heure à 90 °C pour obtenir l'imine **I-274** correspondante. Cette imine **I-274** mise en solution dans du CH_2Cl_2 en présence de tétrachlorure de titane et du tétra-isopropyle de titane pendant 24 heures permet d'accéder au précurseur **I-275** par une cyclisation intramoléculaire d'aza-Prins.

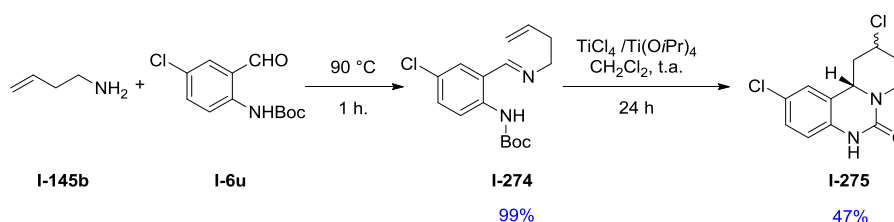


Schéma 115 : Synthèse d'un précurseur de martinelline *via* une cyclisation d'aza-Prins

Le mécanisme de cette cyclisation est décrit Schéma 116. La réaction commence par l'activation du carbonyle présent sur le groupement carbamate en présence du tétrachlorure de titane (I-274'). Cette activation permet la formation de l'iminium I-276 qui est attaqué par la double liaison homoallylique afin d'obtenir le carbocation I-277, qui est ensuite attaqué par un ion chlorure présent dans le milieu réactionnel pour fournir la martinelline I-275.

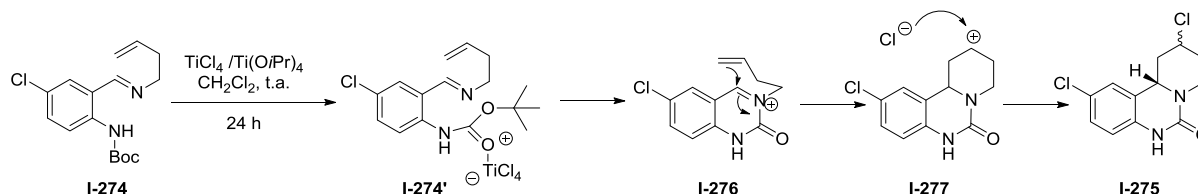


Schéma 116 : Cyclisation d'aza-Prins à partir d'amine homoallylique décrite par Aubé

Kravasin *et al*⁹⁷ ont obtenu l'imine I-279 en conjuguant l'amine libre I-278 et l'aldéhyde I-6. Cette imine I-279 est activée en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ sous micro-ondes et permet, par attaque de la double liaison, la formation du carbocation cyclique correspondant I-281. La molécule va alors subir une élimination réductive, pour donner le dérivé bicyclique I-282 souhaité (Schéma 117).

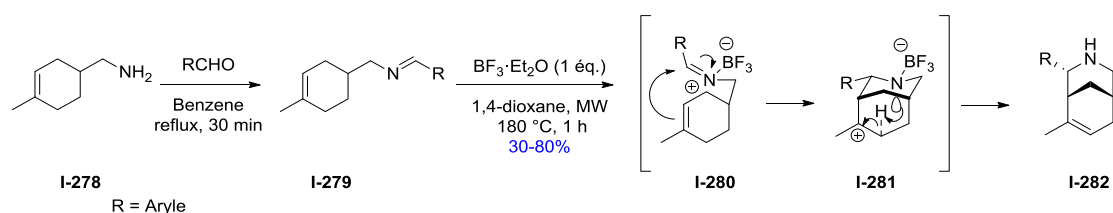


Schéma 117 : Synthèse d'un dérivé bicyclique via une cyclisation d'aza-Prins assistée par micro-ondes

Dans le but de synthétiser des indolizidines I-285, le groupe de Waters a utilisé et développé une cyclisation d'aza-Prins en partant de pyrrolidines homolallylées I-283, en les faisant réagir avec l'acide glyoxylique I-6v, le glyoxylate d'éthyle I-6w, le glyoxal I-6x ou le formaldéhyde I-6a.⁹⁸ Il faut noter que cette réaction n'est possible que lorsqu'on utilise des aldéhydes très réactifs, tels que ceux ayant déjà été utilisés dans de nombreuses cyclisations d'aza-Prins (Schéma 118).

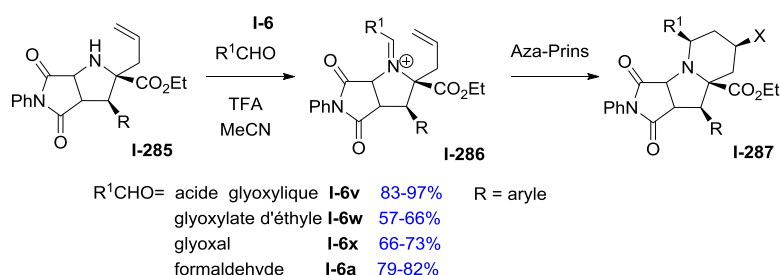


Schéma 118 : Synthèse d'indolizidines via une cyclisation d'aza-Prins

Enfin en 2014, une synthèse rapide de l'anabasine I-289 par une cyclisation d'aza-Prins a été décrite. Cette cyclisation réalisée à partir d'une amine homoallylique libre I-145b et du nicotinaldéhyde I-6y en présence d'un excès de $\text{In}(\text{OTf})_3$ dans le CH_2Cl_2 à 80 °C, permet d'obtenir la dihydropyridine I-288 dont l'hydrogénation donne accès au mélange racémique de l'anabasine I-289 souhaitée (Schéma 119).⁹⁹

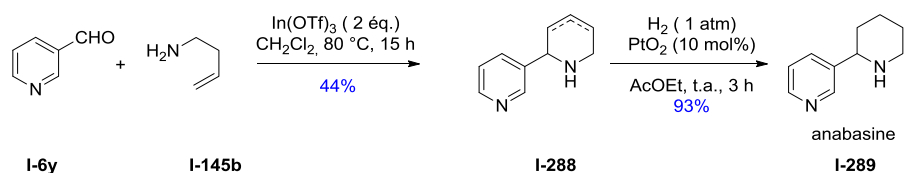


Schéma 119 : Synthèse de l'anabasine *via* une cyclisation d'aza-Prins

Ces différentes méthodes présentent néanmoins un inconvénient majeur: en effet la grande majorité d'entre elles mettent en jeu des amines tosylées. Ce groupement tosylé est très difficile à déprotéger et nécessite des conditions drastiques (Na, naphthalène) qui ne sont pas souvent compatibles avec les groupements présents sur les molécules d'intérêt biologique. Il est donc nécessaire de développer une méthode réalisable avec un plus grand nombre d'amines homoallyliques et tous types d'aldéhydes.

II. Développement d'une nouvelle méthodologie d'aza-Prins

Les pipéridines et leurs dérivés sont des fragments que l'on retrouve dans la structure de nombreuses molécules naturelles et synthétiques bioactives. En effet ces motifs pipéridines sont retrouvées dans des substances neurotoxiques (la (*S*)-Conine **I-1** qui est un poison neurotoxique,¹⁰⁰ ou l'Histrionicotoxine **I-2** qui est une toxine présente dans la peau de certaines grenouilles), dans des substances antibactériennes (telle que la Dienomycine C **I-3**), ou encore dans des molécules ayant une activité sur le système nerveux central (CGP49823-a, un antagoniste NK1 **II-1**) (Figure 3).

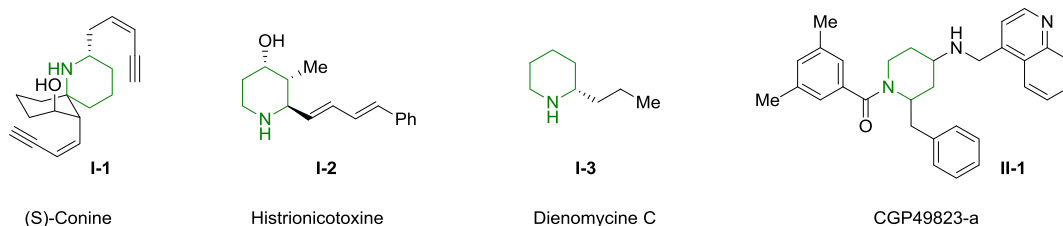


Figure 3 : Exemple de molécules bioactives possédant un noyau pipéridine

Vu l'intérêt pour ce building block en synthèse et en chimie médicinale, le laboratoire a décidé de développer une méthodologie de la cyclisation d'aza-Prins compatible avec différents groupements protecteurs et d'étudier les effets de ces groupements sur la diastéréosélectivité.

2.1. Réaction modèle à partir d'une d'amine homoallyle alkylée

Dans le but de développer un programme en chimie médicinale, nous avons choisi de travailler avec le pool chiral, notamment les acides aminés. Nous avons pour cela décidé de synthétiser une homoallyle amine dérivée de la (*S*)-phénylalanine **I-145h**. Notre choix s'est porté sur cet acide aminé (*S*)-**II-2b**, car nous pensions que la présence d'un centre asymétrique et de la contrainte stérique apportée par le groupement phényle pourraient permettre d'obtenir la formation d'un diastéréoisomère préférentiel et donc d'avoir un stéréo-contrôle sur la cyclisation d'aza-Prins.

2.1.1. Optimisation de la synthèse d'amines homoallylées dérivées d'acides aminés

Il existe plusieurs méthodes permettant l'obtention d'acides aminés homoallylés (comme la phénylalanine homoallylée **I-145h**). En général l'homoallylation d'amine est réalisée à partir d'une substitution nucléophile entre l'amine et une chaîne homoallylique substituée par un nucléofuge **II-3**. Généralement les nucléofuges utilisés sont des halogènes (X = Br **II-3a**, Cl **II-3b**) ou des tosylates **II-3c**.

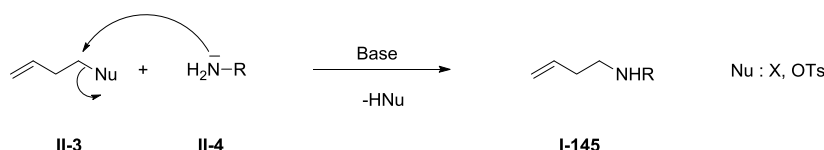


Schéma 120 : S_N2 permettant l'obtention d'amine homoallylique

Cette substitution nucléophile est très efficace, cependant elle doit être contrôlée car elle peut conduire rapidement au produit di-homoallylé.

Une autre méthode moins utilisée est une réaction classique de Mitsunobu. La réaction de Mitsunobu permet la substitution d'un groupement hydroxyle par un nucléophile. La réaction de Mitsunobu peut aussi être effectuée sur des amines qui sont suffisamment acides pour libérer un proton (Schéma 121).

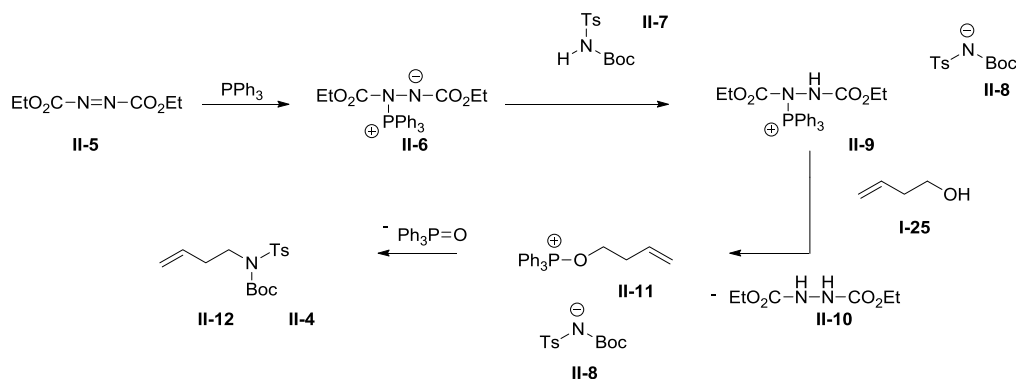


Schéma 121 : Mécanisme de la réaction de Mitsunobu

Lors de la première étape, la triphénylphosphine réagit avec le DEAD **II-5** (azodicarboxylate de diéthyle) pour former un adduit zwitterionique, communément appelé la « bétaine de Mitsunobu » **II-6**, qui est protoné en présence d'un carbamate N-sulfonylé avec un proton acide pour former un sel de phosphonium **II-9**. Le groupement phosphore est ensuite transféré à l'alcool pour former un sel d'oxyphosphonium **II-11** et l'hydrazine **II-10**. Enfin l'amine déprotonnée **II-8** réagit avec le sel d'oxyphosphonium **II-11** et par une substitution nucléophile conduit au produit désiré **II-12**.

Une autre voie d'accès à des amines homoallylées fonctionnalisées, est de substituer l'amine homoallyle **I-145** par divers groupements. Deux méthodes particulièrement efficaces sont couramment utilisées, à savoir une amination réductrice entre un aldéhyde **I-6** et l'amine homoallylée **I-145b** (Schéma 122) ou bien une substitution nucléophile sur l'amine homoallylée **I-145** (Schéma 123).

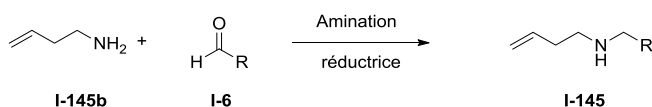


Schéma 122 : Amination réductrice entre un aldéhyde et l'amine homoallylée

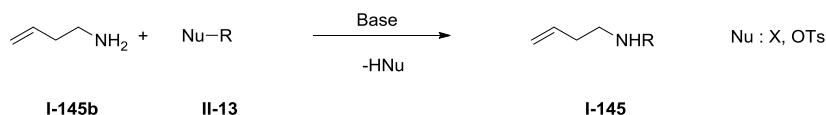


Schéma 123 : Substitution nucléophile sur l'amine homoallylée

Bien que ces deux méthodes soient efficaces, elles ne sont pas transposables aux dérivés d'acides aminés que nous souhaitons préparer.

2.1.1.1. Homoallylation d'acides aminés à partir du 4-bromo-1-butène

La méthode la plus utilisée pour l'homoallylation des amines est l'addition du 4-bromo-1-butène **II-3a** sur l'amine en présence d'une base. Nous avons essayé ces conditions de réaction sur la (*S*)-phénylalanine (**S-II-2b**) en présence du 4-bromo-1-butène **II-3a** avec différentes bases (Schéma 124).

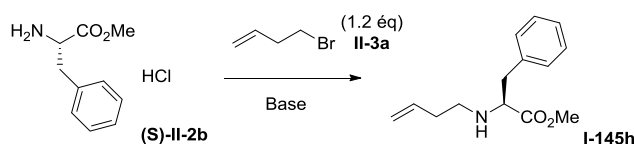


Schéma 124 : Homoallylation de la phénylamine par le 4-bromo-1-butène en présence de différentes bases

Nous avons donc testé diverses conditions d'homoallylation à partir du 4-bromo-1-butène **II-3a** par l'utilisation de différentes bases (K_2CO_3 ,^{101,102,103} $LiOH.H_2O$,¹⁰⁴ Et_3N ,¹⁰⁵ CaO ,¹⁰⁶ Na_2CO_3 ¹⁰⁷) en variant les températures. Les résultats sont reportés dans le Tableau 5. Au cours de ce travail, suivant les conditions réactionnelles, nous avons travaillé avec la (*S*)-phénylalanine protégée par l'ester méthylique (**S-II-2b**) sous sa forme chlorhydrate mais aussi non chlorhydrate après lavage par une solution aqueuse basique puis extraction de l'amine libre avec de l'acétate d'éthyle.

Entrées	Base(<i>S</i>) (éq.)	Solvant	T (°C)	Durée (h)	Rendement (%)
1	K_2CO_3 (2.2)	CH_3CN	Reflux	20 h	trace
2	Et_3N (2.2)	CH_3CN	t.a	48 h	-
3	CaO (2.2)	DMF	t.a	48 h	15
4	$LiOH.H_2O$ (2.2)	DMF	t.a	24 h	20
5	NaH (2.2)	DMF	t.a	48 h	30
6	K_2CO_3 (2.2) + NaI (0.5)	DMF	t.a	48 h	30
7	$Na_2CO_3.10 H_2O$ (2.2) + NaI (0.5)	DMF	t.a	48 h	50
8	$Na_2CO_3.10 H_2O$ (2.2) + NaI (0.5)	DMF	80	48 h	90
9	$Na_2CO_3.10 H_2O$ (2.2) + NaI (0.5)	DMF	80	24 h	89

Tableau 5 : Screening de différentes bases lors de l'homoallylation de la phénylalanine par le 4-bromo-1-butène

Différents solvants ont été testés. Il semble, malgré un faible rendement avant optimisation, que le meilleur d'entre eux est le DMF (entrées 1 à 3). De plus, à température ambiante dans le DMF, l'utilisation de différentes bases a permis l'obtention de la phénylalanine homoallylée **I-145h** ; cependant de mauvais rendements ont été obtenus (15-50% ; cf. entrées 3 à 7), les meilleurs étant obtenus avec l'emploi de ($Na_2CO_3.10 H_2O$) et d'iodure de sodium (NaI) (entrée 7). La température a été augmentée à 80 °C, et nous obtenons alors de très bons rendements (90%, entrée 8). À cette température, le temps de réaction est réduit à 24 h sans incidence sur les rendements (89% entrée 9) (Schéma 125).

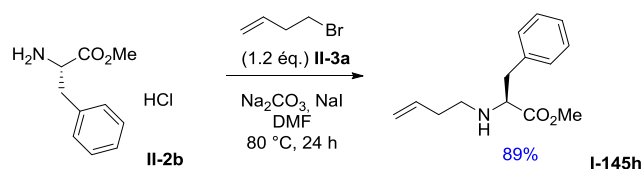


Schéma 125 : Synthèse de l'homoallyle phénylalanine à partir du 4-bromo-1-butène

Cependant ces conditions présentent un inconvénient majeur. En effet en augmentant la température nous avons observé une racémisation du centre asymétrique de la (*S*)-phénylalanine (*S*)-II-2b. À température ambiante dans les mêmes conditions, le pouvoir rotatoire de la (*S*)-phénylalanine homoallylée I-145h après purification sur colonne chromatographique sur gel de silice correspond à celui retrouvé dans la littérature $[\alpha]_D = +20.0$ ($c = 1$, CHCl_3).¹⁰⁸ En revanche, à 80 °C le pouvoir rotatoire est différent, la valeur expérimentale est égale à $[\alpha]_D = +16.2$ ($c = 1$, CHCl_3). Cette racémisation partielle a été confirmée en mesurant l'excès énantiomérique par HPLC chirale (utilisation d'une colonne Chiralpack IA) en comparant le produit obtenu à son racémique.

Cette substitution nucléophile par le 4-bromo-1-butène II-3a n'est donc pas la méthode la plus appropriée pour la synthèse d'acides aminés homoallyliques chiraux, néanmoins elle a pu permettre la synthèse d'autres amines homoallyliques qui nous serviront par la suite de nos travaux.

La synthèse de l'homoallyle glycine I-145c a été réalisée par une étape de substitution nucléophile en modifiant légèrement les conditions opératoires utilisées pour la synthèse du même produit par le groupe de Dikshit,¹⁰⁹ avec un bon rendement (90%) (Schéma 126).

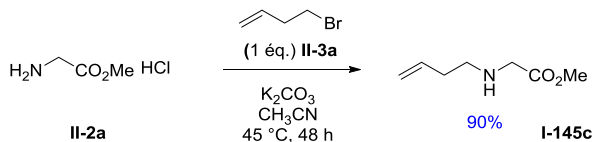


Schéma 126 : Synthèse de la glycine homoallylée

La benzylamine homoallylique I-145d a été obtenue par une substitution nucléophile avec d'excellents rendements en reprenant les conditions opératoires utilisées par le groupe de Cossy (Schéma 127).¹¹⁰

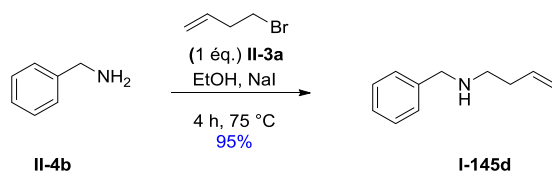


Schéma 127 : Synthèse de la benzylamine homoallylique

Ces conditions ont aussi été utilisées pour la synthèse de la *para*-méthoxyphénylamine homoallylique non substituée I-145f et bi-substituée I-145l sur l'oléfine terminale avec d'excellents rendements (90% et 86%) (Schéma 128)

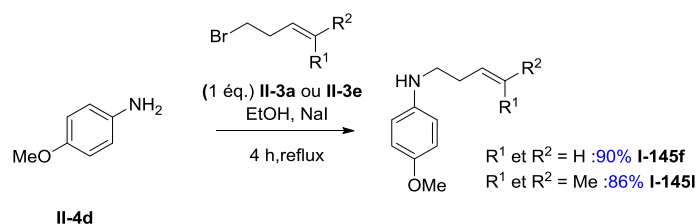


Schéma 128 : Synthèse de I-145f et I-145l

Enfin les (*R*) et (*S*)- α -méthylbenzylamine homoallylique (*R*)-I-145n et (*S*)-I-145n ont été synthétisées avec de bons rendements par la substitution nucléophile de II-3a (Schéma 129).

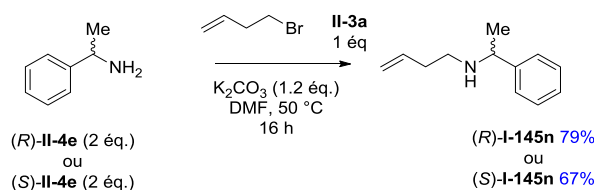


Schéma 129 : Synthèse de (*R*)-I-145n et (*S*)-I-145n

2.1.1.2. Homoallylation d'acides aminés à partir d'une réaction de Mitsunobu

Nous avons également tenté d'introduire le groupe homoallyle sur la (*S*)-phénylalanine à partir de la réaction de Mitsunobu. La (*S*)-phénylalanine (*S*)-II-2b (1.0 équivalent) a été placée sous argon, dans le dichlorométhane, en présence de 3-butèn-1-ol I-25 (1.3 équivalents), de DEAD (1.3 équivalents) II-5 et de PPh₃ (1.3 équivalents) pendant 5 jours à température ambiante. Après traitement de la réaction aucune substitution nucléophile n'a été observée et seuls les produits de départ ont été retrouvés (Schéma 130).

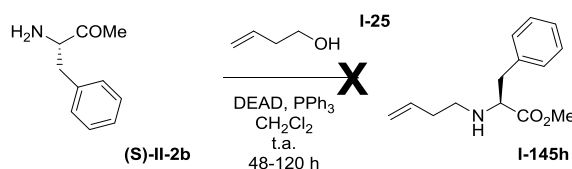


Schéma 130 : Essai d'une réaction de Mitsunobu entre la phénylalanine et le 3-butèn-1-ol

2.1.1.3. Homoallylation d'acides aminés à partir d'un tosylate

Nous avons ensuite expérimenté la réactivité du but-3-en-1-yl 4-méthylbenzènesulfonate II-3c en comparaison à celle du 4-bromo-1-butène II-3a, sachant qu'un tosylate est un meilleur groupe partant que le brome.

La préparation du but-3-en-1-yl 4-méthylbenzènesulfonate II-3c est réalisée à partir du 3-butèn-1-ol I-25 et du chlorure de tosylo II-14 en présence de DMAP et de triéthylamine avec un rendement de 82% (Schéma 131).



Schéma 131 : Préparation du but-3-en-1-yl 4-méthylbenzènesulfonate

Le but-3-en-1-yl 4-méthylbenzènesulfonate **II-3c** a ensuite été additionné au chlorhydrate d'ester méthylique de la phénylalanine (*S*)-**II-2b** en présence de DIPEA avec différents solvants à température ambiante (Schéma 132).

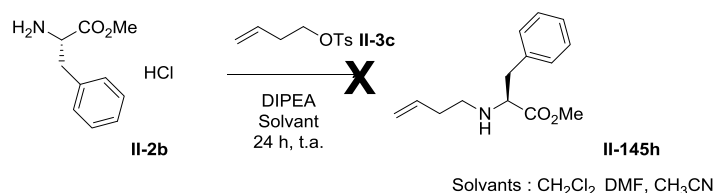


Schéma 132 : Essai d'homoallylation de la phénylalanine à température ambiante à partir d'un tosylate

Les résultats obtenus montrent que le but-3-en-1-yl 4-méthylbenzènesulfonate **II-3c** ne présente pas une meilleure réactivité que le 4-bromo-1-butène **II-3a** à température ambiante sur des acides aminés. Néanmoins cette méthode a pu être utilisée pour la synthèse de la (*E*)-4-méthoxy-N-(pent-3-èn-1-yl)aniline **I-145m** obtenues par la substitution nucléophile de la *para*-anisidine **II-4d** sur une chaîne homoallyle tosylée **II-3d** avec de bons rendements (85%) (Schéma 133).

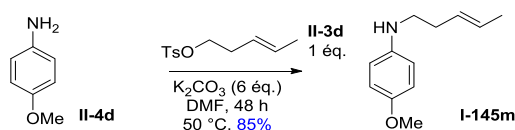


Schéma 133 : Synthèse de la (*E*)-4-méthoxy-N-(pent-3-èn-1-yl)aniline I-145m

La 3-méthylbut-3-en-1-amine **I-145o** a été obtenue *via* la substitution nucléophile de l'azoture de sodium sur le tosylate homoallylique **II-3f**, permettant d'obtenir l'azide correspondant **II-15** qui est ensuite réduit en présence de LiAlH_4 pour former l'amine homoallylique substituée **I-145o** (Schéma 134).

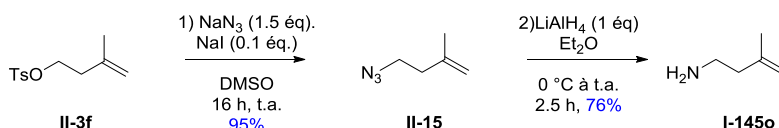


Schéma 134 : Synthèse de la 3-méthylbut-3-en-1-amine

2.1.1.4. Homoallylation d'acides aminés à partir d'un triflate

Le triflate étant un meilleur groupe partant que le tosylate, nous avons ensuite testé la substitution nucléophile du but-3-en-1-yl trifluoromethanesulfonate **II-3g** sur la la phénylalanine (*S*)-**II-2b**.

La préparation de **II-3g** est réalisée à partir de 3-butèn-1-ol **I-25** et d'anhydride triflique **II-16** en présence de pyridine.¹¹¹ Cette réaction exothermique, est traitée par une solution de HCl 1M et

extrait par du dichlorométhane, donne le but-3-en-1-yl trifluoromethanesulfonate **II-3g** dont le produit brut ne donne qu'une tache en CCM et dont l'analyse RMN correspond au produit souhaité. Ce brut réactionnel doit être utilisé instantanément pour l'étape suivante car il n'est pas stable et se dégrade rapidement (Schéma 135).

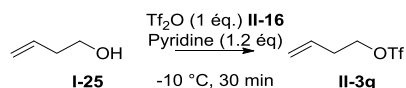


Schéma 135 : Préparation du but-3-en-1-yl 4-méthylbenzènesulfonate

Le but-3-en-1-yl trifluoromethanesulfonate **II-3g** est donc engagé directement avec le chlorhydrate d'ester méthylique de la phénylalanine (*S*)-**II-2b**, en présence d'un excès de DIPEA dans du dichlorométhane à température ambiante pendant 16 h (Schéma 136).

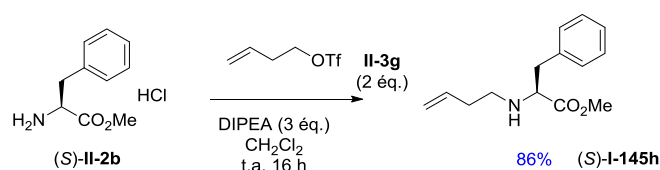


Schéma 136 : Synthèse de l'homoallyle phénylalanine (*S*)-I-145h

Avec le groupement triflate la réactivité avec l'amine de l'acide aminé (*S*)-**II-b** est bien meilleure et permet d'obtenir un excellent rendement (86%) pour l'homoallylation de l'ester méthylique de la phénylalanine (*S*)-**I-145h**. Le pouvoir rotatoire expérimental $[\alpha]_D = +20.0$ ($c = 1$, CHCl_3), est en accord avec celui retrouvé dans la littérature.¹⁰⁸ Afin de nous assurer de la non racémisation de l'acide aminé, nous avons effectué un contrôle par HPLC chirale du racémique **II-145h** et de l'énantiopur (*S*)-**I-145h** obtenu par cette synthèse.

Les chromatogrammes HPLC du racémique et de l'énantiopur sont reportés Figure 4.

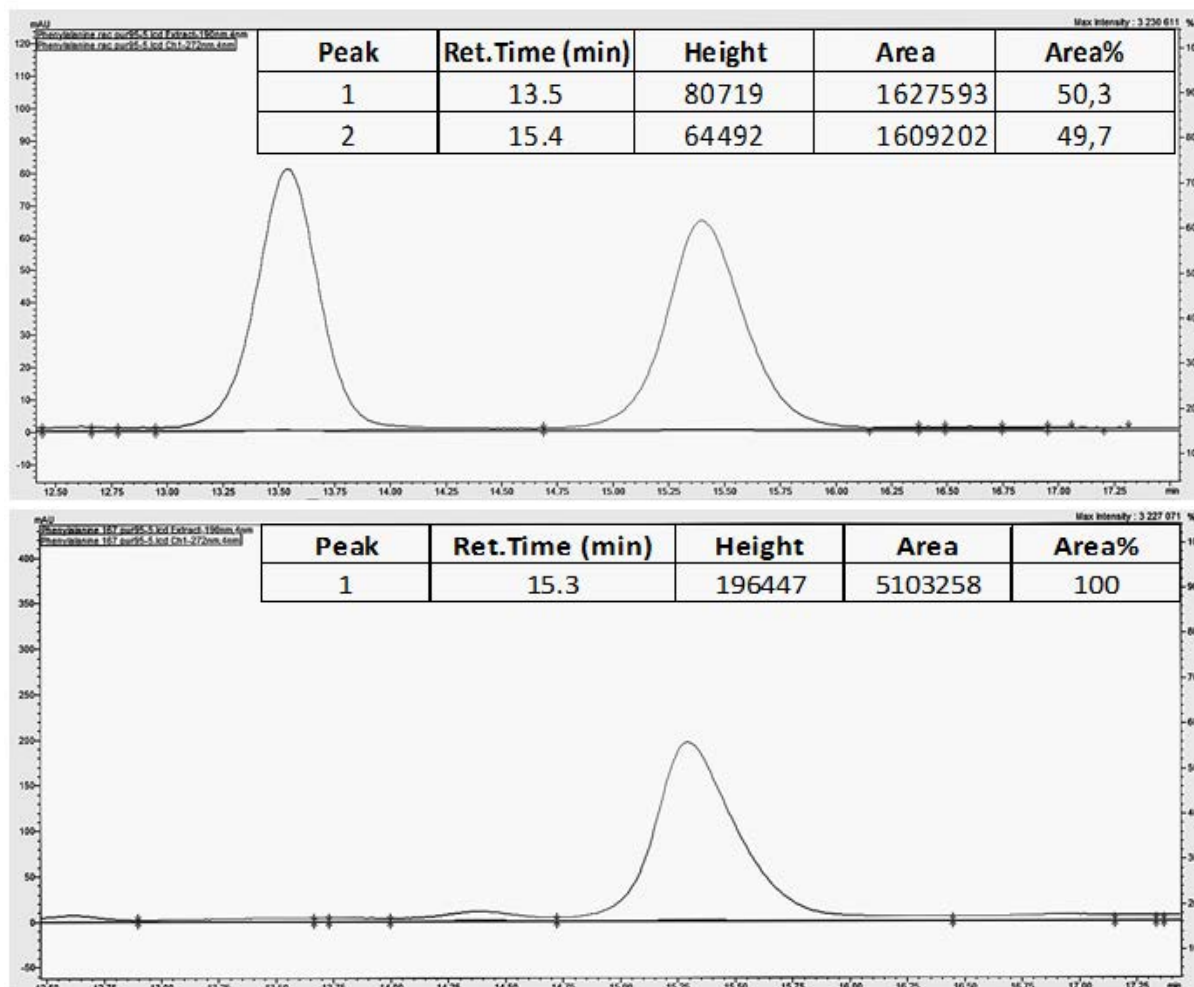


Figure 4 : Chromatogrammes HPLC de la phénylalanine homallylique racémique *rac*-II-145h et énantio pure (*S*)-II-145 réalisés à l'aide d'une colonne Chiralpack IA avec une détection UV à 190 nm, à 20 °C, avec un éluant de composition heptane/isopropanol 95.5:0.5 pour un flux de 1 mL/min, les aires des différents pics et les temps de rétention y sont indiqués.

Des acides aminés homoallylés (valine (*S*)-I-145i, tryptophane (*S*)-I-145j et alanine (*S*)-I-145k) ont été synthétisés à partir de l'alcool triflate II-3g avec de bons rendements allant de 70 à 97% (Schéma 137).

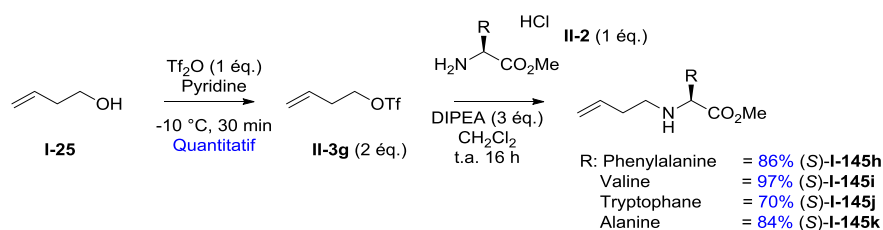


Schéma 137 : Préparation d'acides aminés homoallylés

2.1.1.5. Homoallylation d'amine par amination réductrice

La propylamine homoallylique **I-145e** a été obtenue par une amination réductrice entre la 3-butèn-1-amine **I-145b** et le propanal **I-6t** en présence de borohydrure de sodium dans le méthanol à température ambiante.¹¹² La propylamine homoallylique **I-145e** a ainsi été synthétisée avec de très bons rendements (Schéma 138).

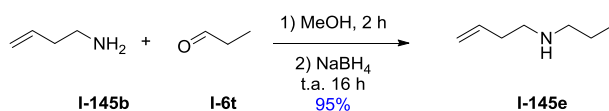


Schéma 138 : Synthèse de la propylamine homoallylique

2.1.1.6. Protection d'amine homoallylée par divers groupements protecteurs

L'amine homoallylique libre **I-145b** a été protégée par un groupement tosyloxy avec d'excellents rendements, par une substitution nucléophile entre l'amine homoallylique et le chlorure de tosyloxy **II-14**, mis en présence de bases (Et_3N et DMAP) dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 3 heures, suivant les conditions opératoires utilisées par le groupe d'Inomata (Schéma 139).¹¹³

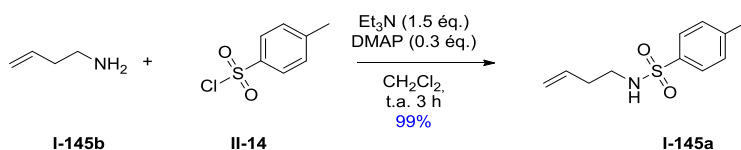


Schéma 139 : Synthèse de la tosylamine homoallylique

L'amine homoallylique libre **I-145b** a été protégée par des carbamates *via* les protections classiques utilisées dans la littérature.¹¹⁴ La protection par un groupement Boc a été réalisée par une substitution nucléophile avec le dicarbonate de di-tert-butyle ($(\text{Boc})_2\text{O}$ **II-17**) en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 16 h avec un rendement de 99% pour **I-145p**. La protection par le groupement carboxybenzyle a été réalisée par une substitution nucléophile avec le chloroformiate de benzyle **II-18** en présence de K_2CO_3 dans un mélange dichlorométhane/eau (10/1) à température ambiante pendant 16 h, avec un rendement de 95% pour **I-145q** (Schéma 140).

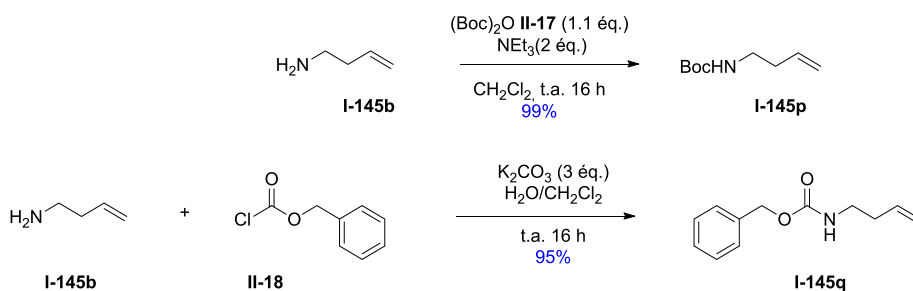


Schéma 140 : Synthèse d'amine homoallylée protégée par un groupement carbamate

2.1.2. Essai d'aza-Prins sur des acides aminés homoallylés

Ayant entre nos mains une large gamme d'amines homoallylées **I-145**, nous avons pu commencer l'étude méthodologique de la cyclisation de d'aza-Prins compatible avec des amines homoallyliques dérivées d'acides aminés. Nous avons alors choisi comme substrat modèle la phénylalanine homoallylée (**S**)-**I-145h**.

La phénylalanine homoallylée (**S**)-**I-145h** a donc été engagée dans différentes conditions décrites dans la littérature, permettant d'obtenir des pipéridines à partir d'une tosylamine homoallylée **I-145a**. Ces conditions font varier plusieurs paramètres (acides de Lewis/Brønsted, température, solvant, temps de réaction). Ces différentes conditions ont été testées avec le benzaldéhyde **I-6b** (1.5 éq.) (Schéma 141 et Tableau 6).

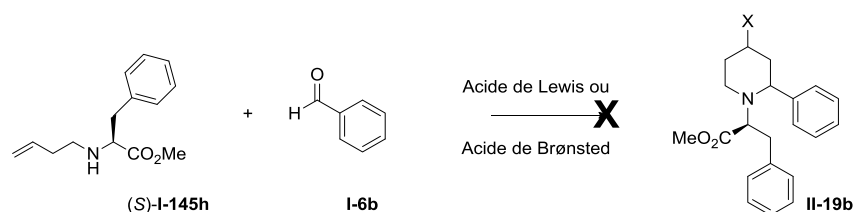


Schéma 141 : Test de différentes conditions opératoires à partir du substrat modèle

Entrées	Acide (éq.)	Solvant	T (°C)	Durée (h)	Conversion
1	BF ₃ ·Et ₂ O (1.0)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	36	0%
2	FeCl ₃ (1.5)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	24	0%
3	TMSI (2.0)	CH ₃ CN	t.a.	60	0%
4	TFA (1.0)	CH ₃ CN -H ₂ O	t.a.	24	0%
5	ACS (1.5)	CH ₂ Cl ₂	t.a.	24	0%
6	HCl (pH=6)	H ₂ O	60	48	0%
7	APTS.H ₂ O (0.1)	DCE	80*	16	0%

Tableau 6 : Screening de différents acides de Lewis et d'un acide de Brønsted sur le benzaldéhyde (*sous tube scellé)

Contrairement à ce qui avait été montré dans la littérature à partir de la tosylamine homoallylée **I-145a**, les différentes conditions testées avec (**S**)-**I-145h** n'ont permis aucune conversion entre l'aldéhyde **I-6b** et l'amine en produit de cyclisation de Prins **II-19b**. En général, les produits de départ sont retrouvés et dans certains cas il a été observé une dégradation de la phénylalanine homoallylée.

Afin de voir si l'absence de réactivité était due à la phénylalanine homoallylée ou à l'aldéhyde choisi, nous avons testé la phénylalanine homoallylée (**S**)-**I-145h** sur un aldéhyde très réactif : l'acide glyoxylique **I-6v** (Schéma 142).

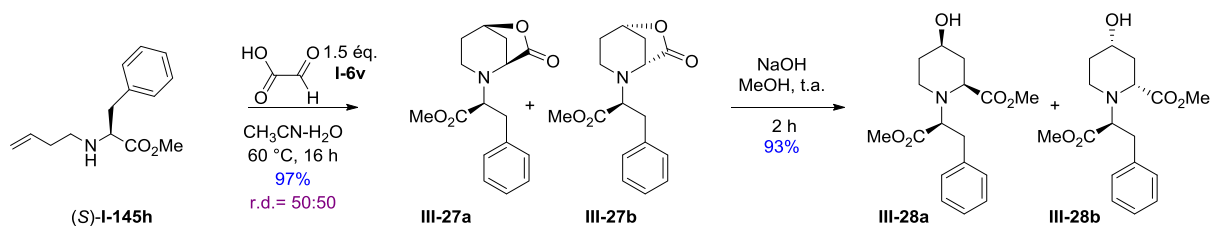


Schéma 142 : Cyclisation d'aza-Prins de la phénylalanine homoallylée et de l'acide glyoxylique

En présence de cet aldéhyde **I-6v**, nous avons obtenu la pipéridine-lactone **III-1** (présente sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères **III-1a** et **III-1b**) avec un excellent rendement (97%) et un ratio diastéréoisomérique identique (50:50). Le passage par une pipéridine-lactone est très intéressant car il permet d'accéder uniquement aux diastéréoisomères *cis*. L'hydrolyse en milieu basique de la pipéridine-lactone **III-1** conduit aux deux diastéréoisomères (*cis*) de pipéridine correspondant : **III-2a** et **III-2b**. La réactivité ainsi que la diastéréosélectivité particulière obtenue à partir de l'acide glyoxylique sera étudiée plus en détail dans la suite de nos travaux (**Chapitre III**).

Nous avons donc par la suite utilisé un aldéhyde aromatique plus électroattracteur, en l'occurrence le *para*-nitrobenzaldéhyde **I-6f**, afin de voir s'il permettait d'obtenir une meilleure réactivité avec (S)-**I-145h**.

De nouveaux tests ont été réalisés à température ambiante dans du dichlorométhane sur cet aldéhyde **I-6f** avec différents acides de Lewis (CuCl_2 , ZnCl_2 , AlCl_3 , LiCl , MgBr_2 , AuCl) ainsi qu'un acide de Brønsted (TfOH) (Schéma 143).

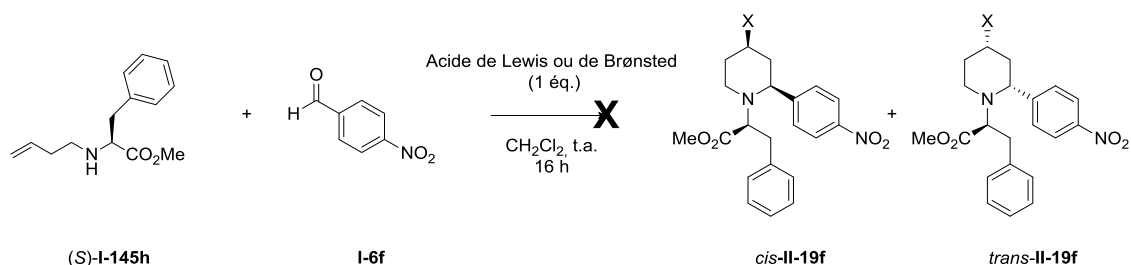


Schéma 143 : Test de cyclisation d'aza-Prins avec différents acides de Lewis/Brønsted à température ambiante

A température ambiante dans le dichlorométhane, aucun acide n'a permis la promotion de la cyclisation d'aza-Prins. En effet avec chaque acide nous avons récupéré les produits de départ en fin de réaction.

Ces différents acides ont de nouveau été testés en augmentant la température à 75 °C dans le dichloroéthane, pendant une durée de 60 heures sous atmosphère d'argon (Schéma 144). Les résultats sont présentés dans le Tableau 7.

provenant d'AlCl₃ ne piège pas le carbocation afin d'obtenir la pipéridine souhaitée et donc le carbocation cyclique instable peut alors se réarranger en iminium **I-191-B** suivant un mécanisme d'aza-Cope. Ce réarrangement est suivi d'une hydrolyse (l'eau provenant de la condensation de l'aldéhyde sur l'amine permettant la formation de l'iminium **I-191-A**), et cette hydrolyse conduit à l'élimination du formaldéhyde et la formation du produit aza-Cope **II-20f**.

Cependant, avec MgBr₂ nous avons obtenu 3 des 4 diastéréoisomères (*cis*-**II-19f**, *trans*-**II-19f-1**, *trans*-**II-19f-2**) possibles par cyclisation d'aza-Prins, ainsi que le produit d'aza-Cope (**II-20f**) avec des proportions similaires pour les 4 produits (10-15%). Afin d'augmenter cette conversion, nous avons augmenté le nombre d'équivalents d'acide de Lewis utilisés en passant de 1 équivalent à 2 et 3 équivalents (Tableau 8).

Entrées	Acide (éq.)	Solvant	Conversion
1	AlCl ₃ (3.0)	DCE	70% II-20f
2	AlCl ₃ (3.0)	CH ₃ CN	45% II-20f
3	MgBr ₂ (2.0)	DCE	10% <i>cis</i> - II-19f , 15% <i>trans</i> - II-19f-1 , 15% <i>trans</i> - II-19f-2 , 10% II-20f
4	MgBr ₂ (3.0)	DCE	20% <i>cis</i> - II-19f , 20% <i>trans</i> - II-19f-1 , 20% <i>trans</i> - II-19f-2
5	MgBr ₂ (3.0)	Benzène	10% <i>cis</i> - II-19f , 10% <i>trans</i> - II-19f-1 , 10% <i>trans</i> - II-19f-2
6	MgBr ₂ (3.0)	H ₂ O	0%

Tableau 8 : Augmentation du nombre d'équivalent de MgBr₂ et AlCl₃ dans différents solvants (à leurs températures de reflux sous tube scellé) en vue d'une amélioration de conversion en cyclisation d'aza-Prins

En présence de 3 équivalents d'AlCl₃ la conversion de l'amine de départ en produit d'aza-Cope **II-20f** a été augmentée à 70% sans trace de conversion en produit d'aza-Prins.

En présence de 3 équivalents de MgBr₂, les 3 diastéréoisomères *cis*-**II-19f**, *trans*-**II-19f-1**, *trans*-**II-19f-2** ont été obtenus avec un rendement de 20% pour chaque diastéréoisomère, en revanche aucun produit d'aza-Cope **II-20f** n'a été retrouvé, alors que ce produit d'aza-Cope est toujours présent quand on utilise 2 équivalents de MgBr₂. De plus l'utilisation de solvant non chloré (benzène, H₂O, CH₃CN) engendre une baisse significative de rendement.

Suite à l'obtention de ces résultats, un nouveau *screening* d'acides de Lewis a été effectué en partant de 3 équivalents d'acide de Lewis dans le dichloroéthane, pendant 60 h à 75 °C sous argon.

Parmi les acides de Lewis testés (BF₃·Et₂O, ZnCl₂, SnCl₄, FeCl₃, BaCl₂, CaCl₂, CuI, NiCl₂, BBr₃, KOTf, AgTf, Cu(OTf)₂, LiOTf, TiCl₄), seul TiCl₄ a montré une réactivité avec des conversions de 30% pour les produits *cis*-**II-19f** et *trans*-**II-19f-1** et 15 % pour le produit *trans*-**II-19f-2**, sans trace de produit d'aza-Cope **II-20f**. Ces conversions ont été évaluées à partir des données RMN (résonance magnétique nucléaire) obtenues sur le produit brut en fin de réaction.

Contrairement à ce qu'on avait pensé, la présence du carbone asymétrique sur la phénylalanine n'a pas d'influence sur la sélectivité des diastéréoisomères puisqu'on obtient 3 des 4 diastéréoisomères possibles sans aucune sélectivité pour l'un d'entre eux. De plus les rendements obtenus avec les acides de Lewis (TiCl_4 , MgBr_2 et AlCl_3) ne sont pas satisfaisants pour pouvoir développer une méthodologie compatible avec différents groupements protecteurs sur l'amine homoallylique. Afin d'optimiser la réaction, nous avons décidé de nous affranchir de cette contrainte chirale en choisissant la glycine.

2.1.3. Essai d'aza-Prins sur une homoallyle glycine

Nous avons repris les acides de Lewis qui présente une réactivité avec la phénylalanine homoallylée (*S*)-**I-145h** et nous les avons testés en présence d'homoallyle glycine **I-145c** et du 4-bromo-benzaldéhyde **I-6c** dans différents solvants, avec des durées et des températures de réaction différentes (Schéma 146 et Tableau 9).

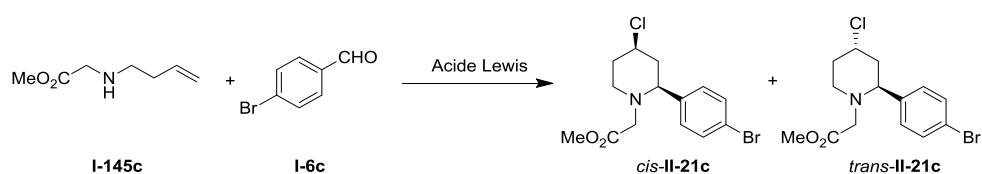


Schéma 146 : Test de cyclisation d'aza-Prins avec différents acides de Lewis à partir de l'homoallyle glycine

Entrées	Acide (éq.)	Solvant	T (°C)	Durée (h)	Conversion
1	MgBr_2 (3)	CH_2Cl_2	t.a.	24	0%
2	MgBr_2 (3)	DCE	60*	60	0%
3	MgBr_2 (3)	CH_2Cl_2	60*	60	Trace
4	AlCl_3 (3)	CH_2Cl_2	60*	60	0%
5	TiCl_4 (3)	CH_2Cl_2	40*	48	0%
6	TiCl_4 (3)	DCE	60*	60	0%
7	TiCl_4 (3)	CH_2Cl_2	60*	60	Traces

Tableau 9 : Screening de différents acides de Lewis sur le *para*-bromobenzaldéhyde et de l'homoallyle glycine (* sous tube scellé)

La cyclisation de Prins à partir de l'homoallyle glycine en présence de ces différents acides de Lewis n'a permis aucune formation de produit d'aza-Prins, ni même la formation du produit d'aza-Cope. Seules des traces de produit de cyclisation d'aza-Prins **II-21c** à partir de TiCl_4 et MgBr_2 à 60 °C dans le dichlorométhane ont été détectées sur le spectre RMN réalisé sur le brut réactionnel. Nous avons ensuite réalisé un *screening* de différents acides de Brønsted ($\text{APTS.H}_2\text{O}$, TFA, *p*- $\text{NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$, MeSO_3H , CSA) en présence de l'homoallyle glycine **I-145c** et du 4-bromo-benzaldéhyde **I-6c** à 60 °C pendant 60 heures dans le dichlorométhane (Schéma 147).



2.2. Synergie acide de Lewis – acide de Brønsted

II-22

 $(R)\text{-BINOL (1 \text{ \AA}.)}$

 $\text{SnCl}_4 \text{ (1 \AA.)}$

 Toluène, -78°C , 1 h, **Quant**

 97% ee

(S)-I-76e

$(R)\text{-BINOL} + \text{SnCl}_4 =$

(R)-IV-1

Schéma 148 : Protonation énantiosélective de la (S)-2-phénylcyclohexanone promue par la combinaison du BINOL et de SnCl_4 ¹¹⁶

Cette protonation utilise la combinaison d'un acide de Lewis (SnCl_4) et d'un acide de Brønsted chiral ((*R*)-BINOL (1,1'-Bi-2-naphtol)), pour protoner l'éther d'énol silylé **II-22** de façon énantiosélective. Ceci s'explique par l'état de transition adopté par la molécule lors de la protonation (Figure 5).

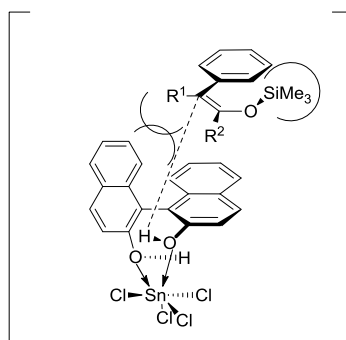


Figure 5 : Etat de transition du complexe BINOL-SnCl₄ conduisant à la protonation énantiosélective

Ces combinaisons synergiques d'acides Lewis/Brønsted sont de plus en plus développées notamment avec l'arrivée de nouveaux catalyseurs, cependant leur essor n'en est qu'à son début et cette stratégie devrait être de plus en plus utilisée notamment en catalyse asymétrique. Basé sur cette association d'acides, le laboratoire a mis en évidence l'existence d'un effet synergique entre un acide de Lewis et un acide de Brønsted permettant de promouvoir la cyclisation de Prins.²⁴ En effet, dans le but de comprendre le mécanisme de la cyclisation de Prins, le laboratoire avait testé une large gamme d'acides de Lewis. Le laboratoire a remarqué que l'emploi de certains acides de Lewis (tel que MgBr₂) ne permettait pas une bonne promotion de la réaction de Prins cyclisante. Le laboratoire s'est alors appuyé sur les différentes études de combinaison d'acides permettant d'améliorer la réactivité d'une réaction afin de tester ces mêmes acides de Lewis avec différents acides de Brønsted. Les résultats obtenus ont montré qu'en présence de différents acides de Brønsted (APTS.H₂O, *p*-NO₂-C₆H₄CO₂H, ACS), les acides de Lewis qui ne présentaient aucune réactivité permettent de bonnes voire d'excellentes conversions en tétrahydropyrane lorsqu'ils sont associés avec un acide de Brønsted (Schéma 149).

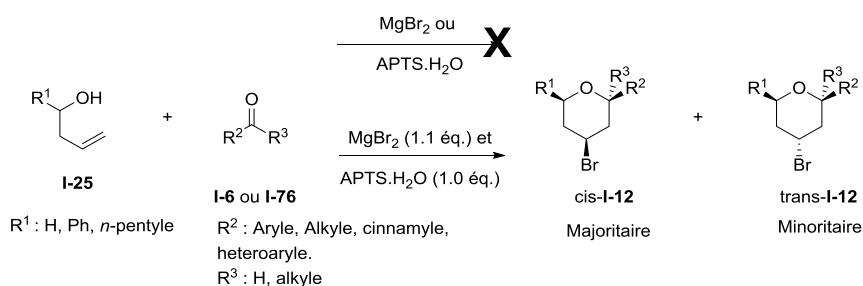


Schéma 149 : Synthèse de 4-bromotétrahydropyrane par cyclisation de Prins promue par un effet synergique entre un acide de Lewis et un acide de Brønsted

Ces résultats peuvent être expliqués par un effet synergique entre l'acide de Brønsted et l'acide de Lewis comme l'a montré Houk par des calculs DFT.¹¹⁷

Afin de voir si cette combinaison synergique est transposable à la réaction d'aza-Prins avec le même succès, nous avons dans un premier temps testé l'acide de Lewis qui présentait les meilleures conversions avec la phénylalanine (*S*)-I-145h, à savoir le tétrachlorure de titane (TiCl₄, 3 éq.), avec l'acide *para*-toluènesulfonique monohydrate (APTS.H₂O, 1 éq.) sur l'homoallyle glycine I-145c et le *para*-bromobenzaldéhyde dans le dichlorométhane pendant 16 h à 60 °C en tube scellé (Schéma 150).

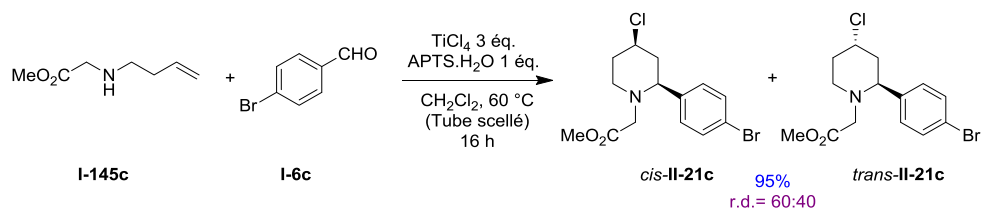


Schéma 150 : Test de cyclisation d'aza-Prins à partir d'un couple acide de Lewis / acide de Brønsted

Dans ces conditions l'effet synergique résultant de la combinaison des deux acides a conduit à une conversion totale en produit de cyclisation d'aza-Prins **II-21c** et à un excellent rendement en produits isolés. Suite à ce très bon résultat, nous avons procédé à une optimisation de la réaction.

2.2.1. Optimisation

2.2.1.1. Optimisation des équivalents d'acides utilisés

Dans un premier temps, nous avons voulu voir si le nombre d'équivalents d'acide de Lewis ou de Brønsted pouvait être réduit jusqu'à le rendre catalytique.

Entrées	TiCl ₄ (éq.)	APTS.H ₂ O (éq.)	Rendement (%)
1	3	1	95
2	3	0.5	61
3	3	0.1	75
4	2	1	50
5	1	1	45
6	1	0.5	58
7	1	0.1	98
8	0.5	0.1	17

Tableau 10 : Optimisation du nombre d'équivalent de TiCl₄ et de APTS.H₂O réalisée sous tube scellé

Nous avons tout d'abord diminué le nombre d'équivalents de APTS.H₂O (entrée 1 à 3). Cela a pour effet de diminuer les rendements obtenus, mais ces rendements restent satisfaisants (75%). Dans un second temps nous avons diminué le nombre d'équivalent de TiCl₄. En passant de 3 équivalents à une quantité stœchiométrique (entrées 4 à 7) les résultats obtenus sont surprenants : en effet en diminuant le nombre d'équivalent de TiCl₄ avec 1 équivalent d'acide de Brønsted, les rendements chutent de façon significative (45%). En revanche en diminuant les équivalents d'acide de Brønsted, les rendements s'améliorent (entrée 6) et deviennent excellents pour 0.1 équivalent de APTS.H₂O (98%, entrée 7). Cependant, l'utilisation de moins d'un équivalent (0.5 éq.) de TiCl₄ entraîne une baisse importante des rendements (17%). Le meilleur couple synergique a donc été obtenu pour 1 équivalent de TiCl₄ et 0.1 équivalent de APTS.H₂O (Tableau 10).

2.2.1.2. Optimisation de la température

Nous avons ensuite essayé d'optimiser la température. À température ambiante aucune réactivité n'a été observée. À reflux dans le dichlorométhane, le temps de réaction est nettement plus long (60 h, entrée 4, Tableau 11) pour avoir une conversion totale en cyclisation de Prins que celui obtenu à 60 °C en tube scellé (16h, entrée 5). Enfin, à 60 °C dans le dichloroéthane, la conversion au bout de 16 h est moins bonne (entrée 6).

Entrées	Température (°C)	Solvant	Temps (h)	Conversion (%)
1	t.a.	CH ₂ Cl ₂	16	0
2	t.a.	CH ₂ Cl ₂	60	0
3	40*	CH ₂ Cl ₂	16	0
4	40*	CH ₂ Cl ₂	60	100
5	60*	CH ₂ Cl ₂	16	100
6	60*	DCE	16	80

Tableau 11 : Optimisation de la température de la réaction (* sous tube scellé)

La température optimum est donc une réaction réalisée à 60 °C dans le dichlorométhane en tube scellé.

2.2.1.3. Optimisation du temps de réaction

Nous avons également voulu voir si le temps de réaction obtenu à 60 °C dans le dichlorométhane en tube scellé pouvait être réduit. Par un suivi RMN, nous avons observé qu'il fallait 6 h pour obtenir 50% de conversion en produit d'aza-Prins et qu'au bout de 16 h cette conversion était totale (Tableau 12).

Entrées	Temps (h)	Conversion (%)
1	1 h	0
2	2 h	0
3	3 h	0
4	4 h	16
5	5 h	25
6	6 h	50
7	7 h	63
8	12 h	82
9	16 h	100

Tableau 12 : Optimisation des temps de réaction réalisée sous tube scellé

2.2.1.4. Optimisation du couple synergique acide de Lewis / acide de Brønsted

Nous avons ensuite fait varier l'acide de Brønsted en présence d'un équivalent de TiCl_4 (Schéma 151 et Tableau 13).

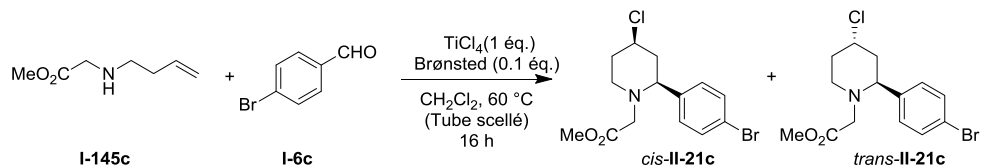


Schéma 151 : Screening de différents acides de Brønsted avec TiCl_4

Entrées	Acide de Brønsted (pKa)	Rendements	cis/trans
1	APTS. H_2O (-6.5)	99	57:43
2	MeSO_3H (-1.9)	96	52:48
3	TFA (0.4)	98	55:45
4	ACS (1.2)	68	50:50
5	<i>p</i> - $\text{NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$ (3.5)	97	55:45

Tableau 13 : Optimisation de l'acide de Brønsted réalisée sous tube scellé

Le choix de l'acide de Brønsted n'a pas une grande influence sur la synergie du couple acide de Lewis-acide de Brønsted, car TiCl_4 mis en présence de différents acides de Brønsted ayant la même gamme de pKa (acide méthane sulfonique (MeSO_3H), acide trifluoroacétique (TFA), acide camphosulfonique (ACS), acide *para*-nitrobenzoïque (APNB)) donne sensiblement les mêmes résultats, à savoir d'excellents rendements, de 96-99% (sauf en présence de ACS (68% entrée 4) et l'obtention des deux diastéréoisomères de II-21c (r.d.= 50:50).

Nous avons ensuite conservé l'acide *para*-toluènesulfonique monohydrate (0.1 éq.) et fait varier différents acides de Lewis (Schéma 152 et Tableau 14).

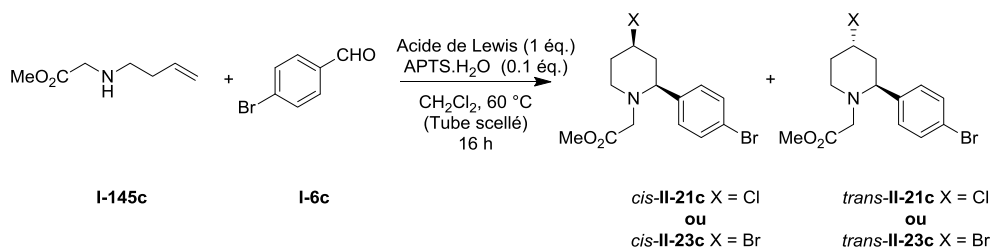


Schéma 152 : Screening de différents acides de Lewis avec APTS. H_2O

Entrées	Acide de Lewis	Rendements	cis/trans
1	TiCl ₄	99	57:43
2	MgBr ₂	55	50:50
3	AlCl ₃	43	45:55
4	BiCl ₃	40	50:50
5	FeCl ₃	28	50:50
6	ZnCl ₂	25	50:50
7	ZnCl ₃	25	50:50
8	SnCl ₄	15	50:50
9	CuCl ₂	Traces	-
10	CuCl	Traces	-
14	InCl ₃	Traces	-
16	Zn(OTf) ₂	Traces	-

Tableau 14 : Optimisation de l'acide de Lewis réalisée sous tube scellé

Contrairement à l'acide de Brønsted, le choix de l'acide de Lewis a une influence importante sur la réaction. En effet, de tous les acides de Lewis testés, seul TiCl₄ présente d'excellents rendements (99% entrée 1). Seuls des rendements modérés, avec MgBr₂, AlCl₃, BiCl₃ (40-55%, entrées 2 à 4) ou faibles, avec FeCl₃, ZnCl₂, ZnCl₃, SnCl₄ (15-28%, entrées 5-8), ont pu être obtenus. En présence d'autres acides tels que CuCl₂, CuCl, InCl₃, ou Zn(OTf)₂ seules des traces de pipéridines ont été observées, alors qu'aucune réactivité n'a été observée avec CuBr, CuI, CeCl₃, Ni(OTf)₂, AgOTf, Cu(OTf)₂, Bi(OTf)₂, TMSOTf.

Avec ces différents essais, nous avons également remarqué que le changement d'acide de Lewis ou de Brønsted n'a que peu d'influence sur la diastéréosélectivité. En effet, suivant les différents acides Lewis ou Brønsted, les deux diastéréoisomères sont obtenus avec le même ratio (50:50).

Après ce travail d'optimisation sur les conditions réactionnelles, les conditions identifiées comme étant les meilleures sont : un temps de réaction de l'ordre de 16 heures à 60 °C dans le dichlorométhane en présence d'un équivalent de TiCl₄ et de 0.1 équivalent de APTS.H₂O.

Suite à optimisation nous avons étudié l'étendue de la réaction afin de valider la méthodologie.

2.2.2. Validation de la méthodologie sur différents types d'aldéhydes

La réaction a été effectuée avec différents aldéhydes **I-6** aromatiques (substitués par des groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs en position ortho, méta et para) et aliphatiques (Figure 6).

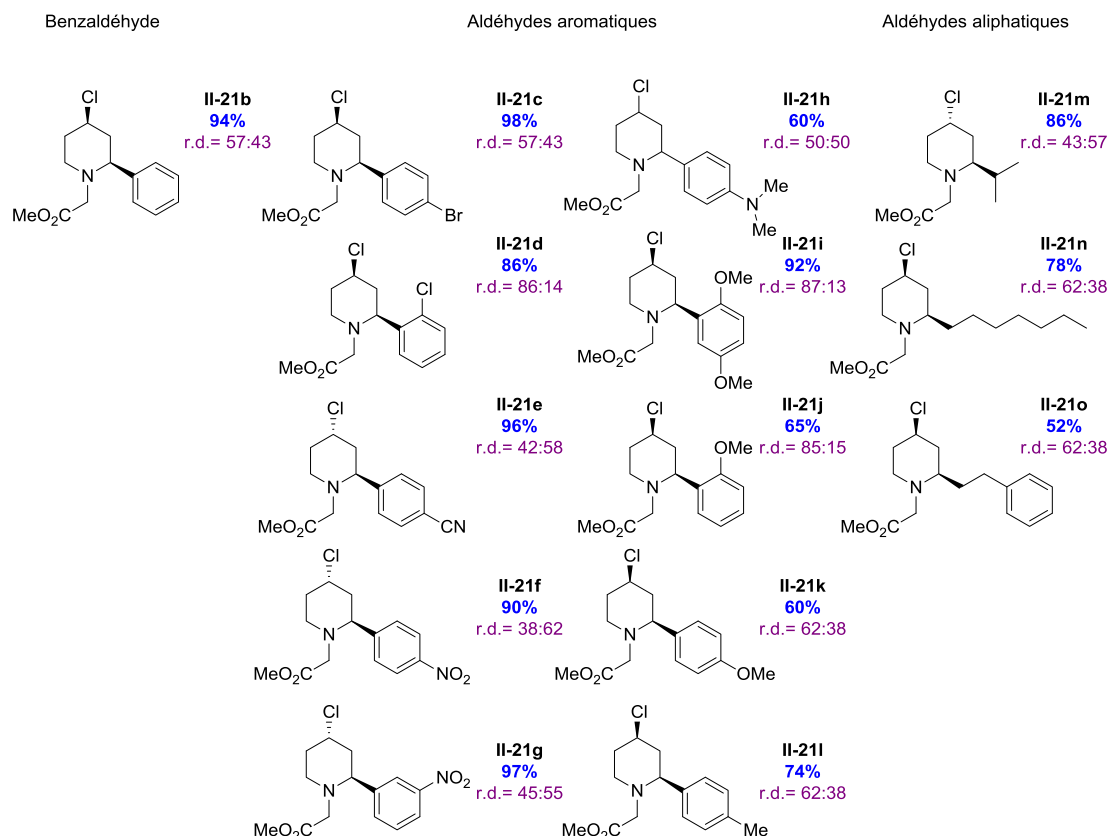


Figure 6 : Produits obtenus par cyclisation d'aza-Prins à partir de l'homoallyle glycine sur divers aldéhydes

Les résultats obtenus avec les différents aldéhydes ont montré une bonne réactivité avec les aldéhydes aromatiques (rendements de 60 à 99%). Cependant il a été remarqué une chute de rendement avec les aldéhydes aromatiques substitués par un groupement électrodonneurs en particulier lorsqu'un groupement électrodonneur est situé en position para sur l'aromatique **I-6h**, **I-6k** et **I-6l** (60-74%). Il a également été observé une bonne réactivité avec les aldéhydes aliphatiques avec de bons rendements (52-86%). Cependant avec les aldéhydes aliphatiques énolesables **I-6n** et **I-6o**, des sous-produits **II-27o** et **II-27n** entraînant une chute des rendements (25-40%) ont été observés lors de l'expérimentation.

Après étude des sous-produits **II-27o** et **II-27n** obtenus nous avons conclu que ces derniers étaient issu d'une réaction d'aldolisation-crotonisation (Schéma 153).

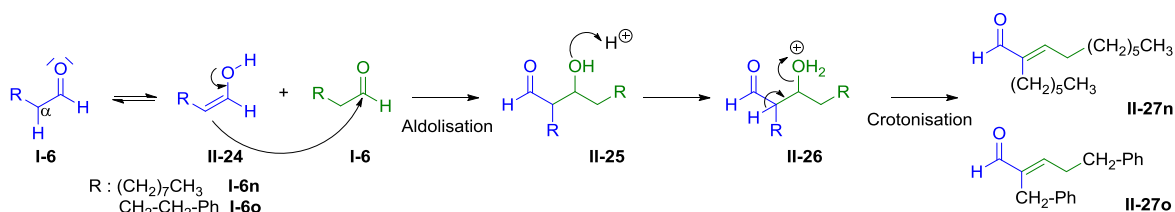


Schéma 153 : Réaction d'aldolisation crotonisation

En effet le 3-phénylpropanal **I-6o** et l'octanal **I-6n** sont des aldéhydes énolesables car ils possèdent un atome d'hydrogène sur le carbone en α de la fonction carbonyle. Par conséquent en milieu acide ils sont en équilibre avec leur forme tautomère, c'est-à-dire leur forme énol **II-24** qui peut alors réagir avec l'aldéhyde par une réaction d'aldolisation.

Puisque la formation de produit de crotonisation **II-27** nécessite deux équivalents d'aldéhyde, les rendements de la cyclisation d'aza-Prins en sont impactés (40% à partir de l'octanal et 25% avec le 3-phénylpropanal). Afin d'améliorer les rendements, les réactions d'aza-Prins à partir d'aldéhyde énoisable ont été réalisées avec de 1.5 équivalents d'aldéhyde ; avec ce léger excès d'aldéhyde, les rendements ont pu être grandement améliorés (78% à partir de l'octanal et 52% avec le 3-phénylpropanal).

L'emploi de cétone **I-76** (l'acétophénone **I-76f** et la cyclohexanone **I-76c**) a également été testé sur cette réaction modèle. Les résultats obtenus n'ont montré aucune cyclisation en produit d'aza-Prins et seuls les produits de départ ont été retrouvés en fin de réaction.

Avec l'homoallyle glycine on peut aussi remarquer qu'en général, nous n'avons pas de diastéréosélectivité sur les différents types d'aldéhydes testés, cependant lorsque la position ortho sur le cycle aromatique est occupée, une contrainte stérique semble orienter la formation majoritaire du diastéréoisomère *cis* (ortho Cl (**II-21d**) = 86:14, ortho méthoxy (**II-21d**) = 85 :15). Cette diastéréosélectivité spécifique sera discutée en fin de chapitre. Tous les différents diastéréoisomères obtenus ont pu être séparés par colonne chromatographique sur gel de silice.

L'isolement de chaque diastéréoisomère nous a permis d'effectuer une analyse précise de nos composés grâce aux données RMN et d'attribuer ainsi les relations stéréochimiques entre les centres stéréogènes du cycle. En effet l'analyse des spectres RMN du proton (^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz)) permet de faire ressortir un signal caractéristique bien distinct en fonction du diastéréoisomère *cis* ou *trans* dont les représentations chaises du composé **II-21** sont données Figure 7.

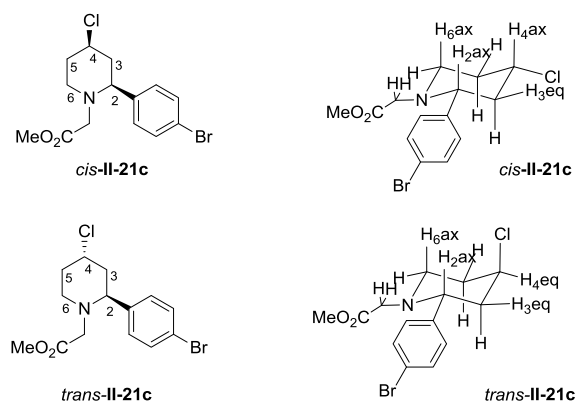


Figure 7 : Représentations chaise de *cis*-**II-21c** et *trans*-**II-21c**

Le proton H_4 au pied de l'atome de chlore a un signal bien différent lorsqu'il s'agit du diastéréoisomère *cis* ou du *trans*. Le proton H_4 se présente sous forme de triplet de triplets en conformation *cis*. Ce signal résulte d'un couplage entre H_4 et les deux protons axiaux H_3 et H_5 , ce qui donne le premier triplet avec une constante de couplage de 11.7 Hz, et un deuxième couplage avec les deux protons équatoriaux H_3 et H_5 avec une constante de couplage de 4.3 Hz. Ceci correspond bien à l'équation de Karplus qui indique qu'une constante de couplage axial-axial est comprise entre 10-12 Hz et une constante de couplage axial-équatorial entre 3-5 Hz. En conformation *trans*, ce même proton (H_4) est alors présent sous la forme d'un quintuplet avec une constante de couplage de 3.0 Hz, les protons H_3 et H_5 étant tous équivalents lorsque H_4 est positionné en équatorial sur la conformation chaise (Figure 8).

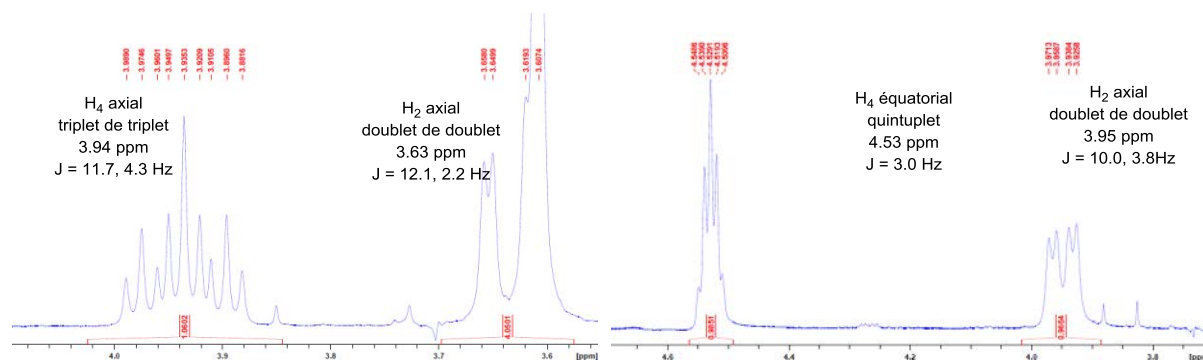


Figure 8 : Signaux caractéristiques de H_4 et H_2 du composé **3a** *cis* et *trans*

L'analyse NOESY indiquant une proximité spatiale entre deux protons a aussi pu permettre de confirmer la conformation de chaque diastéréoisomère. En effet avec cette analyse RMN le proton caractéristique H_2 axial dans le cas du diastéréoisomère *cis* possède des taches de corrélation avec les protons H_5 axial, H_4 axial et H_3 équatorial. Le même proton H_2 dans le cas du diastéréoisomère *trans* ne possède des taches de corrélations qu'avec les protons H_5 axial et H_3 équatorial, ce qui indique que le proton H_4 est bien en position équatoriale confirmant la conformation *trans* (Figure 9).

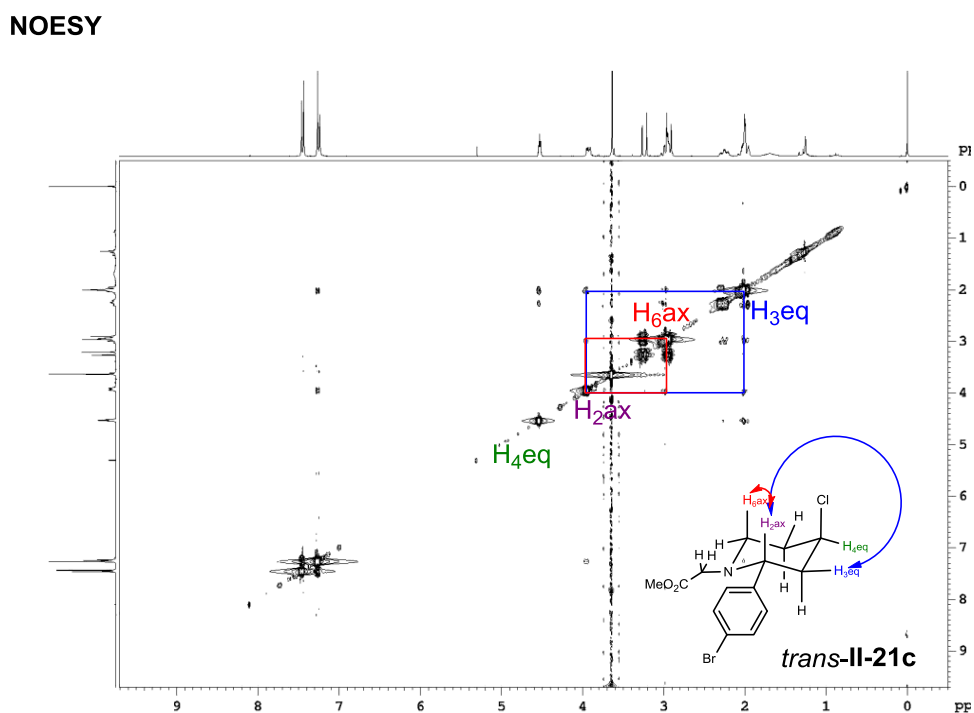
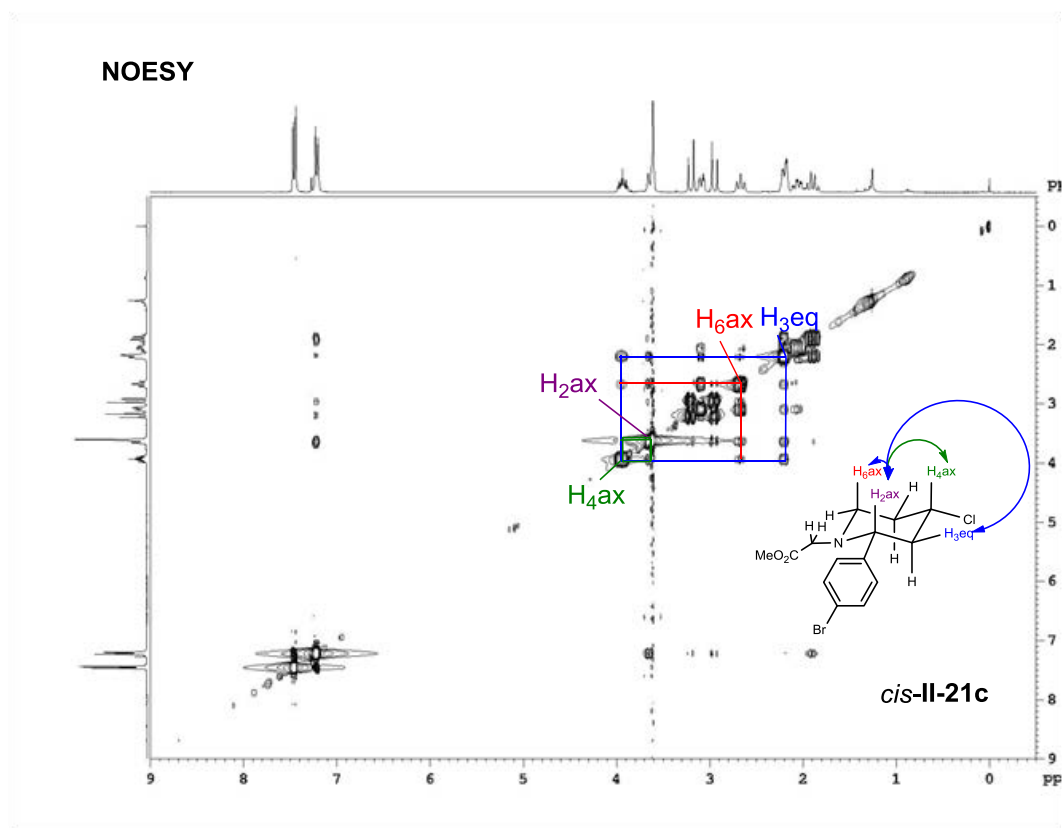


Figure 9 : Corrélations observées en NOESY de II-21c

L'analyse du monocristal *trans*-II-21f par diffraction des rayons X (voir partie expérimentale) a confirmé l'analyse établie par RMN du NOESY (Figure 10).

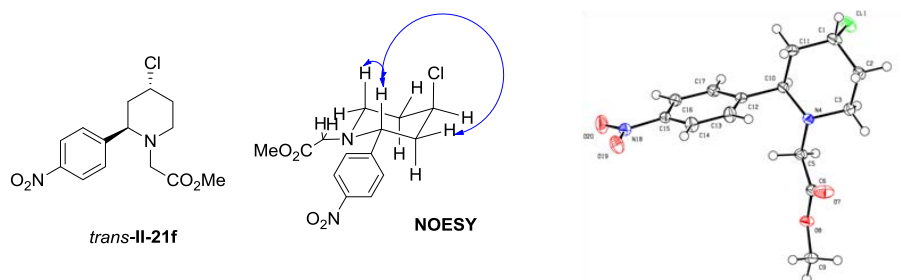


Figure 10 : Représentation ORTEP de la pipéridine *trans*-II-21f

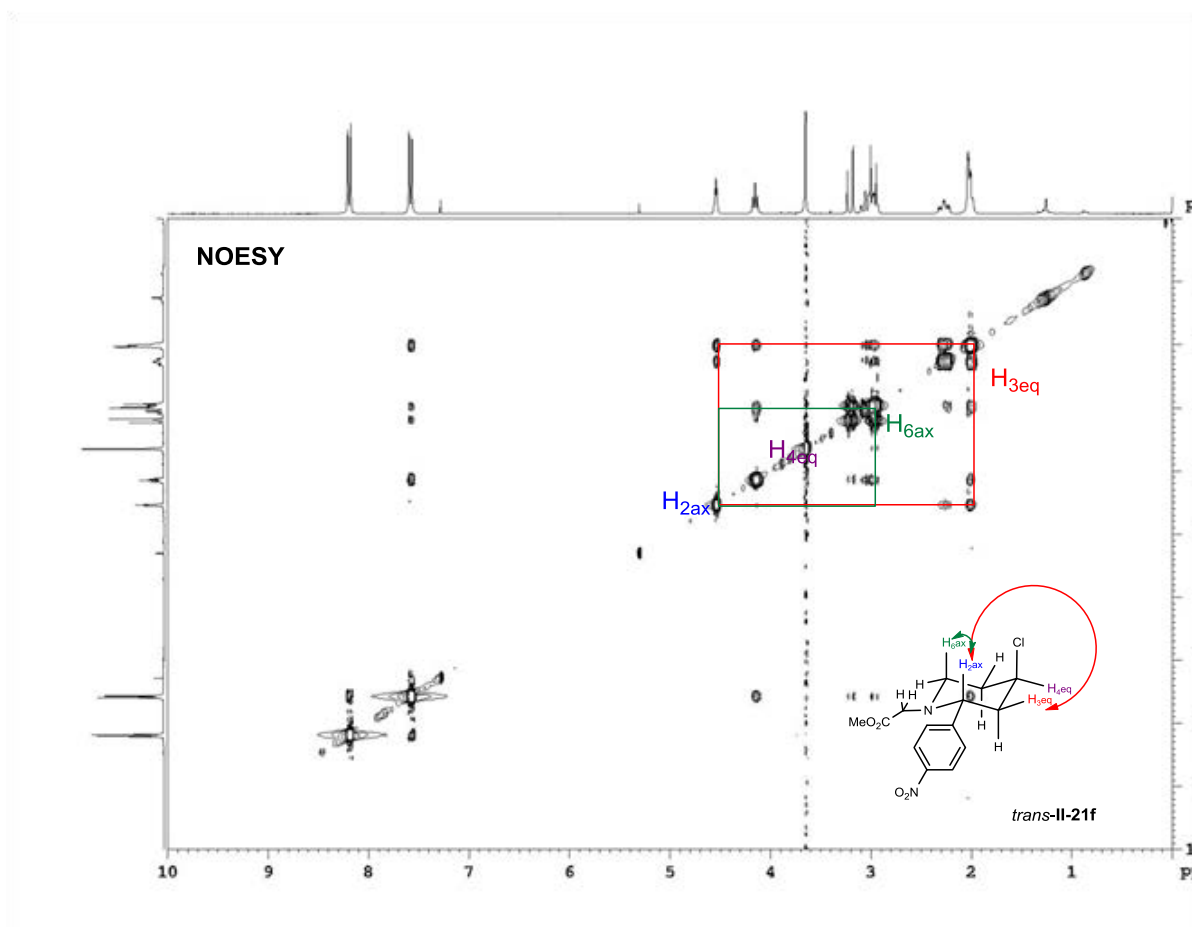


Figure 11 : RMN NOESY de *trans*-II-21f

La réaction à partir de l'homoallyle glycine **I-145c** étant compatible avec tout type d'aldéhyde, nous avons étendu la réaction à différents types d'amines homoallylées.

2.2.3. Amine homoallyle alkylée

Afin de déterminer le rôle joué par le substituant porté par l'atome d'azote, deux autres types d'amines homoallyliques alkylées, la benzylamine homoallylique **I-145d** et la propylamine

homoallylique **I-145e** synthétisées précédemment, ont été engagées dans nos nouvelles conditions d'aza-Prins synergiques.

Ces deux amines homoallyliques qui, à l'instar du dérivé de la glycine **I-145c**, peuvent être considérées comme des alkyles amines basiques, ont été placées en présence de benzaldéhyde **I-6b** dans les conditions optimisées de la cyclisation d'aza-Prins. Les résultats obtenus sont similaires à ceux obtenus avec l'homoallyle glycine **I-145c**. Nous avons obtenus de bons rendements (64-90%) et un ratio diastéréoisomérique sensiblement égal à 50:50 (Schéma 154).

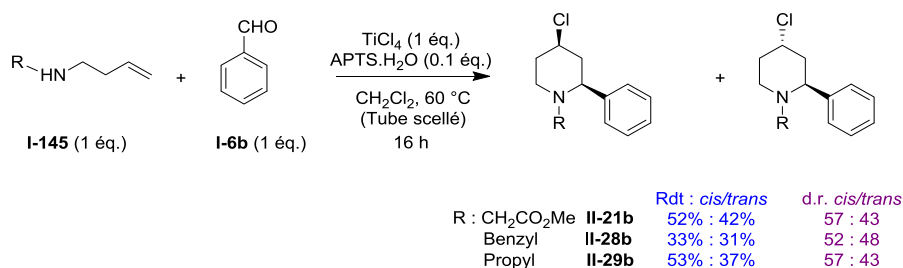


Schéma 154 : Réaction d'aza-Prins avec des amines homoallyliques alkylées

Afin de vérifier si nos conditions étaient en accord avec les différentes méthodologies développées dans la littérature à partir de la tosylamine homoallylique **I-145a** nous avons ensuite testé cette dernière dans notre réaction modèle.

2.2.4. Amine homoallyle aromatique

Dans le cadre d'un programme en chimie médicinale, la tosylamine homoallylique ne présentait pas la meilleure compatibilité avec des molécules d'intérêt biologique. Néanmoins une fois lancés dans l'étendue de la réaction, nous avons voulu vérifier que la réactivité et l'éventuelle diastéréosélectivité engendrée par la présence de la tosylamine étaient reproductibles à partir de nos conditions opératoires. Nous avons donc testé deux aldéhydes différents : le benzaldéhyde **I-6b** et isobutyraldéhyde **I-6m** avec la tosylamine homoallylique **I-145a**. (Schéma 155).

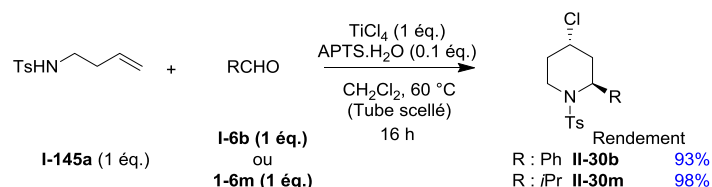


Schéma 155 : Réaction d'aza-Prins avec la tosylamine homoallylique

Les résultats obtenus sont accord avec ceux décrits dans la littérature, c'est-à-dire une forte diastéréosélectivité pour le diastéréoisomère *trans*-**II-30** (ratio diastéréoisomérique 5: >95) ainsi qu'une très bonne réactivité. Seul le composé *trans*-**II-30** a été isolé avec d'excellents rendements (93-98%)

Suite à ce résultat, nous avons voulu voir si la diastéréosélectivité obtenue avec la tosylamine **I-145a** était due à la contrainte stérique apportée par cette dernière. Afin d'apporter une contrainte stérique à l'amine homoallylique **I-145b** nous avons décidé de protéger l'amine par un groupement *p*-méthoxyphényle (PMP) **I-145f**. Ce groupement est connu pour être fréquemment utilisé comme groupe protecteur des amines, car il est facile à cliver, contrairement au groupement tosyl, dont la difficulté de clivage est un inconvénient majeur.

Cette amine **I-145f** a été testée sur notre réaction modèle avec un grand succès. En effet, en plus de l'excellent rendement obtenu (99%), la réaction présente une très bonne diastéréosélectivité pour le diastéréoisomère *trans*-**II-31a** (r.d.= 12:88) (Schéma 156).

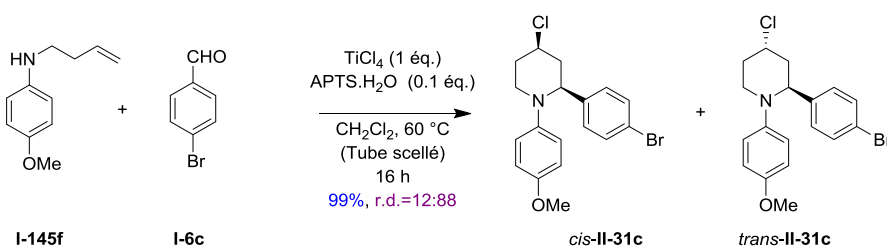


Schéma 156 : Amine homoallylique protégée par le PMP testée sur la réaction modèle

La protection de cette amine étant très intéressante car le PMP peut facilement être clivé pour donner l'amine libre, nous avons voulu voir si cette diastéréosélectivité était reproductible avec différents aldéhydes **I-6** (Figure 12).

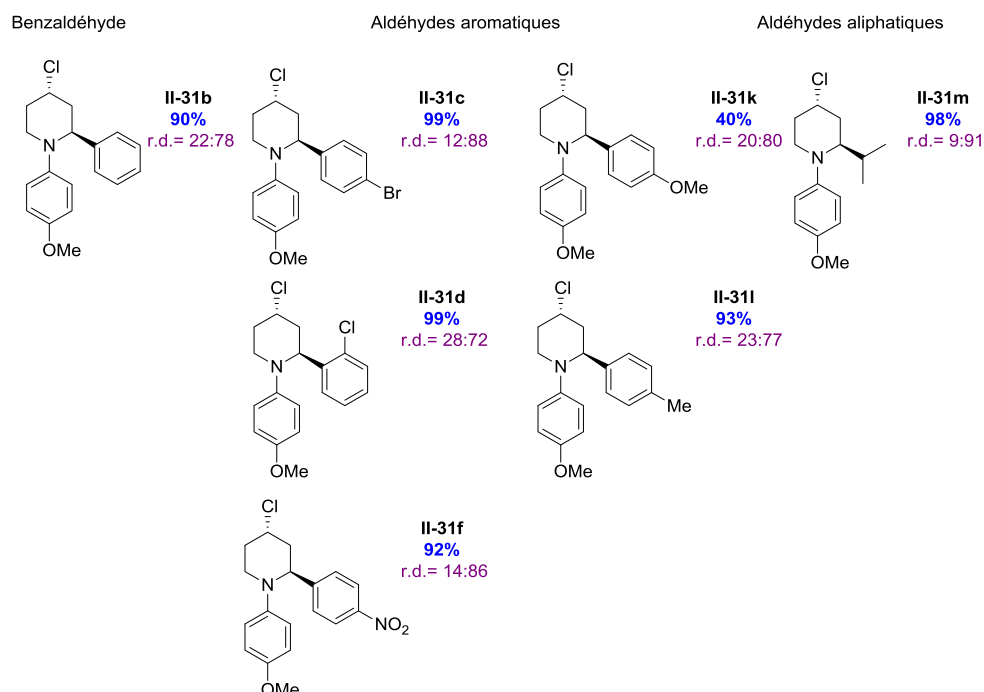


Figure 12 : Produits obtenus par cyclisation d'aza-Prins à partir de la *para*-méthoxyphénylamine homoallylique sur divers aldéhydes

Une très grande réactivité est observée avec tous les types d'aldéhydes (rendement de 90 à 99%), excepté avec l'aldéhyde aromatique substitué par un groupement électro-donneur : le *para*-méthoxybenzaldéhyde **I-6k** (40%). De plus, à partir de tous les aldéhydes une diastéréosélectivité

supérieure à 80:20 pour le diastéréoisomère *trans*-II-30 a été constatée. Les résultats obtenus à partir de la tosylamine **I-145a** et de l'amine homoallylique protégée par un groupement PMP **I-145f** ont montré que la cyclisation d'aza-Prins est sensible aux effets électroniques ainsi qu'à l'encombrement stérique porté par l'amine homoallylique. Cette sensibilité peut dans certains cas intervenir sur la réactivité (effets électroniques) ou bien imposer une diastéréosélectivité (effets stériques).

Après avoir testé notre système catalytique sur des amines homoallyliques alkylées et arylées, nous avons voulu voir si nos conditions permettaient de promouvoir la réaction d'aza-Prins de l'amine homoallylique libre **I-145b** avec notre réaction modèle, car peu d'exemples d'aza-Prins dans la littérature sont applicables en partant de l'amine homoallylique libre **I-145b**.^{96,97,98,99}

2.2.5. Amine primaire

L'amine homoallyle libre (3-butèn-1-amine) **I-145b** est commerciale. En l'appliquant à la réaction modèle, nous avons observé une perte de réactivité avec des rendements nettement inférieurs (20%) à ceux observés sur les amines protégées. En augmentant les temps de réaction, nous avons pu augmenter les rendements à 40% après 24 h et 77% après 90 h avec une conversion totale du 4-bromo-benzaldéhyde **I-6c** en produit de cyclisation d'aza-Prins *cis*-II-32c (Schéma 157).

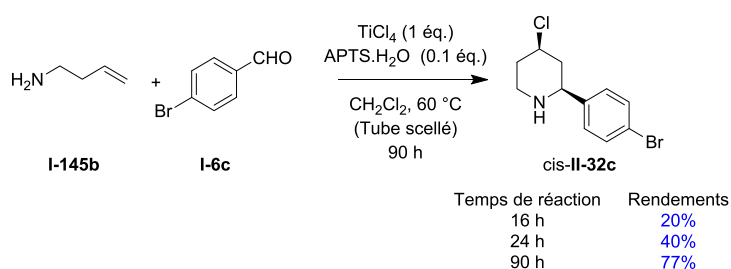


Schéma 157 : Cyclisation d'aza-Prins de l'amine homoallyle libre **I-145b** en fonction du temps de réaction

Afin de prouver sa généralité, l'étendue de la réaction a été réalisée avec différents aldéhydes **I-6** (Figure 13) avec un temps de réaction de 90 h.

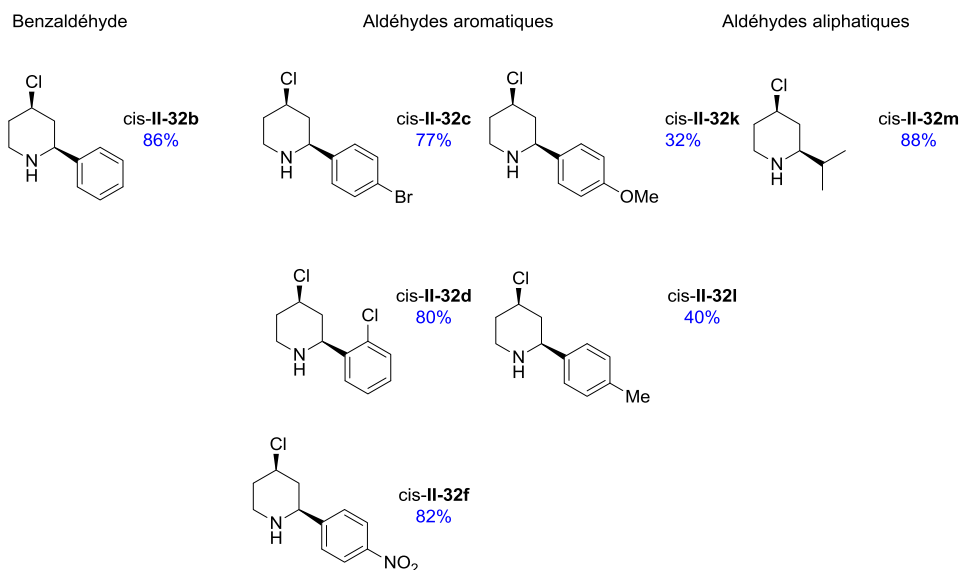


Figure 13 : Produits *cis*-II-32 obtenus par cyclisation d'aza-Prins à partir de l'amine homoallyle libre I-145 sur divers aldéhydes

Nous avons obtenu de bons rendements (77-88%) avec les différents aldéhydes aromatiques ou aliphatiques, cependant encore une fois une chute des rendements est observée (32-40%) pour les aldéhydes aromatiques substitués par un groupement électro-donneur.

Toutefois, nous avons observé que l'utilisation de l'homoallylamine libre **I-145b** permet d'obtenir directement la pipéridine **II-32** non protégée au niveau de l'atome d'azote avec une diastéréosélectivité quasi exclusive pour le diastéréoisomère *cis*-II-32. Cette sélectivité pour le diastéréoisomère *cis*-II-32 avait déjà été observée dans la littérature,⁵⁵ mais uniquement en présence de fluor comme agent nucléophile. La conformation *cis* de nos produits **II-32** a été confirmée par l'analyse RMN avec le triplet de triplets caractéristique du proton au pied du chlore, par corrélation des taches observées en NOESY et enfin par l'analyse du monocristal *cis*-II-32c par diffraction des rayons X (voir partie expérimentale) qui a confirmé l'analyse établie par RMN du NOESY (Figure 14).

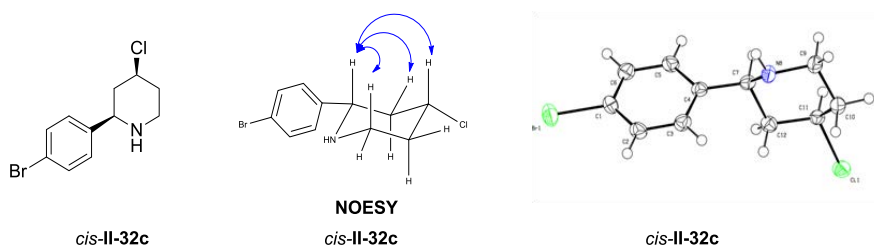


Figure 14 : Représentation ORTEP de la pipéridine *cis*-II-32c

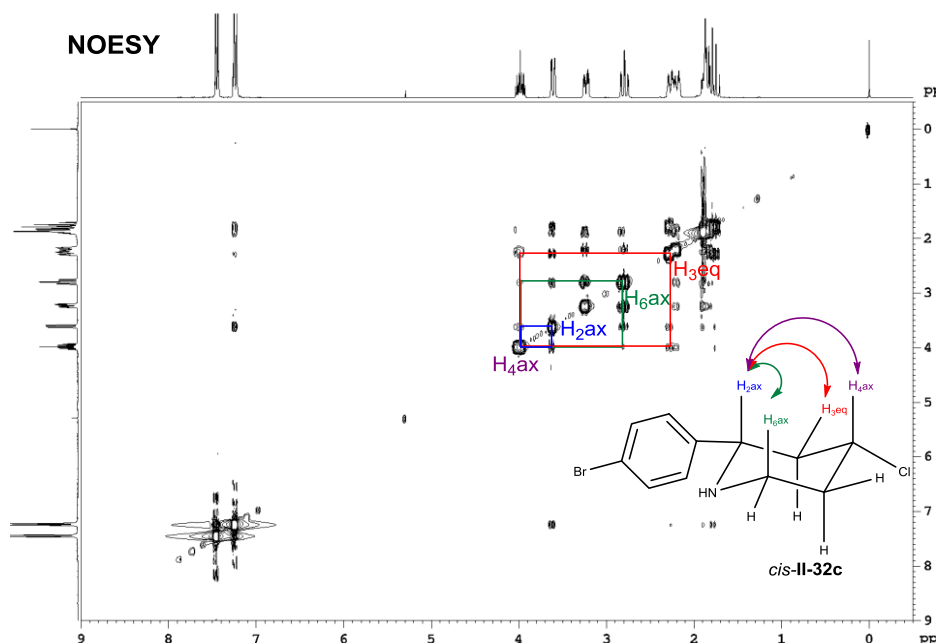


Figure 15 : RMN NOESY de *cis*-II-32c

2.2.6. Carbamate

Les carbamates de part leurs différentes propriétés physiques et chimiques sont d'un très grand intérêt.^{118,119} Ces groupements ont l'avantage d'être facilement clivés de manière sélective. Nous avons donc engagé deux amines homoallyliques protégées respectivement par un groupement Boc **I-145p** et Cbz **I-145q** dans notre réaction modèle (Schéma 158).

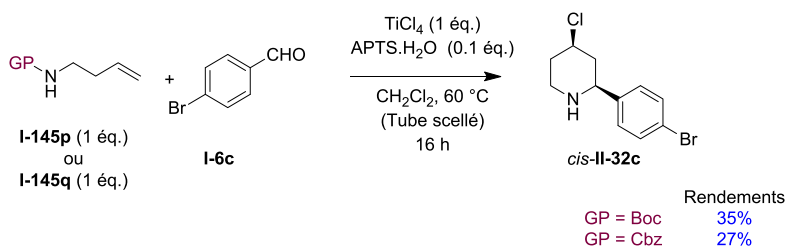


Schéma 158 : Cyclisation d'aza-Prins à partir d'amine homoallyle protégée par un groupement carbamate

Avec ces deux amines protégées nous avons observé une mauvaise réactivité de la réaction avec des rendements de 35% en partant de l'amine protégée par le groupement Boc et 27 % à partir de l'amine protégée par le groupement Cbz. L'analyse des produits obtenus a montré dans les deux cas que le produit obtenu est une pipéridine *cis*-II-32c déprotégée de son groupement carbamate sous la forme d'un seul diastéréoisomère *cis*.

Afin de voir si nos conditions déprotégeaient les groupements carbamates, nous avons engagé les amines protégées **I-145p** et **I-145q** en absence de l'aldéhyde **I-6** (Schéma 159).

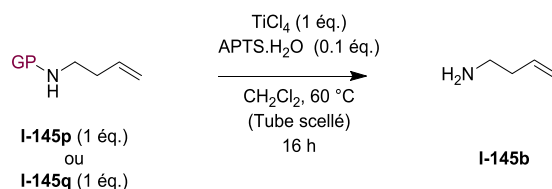


Schéma 159 : Déprotection des groupements carbamates dans les conditions d'aza-Prins

Ce test a permis de montrer que le groupement carbamate est clivé avec obtention de l'amine homoallylique libre **I-145b**. Cela explique les résultats observés, car en présence d'un aldéhyde **I-6** on retrouve les mêmes conditions qu'avec l'amine libre **I-145b**, c'est-à-dire une faible réactivité avec des rendements compris entre 20 et 35% avec un temps de réaction de 16 h.

2.3. Diastéréosélectivité

Il est important de noter que suivant les groupes portés (ou non) par l'atome d'azote de l'homoallyle amine, les ratios *cis/trans* diffèrent :

- À partir d'amine homoallylique alkylée la réaction ne présente pas de diastéréosélectivité et permet la formation des deux diastéréoisomères dans les mêmes proportions (r.d.= 50:50) ; ces derniers pouvant être séparés par colonne chromatographique sur gel de silice.
- À partir de l'homoallylamine libre **I-145b** bien que le temps de réaction soit augmenté à 90 h, nous obtenons les pipéridines **II-32** avec une diastéréosélectivité exclusive pour le diastéréoisomère *cis*-**II-32** et de bons rendements.
- Enfin, à partir d'amine homoallylique protégée par un groupement tosyle ou PMP, la réaction présente une forte diastéréosélectivité pour l'isomère *trans*. L'intérêt du PMP est qu'il est facilement clivable par une solution de nitrate de cérium et d'ammonium et permet l'accès à des pipéridine *trans*-**II-32** avec un rendement sur les deux étapes équivalent à celui obtenu à partir de l'amine libre **I-145b** donnant accès à l'autre diastéréoisomère *cis*-**II-32** (Schéma 160).

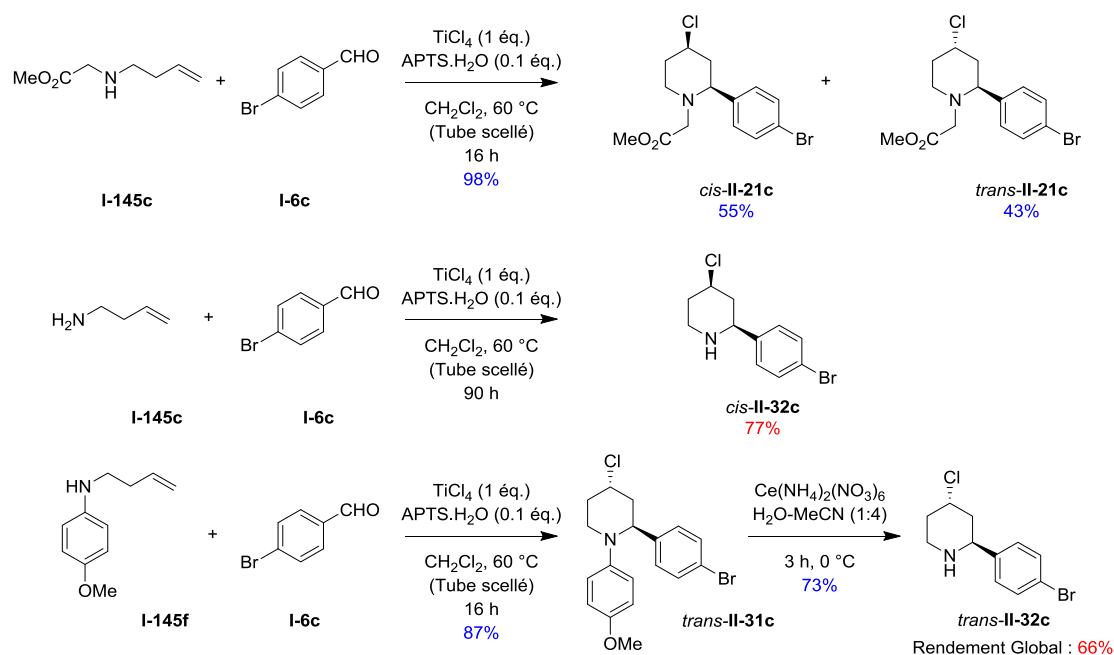


Schéma 160 : Diastéréosélectivité de la réaction d'aza-Prins en fonction de la substitution de l'amine homoallylique

Cette diastéréosélectivité peut s'expliquer par la conformation que va adopter l'iminium **I-191** intermédiaire formé au cours de la réaction. En effet, lors de la réaction l'iminium **I-191** peut adopter deux conformations chaise *Z* ou *E*, représentées Schéma 161.

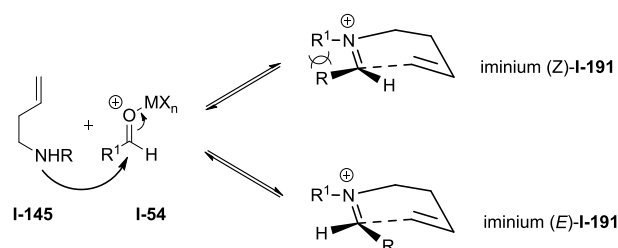


Schéma 161 : Représentation des iminiums intermédiaires possibles lors d'une cyclisation d'aza-Prins

Ces deux conformations des iminiums **I-191** *Z* et *E* sont en équilibre. Les calculs DFT réalisés par Padrón⁷⁵ *et al* ont montré que dans le cas où le groupement R^1 est un tosylé, l'iminium **E-I-191** est plus stable que l'isomère **(Z)-I-191**. Ceci est sûrement dû à la forte répulsion stérique entre les groupes R^1 et R qui possèdent un coût énergétique plus important que celui exercé par la chaîne allylique sur R . Ces calculs semblent aussi expliquer la sélectivité *trans* obtenue lorsque $\text{R}^1 = \text{PMP}$. Lorsque $\text{R}^1 = \text{H}$, la contrainte allylique favorise la formation de l'iminium **(Z)-I-191** (comme montré dans l'étude mécanistique des réarrangements d'iminium dans la réaction d'aza-Cope).¹²⁰ L'influence de la contrainte allylique sur la stéréosélectivité a aussi fait l'objet d'une revue.¹²¹ En revanche, les résultats obtenus semblent indiquer qu'en présence d'un groupement R^1 alkyle le coût énergétique entre la répulsion stérique et la contrainte allylique semble être équivalent conduisant à la formation indifférente des iminiums **(Z)-I-191** et **(E)-I-191**.

Une fois l'iminium **I-191** formé celui-ci se cyclise pour former le carbocation **I-192**. Ainsi l'iminium **Z-I-191** donne le carbocation **I-192-A** et l'iminium **(E)-I-191** le carbocation **I-192-B**. Or l'attaque du nucléophile (l'ion chlorure Cl^-) sur ce carbocation **I-192** est effectué en position équatoriale, le

carbocation **I-192-A** conduit alors au diastéréoisomère *cis*-**I-191** et le carbocation **I-192-B** au *trans*-**I-191**. La formation de l'iminium **I-191** est donc l'étape clé qui induit la diastéréosélectivité. Avec des amine homoallylique protégée par un groupement possédant une contrainte stérique importante (tosyle, PMP) l'iminium (*E*)-**I-191** est stabilisé et permet l'obtention du diastéréoisomère *trans*-**I-193**. Dans le cas d'amine homoallylique libre, c'est l'iminium *Z*-**I-191** qui est stabilisé, conduisant à la pipéridine *cis*-**I-193**. Avec les amines homoallyliques protégées par un groupement aliphatique, les iminiums (*Z*)-**I-191** et (*E*)-**I-191** possède une stabilité relativement identique. Cela induit une non-diastéréosélectivité et donc à un mélange des deux diastéréoisomères. Cependant la sélectivité *cis* observée à partir d'amine homoallylique protégées par un groupement lors de l'emploi d'aldéhydes dérivés du benzaldéhydes substitués en position ortho (*cf* Figure 6), peut s'expliquer par le fait que ces ortho-substituants peuvent contribuer à l'augmentation de l'encombrement stérique préjudiciable à la stabilisation de l'iminium (*E*)-**I-191**, en renforçant la contribution négative de la contrainte allylique par rapport à la répulsion stérique entre le résidu CH₂CO₂Me (R¹) et le groupement aryle (R).

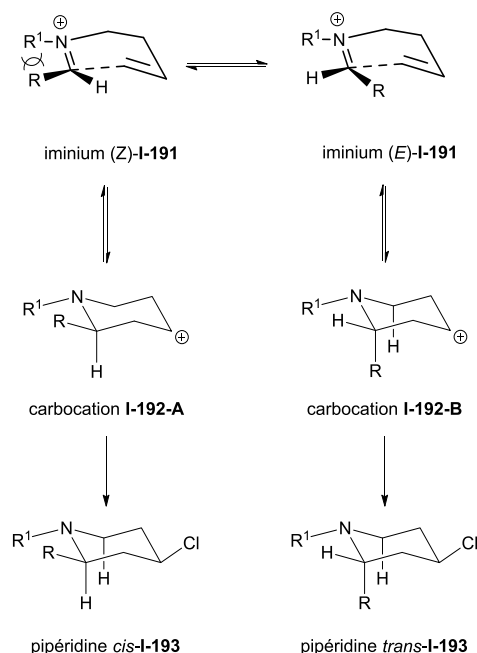


Schéma 162 : Stabilisation des iminiums (*Z*)-**I-191** et (*E*)-**I-191** en fonction des substituants portés par la molécule

2.4. Résultats particuliers à partir d'acides de Lewis à base de titane

Les résultats obtenus par des acides de Lewis dérivés du titane ont apporté des clés importantes à la compréhension du mécanisme de la réaction d'aza-Prins.

En effet nous avons testé sur la *para*-méthoxyphénylamine homoallylique **I-145f** et le *para*-bromobenzaldéhyde **I-6c** divers acides de Lewis qui ont montré une réactivité bien différente du tétrachlorure de titane.

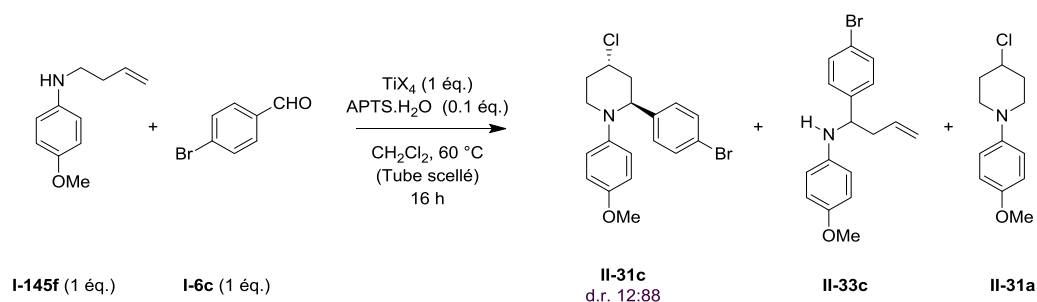


Schéma 163 : Réaction d'aza-Prins à partir d'acide de Lewis dérivé du titane

Entrées	Acides de Lewis (1 éq.)	Rendements	Ratio
1	TiCl ₄	99	II-31c <i>cis/trans</i> : 12:88
2	Ti(OMe) ₄	-	-
3	Ti(Cp) ₂ Cl ₂	-	-
4	Ti(O <i>i</i> Pr) ₂ Cl ₂	98	II-33c/II-31a : 50:50
5	Ti(O <i>i</i> Pr) ₃ Cl	95	II-33c/II-31a : 50:50

Tableau 15 : Screening d'acides de Lewis dérivés de titane

En effet à partir de Ti(OMe)₄ et Ti(Cp)₂Cl₂, aucune réactivité n'est observée et on retrouve les produits de départ inchangés. Par contre, à partir de Ti(O*i*Pr)₂Cl₂ et Ti(O*i*Pr)₃Cl, nous n'observons pas le produit **II-31c** obtenu par cyclisation de Prins classique mais deux produits bien différents, avec de très bons rendements et des ratios identiques (50/50). Le produit **II-33c** est issu de la réaction d'aza-Cope. Le mécanisme de cette réaction est décrit Schéma 164.

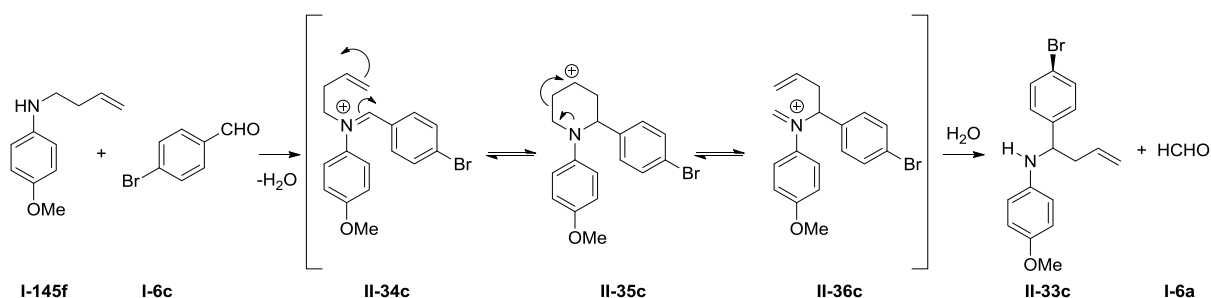


Schéma 164 : Réaction d'aza-Cope et libération de formaldéhyde

Le produit **II-31a** résulte de la formation du produit **II-33c**. En effet, l'obtention du produit d'aza-Cope **II-33c** entraîne la production du formaldéhyde.

En 1986, Grieco et ses collaborateurs ont démontré qu'une variété de 4-hydroxypipéridine **II-39** pouvait être formée à partir de l'allylsilane **II-37** et l'amine primaire **II-4b** mis en présence d'un aldéhyde très réactif : le formaldéhyde **I-6a**.¹²² Cette synthèse fait intervenir une cyclisation d'ions iminiums **I-38** en passant par un intermédiaire d'amine homoallylique **I-39** (Schéma 165).

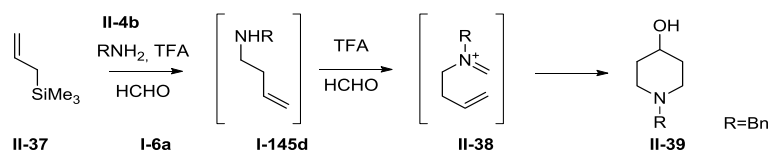


Schéma 165 : Cyclisation de pipéridine *via* un intermédiaire iminium

Le formaldéhyde étant très réactif, il réagit directement avec la *para*-méthoxyphénylamine homoallylique **I-145f** pour former par une cyclisation de d'aza-Prins le produit **II-31a** correspondant (Schéma 166).

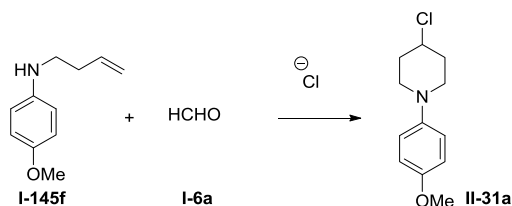


Schéma 166 : Cyclisation d'aza-Prins à partir du formaldéhyde libéré

Le ratio 50:50 s'explique par le fait que la réaction d'aza-Prins cyclisante avec le formaldéhyde est beaucoup plus rapide que la réaction d'aza-Cope. Ainsi, le formaldéhyde **I-6a** formé réagit instantanément pour former le produit **II-31a**.

2.5. Extension de la méthodologie à diverses amines homoallylées substituées

La méthodologie a également été étendue à des amines homoallylées dont la double liaison est substituée. Avec ces divers types d'amines, nous observons que lorsque l'alcène est disubstitué **I-145l** en position terminale, il y a formation, en plus du produit de cyclisation d'aza-Prins (pipéridine **II-40c**), d'une pyrrolidine minoritaire (**II-41c**) (Schéma 167).

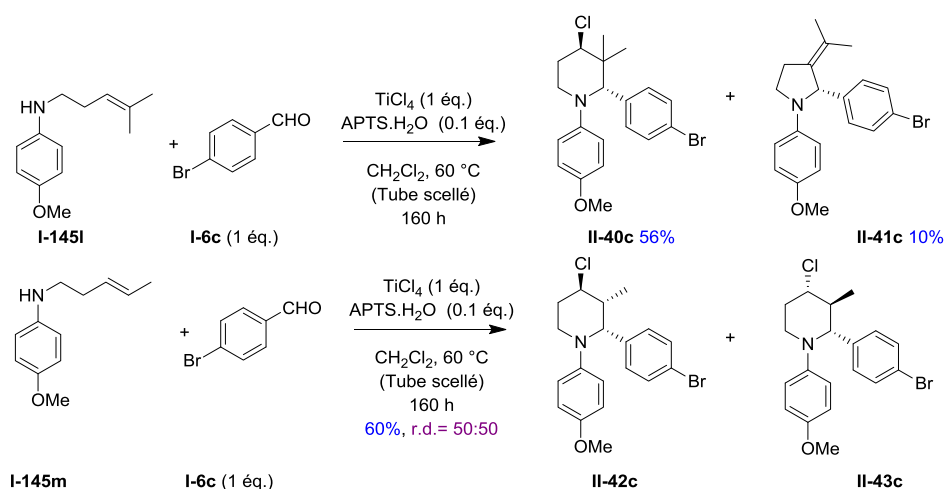


Schéma 167 : Cyclisation d'aza-Prins avec des amines homoallylées substituées en position terminale

La formation des pyrrolidines **II-41c** peut s'expliquer par la contrainte 1-3 diaxiale lors de la formation de l'iminium conduisant à un intermédiaire cationique comme cela avait été décrit par Dobbs (voir chapitre I).⁶⁸ La mono-substitution de la double liaison **I-145m** entraîne en revanche la formation de

deux diastéréoisomères avec le même ratio diastéréoisomérique (r.d.= 50:50) et un rendement de 60%. Contrairement à Dobbs, nous n'avons pas observé de pyrrolidine avec cette mono-substitution de la double liaison.

En revanche lorsque l'alcène est substitué en interne **I-145o** on observe seulement la formation d'une pipéridine **II-44c**. Ces résultats concordent avec les travaux effectués par Dobbs sur les amines homoallyliques substituées (Schéma 168).⁶⁸

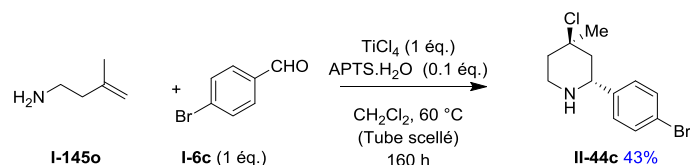


Schéma 168 : Cyclisation d'aza-Prins à partir d'amine homoallyle substituée

2.6. Conclusion

Compte tenu de l'absence dans la littérature d'une méthodologie de la cyclisation d'aza-Prins à partir de diverses amines homoallyliques **I-145** (substituées par différents groupements ou non), l'objectif était de proposer une méthodologie simple et efficace avec tous types aldéhydes **I-6**. En nous appuyant sur les divers travaux réalisés par le laboratoire sur la cyclisation de Prins, nous avons conçu une nouvelle méthodologie de la cyclisation d'aza-Prins. Cette méthodologie repose sur l'effet synergique entre un acide de Lewis (TiCl_4) utilisé en quantité stœchiométrique et un acide de Brønsted (APTS) utilisé en quantité catalytique (10 mol%). Cette méthodologie est applicable avec un grand nombre d'amines homoallyliques **I-145** substituées par divers groupements (aryle ou alkyle) ou non protégés. Avec ces différentes amines homoallyliques, la méthodologie est compatible avec des aldéhydes **I-6** aromatiques ou aliphatiques et présente d'excellents rendements (Schéma 169).

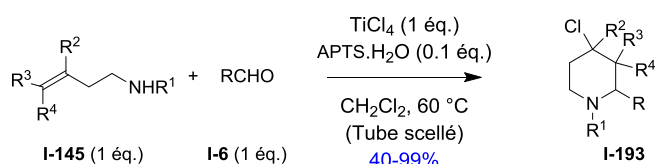


Schéma 169 : Méthodologie d'aza-Prins applicable avec un grand nombre d'amines homoallyliques **I-145** et tous types aldéhydes **I-6**

De plus une excellente diastéréosélectivité a été obtenue selon la nature de l'amine homoallylique. Lorsque l'amine est protégée par un groupement aryle (PMP ou tosyle), alors une diastéréosélectivité pour le diastéréoisomère *trans* est obtenue ; à l'inverse lorsque l'amine n'est pas protégée la réaction est exclusive pour le diastéréoisomère *cis*.

Cette méthodologie pourra être reprise par la suite comme outil de synthèse de structure pipéridine en vue de préparer une librairie de nouveaux composés biologiquement actifs que l'on peut qualifier de peptidomimétiques, comme cela sera expliqué dans le **chapitre III**.

Cette méthodologie pourra également être le point de départ en vue de proposer une version énantiosélective, en essayant dans un premier temps de remplacer l'acide de Brønsted achiral par un acide de Brønsted chiral afin d'observer l'apport de cette chiralité sur les différents produits obtenus.

III. Synthèse de peptidomimétiques *via* une aminolyse de pipéridine-lactone

3.1. Introduction

Les peptides et les protéines sont des molécules ayant divers rôles biologiques essentiels au bon fonctionnement de l'organisme ; il peut s'agir par exemple d'hormones, de neurotransmetteurs ou encore d'enzymes.

Les peptides sont composés d'acides aminés liés entre eux par des liaisons peptidiques se formant entre l'extrémité carboxy- d'un acide aminé, et l'extrémité amino-terminale de l'acide aminé suivant. L'enchainement des acides aminés constitue la structure primaire du peptide, et la structure secondaire, tridimensionnelle, est dictée par les conformations des constituants de la chaîne. Différents types de structures peuvent alors être observés : hélice α , feuillet β , coudes β et γ (Figure 16). L'organisation de ces structures dans l'espace par leurs liaisons et leurs interactions donne la structure tertiaire. Enfin, ces différentes chaînes peptidiques peuvent s'assembler, généralement par des liaisons non covalentes ou des ponts disulfures, pour former la structure quaternaire.

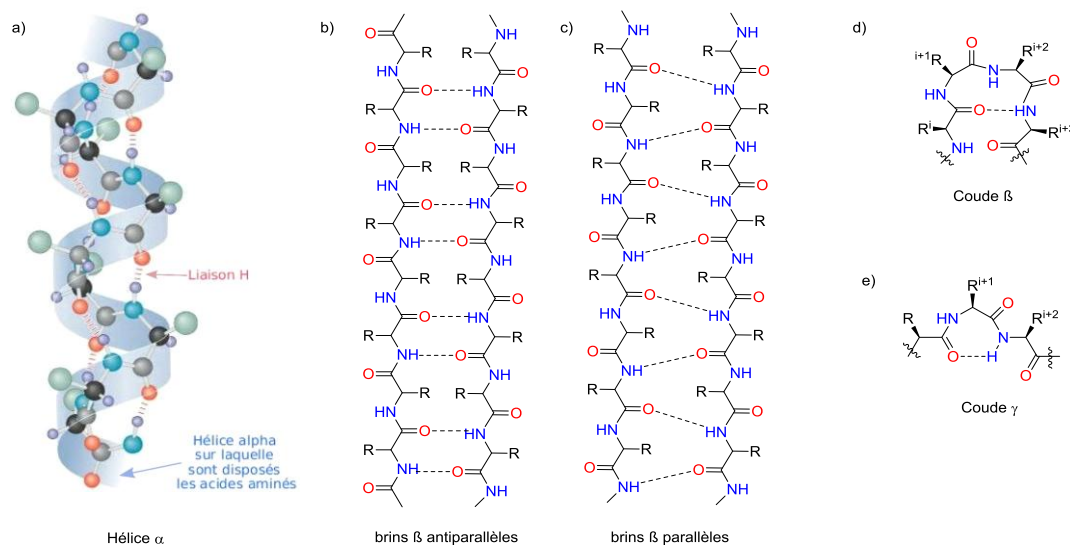


Figure 16 : Représentation des structures secondaires les plus courantes

La structure des peptides et protéines est très importante car elle régit leur interaction avec leur cible physiologique. Ces molécules ayant un rôle primordial dans un grand nombre de processus physiologiques, cela en fait des cibles de choix en thérapeutique. Depuis quelques décennies, l'intérêt pour l'utilisation des peptides en tant que médicaments s'est donc développé. Cependant, la médecine s'est rapidement trouvée confrontée à des difficultés dans l'utilisation et l'efficacité de ces molécules. En effet, en raison de leur nature même, ces molécules ont généralement une mauvaise biodisponibilité par voie orale, nécessitant bien souvent une administration par voie injectable, et ont une faible stabilité métabolique, étant rapidement dégradées dans l'organisme par les peptidases et protéases.¹²³

Ainsi, les chimistes se sont penchés sur la synthèse d'analogues de ces peptides, possédant des différences structurales leur conférant divers avantages par rapport aux peptides naturels pour leur utilisation comme médicaments : il s'agit des peptidomimétiques (concept introduit par Gante en 1994).¹²⁴ Ils sont conçus pour parer aux difficultés rencontrées avec l'utilisation de peptides, grâce à l'ajout de contraintes chimiques et conformationnelles.

Ces stratégies consistent notamment à modifier les chaînes latérales des acides aminés, ou même le squelette du peptide, en y incorporant des hétéroatomes (remplacement isotérique) ou bien en remplaçant les liaisons amides clivables par les peptidases par des liaisons plus difficiles à cliver. Ceci permet d'améliorer la stabilité des peptides, et de limiter leur mobilité pour ainsi favoriser la réaction avec la cible physiologique et limiter les effets secondaires indésirables.

La synthèse de peptidomimétiques requiert dans une première étape d'identifier la structure du peptide et de son récepteur, et ensuite d'analyser la relation structure-activité pour obtenir une structure optimale. Généralement pour des raisons de biodisponibilité et immunitaire, les petits peptides sont à privilégier.¹²⁵

Plusieurs peptidomimétiques à des fins thérapeutiques ont déjà été autorisés et ont fait preuve de leur efficacité, comme par exemple le bortezomib (Velcade®, anti-cancéreux) ou le ritonavir (Norvir®, antirétroviral).

Depuis quelques années, notre laboratoire travaille en collaboration avec l'unité COSS (Chemistry Oncogenesis Stress Signaling) dirigé par le Dr Patrick Legembre et le Dr Eric Chevet (INSERM Université de Rennes 1). Ce groupe a démontré qu'un peptidomimétique de petite taille (2 ou 3 acides aminés) peut perturber des interactions de type protéine-protéine. Les cibles visées concernent tout d'abord la perturbation de la trimérisation du Fas ligand. Le FasL (CD95L) est une protéine transmembranaire homotrimérique qui fait partie des cytokines de la famille du *Tumor Necrosis Factor*.¹²⁶ Ces protéines peuvent en réponse à des cellules transformées ou infectées déclencher le processus de mort cellulaire et semblent avoir un effet sur un type de cancer mammaire difficile à traiter.

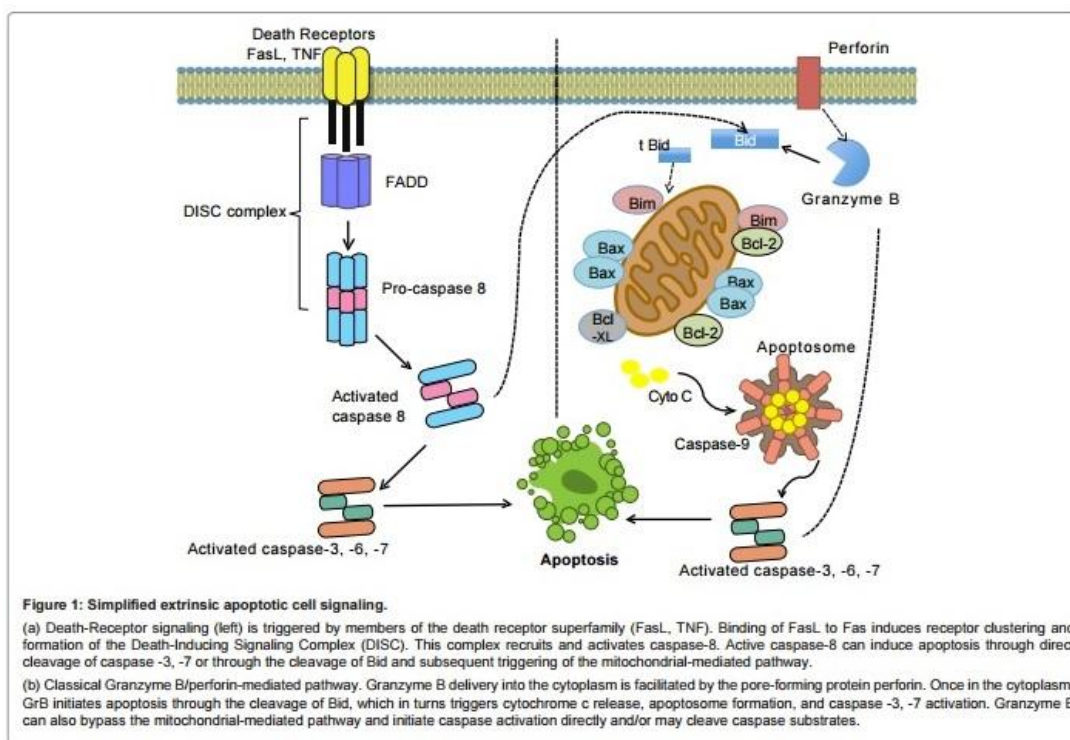
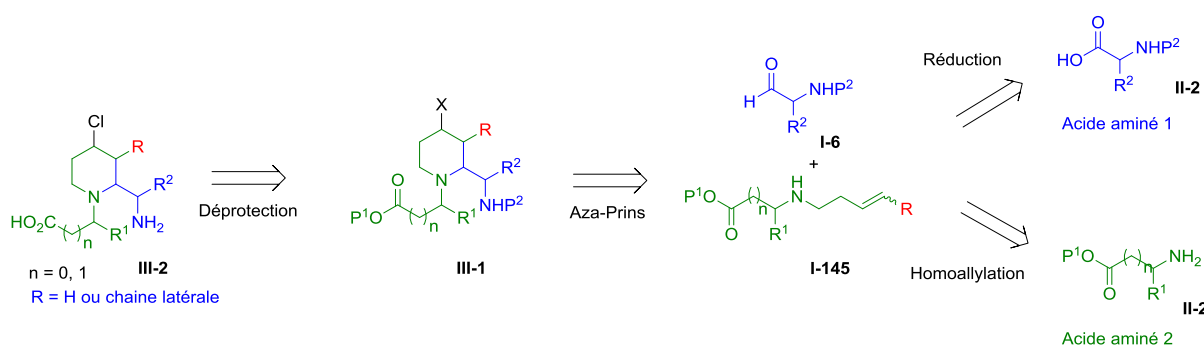


Schéma 170 : Schéma proposé par Cooper¹²⁷ expliquant l'apoptose d'une cellule en réponse à un signal du Fas ligand

Dans un second temps, ces peptidomimétiques peuvent perturber l'oligomérisation de IRE1 (*inositol requiring enzyme 1*), une protéine transmembranaire qui possède deux activités enzymatiques, sérine/thréonine kinase et endoribonucléasique.¹²⁸ Cette protéine protège la cellule contre l'accumulation de protéines mal conformées dans le réticulum endoplasmique (RE). L'implication d'IRE1 dans la physiopathologie de certaines formes de glioblastome a notamment pu être caractérisée.^{129,130}

Pour la conception d'un nouveau type de peptidomimétiques, la première approche envisagée par le laboratoire a été de synthétiser un dipeptide **III-2** à partir d'une cyclisation d'aza-Prins entre deux molécules de types amino-acides **II-2** dont des acides aminés. Le premier substrat sera homoallylé sur sa fonction amine et le deuxième sera réduit en aldéhyde sur sa fonction acide (voir rétrosynthèse Schéma 171). Le but est d'obtenir une nouvelle liaison entre les deux acides aminés, de type liaison pipéridine qui pourra par sa configuration imposer une conformation particulière par la formation d'un coude γ qui va imposer un repliement du peptide.



3.2. Validation de la méthodologie sur diverses amines homollalylées dérivées d'acides aminés

Afin de voir si la méthodologie développée sur la cyclisation d'aza-Prins promue par le tétrachlorure de titane et un acide de Brønsted est compatible avec tous types d'homoallyle amine dérivée d'acides aminés, nous avons testé sur notre réaction modèle, trois homoallylamine (S)-I-145h, (S)-I-145i (S)-I-145j synthétisées précédemment (Schéma 172).

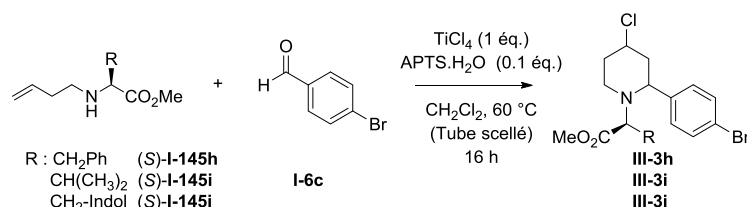


Schéma 172 : Cyclisation d'aza-Prins à partir de différents acides aminés homoallylés

Avec ces conditions réactionnelles, les résultats obtenus ne sont pas à la hauteur de ceux attendus. En effet avec la phénylalanine homoallylée (S)-I-145h les deux diastéréoisomères *cis*-III-3h et *trans*-III-3h ont été obtenus par cyclisation d'aza-Prins avec un faible rendement de 20%. Avec la valine homoallylée (S)-I-145i nous avons obtenu également 20% de rendement mais dans ce cas trois diastéréoisomères III-3i ont été observés. Enfin avec le tryptophane, nous n'avons pas observé de produit de cyclisation d'aza-Prins III-3j. Les temps de réactions et le nombre d'équivalents d'amine de départ ont alors été modifiés, afin d'améliorer les rendements (Tableau 16).

Entrées	Acides aminés homoallylés (éq.)	Temps (h)	Rendements (%)	r.d. <i>cis:trans</i>	Produit
1	Phe-OMe (S)-I-145h (1)	16	20	50:50	III-3h
2	Phe-OMe (S)-I-145h (1)	160	30	50:50	III-3h
3	Phe-OMe (S)-I-145h (2)	16	87	80:20	III-3h
4	Phe-OMe (S)-I-145h (3)	16	90	80:20	III-3h
5	Val-OMe (S)-I-145i (1)	16	20	50:35:15*	III-3i
6	Val-OMe (S)-I-145i (1)	160	20	50:35:15*	III-3i
7	Val-OMe (S)-I-145i (2)	16	97	80:13:7*	III-3i
8	Val-OMe (S)-I-145i (3)	16	90	80:13:7*	III-3i
9	Trp-OMe (S)-I-145j (1)	16	-	-	III-3j
10	Trp-OMe (S)-I-145j (1)	160	-	-	III-3j
11	Trp-OMe (S)-I-145j (2)	16	-	-	III-3j

* Trois diastéréoisomères isolés et de conformations respective *cis:trans:trans*

Tableau 16 : Cyclisation de Prins à partir de différents acides aminés homoallylés

Il s'avère que le changement des temps de réaction n'a que très peu d'influence sur les rendements et n'exerce aucun effet sur la diastéréosélectivité de la réaction (entrées 1-2 et 5-6). En revanche, la réaction avec un excès d'amine homoallylée **I-145** vis-à-vis de l'aldéhyde de départ **I-6c** permet d'atteindre des rendements bien supérieurs, puisqu'en passant à deux équivalents d'amine homoallylée nous obtenons de très bons rendements avec les amines homoallylées de la phénylalanine (*S*)-**I-145h** (87%) et de la valine (*S*)-**I-145i** (97%) (entrées 3 et 7) alors qu'aucune réactivité n'a été observée à partir de celle du tryptophane (*S*)-**I-145j**. Nous avons aussi observé une forte diastéréosélectivité en faveur de la pipéridine *cis*-**III-3h** (r.d.= 80:20) en augmentant le nombre d'équivalent d'acides aminés. Avec (*S*)-**I-145i** le produit majoritaire obtenu est de conformation *cis* tandis que les deux autres diastéréoisomères sont de conformation *trans* (r.d.=50:35:15) avec un équivalent d'acides aminés, le passage à deux ou trois équivalents d'acides aminés permet une diastéréosélectivité en faveur de la pipéridine *cis*-**III-3**. À quelques exceptions spécifiques près, la méthodologie développée est donc compatible avec les amines homoallyliques dérivées d'acides aminés. À la lumière de ces résultats, il a été décidé de créer une librairie de molécules provenant d'une cyclisation de Prins entre deux acides aminés : un premier acide aminé sera homoallylé sur sa fonction amine et un deuxième réduit en aldéhyde.

3.3. Synthèse d'aldéhydes dérivés d'acides aminés

Afin d'éviter la formation d'un trop grand nombre d'isomères, nous avons décidé de synthétiser l'aldéhyde dérivé de la glycine **II-6a**, car sur cet acide aminé nous pouvons nous affranchir de la contrainte d'un carbone asymétrique. Pour cela plusieurs voies de synthèse de cet aldéhyde ont été envisagées suivant les résultats retrouvés dans la littérature: oxydation d'alcool (réaction de Swern,¹³¹ utilisation de réactifs de Dess Martin¹³²), réduction de l'ester par le DIBAL-H¹³³ (l'hydruide de diisobutylaluminium) (passage par un amide de Weinreb¹³⁴) (Schéma 173). Nous avons dans un premier temps utilisé une protection des amines par les carbamates de méthyle et d'éthyle car contrairement aux carbamates classiques Boc, Fmoc et Cbz, nous avons observé qu'ils n'étaient pas déprotégés dans nos conditions d'aza-Prins.

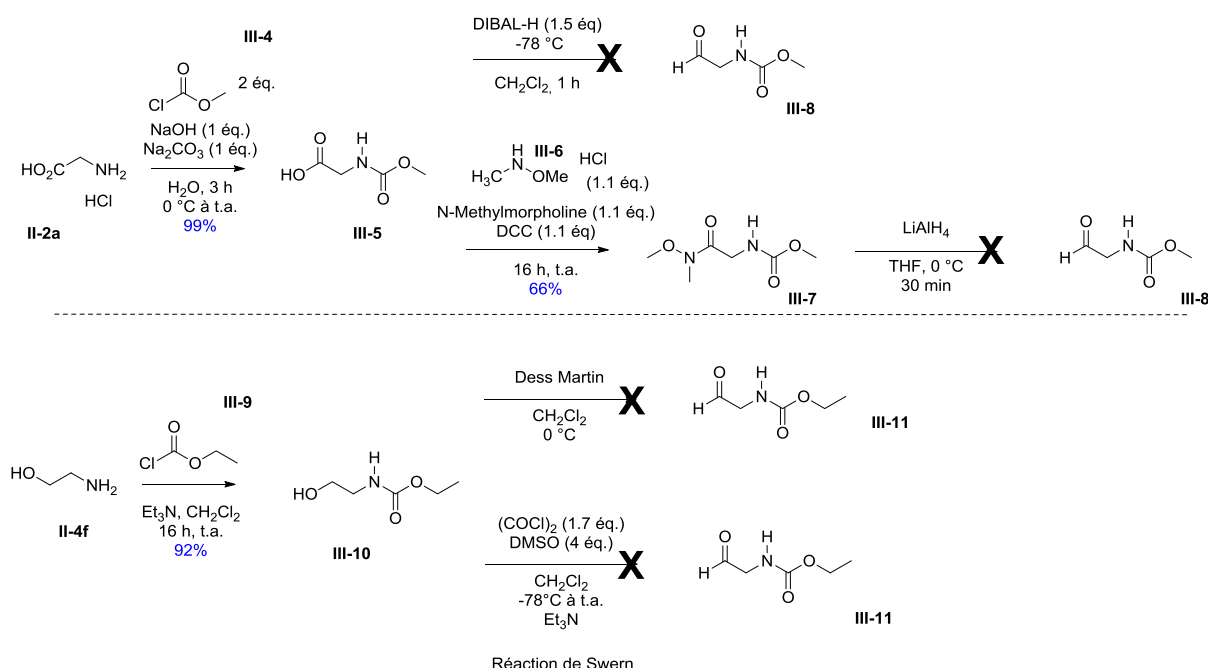


Schéma 173 : Synthèse d'aldéhyde à partir de la glycine

Cependant, que ce soit la réduction de l'acide carboxylique de la glycine **III-5** par le DIBAL-H ou de l'amide de Weinreb **III-7** par LiAlH_4 ou bien encore l'oxydation de **III-10** (réaction de Swern ou oxydation via le réactif de Dess Martin), aucune de ces différentes stratégies de synthèse ne permet d'accéder aux aldéhydes **III-8** et **III-11** désirés. En effet la première stratégie a été de protéger l'amine de la glycine par le carbamate de méthyle afin de pouvoir réduire l'acide **III-5** par une réduction classique réalisée à -78°C par le DIBAL-H. Cependant, en fin de réaction seule le produit réduit en alcool est obtenu. Afin de mieux contrôler la réduction, nous avons synthétisé l'amide de Weinreb de l'acide de la glycine protégée **III-7**.¹³⁵ La réduction de l'amide de Weinreb **III-7** n'a donné que des traces d'aldéhyde **III-8** qui se dégrade rapidement et ne peut donc pas être purifié par colonne chromatographique sur gel de silice.

La deuxième stratégie a été d'oxyder par une réaction de Swern à -78°C dans le dichlorométhane ou en utilisant le réactif de Dess Martin à 0°C dans le dichlorométhane l'éthanolamine protégée par le carbamate d'éthyle **III-10**. L'emploi du réactif de Dess Martin ne permet pas l'oxydation car l'alcool est retrouvé en fin de réaction. La réaction de Swern permet d'obtenir des traces d'aldéhyde **III-11** dans le brut réactionnel qui ne sont pas isolables. Compte tenu de l'instabilité des aldéhydes **III-8** et **III-11**, nous avons décidé d'essayer de synthétiser l'aldéhyde dérivé de la β -alanine **II-2f** en le protégeant par le groupement PMP, qui ne se déprotège pas dans nos conditions d'aza-Prins

Dans le but d'obtenir l'aldéhyde de la β -alanine protégée **III-15**, nous avons protégé la 1,3-propanolamine **III-13** par le groupement PMP suivant les conditions décrites par Mitsunaga.¹³⁶ La protection résulte d'un couplage entre un iodure d'aryle et une amine primaire, catalysé par la *L*-proline (**S**)-**II-2g** et l'iodure de cuivre (CuI), et présente de très bons rendements (92%). Cependant contrairement à ce qui avait envisagé, l'oxydation de l'alcool **III-14** n'a pas donné de meilleurs résultats que précédemment (Schéma 174).

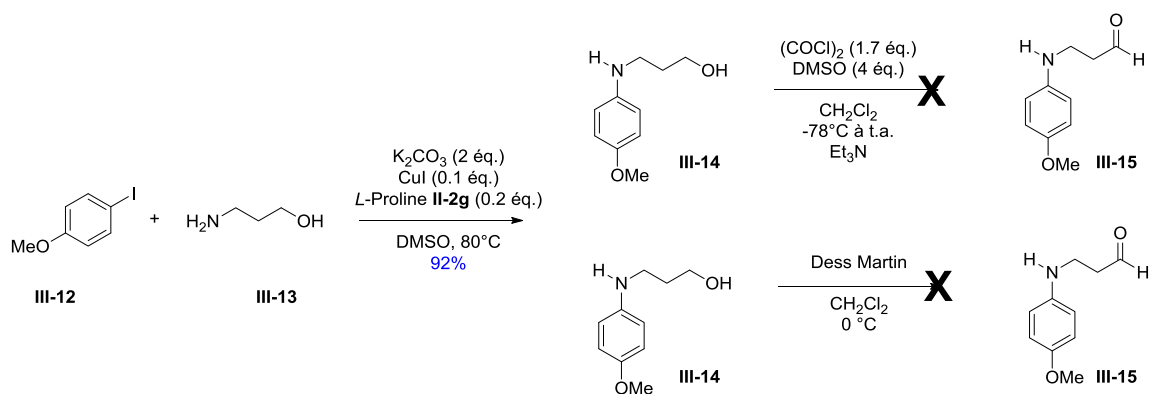


Schéma 174 : Synthèse de l'aldéhyde **III-15**

En effet, l'oxydation de Swern réalisée sur **III-14** a permis d'obtenir seulement des traces d'aldéhyde **III-15** qui ont été retrouvées dans le spectre RMN ^1H du brut réactionnel et seul un produit de dégradation a été obtenu *via* une oxydation de Dess-Martin.

Compte tenu des mauvais résultats obtenus, nous avons décidé de synthétiser des aldéhydes dérivés de la glycine protégés par les carbamates Cbz et Fmoc déjà décrits dans la littérature.¹³⁴ Les deux carbamates commerciaux Cbz **III-16** et Fmoc **III-17** de la glycine ont été réduits en aldéhyde **III-20** et **III-21** avec des rendements satisfaisants. Ces réductions sont réalisées *via* un intermédiaire d'amide de Weinreb **III-18** ou **III-19** suivi de sa réduction par LiAlH_4 dans le THF suivant les conditions

classiques décrites par Castro.¹³⁴ La réaction de réduction est quenchée par addition d'une solution aqueuse saturée de NaHSO₄ puis l'aldéhyde (**III-20** ou **III-21**) obtenu est extrait par du dichlorométhane. Cet aldéhyde est utilisé directement après évaporation à sec du dichlorométhane. Les rendements obtenus sur les deux étapes ont été respectivement de 64% avec **III-16** et 40% avec **III-17** (Schéma 175).

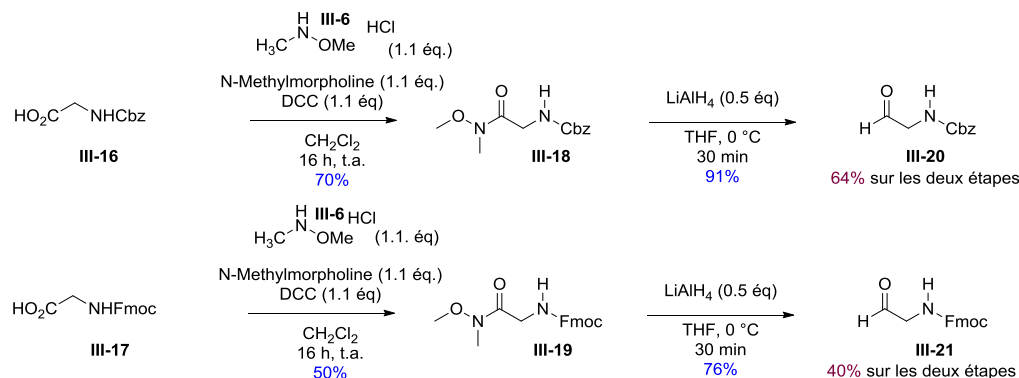


Schéma 175 : Synthèse d'aldéhyde à partir de la glycine protégée par les groupements carbamates Cbz et Fmoc

Ces aldéhydes ont été testés directement avec différentes amines homoallyliques. Les tests ont été effectués dans les conditions classiques et n'ont présenté aucune cyclisation des substrats en produit d'aza-Prins. Nous avons ensuite modifié les nombres d'équivalents d'amines homoallylique **I-145** et d'aldéhyde (**III-20** ou **III-21**) (Schéma 176 et Tableau 17).

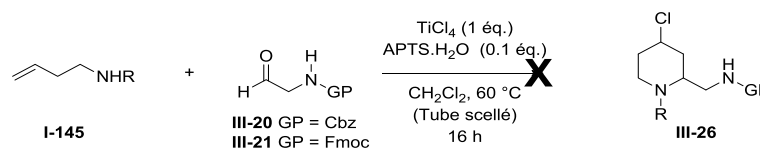


Schéma 176 : Essai d'aza-Prins à partir de l'aldéhyde de l'alanine

Entrées	Aldéhyde	R	Amine (éq.)	Aldéhyde (éq.)	Rendements
1	III-20	CH ₂ CO ₂ Me I-145c	1	1	-
2	III-20	PMP I-145f	1	1	-
3	III-20	H I-145b	1	1	-
4	III-20	CH ₂ CO ₂ Me I-145c	2	1	-
5	III-20	CH ₂ CO ₂ Me I-145c	1	2	-
6	III-21	CH ₂ CO ₂ Me I-145c	2	1	-
7	III-21	PMP I-145f	2	1	-
8	III-21	H I-145b	2	1	-

Tableau 17 : Essai d'aza-Prins à partir de l'aldéhyde de l'alanine

Cependant avec une variation du nombre d'équivalents des produits de départ, aucun produit de cyclisation d'aza-Prins **III-26** n'a été obtenu avec ces deux aldéhydes. Nous avons observé dans

chacune des expériences une dégradation de l'aldéhyde (**III-20** ou **III-21**) avec en fin de réaction la seule présence de l'amine homoallylique **I-145** de départ (entrées 1 à 7).

Afin d'obtenir de la diversité sur le produit de départ, nous avons aussi choisi de synthétiser un aldéhyde dérivé de l'alanine. L'alanine (*S*)-**II-2d** a été tosylée *via* une substitution nucléophile du chlorure de tosyloyle **II-14** avec l'amine de l'alanine **II-2d** en présence de soude avec un rendement moyen de 51% (Schéma 177).¹³⁷

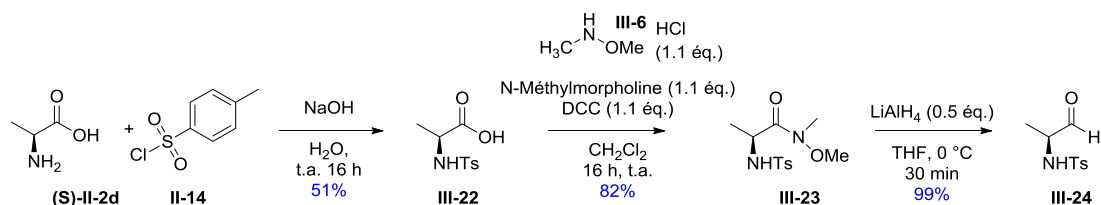


Schéma 177 : Synthèse de l'aldéhyde tosylé de l'alanine **III-24**

Une fois l'alanine protégée par le groupement tosyloyle, l'acide **III-22** a été converti en amide de Weinreb **III-23** avec un rendement de 82% puis cet amide **III-23** a été réduit avec LiAlH_4 à 0 °C dans le THF pendant 30 min. La réduction de l'amide de Weinreb permet d'obtenir l'aldéhyde **III-24** correspondant avec des rendements quantitatifs.

III-24 mis en présence de l'amine homoallylique **I-145f** a permis d'obtenir un mélange de produits d'aza-Prins **III-25** avec de bons rendements. En effet, un mélange de trois diastéréoisomères **III-25** a été obtenu avec un ratio respectivement de (70:15:15) pour les 3 diastéréoisomères **III-25**, dont seul le diastéréoisomère *trans*-**III-25a** majoritaire a pu être isolé. En revanche aucun produit de cyclisation d'aza-Prins n'a été obtenu à partir de la glycine homoallylique **I-145c** (Schéma 178).

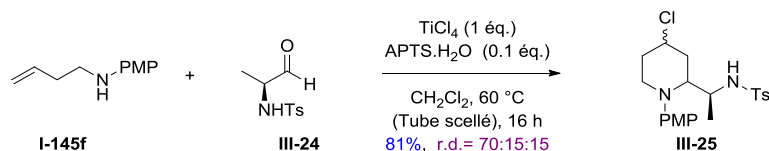
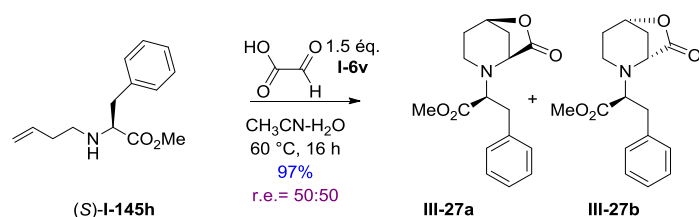


Schéma 178 : Cyclisation d'aza-Prins à partir de l'aldéhyde tosylé de l'alanine

Compte tenu de l'instabilité des aldéhydes formés à partir d'acides aminés et des difficultés de synthèse, mais aussi de l'absence de stéréosélectivité et la difficulté de purification et d'isolement des produits d'aza-Prins formés par la combinaison de deux acides aminés, il a été décidé de trouver une meilleure voie d'accès à la synthèse de dipeptides reliés entre eux par une liaison pipéridine. Nous nous sommes alors intéressés à la cyclisation d'aza-Prins particulière avec l'acide glyoxylique **I-6v** et de l'amine homoallylique (*S*)-**I-145h**. Cette cyclisation réalisée lors du développement de la méthodologie d'aza-Prins dans le deuxième chapitre nous avait permis d'accéder à des structures particulières de pipéridine-lactones **III-27** (Schéma 179).



3.4. Synthèse de pipéridine-lactone *via* une cyclisation de Prins

3.4.1. Historique

La première synthèse de pipéridine-lactone à partir d'une amine homoallylique **I-145** et de l'acide glyoxylique **I-6v** a été rapportée par Johnson *et al* en 1991. Leur étude décrit une cyclisation d'aza-Prins diastéréosélective permettant l'accès à des pipéridines **III-32** de diastéréoisomérisie *cis* en partant de l'amine homoallylique **I-145d** et d'acide glyoxylique **I-6v** dans une solution acétonitrile/eau (1 :1).¹³⁸ Dans cette réaction spécifique, l'acide glyoxylique **I-6v** joue un triple rôle :

- Le premier est celui d'aldéhyde. C'est donc lui qui permet la formation de l'intermédiaire iminium **III-29** résultant de la condensation de l'amine sur l'aldéhyde.
- Le deuxième est qu'il sert de nucléophile intramoléculaire conduisant à la formation de la lactone. En effet le doublet de l'oxygène de l'acide carboxylique va attaquer le carbocation **III-30** pour permettre la fermeture de la lactone **III-31**.
- Enfin il joue le rôle d'acide responsable de la promotion de la réaction.

Cette pipéridine-lactone **III-31** est obtenue sous la forme du diastéréoisomère *cis* en mélange de deux énantiomères (**III-31a** et **III-31b**) qui peuvent s'ouvrir par une hydrogénolyse en présence de palladium sur charbon dans le méthanol et permet d'accéder aux pipéridines **III-32a** et **III-32b** (Schéma 180).

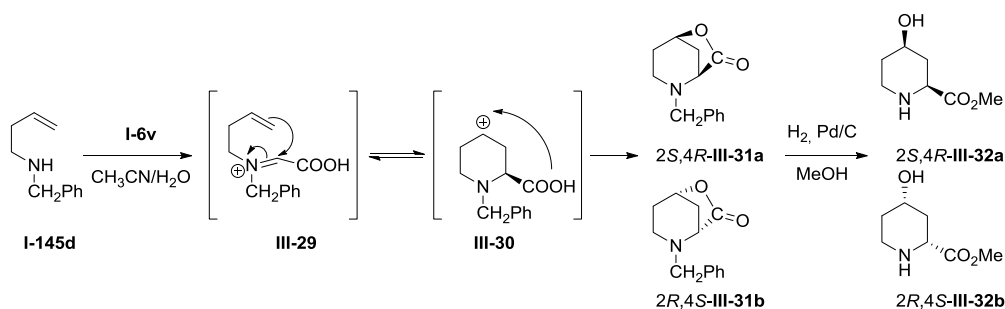


Schéma 180 : Synthèse de la pipéridine **III-32** *via* une lactone intermédiaire

Ce contrôle de la diastéréosélectivité des pipéridines **III-32** formées est très intéressant mais peu d'études ont repris ces travaux.¹³⁹ Cette réaction, outre le fait qu'elle présente une grande diastéréosélectivité pour les pipéridines *cis*, offre d'autres avantages : elle est très réactive et peut être effectuée dans un milieu polaire (H₂O). De plus, elle s'effectue sans acide de Lewis. C'est pourquoi nous avons décidé dans un premier temps de synthétiser plusieurs pipéridine-lactones **III-33** à partir d'amines homoallyliques **I-145** dérivées d'acides aminés, pour dans un second temps introduire par ouverture de la lactone un deuxième acide aminé **II-2** *via* une liaison peptidique (Schéma 181).

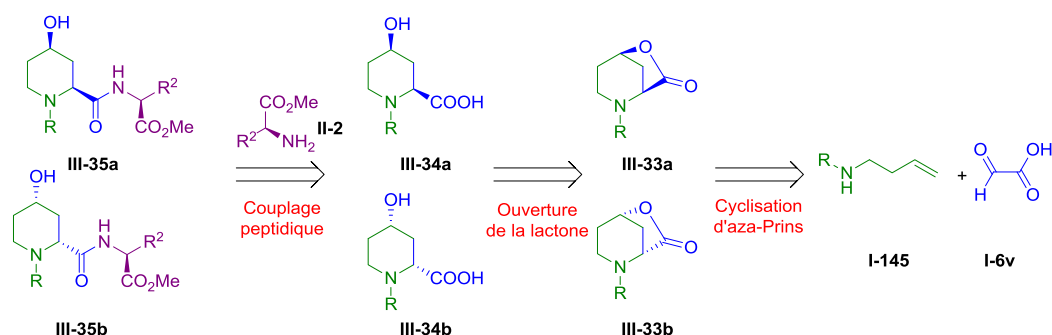


Schéma 181 : Rétrosynthèse d'un peptidomimétique de deux acides aminés liés par une liaison pipéridine

3.4.2. Synthèse de pipéridine-lactone dérivée d'acides aminés

Lors de la mise en place de la méthodologie d'aza-Prins, la synthèse de la pipéridine-lactone **III-27** avait déjà été obtenue avec d'excellents rendements (97%) (Schéma 179). Cette pipéridine-lactone avait été obtenue en additionnant la phénylalanine homoallylique **I-145h** et l'acide glyoxylique **I-6v** dans un mélange d'eau-acétonitrile à 60 °C pendant 16 h. Les mêmes conditions ont été utilisées pour réaliser le criblage de différents acides aminés homoallylés (Schéma 182 et Figure 17).

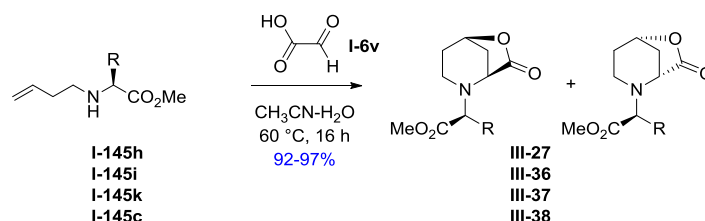


Schéma 182 : Synthèse de pipéridine-lactone à partir d'acides aminés homoallylés

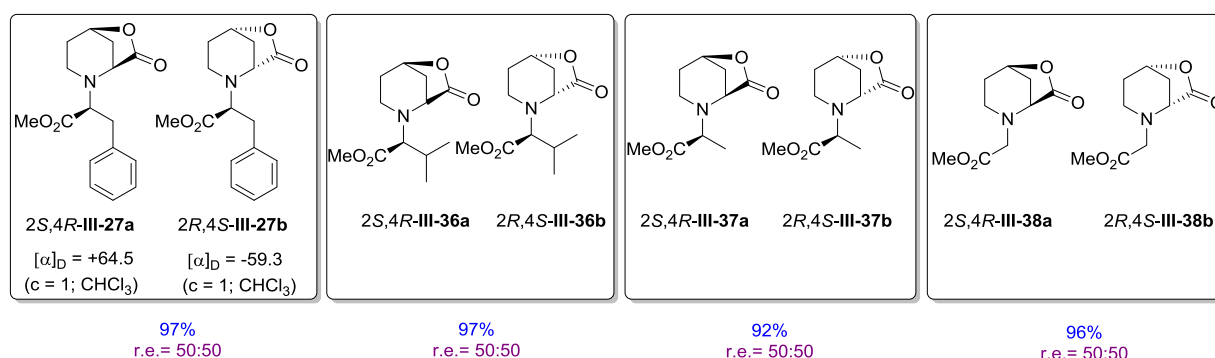


Figure 17 : Pipéridine-lactones obtenues par cyclisation d'aza-Prins

À partir des différents acides aminés homoallylés, d'excellents rendements sont atteints (92-97%) et les deux énantiomères ont été obtenus suivant le même ratio 50:50. Cependant, les deux énantiomères sont difficilement séparables et par chromatographie sur gel de silice (réalisé avec une puriFlash®450) et seuls les deux isomères dérivés de la phénylalanine **III-27a** et **III-27b** ont pu être séparés.

Nous avons aussi synthétisé les quatre énantiomères de pipéridine-lactones **III-39** à partir des α -méthylbenzylamines homoallyliques (*S*)-**I-145n** et (*R*)-**I-145n**, car leurs conformations ont déjà été décrits dans la littérature.¹³⁹ Les rendements obtenus (31%) sont moins bons et une différence de ratio énantiomérique a été observée (66:33) (Schéma 183).

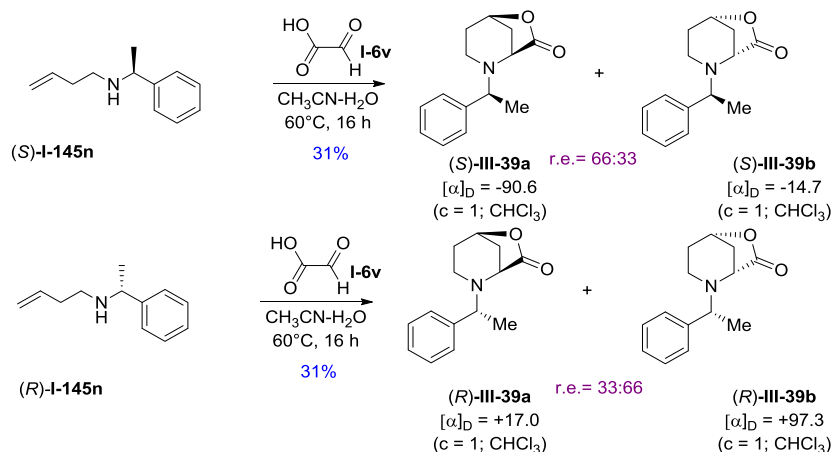


Schéma 183 : Synthèse de la pipéridine-lactone **III-39** à partir de l' α -méthylbenzylamine homoallylique **I-145n**

3.5. Ouverture de pipéridine-lactone

Suite à l'obtention de ces différentes pipéridine-lactones, différents procédés d'ouvertures de la lactone ont été testés. L'intérêt de l'ouverture de ces pipéridine-lactones est qu'elle donne accès à des pipéridines de configuration *cis*. L'ouverture des lactones se produit très facilement en milieu acide ou basique.

En général, l'ouverture des gamma-butyrolactones **III-40** est réalisée en milieu basique par l'attaque nucléophile de l'ion hydroxyde sur le carbonyle, ce qui provoque son hydrolyse avec formation d'un acide carboxylique et de l'alcool correspondant **III-42**, si la réaction est réalisée en milieu aqueux (Schéma 184).

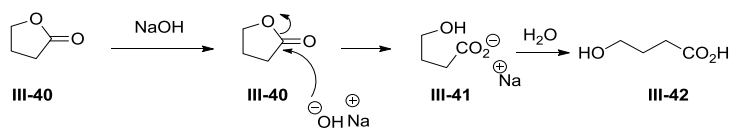


Schéma 184 : Mécanisme de l'ouverture d'une gamma-butyrolactone

3.5.1. Condition basique

L'ouverture de la pipéridine-lactone **III-27** a été réalisée selon plusieurs conditions. En présence d'une base comme NaOH ou K₂CO₃ dans le méthanol, l'ouverture s'effectue avec un excellent rendement pour livrer l'ester méthylique **III-28** (Schéma 185).

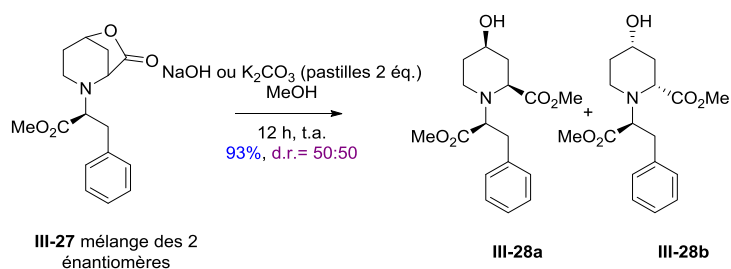


Schéma 185 : Ouverture des lactones en milieu basique dans le méthanol

L'ouverture a été réalisée sur le mélange des deux énantiomères **III-27** difficilement séparables mais de façon intéressante les deux énantiomères **III-28** obtenus sont plus facilement séparables que les lactones dont ils dérivent.

En vue de réaliser un couplage peptidique classique, il a été décidé d'ouvrir la lactone **III-27** en milieu aqueux pour obtenir l'acide carboxylique et non l'ester méthylique issu de l'attaque de l'ion méthanolate (Schéma 186).

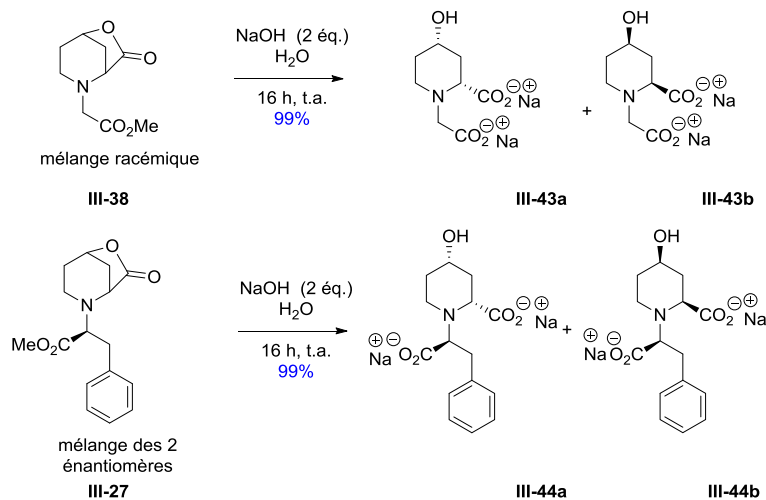


Schéma 186 : Ouverture des lactones en milieu basique aqueux

Cette ouverture en milieu basique aqueux a permis d'obtenir avec les pipéridine-lactones **III-38** et **III-27** des pipéridines **III-43** et **III-44** sous la forme de carbonates de sodium. Cependant dans ces conditions l'ester méthylique de l'acide aminé a aussi été converti en carbonate de sodium, et ce type de molécule (di-carbonate de sodium) est trop polaire pour pouvoir être extrait dans un solvant apolaire. Il a donc été décidé en fin de réaction d'évaporer seulement l'eau et de travailler sur les produits.

3.5.2. Couplage peptidique classique

En général, les couplages peptidiques sont réalisés avec l'aide d'un agent de couplage (DIC : diisopropylcarbodiimide,¹⁴⁰ DCC : N,N'-dicyclohexylcarbodiimide¹⁴¹ par exemple).

Nous avons donc réalisé divers couplages peptidiques sur nos pipéridines «di-acide», en espérant que s'il y ait une sélectivité de couplage sur l'un des acides carboxyliques celle-ci s'effectue sur l'acide carboxylique présent sur la pipéridine et non sur celui de la glycine (Schéma 187 et Tableau 18).

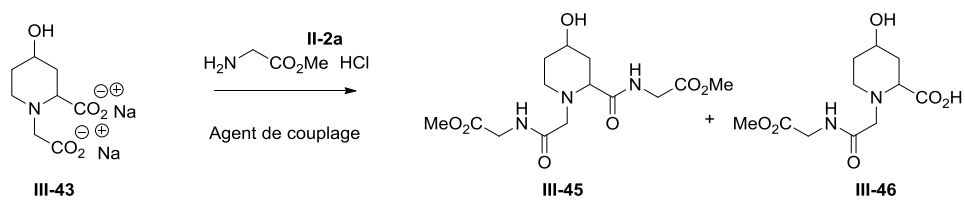


Schéma 187 : Essai de couplage peptidique avec différents agents de couplage

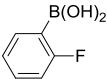
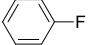
Entrées	Équivalents de II-2a	Agent de couplage (éq.)	Solvant	Température	Temps (h)	Rendements
1	4	DCC (2.4) ¹⁴¹	CH ₃ CN-H ₂ O	t.a.	16	25
2	4	DIC (2.4) ¹⁴⁰	CH ₃ CN-H ₂ O	t.a.	16	25
3	4	TBTU (2.4) ¹⁴²	CH ₃ CN-H ₂ O	t.a.	16	-
4	4	PyBop (2.4) ¹⁴³	CH ₃ CN-H ₂ O	t.a.	16	-
5	2	 B(OH) ₂ ¹⁴⁴	Toluène	120 °C	2	-
6	4		Toluène	120 °C	16	-
7	2	PPh ₃ /CCl ₄ ¹⁴⁵	Toluène	120 °C	16	-

Tableau 18 : Essai de couplage peptidique avec différents agents de couplage

Ce premier *screening* de conditions de couplage peptidique a permis de voir qu'avec les agents de couplage DCC et DIC, des conversions en monoamide et diamide (**III-45** et **III-46**) ont été obtenues (entrées 1 et 2) avec de faibles rendements de l'ordre de 25%. Les autres conditions de couplage peptidique retrouvées dans la littérature avec d'autres agents de couplage (TBTU,¹⁴² PyBop,¹⁴³ acide boronique,¹⁴⁴ PPh₃/CCl₄¹⁴⁵) n'ont pas permis la formation de liaisons peptidiques puisque seuls les produits de départ sont retrouvés en fin de réaction (entrées 3 à 7). Nous avons donc ensuite essayé d'optimiser les rendements obtenus en présence du DCC en modifiant les équivalents de glycine, les temps de réactions, la température et les solvants. Les résultats sont regroupés dans le Tableau 19.

Entrées	Équivalent de Glycine	Agent de couplage (éq.)	Solvant	Température	Temps (h)	Rendements (%)
1	4	DCC + NEt ₃ (2.4)	CH ₃ CN-H ₂ O	t.a.	16	-
2	4	DCC (2.4)	CH ₃ CN-H ₂ O	t.a.	16	25
3	8	DCC (2.4)	CH ₃ CN-H ₂ O	t.a.	16	16
4	4	DCC (2.4)	DMF	t.a.	16	10
5	4	DCC (2.4)	CH ₃ CN-H ₂ O	80 °C	16	24
6	1	DCC (2.4)	CH ₃ CN-H ₂ O	t.a.	60	8
7	4	DCC (2.4)	CH ₃ CN-H ₂ O	t.a.	60	28

Tableau 19 : Optimisation du couplage peptidique avec l'agent de couplage DCC

Les variations de conditions opératoires n'ont pas permis d'améliorer de manière significative les rendements (8-30%). Nous obtenons des mélanges racémiques inséparables de dipeptide et tripeptide (**III-45** et **III-46**), chacun étant présent sous la forme de deux énantiomères. Le dipeptide **III-46** est issu de la formation d'une liaison amide sur l'acide carboxylique de la glycine et non de la pipéridine. (Schéma 188).

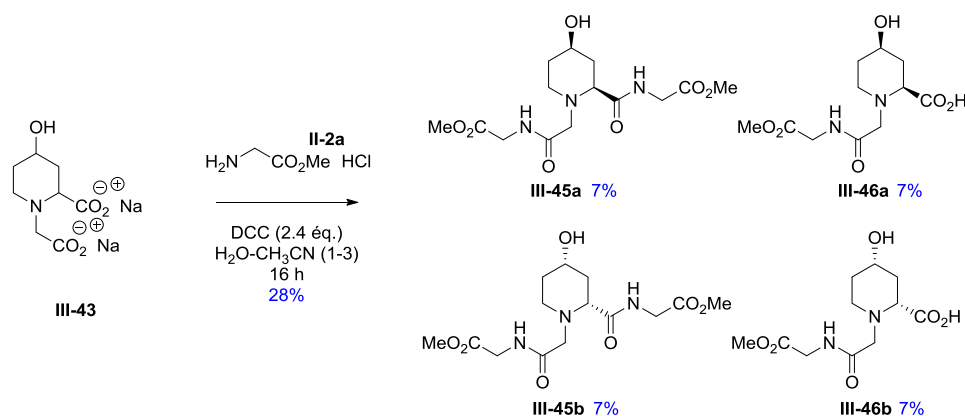


Schéma 188 : Couplage peptidique réalisé entre la pipéridine III-43 et la glycine II-2a

Compte tenu de la difficulté à isoler les produits formés, des mauvaises conversions et du non contrôle de la liaison peptidique formée, il a été décidé de changer de stratégie et d'essayer de mettre en place une réaction d'aminolyse qui, en une seule étape, permettrait l'ouverture de la lactone conjuguée à la formation de la liaison peptidique. Pour cela nous nous sommes intéressés à une ouverture de lactone spécifique promue par LiNTf₂ (le trifluorométhanesulfonimide de lithium) qui en présence d'une amine permet l'aminolyse de la lactone.

3.6. Aminolyse des lactones par sels de Lithium

3.6.1. État de l'art

L'aminolyse des lactones en présence d'amine est une réaction permettant d'accéder directement à l'amide correspondant. Bien que maîtrisée, cette réaction nécessite des conditions lourdes,¹⁴⁶ et requiert bien souvent un excès d'amine ; cela représente d'un point de vue industriel une limite importante. Cependant, certains travaux ont été effectués dans le but de faciliter cette réaction d'aminolyse, en développant des méthodes plus douces et faisant appel à des quantités stœchiométriques ou à un léger excès d'amines.¹⁴⁷ Une méthode originale et efficace a cependant été retenue.¹⁴⁸ Cette méthode est basée sur les travaux réalisés par Cossy *et al* utilisant LiNTf₂ comme promoteur pour l'ouverture d'époxydes avec une variété de nucléophiles dont des amines (Schéma 189).¹⁴⁹

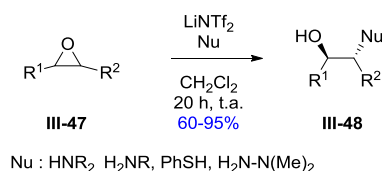


Schéma 189 : Ouverture régiosélective d'époxydes promue par LiNTf₂

La méthode a été transposée à l'aminolyse des lactones avec succès. En effet avec des quantités stœchiométriques d'amine et de 0.5 équivalent de LiNTf₂ placé dans le chloroforme à 70 °C pendant 40 heures, l'aminolyse des lactones avec diverses amines a présenté d'excellents rendements.¹⁴⁸

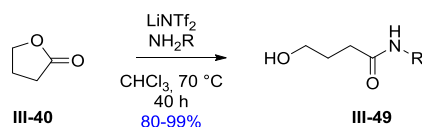


Schéma 190 : Aminolyse de lactones promue par LiNTf₂

En se basant sur cette méthodologie nous avons testé l'aminolyse de nos pipéridine-lactones dérivées d'acides aminés, avec dans un premier temps des amines classiques.

3.6.2. Aminolyse en présence de benzylamine

Nous avons testé les pipéridine-lactones dérivées de divers acides aminés (**III-38**, **III-37**, **III-36** et **III-37**) avec 1 équivalent de benzylamine **II-4b** et 0.5 équivalent de LiNTf₂ dans le dichlorométhane à différentes températures et différents temps de réaction (Schéma 191 et Tableau 20). Ces réactions ont été réalisées en tubes scellés. La benzylamine **II-4b** a été testée en premier lieu pour être sûr d'avoir une amine suffisamment nucléophile.

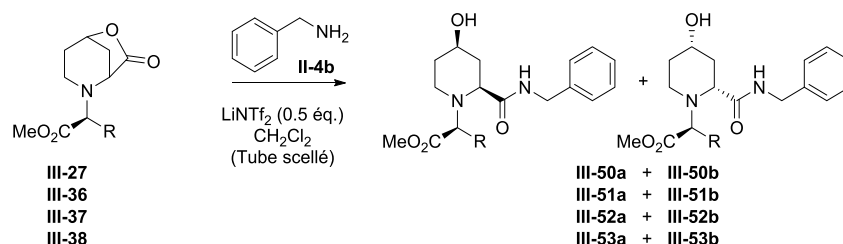


Schéma 191 : Aminolyse de pipéridine-lactones avec la benzylamine **II-4b** promue par LiNTf₂

Entrées	Pipéridine-lactone (r.d.)	Température (°C)	Temps (h)	Rendements (%)	r.e.
1	III-38	40	40	25	racémique
2	III-38	40	60	45	racémique
3	III-38	60	60	67	racémique
4	III-37 (50:50)	60	16	67	50:50
5	III-36 (50:50)	60	16	70	40:60
6	III-27 (50:50)	40	16	25	40:60
7	III-27 (50:50)	40	60	50	40:60
8	III-27 (50:50)	60	60	60	40:60
9	III-27 (100:0)	60	60	28	100:0

Tableau 20 : Effet de la température et du temps de réaction sur l'aminolyse de pipéridine-lactones

Avec une amine telle que la benzylamine **II-4b**, la réaction d'aminolyse s'effectue avec des rendements modérés (25%) à une température de 40 °C (entrée 1 et 6). Une augmentation du temps de réaction permet toutefois d'augmenter de manière significative ces rendements (50% entrées 2 et

7). La température exerce aussi une influence importante sur la réactivité. Ainsi à 60 °C nous obtenons les meilleurs rendements avec les pipéridine-lactones **III-38** (67%) et **III-27** (entrées 3 et 8). Une différence de ratio diastéréoisomérique a été observée (r.d.= 40:60) à partir des pipéridine-lactones **III-27** et **III-36**. Cette différence de ratio diastéréoisomérique observée peut s'expliquer par une cinétique de réaction différente pour les deux diastéréoisomères **III-27a** et **III-27b**. En effet après 60 h de réaction un seul diastéréoisomère **III-27a** a été entièrement consommé, le deuxième **III-27b** a partiellement réagi puisqu'on retrouve 50% de ce diastéréoisomère **III-27b** intact. **III-27b** a été isolé et réengagé dans la réaction d'aminolyse, et après 60 h de réaction, 50% du composé a été converti en produit d'aminolyse **III-50b** avec un rendement de 28%, le produit **III-27b** a été récupéré avec une masse égale à 50% de celle engagée. Cette aminolyse ne présente aucune racémisation puisqu'un seul diastéréoisomère **III-50b** a été obtenu en partant d'un seul diastéréoisomère **III-27b**. Ces résultats valident la méthodologie sur l'aminolyse à partir des pipéridine-lactones promues par LiNTf₂. Cette réaction a ensuite été utilisée en présence d'acides aminés **II-2** afin de construire un nouveau type de dipeptide.

3.6.3. Mise au point d'une nouvelle méthodologie d'aminolyse de lactone promue par LiNTf₂ en présence d'acide aminé

Les mêmes conditions réactionnelles ont été utilisées, avec **III-27** et la phénylalanine (S)-**II-2b** (Schéma 192).

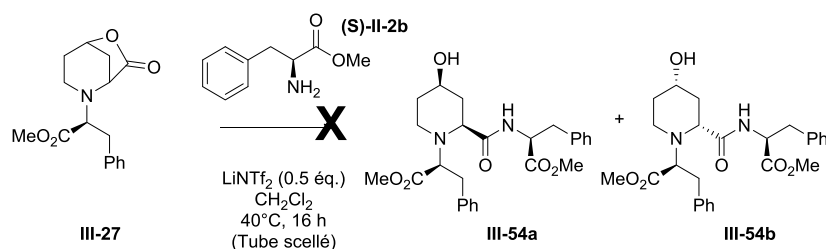


Schéma 192 : Essai d'aminolyse de la pipéridine-lactone **III-27** en présence de (S)-**II-2b** et de LiNTf₂

Dans ces conditions, aucune aminolyse n'a été observée et **III-27** et la phénylalanine (S)-**II-2b** sont récupérés inchangés en fin de réaction. Nous avons donc cherché à évaluer si une augmentation de la température et du temps de réaction ainsi qu'une augmentation des équivalents d'acides aminés **II-2** et de LiNTf₂ pouvaient déclencher l'aminolyse (Schéma 193 et Tableau 21).

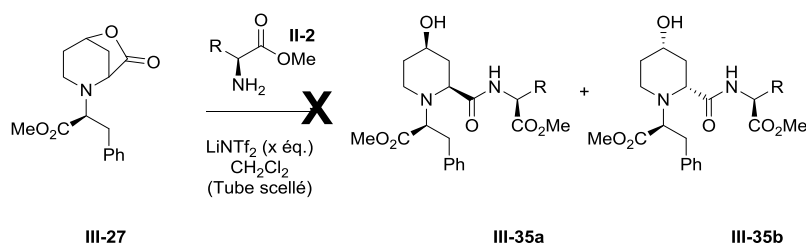


Schéma 193 : Modification des conditions expérimentales de l'aminolyse de **III-27** en présence d'acides aminés **II-2** et de LiNTf₂

Entrées	Acides aminés (éq.)	LiNTf ₂ (éq.)	Température (°C)	Temps	Conversion
---------	---------------------	--------------------------	------------------	-------	------------

1	Phe-OMe (S)-II-2b (1.0)	0.5	40	16	-
2	Phe-OMe (S)-II-2b (1.0)	0.5	40	60	-
3	Phe-OMe (S)-II-2b (1.0)	0.5	60	60	-
4	Phe-OMe (S)-II-2b (1.0)	0.5	80	16	-
5	Phe-OMe (S)-II-2b (1.0)	0.5	100	16	-
6	Phe-OMe (S)-II-2b (8.0)	1.2	60	16	-
7	Gly-OMe II-2a (2.0)	0.5	40	16	-

Tableau 21 : Modification des conditions expérimentales de l'aminolyse de III-27 et de III-38 en présence d'acides aminés et de LiNTf₂

Ces différents changements de conditions expérimentales n'ont pas permis d'observer un début d'aminolyse mais seulement les produits de départ **III-27** et l'acide aminé **II-2** engagés. Il semblerait que la moins bonne nucléophilie des acides aminés **II-2** soit à l'origine de cette non-réactivité.

Nous avons alors fait un *screening* de différentes bases capables de promouvoir l'aminolyse de certains esters et nous les avons mis en présence de la pipéridine-lactone **III-38** et de la phénylalanine **II-2b** (Schéma 194 et Tableau 22).^{150,151}

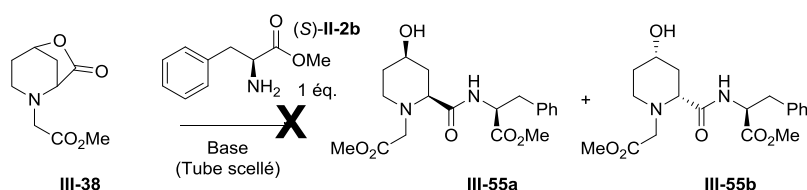


Schéma 194 : Essai d'aminolyse avec différentes bases classiques

Entrées	Acides aminés (éq.)	Solvant	Température (°C)	Temps
1	LiNTf ₂ (1.2)	CH ₂ Cl ₂	65	16
2	KOH (1.0)	MeOH	65	60
3	DMAP (1.0)	MeOH	65	60
4	NEt ₃ (1.5)	MeOH	65	16
5	NEt ₃ (1.5)	CH ₂ Cl ₂	80	16
6	NEt ₃ (1.5)	CH ₃ CN	80	16

Tableau 22 : Essai d'aminolyse de III-38 avec différentes bases classiques

Les différents essais avec des bases classiques n'ont pas permis d'obtenir le produit d'aminolyse **III-55**. Cependant, dans le méthanol en présence de base, nous avons observé l'ouverture de la lactone en ester méthylique avec une conversion totale en produit d'ouverture **III-56** (entrées 2 à 4 et Schéma 195).

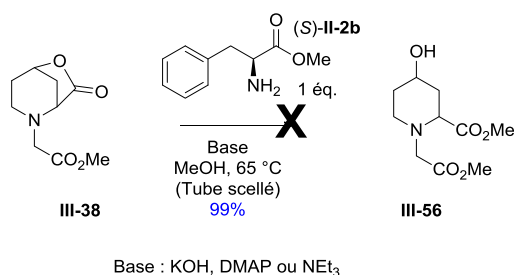


Schéma 195 : Essai d'aminolyse avec les bases KOH, DMAP et NEt_3 dans le méthanol

Récemment, une étude sur l'aminolyse d'une lactone **III-40b** en présence d'amine fonctionnalisée **II-4** se rapprochant de la réactivité des acides aminés **II-2** a été publiée.¹⁵² Dans cette étude, l'aminolyse est réalisée sans base. Le simple ajout d'amine **II-4** sur la lactone **III-40b** au reflux dans le toluène pendant 72 h conduit à l'aminolyse de la lactone en produit **III-49b** avec de très bons rendements (80-90%) (Schéma 196).

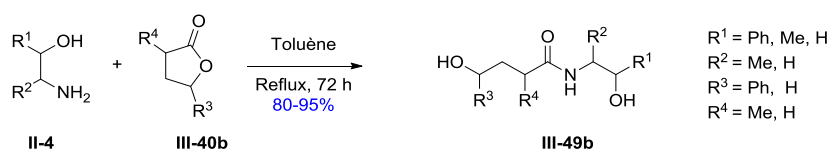


Schéma 196 : Aminolyse de lactone **III-40b** en présence d'amine au reflux de toluène

Ces nouvelles conditions d'aminolyse ont été testées sur la pipéridine-lactone **III-27** en présence de 4 équivalents de phénylalanine (**S**)-**II-2b** (Schéma 197).

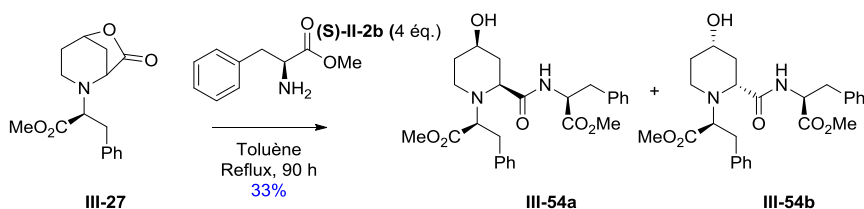


Schéma 197 : Aminolyse de **III-27** en présence de phénylalanine (**S**)-**II-2b** dans le toluène au reflux

Dans ces conditions, nous avons obtenu le premier dipeptide **III-54** par aminolyse de la pipéridine-lactone **II-27**. Cependant les rendements restent modestes (33%) et la réaction est très longue (90 h) et coûteuse en acides aminés **II-2**. En effet, 4 équivalents d'acides aminés sont nécessaires pour obtenir 33% de rendement ; en diminuant à 1.2 équivalents d'acides aminés les rendements pour un temps de réaction de 90 heures chutent à 14%. Cette réaction doit donc être optimisée afin de mettre au point une méthodologie d'aminolyse de lactone par les acides aminés. Pour améliorer la réaction d'aminolyse, nous avons laissé les substrats sous reflux de toluène et ajouté 1 équivalent de LiNTf_2 , afin de voir si dans ces conditions ce dernier pouvait mieux promouvoir la réaction d'aminolyse (Schéma 198).

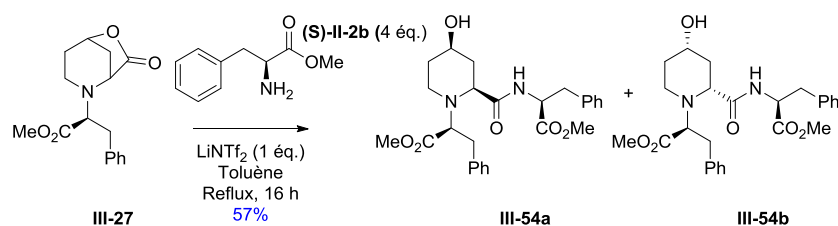


Schéma 198 : Aminolyse de III-27 en présence de phénylalanine (S)-II-2b dans le toluène au reflux et d'un équivalent de LiNTf₂

Au terme de 16 h de réaction, les contrôles CCM indiquent que la grande majorité de la pipéridine-lactone **III-27** de départ a été convertie en dipeptide **III-54**. Après purification, le rendement de la réaction est estimé à 57%. Ce résultat est intéressant car en présence de LiNTf₂ le rendement a quasiment été doublé et ce avec un temps de réaction bien plus court, 16 h vs 90 h. Ce résultat démontre que pour être applicable à une aminolyse de lactone par des acides aminés **II-2**, la réaction promue par LiNTf₂ doit être réalisée dans un solvant bien particulier. En effet ces mêmes conditions avaient été au préalable testées (élévation de la température jusqu'à 100 °C en présence de LiNTf₂) mais en utilisant le dichlorométhane comme solvant de réaction. Avec le dichlorométhane, ces conditions n'avaient pas permis la moindre conversion en produit d'aminolyse **III-54**.

Ces conditions d'aminolyse promues par LiNTf₂ dans le toluène ont ensuite été réalisées avec divers changements expérimentaux afin d'optimiser la réaction (Schéma 199 et Tableau 23).

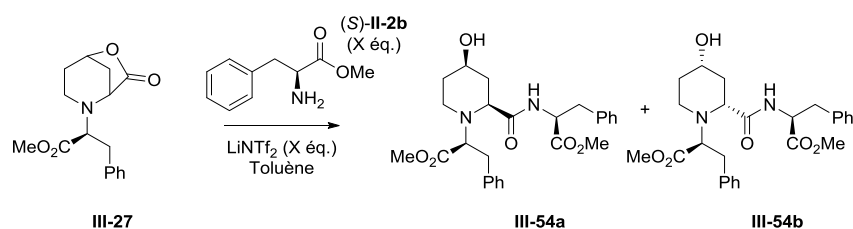


Schéma 199 : Optimisation de l'aminolyse de III-27 par (S)-II-2b promue par LiNTf₂ dans le toluène au reflux

Entrées	Phénylalanine (S)-II-2b (équ.)	LiNTf ₂	Température	Temps	Rendements (%)
1	1.2	-	Reflux	90	14
2	4.0	-	Reflux	90	33
3	4.0	1.0	Reflux	16	57
4	1.2	1.0	Reflux	16	52
5	1.2	0.5	Reflux	16	50
6	1.5	0.5	Reflux	16	76
7	1.5	0.2	Reflux	16	23
8	1.5	1.0	60 °C	16	22
9	1.5	1.0	90 °C	16	28

Tableau 23 : Résultat de l'optimisation de l'aminolyse de III-27 en présence de phénylalanine (S)-II-2b et LiNTf₂

Cette optimisation a permis de montrer que le nombre d'équivalents de l'acide aminé (**S-II-2b**) peut être réduit à un léger excès stœchiométrique (1.5 éq.) (entrée 6), et que celui de LiNTf_2 peut être diminué jusqu'à 0.5 (entrées 5 et 6) équivalent, mais pas au delà sinon une chute de rendement est observée (entrée 7). Enfin la réaction doit s'effectuer au reflux: en effet une baisse de la température ne permet pas d'effectuer une conversion totale en produit d'aminolyse (entrées 8 et 9). Nous avons essayé de voir si d'autres sels de lithium pouvaient eux aussi promouvoir cette réaction d'aminolyse : LiCl (0.5 éq.) et LiOTf (0.5 éq.) ont été testés dans les mêmes conditions. Cependant, l'utilisation de différents sels de lithium a montré que seul LiNTf_2 permet l'aminolyse des lactones. En effet avec LiCl et LiOTf , seuls les produits de départs sont retrouvés en fin de réaction et aucune trace de produits d'aminolyse n'a été observée.

Cette méthodologie a aussi été testée en présence de benzylamine **II-4b** pour voir si les rendements présentaient une différence avec ceux obtenus dans le dichlorométhane (Schéma 200).

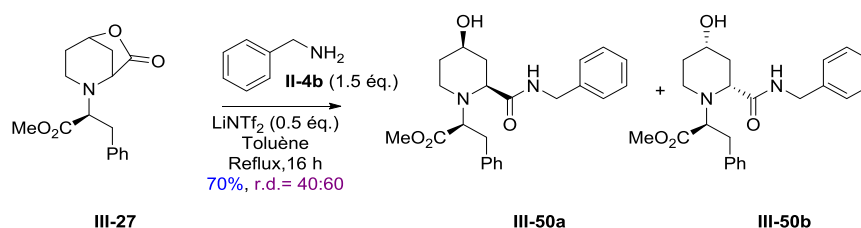


Schéma 200 : Aminolyse de **III-27** en présence de benzylamine **II-4b** dans le toluène au reflux et d'un équivalent de LiNTf_2

Cette réaction à partir de la pipéridine-lactone **III-27** présente les mêmes résultats (rendement de 70% r.d.= 40:60) que ceux observés dans le dichlorométhane à 60 °C cependant le temps de réaction a été considérablement réduit, passant de 60 h à 16 h. LiNTf_2 apparait donc comme étant un puissant promoteur de l'aminolyse de pipéridine-lactone.

Ce travail d'optimisation a donc démontré que le changement de solvant (dichlorométhane vs toluène) et une élévation de la température au reflux de ce dernier permet de régler les problèmes de réactivité. Cette aminolyse promue par LiNTf_2 est intéressante car en plus des rendements satisfaisant obtenus, elle est maintenant applicable à une aminolyse de lactone par des acides aminés. De plus les acides aminés peuvent être utilisés en léger excès stœchiométrique (1.5 éq) contrairement aux nombreuses aminolyses classiques dans lesquelles un large excès d'amine est utilisé.

Cette nouvelle méthodologie va pouvoir permettre de synthétiser de manière simple et directe une bibliothèque de nouveaux peptidomimétiques. Ce nouveau type de composé, de par sa liaison particulière de type pipéridine entre les deux résidus d'acides aminés, impose une conformation spatiale (création de coude γ) qui pourrait s'avérer très intéressante, dans l'optique de tests biologiques ultérieurs.

3.7. Synthèse d'une bibliothèque de peptidomimétiques

Cette méthodologie sur l'aminolyse des pipéridine-lactones a été appliquée à la synthèse de différents dipeptides **III-35** dont la rétrosynthèse est donnée Schéma 201.

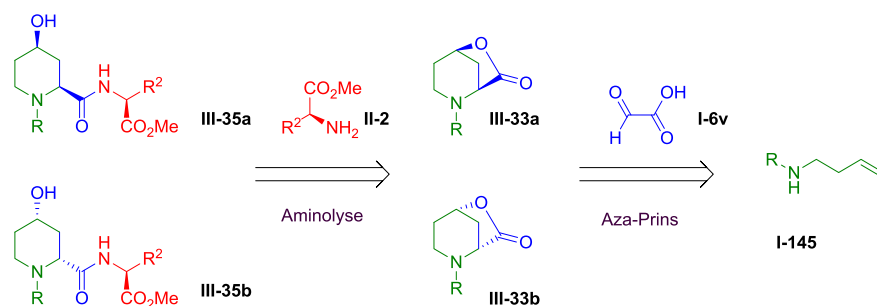


Schéma 201 : Rétrosynthèse de nouveaux composés peptidomimétiques

Le dipeptide **III-35** pourra en effet être obtenu à partir de pipéridine-lactones **III-33** via une cyclisation d'aza-Prins entre une homoallylamine **I-145** dérivée d'acide aminé en présence d'acide glyoxylique **I-6v**. Les pipéridine-lactones **III-33** seront ensuite aminolysées par un acide aminé **II-2** pour fournir les différents dipeptides **III-35**.

Plusieurs acides aminés ont ainsi été testés sur les pipéridine-lactones **III-38** ainsi que sur les deux diastéréoisomères **III-27a** et **III-27b** (Schéma 202 et Tableau 24).

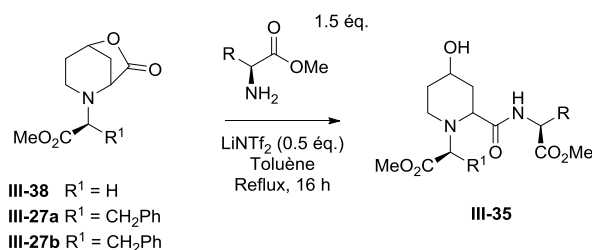


Schéma 202 : Aminolyse de de pipéridine-lactones en présence de divers acides aminés

Entrées	Pipéridine-lactone	Acides aminés	Produits	Rendements (%)	r.d.
1	III-38a III-38b	(S)-Phénylalanine (S)-II-2b	 III-55a III-55b	78	50:50
2	III-27b	(S)-Phénylalanine (S)-II-2b	 III-54b III-60b	79	85:15
3	III-27a	(S)-Phénylalanine (S)-II-2b	 III-54a $[\alpha]_D = +22.5$ (c = 1; CHCl ₃) III-60a $[\alpha]_D = +33.0$ (c = 1; CHCl ₃)	63	50:50
4	III-27b	(S)-Aspartate (S)-II-2h	 III-58b III-59b	50	75:25

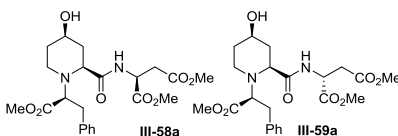
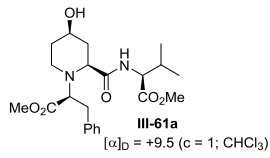
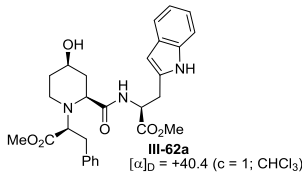
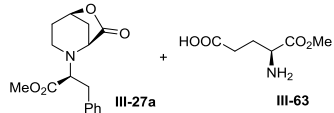
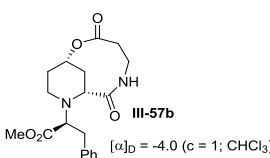
5	III-27a	(S)-Aspartate (S)-II-2h	 III-58a III-59a	50	75:25
6	III-27a	(S)-Valine (S)-II-2c	 III-61a [α] _D = +9.5 (c = 1; CHCl ₃)	77	100:0
7	III-27a	(S)-Tryptophane (S)-II-2e	 III-62a [α] _D = +40.4 (c = 1; CHCl ₃)	79	95:5
8	III-27a	(S)-Glutamate (S)-II-2i	 III-27a III-63	100	-
9	III-27b	Béta-alanine II-2f	 III-57b [α] _D = -4.0 (c = 1; CHCl ₃)	53	
10	III-27a	(S)-Proline (S)-II-2g	-	-	-
11	III-27a	Cycloleucine II-2j	-	-	-

Tableau 24 : Résultats de l'aminolyse des différentes pipéridine-lactones III-38 et III-27 en présence de divers acides aminés

Avec le mélange des deux diastéréoisomères (r.d.= 50:50) **III-38a** et **III-38b**, les produits d'aminolyse **III-55a** et **III-55b** correspondant ont été obtenus avec un bon rendement (78%, r.d.= 50:50, entrée 1).

Les deux diastéréoisomères **III-27a** et **III-27b** ont par contre été engagés séparément lors de ces tests. Avec **III-27b** le rendement de la réaction d'aminolyse avec la phénylalanine est de 79%. Cependant, contrairement à ce qui aurait pu être attendu, il n'y a pas un mais deux diastéréoisomères (**III-54b** et **III-60b**) obtenus (r.d.= 85:15). Il semblerait qu'un temps de réaction prolongé induise l'isomérisation d'un centre chiral de la molécule. Cette même réaction avec la pipéridine-lactone **III-27a** a permis d'obtenir de moins bons rendements (63%) mais surtout deux diastéréoisomères (**III-54a** et **III-60a**) présentant un ratio identique (r.d.= 50:50) (entrées 4 et 5). Nous avons alors émis l'hypothèse que cette épimérisation pouvait se produire sur le centre stéréogène de la phénylalanine (S)-II-2b, qui peut s'épimériser si la réaction dure trop longtemps. Dans le but de confirmer cette hypothèse nous avons placé séparément 3 substrats : la pipéridine-lactone de départ **III-27a**, l'un de ses deux produits d'arrivée isolée **III-54a** et la (S)-phénylalanine (S)-II-2b dans les conditions de réaction d'aminolyse afin de voir sur quel site survient l'épimérisation (Schéma 203).

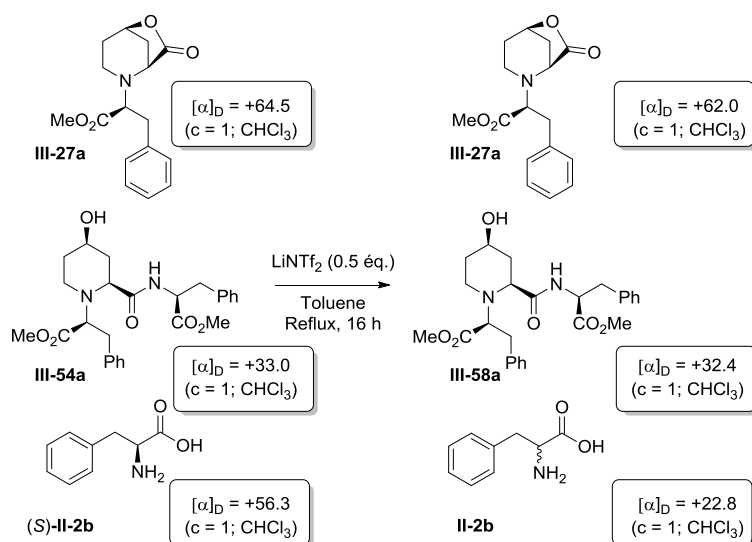


Schéma 203 : III-27a, III-54a et (S)-II-2b placés indépendamment dans les conditions d'aminolyse

Les résultats obtenus avec la pipéridine-lactone **III-27a** ainsi qu'avec son produit d'aminolyse **III-54a** n'ont montré aucune trace d'épimérisation. En effet en fin de réaction un seul diastéréoisomère est obtenu. Un contrôle du pouvoir rotatoire du produit obtenu a confirmé une non épimérisation du produit. En revanche lorsque la (S)-phénylalanine (S)-**II-2b** seule est placée dans ces conditions, nous observons une épimérisation. Nous pouvons donc supposer que si la réaction est trop longue, la phénylalanine (S)-**II-2b** s'épimérise et conduit alors aux deux diastéréoisomères observés. La différence des ratios diastéréoisomériques obtenus avec **III-27a** et **III-27b** peut s'expliquer par des cinétiques de réactions différentes comme déjà observé avec la benzylamine **II-4b**. Il semble que **27b** forme une paire «matched» avec la phénylalanine (S)-**II-2b** et donc la réaction est effectuée avec une cinétique rapide, ce qui explique les meilleurs rendements ainsi qu'une épimérisation moindre car (S)-**II-2b** n'a pas le temps de s'épimériser. À l'inverse, **III-27a** forme une paire «mismatched» avec (S)-**II-2b** et donc la réaction a une cinétique plus lente qui est caractérisée par de moins bons rendements et une forte épimérisation de (S)-**II-2b**.

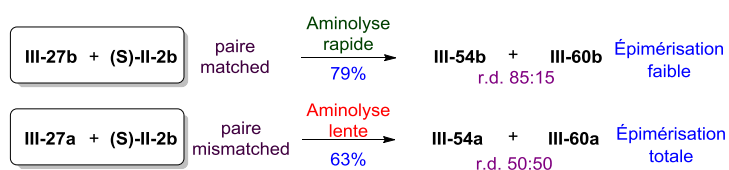


Schéma 204 : Explication possible de la différence d'épimérisation observée avec hypothèse de paires matched et mismatched

Cette épimérisation a aussi été observée avec l'acide aspartique (S)-**II-2h** lors de l'aminolyse de **III-27b** et **III-27a** (entrées 3 et 8, Tableau 24). En revanche les rendements (50%) et isomérisation (r.d. = 75:25) similaires obtenus montrent que l'acide aspartique (S)-**II-2h** ne forme pas de paire «matched» ou «mismatched» avec **III-27a** et **III-27b**.

L'aminolyse **III-27a** en présence de valine (S)-**II-2c** (77%, entrée 6) ou de tryptophane (S)-**II-2e** (79%, entrée 7) a présenté de bons rendements ; de plus nous n'observons pas d'isomérisation, ou bien une isomérisation très faible avec le tryptophane (S)-**II-2e** (r.d. = 95:5).

En présence de glutamate (S)-**II-2i** la pipéridine-lactone **III-27a** est retrouvée intacte (entrée 9), cependant le glutamate(S)- **II-2i** a été déméthylé sur l'esther méthylique de sa chaîne latérale. Ceci peut être expliqué par une assistance anchimérique dont le mécanisme est donné sur le Schéma 205.

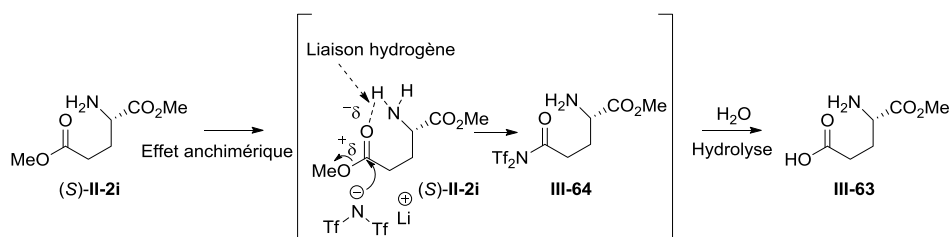


Schéma 205 : Mécanisme de l'effet anchimérique sur l'esther méthylique du glutamate

Le proton de l'amine va permettre la formation d'une liaison hydrogène avec l'oxygène carbonylique. Cette assistance anchimérique rend l'atome de carbone plus électrophile, favorisant la substitution du méthoxy par LiNTf₂ qui après hydrolyse (lorsque la réaction est quenchée) permet l'obtention de l'acide carboxylique **III-63** correspondant.

La réaction d'aminolyse de **III-27b** avec la β-alanine **II-2f** livre un produit inattendu **III-57b**. En effet avec l'aminolyse de la β-alanine **II-2f** sur la pipéridine-lactone **III-27b** a bien lieu, livrant le produit **III-65b** Schéma 206.

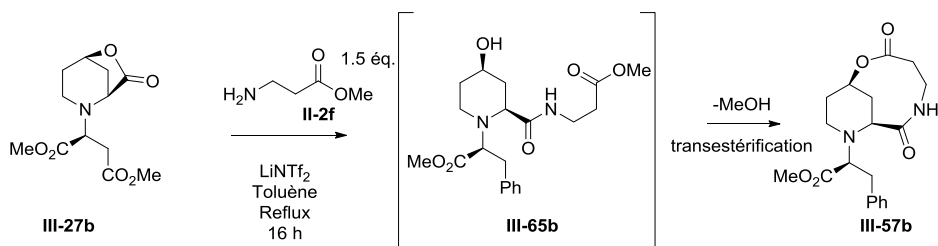


Schéma 206 : Aminolyse III-27b en présence de glutamate suivi d'une estérification intramoléculaire

Cependant l'esther méthylique de **III-65b** présent sur la chaîne de la β-alanine **II-2f** va réaliser une transestérification avec l'alcool présent sur la pipéridine. Cette transestérification va permettre l'obtention du dérivé bicyclique **III-57b**.

Ce *screening* d'aminolyse de pipéridine-lactone s'est poursuivi avec le mélange des deux diastéréoisomères **III-36a** et **III-36b** en présence de la benzylamine **II-4b**, la phénylalanine (S)-**II-2b** ou la valine (S)-**II-2c** (Schéma 207). La réaction a été réalisée sur le mélange des deux diastéréoisomères **III-36a** et **III-36b** car ces derniers sont inséparables par colonne chromatographique sur gel de silice.

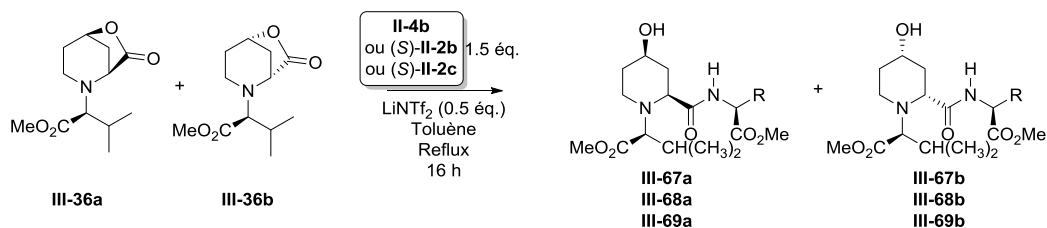
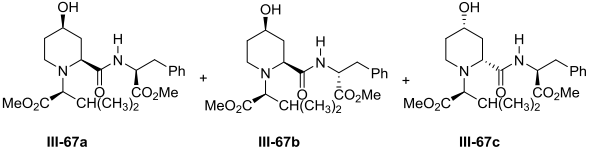
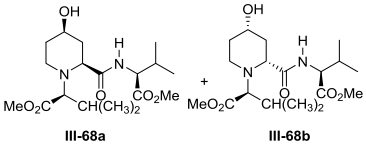
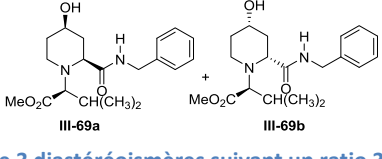


Schéma 207 : Aminolyse de III-36a et III-36b en présence d'amines

Entrées	Acides aminés	Produits	Rendements (%)	r.d.
1	Phénylalanine (S)-II-2b	 III-67a + III-67b + III-67c	65	33:16:50*
2	Valine (S)-II-2c	 III-68a + III-68b	79	45:55
3	Benzylamine II-4b	 III-69a + III-69b	74	40:60

* Obtention de 3 diastéréoisomères suivant un ratio 33:16:50

Tableau 25 : Résultats de l'aminolyse de III-36 en présence de différentes amines

L'aminolyse du mélange des deux diastéréoisomères **III-36a** et **III-36b** par la (S)-phénylalanine (S)-II-2b a permis d'obtenir trois diastéréoisomères (**III-67a**, **III-67b** et **III-67c**) avec un rendement de 65% et des ratios de (35:15:50), ceci s'expliquant encore par une cinétique d'aminolyse différente entre les deux diastéréoisomères de la lactone. Celui ayant une cinétique plus rapide (paire «matched») avec la (S)-phénylalanine ne donne accès qu'à un seul produit, alors que l'autre possédant une vitesse de réaction plus lente (paire «mismatched») permet à la phénylalanine de s'isomériser et donc d'obtenir deux diastéréoisomères.

L'aminolyse en présence de la benzylamine **II-4b** ou de (S)-valine (S)-II-2c (entrées 2 et 3) a permis d'obtenir les produits **III-68** et **III-69** avec de bons rendements (74-79%). De plus, aucune isomérisation n'est observée puisque dans les deux cas deux diastéréoisomères (**III-68a**, **III-68b** et **III-69a**, **III-69b**) sont obtenus avec des ratios diastéréoisomériques de (45:55) et (40:60) respectivement.

De façon très intéressante, la dernière pipéridine-lactone **III-39** a été synthétisée et isolée sous la forme de ses 4 diastéréoisomères différents répertoriés dans la Figure 18.

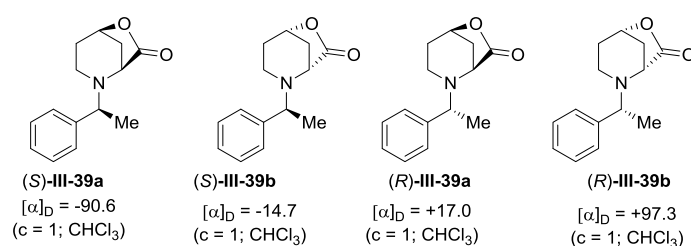


Figure 18 : Diastéréoisomères de III-39 obtenus par cyllisation d'aza-Prins à partir de la (R et S) α-méthylebenzylamine

Les quatre diastéréoisomères (S)-III-39a, (S)-III-39b, (R)-III-39a et (R)-III-39b ont été mis séparément en conditions d'aminolyse avec deux acides aminés, la phénylalanine (S)-II-2b et la valine (S)-II-2c.

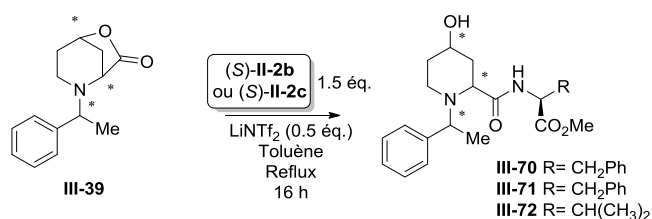


Schéma 208 : Aminolyse des 4 diastéréoisomères de III-39 en présence de divers acides aminés

Entrées	Pipéridine-lactone	Acides aminés	Produits	Rendements (%)
1	(R)-III-39b	Phénylalanine (S)-II-2b	III-70 [α]_D = +59.1 (c = 1; CHCl₃) III-71 [α]_D = +20.9 (c = 1; CHCl₃)	58 r.d.= 50:50
2	(R)-III-39b	Valine (S)-II-2c	(R)-III-72b [α]_D = +31.0 (c = 1; CHCl₃)	50
3	(R)-III-39a	Valine (S)-II-2c	(R)-III-72a [α]_D = -22.0 (c = 1; CHCl₃)	86
4	(S)-III-39a	Valine (S)-II-2c	(S)-III-72a [α]_D = -32.5 (c = 1; CHCl₃)	66
5	(S)-III-39b	Valine (S)-II-2c	(S)-III-72b [α]_D = +13.8 (c = 1; CHCl₃)	83

Tableau 26 : Résultat de l'aminolyse des 4 diastéréoisomères de III-39 en présence de (S)-II-ou (S)-II-2c

L'aminolyse de (R)-III-39b en présence de phénylalanine (S)-II-2b permet d'accéder à un mélange de deux produits d'aminolyse III-70 et III-71 avec un rendement de 58%. L'obtention de III-71 dans les mêmes proportions que III-70 (r.d.= 50:50) révèle qu'une isomérisation totale de la phénylalanine (S)-II-2b a été effectuée (entrée 1).

Afin de confirmer l'hypothèse selon laquelle l'épimérisation s'effectue sur le centre stéréogène de la phénylalanine et non pas sur celui de l'α-méthylphénylalanine présent sur la pipéridine-lactone, nous avons testé la réaction en présence du racémique (R-S)-III-39b et de l'énantiopur (R)-III-39b. Après traitement de la réaction, dans les deux cas, deux fractions de produits ont pu être séparées. L'analyse HPLC de l'une des deux fractions a montré un mélange racémique avec (R-S)-III-39b, tandis que cette même fraction obtenue à partir de l'énantiopur (R)-III-39b fournit après analyse HPLC un

seul composé qui se trouve être **III-70** (Figure 19). Les configurations **de III-70** ont été validées par l'analyse du monocrystal **III-70** par diffraction des rayons X (voir partie expérimentale). Cette analyse HPLC nous a permis de confirmer que l'épimérisation porte sur le centre stéréogène de la phénylalanine et non sur l'un des centres stéréogènes de la pipéridine-lactone.

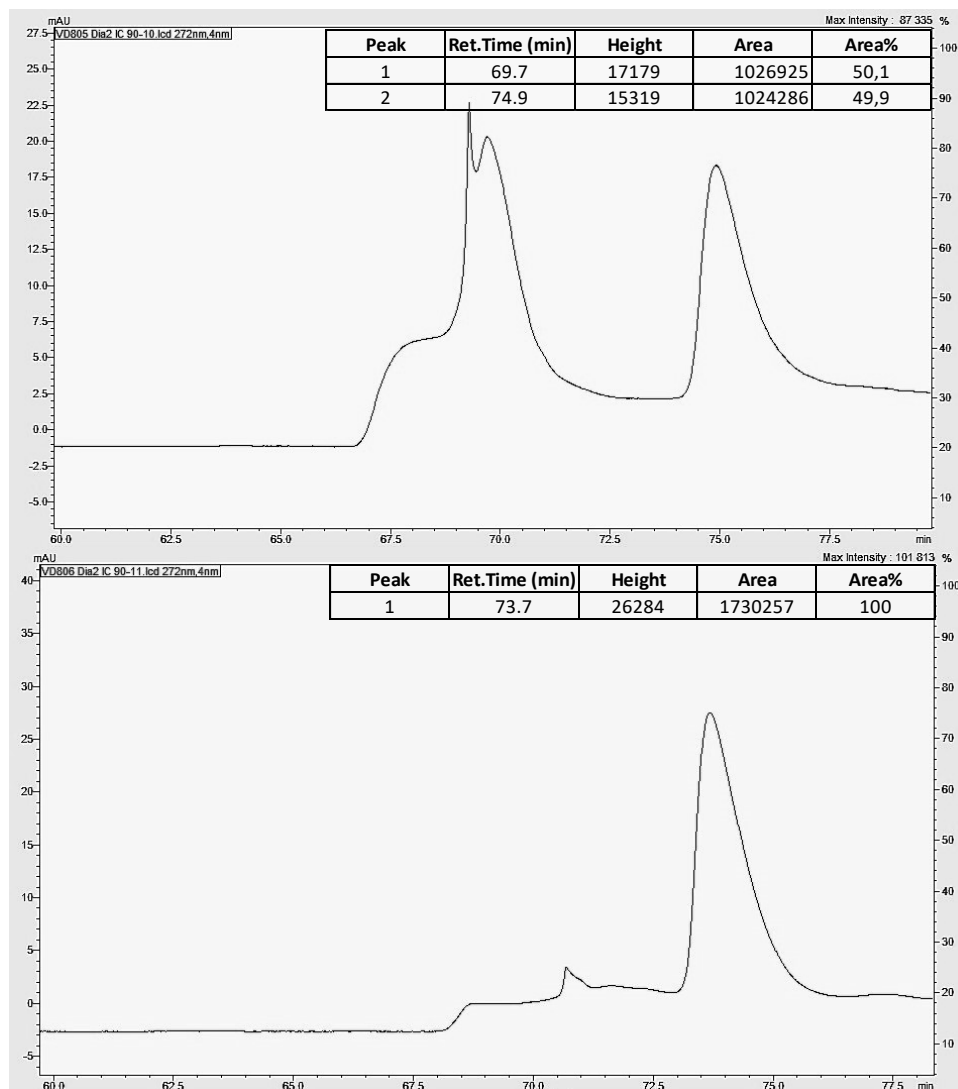


Figure 19 : Chromatogrammes HPLC du racémique rac-III-70 et de l'énantiopur (*R*)-III-70 réalisés à l'aide d'une colonne Chiralpack IC avec une détection UV à 272 nm, à 20 °C, avec un éluant de composition heptane/isopropanol 90.10 pour un flux de 1 mL/min, les aires des différents pics et les temps de rétention y sont indiqués.

En revanche, l'aminolyse des quatre diastéréoisomères de **III-39** en présence de valine (*S*)-II-2c ne présente aucune isomérisation puisqu'un seul diastéréoisomère est obtenu dans les quatre réactions (d.r 100 :0 entrées 2 à 5). Les rendements obtenus sont en revanche très différents. De bons rendements ont été obtenus (83-86%), à partir de (*R*)-III-39a et (*S*)-III-39b laissant supposer que ces deux substrats forment une paire «matched» avec la valine (*S*)-II-2c (entrées 3 et 5). Les rendements plus modestes (50-66%) atteints avec (*R*)-III-39b et (*S*)-III-39a évoquent la formation de paires «mismatched» avec la valine (*S*)-II-2c (entrées 2 et 4).

3.8. Conclusion

Au cours de cette synthèse d'une bibliothèque de nouveaux composés pouvant être considérés comme des peptidomimétiques, nous avons mis en place une nouvelle méthodologie d'aminolyse de pipéridine-lactone. Cette aminolyse utilise un promoteur puissant, LiNTf_2 , et permet d'accéder à divers substrats très intéressants d'un point de vue structural et fonctionnel. Durant cette étude, nous avons observé que lorsque le temps de réaction est trop long, l'épimérisation de centres stéréogènes pouvait s'effectuer. De plus, l'aminolyse semble être sensible aux configurations des centres chiraux de la pipéridine-lactone puisque des paires «matched» et «mismatched» ont été observées selon la nature de l'amine utilisée. Les nouveaux dérivés formés seront engagés dans des tests récemment développés au sein de l'unité COSS (Dr Patrick Legembre et Dr Eric Chevet, INSERM Université de Rennes 1) afin d'évaluer leur capacité à perturber des interactions protéine-protéine.

IV. Synthèse d'acides phosphoriques chiraux en vue d'une cyclisation de Prins énantiosélective

4.1. Introduction

Le premier chapitre a permis de situer les nombreuses méthodologies de la cyclisation de Prins ou d'aza-Prins permettant d'accéder à des produits de types tétrahydropyranes et pipéridines de façon diastéréosélective. Cependant seulement quelques synthèses très récentes de cyclisation de Prins en version énantiosélective ont été développées, et à ce jour aucune version d'aza-Prins énantiosélective n'a été décrite. Le laboratoire a proposé la première cyclisation de Prins énantiosélective en présence de catalyseurs chiraux tels que des acides phosphoriques dérivés du 1,1'-bi-2-naphtol, communément appelé (*R*)-BINOL (*R*)-IV-1 (Figure 20). Ce chapitre va décrire la synthèse de différents acides phosphoriques chiraux en vue d'améliorer les excès énantiomériques obtenus par le laboratoire.

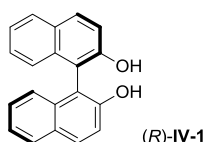


Figure 20 : Structure de (*R*)-BINOL (*R*)-IV-1

Dans le but de développer une cyclisation de Prins énantiosélective, deux approches peuvent être envisagées : la première est d'utiliser un acide de Lewis chiral, et la seconde qui sera étudiée dans cette partie repose sur l'emploi d'un acide de Brønsted chiral. Compte tenu des récents travaux du laboratoire démontrant une synergie entre un acide de Lewis en quantité stœchiométrique et un acide de Brønsted en quantité catalytique dans les cyclisations de Prins et d'aza-Prins, il a été décidé de développer une cyclisation de Prins énantiosélective catalysée par un acide de Lewis achiral et un acide de Brønsted chiral.

Les acides de Brønsted chiraux sont utilisés en synthèse asymétrique en raison de leur faculté à activer les réactifs *via* des interactions de type liaison hydrogène. La formation de ce type de liaison permet la création d'un environnement chiral parfaitement adapté pour une synthèse asymétrique.

Parmi les acides de Brønsted chiraux les plus connus peuvent notamment être cités :

- Les urées et thio-urées chirales

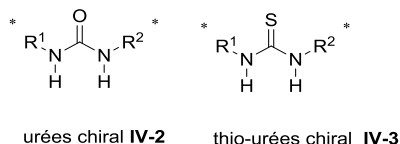


Figure 21 : Représentation des urées et thio-urées chirales

Les urées IV-2 et thio-urées IV-3 chirales peuvent jouer le rôle d'acide permettant d'activer plusieurs réactions (réaction de Strecker,¹⁵³ réaction de Mannich,¹⁵⁴ réaction de Picket-Spengler,¹⁵⁵ réaction de Michael¹⁵⁶) de façon énantiosélective.

Le premier exemple de thio-urée chirale dans une synthèse énantiosélective fut utilisé dans la réaction de Strecker par Jacobsen *et al.*¹⁵³ En effet grâce à cet organo-catalyseur **IV-4**, ils ont pu réaliser l'hydrocyanation énantiosélective d'aldimine et de cétimine **IV-5**, les produits **IV-6** sont obtenus avec des rendements quantitatifs et d'excellents excès énantiomériques (86-99% ee). (Schéma 209).

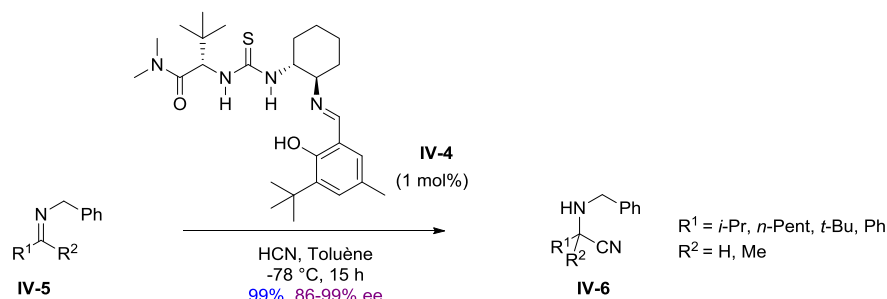


Schéma 209 : Réaction de Strecker énantiosélective proposée par Jacobsen *et al*

- Les acides de Brønsted dérivés du BINOL

Plusieurs acides de Brønsted dérivés du BINOL peuvent être utilisés comme catalyseurs asymétriques dans certaines synthèses énantiosélectives, comme par exemple les disulfonimides **IV-7**, les acides disulfoniques **IV-8**, les *N*-triflyle-phosphoramides **IV-9** ou bien les acides phosphoriques **IV-10** dont les structures sont représentées Figure 22.

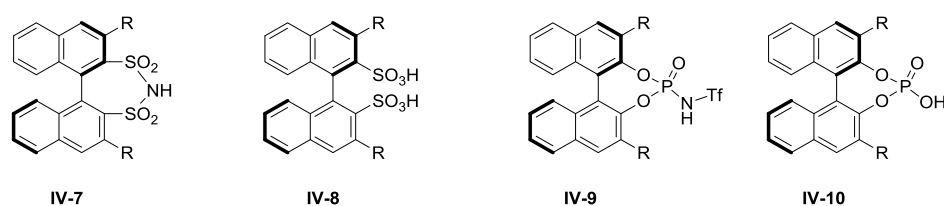


Figure 22 : Acides de Brønsted chiraux dérivés du BINOL

Parmi cette classe d'acides de Brønsted chiraux, les acides phosphoriques sont les plus utilisés en synthèse énantiosélective. En effet, ce sont des catalyseurs bifonctionnels qui possèdent à la fois un acide de Brønsted et une base de Lewis comme indiqué sur la Figure 23.

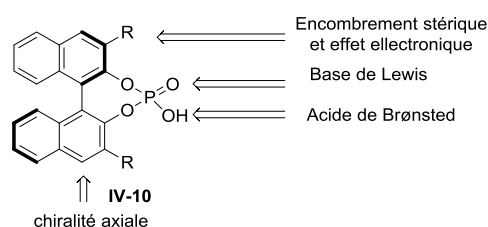


Figure 23 : Acides phosphoriques dérivés du BINOL

De par leur bifonctionnalité, les acides phosphoriques peuvent aussi bien être donneurs qu'accepteurs de liaisons hydrogènes ce qui leur permet d'activer des nucléophiles ou des électrophiles. La chiralité est quant à elle médiée par l'atropoisomérisation du BINOL. Cette atropoisomérisation provient de la non-rotation de la liaison simple reliant les deux naphthols. La

substitution des positions 3 et 3' permet d'apporter une contrainte stérique supplémentaire qui permet généralement d'améliorer l'énantiosélectivité induite par l'acide phosphorique.

Les acides phosphoriques dérivés du BINOL **IV-10** ont été décrits pour la première fois en 2004 par Akiyama¹⁵⁷ (Schéma 210) et Terada¹⁵⁸ (Schéma 211).

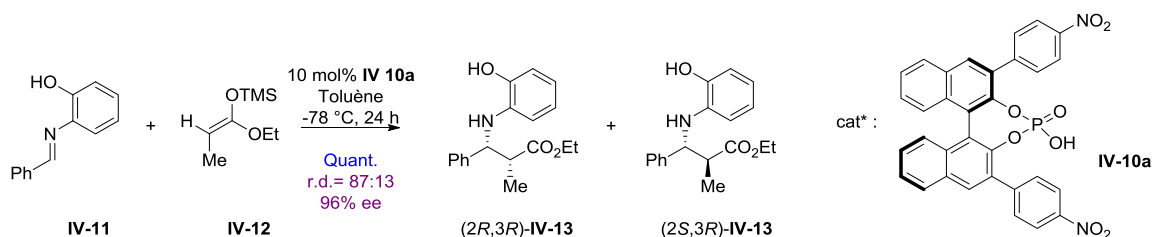


Schéma 210 : Réaction de Mannich énantiosélective proposée par Akiyama

La réaction de Mannich énantiosélective réalisée par Akiyama a présenté une très forte diastéréosélectivité et un excellent excès énantiomérique. Lors du développement de la réaction, Akiyama a montré l'importance de la substitution des positions 3 et 3'. En effet Akiyama a obtenu les meilleurs excès énantiomériques lorsque les positions 3 et 3' de l'acide phosphorique sont substitués par le *para*-nitrophényle. En revanche lorsque ces positions sont substituées par d'autres groupements, les excès énantiomériques obtenus sont nettement moins satisfaisant (27% ee obtenu par une substitution du phényle par exemple).

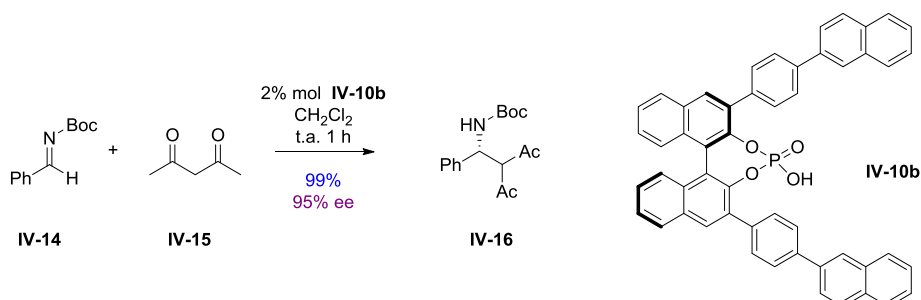


Schéma 211 : Réaction de Mannich énantiosélective proposée par Terada

La réaction de Mannich de Terada a elle aussi montré l'importance de la substitution du BINOL en utilisant un groupement encore plus encombré, le *para*-naphtalène-phényle. L'acide phosphorique résultant utilisé en quantité catalytique a permis d'obtenir un excellent excès énantiomérique (95% ee).

Suite à ces travaux réalisés indépendamment l'un de l'autre, une large gamme d'acides phosphoriques dérivés du BINOL **IV-1** a été développée afin d'être utilisée dans diverses synthèses asymétriques. En général, ces acides phosphoriques sont utilisés pour activer les fonctions imines ou énamines.

4.2. État de l'art

Comme cela a été vu au cours des deux premiers chapitres, le laboratoire s'est récemment intéressé au développement de la cyclisation de Prins (effet synergique d'un acide de Lewis et d'un acide de

Brønsted sur la cyclisation de Prins et d'aza-Prins,^{24,159} cyclisation de Prins *via* un dédoublement cinétique dynamique⁴⁰), ce qui l'a amené à proposer une version énantiosélective de la réaction qui, bien que d'un intérêt important n'avait encore jamais été publiée.

Les deux seuls exemples se rapprochant d'une cyclisation de Prins énantiosélective ont été décrits par Gagné et Feng.

- La synthèse énantiosélective développée par Gagné¹⁶⁰ permet d'obtenir des structures de type chromane **IV-19** avec de bons excès énantiomériques (68-96% ee) et de bons rendements (76-84%), cependant elle est limitée par une absence de diastéréosélectivité et l'utilisation d'un alcène **IV-17** spécifique et d'un aldéhyde **I-6aa** très réactif (Schéma 212).

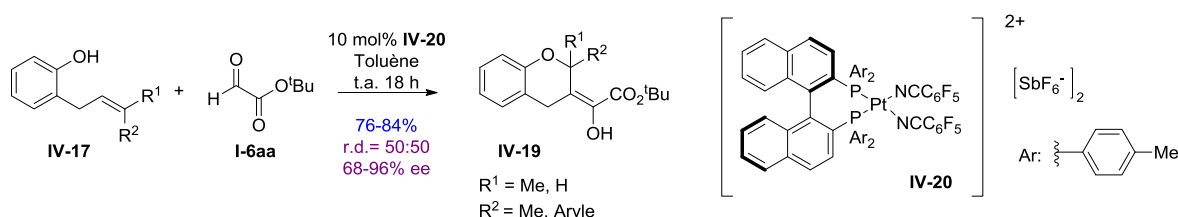


Schéma 212 : Addition nucléophile énantiosélective d'un alcène sur un aldéhyde proposée par Gagné

- La synthèse énantiosélective de tétrahydropyranes optiquement purs proposée par Feng *et al* a été réalisée à partir d'alcools homoallyliques **IV-21** obtenus grâce à une éne-réaction catalysée par un complexe de Nickel (II) chiral.¹⁶¹ Les alcools homoallyliques **IV-21** sont ensuite engagés dans une cyclisation de Prins catalysée par FeCl₃. Cette cyclisation de Prins a permis d'accéder aux tétrahydropyranes **IV-22** optiquement purs. La chiralité est introduite par la éne-réaction alors que la diastéréosélectivité est introduite par la cyclisation de Prins (Schéma 213).

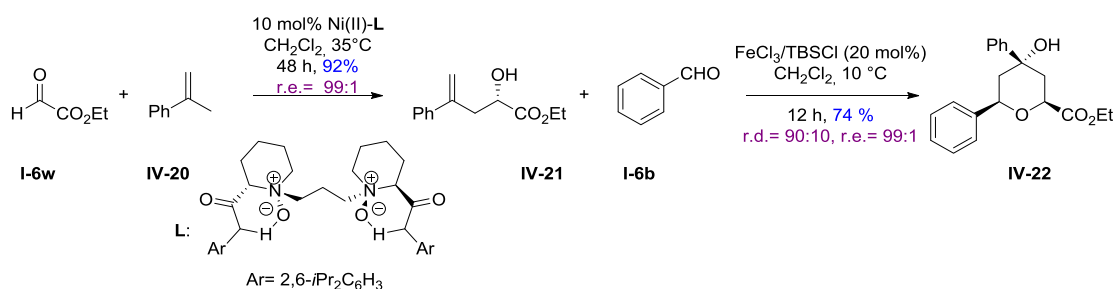


Schéma 213 : Cyclisation de Prins à partir d'un alcool homoallylique optiquement pur

Dans le but de développer la première cyclisation de Prins, le laboratoire s'est intéressé à une réaction modèle dans laquelle l'attaque nucléophile du carbocation formé n'est pas réalisée par un nucléophile extérieur mais par une réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire. Cette réaction en cascade déjà décrite dans le premier chapitre,⁵³ a l'avantage de permettre l'obtention de benzo-isochromène **IV-24** avec une très bonne diastéréosélectivité (Schéma 214).

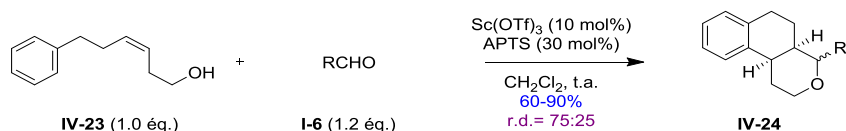


Schéma 214 : Réaction de Prins Friedel-Crafts en cascade

Le contrôle de la diastéréosélectivité permet donc de se focaliser sur le contrôle d'un seul centre stéréogène. De plus la cyclisation intramoléculaire permet d'avoir une réaction modèle simplifiée en évitant l'emploi d'une quantité stœchiométrique de nucléophile externe qui pourrait interférer avec le système catalytique.

Il a donc été décidé de proposer une version énantiosélective de la cyclisation de Prins, sur cette réaction modèle. Pour cela divers acides phosphoriques chiraux ont été utilisés en tant qu'acide de Brønsted en quantité catalytique, en présence de différents acides de Lewis.

La combinaison synergique de l'acide bisphosphorique **IV-10c** (10 mol%) décrit dans la littérature par Gong *et al*¹⁶² avec un acide de Lewis (CuCl 10 mol%) dans des conditions douces (40 °C, DCE, 22 h) a permis l'accès à des benzo-isochromènes avec des ratios énantiomériques allant jusqu'à (80:20) et une bonne diastéréosélectivité dirigée par la conformation de la double liaison de l'alcool homoallylique **IV-23**.¹⁶³

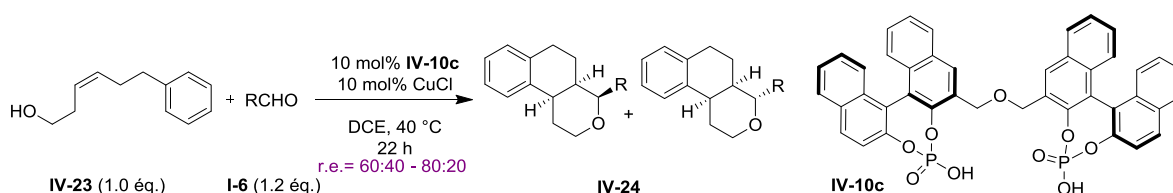


Schéma 215 : Première version énantiosélective de la cyclisation de Prins

La réaction a été testée avec différents aldéhydes et de bons rendements ont été obtenus (62-78%) avec de bons ratios énantiomériques (60:40 – 80:20) (Tableau 27).

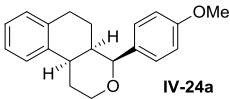
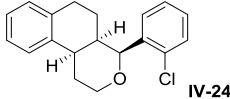
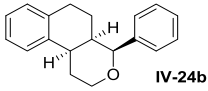
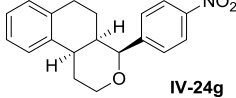
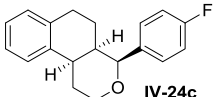
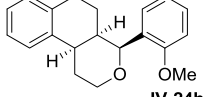
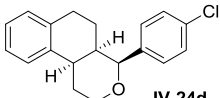
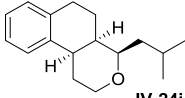
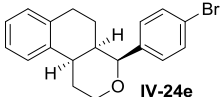
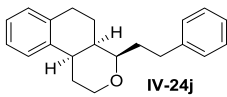
Entrées	Produits	Rendements (%) ^a	r.e. ^b	Entrées	Produits	Rendements (%) ^a	r.e. ^b
1	 IV-24a	70	80:20	6	 IV-24f	62	72:28
2	 IV-24b	73	80:20	7	 IV-24g	63	67:33
3	 IV-24c	78	77:23	8	 IV-24h	76	60:40
4	 IV-24d	76	76:24	9	 IV-24i	63	65:35
5	 IV-24e	62	80:20	10	 IV-24j	72	60:40

Tableau 27 : Résultats du *screening* de divers aldéhydes testés sur la cyclisation de Prins énantiosélective
^a Rendements donnés sur les produits isolés. ^b ratio énantiomérique déterminé par HPLC chirale. ^c r.d. = > 95:5

Afin d'augmenter le ratio énantiomérique, il a été décidé de synthétiser et tester différents acides bisphosphoriques **IV-10**. De plus la méthodologie repose sur un type de substrat bien spécifique **IV-23**, c'est pourquoi on pourrait envisager de les utiliser pour développer des cyclisations de Prins plus générales, voir de les tester sur des cyclisations d'aza-Prins.

Entre-temps de nouvelles versions de la cyclisation de Prins énantiosélective ont été proposées, témoignant du grand intérêt actuel pour la Prins énantiosélective. Ainsi List a développé un acide imidodiphosphorique **IV-25** dérivé du BINOL utilisé comme catalyseur chiral dans la cyclisation de Prins énantiosélective entre divers aldéhydes salicyliques **I-6ab** et le 3-méthyle-3-buten-1-ol **IV-26**.¹⁶⁴ List a justifié la réactivité des aldéhydes salicyliques vis-à-vis d'autres aldéhydes par une activation spécifique de l'aldéhyde résultante de la formation de liaison hydrogène entre le catalyseur **IV-25** et le groupement hydroxy en position ortho. Cette synthèse a permis d'obtenir des 4-méthylène-tétrahydropyranes **IV-27** avec des rendements corrects (50-74%) et d'excellents ratios énantiomériques (r.e. 95:5) (Schéma 216).

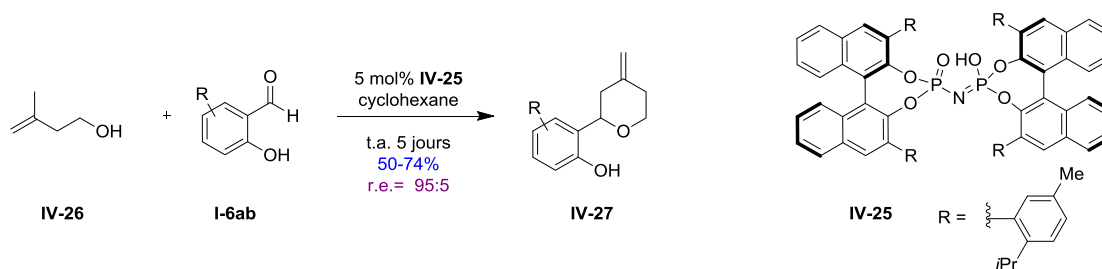


Schéma 216 : Cyclisation de Prins énantiosélective proposée par List

List a ensuite repris ces travaux afin de les généraliser à tous types d'aldéhydes **I-6** et non pas seulement aux aldéhydes salicyliques **I-6ab**. Il a pour cela augmenté l'acidité de l'acide imidodiphosphorique **IV-25** en substituant le groupement hydroxy présent sur le phosphore par un groupement *N*-triflyle.¹⁶⁵ Ce groupement très électroattracteur augmente le caractère acide du catalyseur **IV-28** qui peut alors activer tous types d'aldéhydes. Cette substitution permet aussi d'augmenter les rendements (60-90%) et de diminuer les temps de réactions sans impacter les excellents ratios énantiomériques obtenus précédemment.

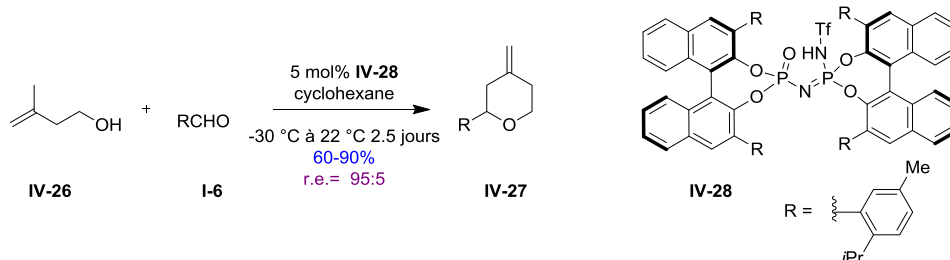


Schéma 217 : Deuxième cyclisation de Prins énantiosélective développée par List

4.3. Synthèse d'acides bisphosphoriques dérivés du (*R*)-BINOL

Dans l'optique d'améliorer l'excès énantiomérique obtenu par le laboratoire avec **IV-10c**, quatre acides bisphosphoriques chiraux (**IV-10d**, **IV-10e**, **IV-10f** et **IV-10g**) ont été synthétisés dans le but de les tester dans le cadre de notre réaction modèle.

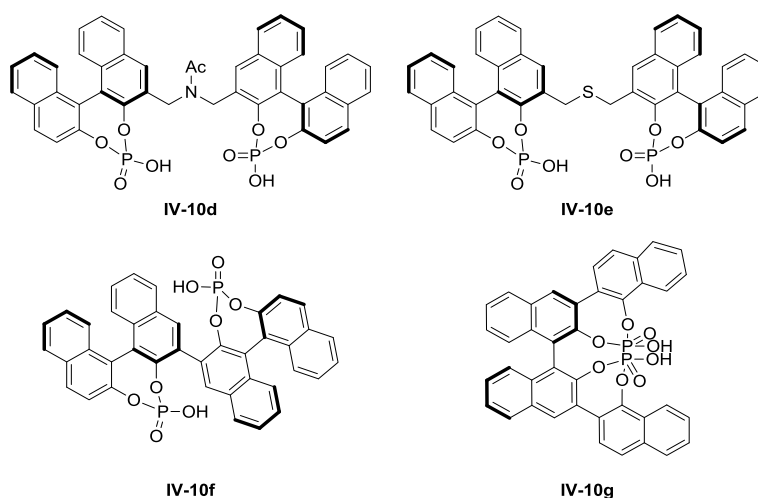


Figure 24 : Acides bisphosphoriques **IV-10d**, **IV-10e**, **IV-10f** et **IV-10g**

Les deux acides bisphosphoriques **IV-10d** et **IV-10e** ont été choisis car ils se différencient de l'acide bisphosphorique **IV-10c** par le changement de l'atome central du linker reliant les deux dérivés BINOL. Il sera donc intéressant d'observer l'influence du remplacement de l'oxygène par un azote ou un soufre notamment au niveau d'une possible coordination du cuivre dans la réaction-modèle, et si cela impacte l'excès énantiomérique obtenu.

Les acides bisphosphoriques **IV-10f** et **IV-10g** ont été choisis car il a été montré,¹⁶⁶ que la substitution du (*R*)-BINOL par des naphthalènes peut favoriser l'énantiosélectivité induite par le

catalyseur vis-à-vis d'autres acides bisphosphoriques substitués par des groupements moins encombrés.

4.3.1. Synthèse des précurseurs IV-29

Afin d'obtenir les acides bisphosphoriques dérivés du (*R*)-BINOL, les précurseurs **IV-29** de chaque composé ont été synthétisés dans le but de les convertir en acides bisphosphoriques **IV-10** *via* une phosphorylation des phénols.

Les rétrosynthèses des dérivés du BINOL reliés par un linker azoté **IV-29d** ou soufré **IV-29e** ainsi que celle de **IV-29f** sont décrites ci-dessous (Schéma 218).

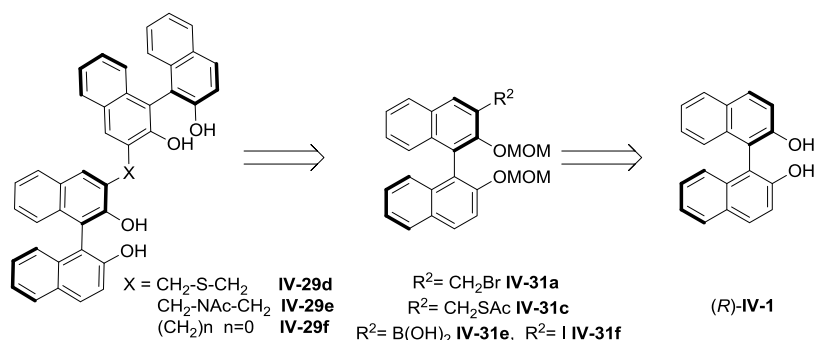


Schéma 218 : Rétrosynthèse des composés **IV-29d**, **IV-29e** et **IV-29f**

Les BINOL **IV-29d** ou **IV-29e** peuvent être obtenus par une substitution nucléophile de l'intermédiaire **IV-31a** avec l'hydroxylamine **II-4i** ou bien par une substitution nucléophile de ce même composé **31a** avec le thiol dérivé de l'intermédiaire **31c**. La synthèse des composés **IV-29d** et **IV-29e** a été décrite par Shibasaki.¹⁶⁷ Elle est basée sur la formation de l'intermédiaire bromé **IV-31a**.¹⁶⁸ Celui-ci est obtenu à partir (*R*)-BINOL en trois étapes distinctes. Tout d'abord la protection classique de (*R*)-**IV-1** s'effectue avec un excès de chlorométhoxy méthane **IV-40** et de DIPEA ainsi qu'une quantité catalytique de TBAI avec un excellent rendement de 98%.

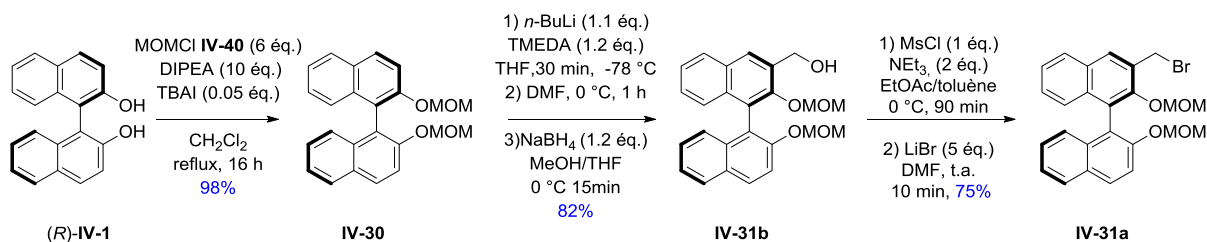


Schéma 219 : Synthèse du dérivé bromé **IV-31a**

Cette protection est suivie d'une substitution électrophile qui est réalisée *via* une ortho lithiation dirigée en présence de 1.1 équivalents de *n*-BuLi. L'utilisation de TMEDA permet d'augmenter la basicité du milieu, de chélater l'ion lithium ainsi que de briser les agrégats, ce qui permet d'accélérer la réaction. L'ajout de DMF qui joue le rôle d'agent électrophile permet la formation de l'aldéhyde correspondant. L'aldéhyde est réduit en alcool **IV-31b** en présence de 1.2 équivalents de borohydrure de sodium (NaBH₄) dans un mélange de THF/H₂O. L'alcool **IV-31b** est obtenu avec un rendement de 82% sur les deux étapes. Cet alcool **IV-31b** donne le mésylate correspondant en

présence d'un équivalent de chlorure de mésyle et de 2 équivalents de triéthylamine dans un mélange AcOEt/toluène. Celui-ci est substitué par un bromure après addition de 5 équivalents de LiBr et fournit **IV-31a** avec un rendement de 75% sur deux étapes.

L'intermédiaire **IV-41** a été obtenu *via* une double substitution nucléophile de **IV-31a** sur l'hydroxylamine **II-4i** (0.5 éq.) en présence de DIPEA et TBAI avec un rendement de 85% (Schéma 220).

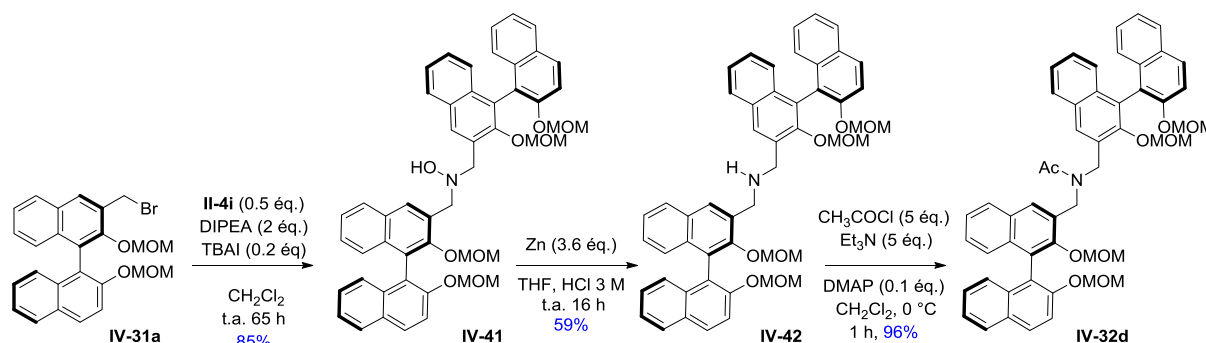


Schéma 220 : Synthèse de IV-32d

La fonction hydroxylamine de **IV-41** est réduite en présence de zinc et d'acide chlorhydrique (3 M) dans le THF à température ambiante. L'amine secondaire **IV-42**, obtenue avec un rendement de 59%, est acétylée en présence de chlorure d'acétyle, de triéthylamine et de DMAP, pour conduire à **IV-32d** avec un excellent rendement de 96%.

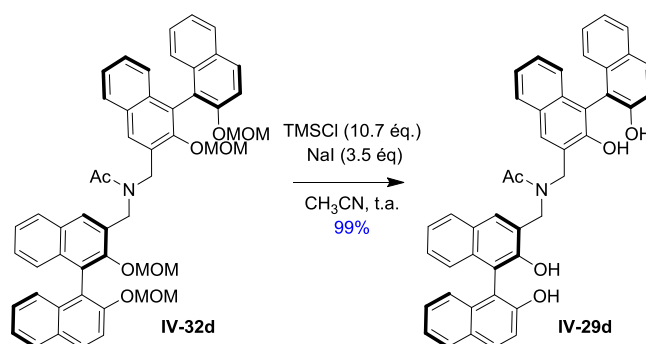


Schéma 221 : Déprotection de IV-32d en IV-29d

Les groupements MOM du produit **IV-32d** sont ensuite déprotégés avec en présence de TMSCl et d'iodure de sodium dans l'acétonitrile à température ambiante, le produit **IV-29d** est alors obtenu avec un rendement de 99%.

Le composé **IV-29e**, proposé par Shibasaki^{167d} a été synthétisé à partir du dérivé bromé **IV-31a** qui réagit avec le thioacétate de potassium **IV-43** pour donner **IV-31c** (Schéma 222).

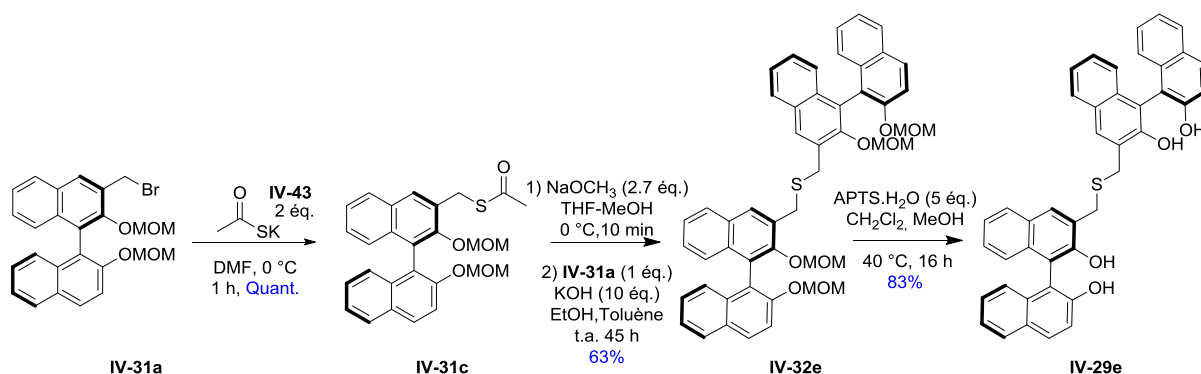


Schéma 222 : Synthèse de IV-29e

La formation du pont soufré de **IV-32e** est réalisée tout d'abord par l'obtention d'un thiol qui est réalisé *in situ* après traitement de **IV-31c** en présence de méthanolate de sodium (NaOCH_3). Ce thiol réagit avec **IV-31a**, et par une substitution nucléophile pour fournir **IV-32e** avec un rendement de 63%. Les groupements MOM de **IV-32e** sont ensuite déprotégés en présence d'acide *para*-toluènesulfonique pour fournir le produit **IV-29e** avec un rendement de 83%.

Le dérivé **IV-29f** dont la rétrosynthèse est décrite précédemment (Schéma 218) est obtenu *via* un couplage de Suzuki entre deux dérivés du (*R*)-BINOL substitués en position 3 respectivement par un acide boronique (**IV-31e**) ou par un iode (**IV-31f**).¹⁶⁹ La synthèse des deux substrats, le dérivé mono-iodé **IV-31f** et l'acide boronique **IV-31e**, a été réalisée par une ortho lithiation dirigée de **IV-30** en présence de *n*-BuLi à -78 °C suivie par le traitement en présence de deux équivalents de diiode dans le cas de **IV-31f** (58%), ou alors par traitement avec de $\text{B(O-}i\text{-Pr)}_3$ dans le cas de **IV-31e** (86%)¹⁷⁰ (Schéma 223).

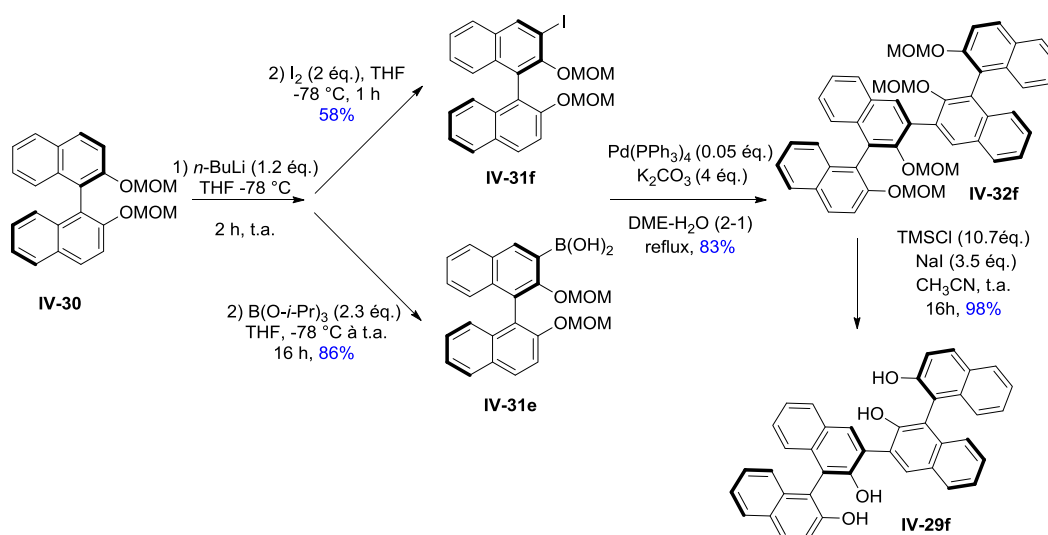


Schéma 223 : Synthèse de IV-29f par un couplage de Suzuki entre IV-31e et IV-31f suivi d'une déprotection du groupement MOM

Les deux substrats **IV-31e** et **IV-31f** ont ensuite été engagés dans un couplage de Suzuki. Ce couplage réalisé avec une quantité catalytique de $\text{Pd(PPh}_3)_4$ en présence de 4 équivalents de carbonate de potassium a permis d'obtenir **IV-32f** avec un rendement de 83%.¹⁶⁹ Les groupements MOM ont été déprotégés en présence de TMSCl et de NaI avec un rendement de 98%.

Le 4^{ème} dérivé **IV-29g** est obtenu suivant la rétrosynthèse décrite dans le Schéma 224.

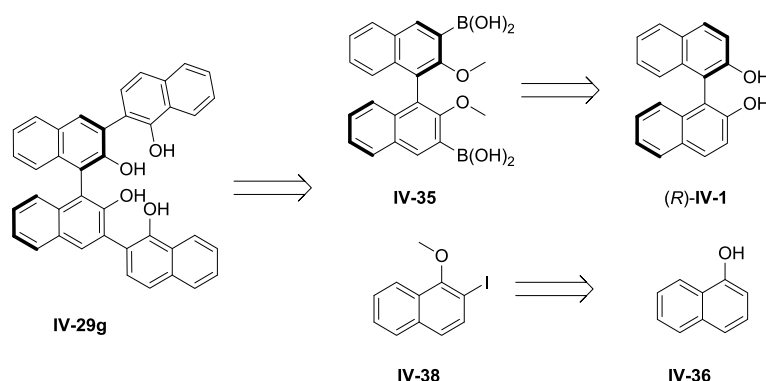


Schéma 224 : Rétrosynthèse du composé **IV-29g**

L'obtention de **IV-29g** résulte d'un couplage de Suzuki entre le composé **IV-35**, dont les positions 3 et 3' sont substituées par des acides boroniques, et le 2-iodo-1-méthoxynaphtalène **IV-38**. Ces deux substrats sont issus du (*R*)-BINOL et de l' α -naphtol **IV-36**.

Cette synthèse qui a été décrite par Wang *et al*,¹⁷¹ débute par la protection des phénols du (*R*)-BINOL par un groupement méthoxy. Cette protection du BINOL compte parmi les plus répandues avec celle des groupements MOM. Elle est réalisée avec 4 équivalents d'hydrure de sodium et 4 équivalents d'iodo-méthane. **IV-34** est ainsi obtenu avec un excellent rendement (97%) (Schéma 225).¹⁷²

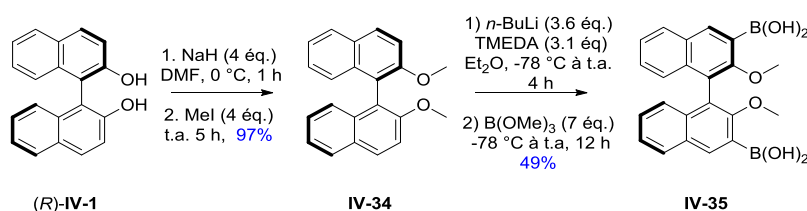


Schéma 225 : Synthèse de l'acide di-boronique dérivé du (*R*)-BINOL

Le composé **IV-35** est obtenu suite à la substitution électrophile de **IV-34** par deux acides boroniques en position 3 et 3' en présence de *n*-BuLi et de TMEDA à -78 °C, suivi d'un excès de borate de triméthyle. Après traitement par une solution d'acide chlorhydrique, le produit obtenu est alors recristallisé dans le toluène pour donner **IV-35** avec un rendement de 49%.¹⁷³ Le choix du borate exerce une influence déterminante dans le déroulement de la réaction car il a pu être observé qu'en présence du borate de triisopropyle, ou du borate de triéthyle, la réaction de substitution électrophile n'avait pas lieu.

Le substrat **IV-37** est obtenu par une protection méthoxy du naphtol **IV-36** réalisée dans les mêmes conditions que la protection du (*R*)-BINOL par ce même groupement. **IV-37** est obtenu avec un rendement quantitatif (Schéma 226).

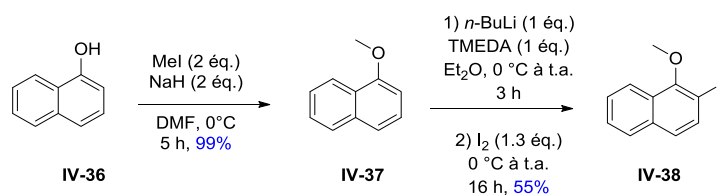


Schéma 226 : Synthèse du 2-iodo-1-méthoxynaphtalène IV-38

Le composé **IV-38** est ensuite synthétisé *via* une substitution électrophile réalisée sur **IV-37** en présence d'un équivalent de *n*-BuLi et de TMEDA et de 1.3 équivalents de diiode le composé **IV-38** est obtenu avec 55% de rendement.¹⁷⁴

Les deux substrats **IV-35** (1 équ.) et **IV-38** (2.2 équ.) sont alors engagés dans un couplage de Suzuki similaire à celui décrit précédemment. Le produit **IV-39** est obtenu avec un rendement de 75% (Schéma 227). De façon intéressante, ce même couplage réalisé dans des solvants différents présente des rendements nettement moindres (THF: 14%, Toluène: 6%).

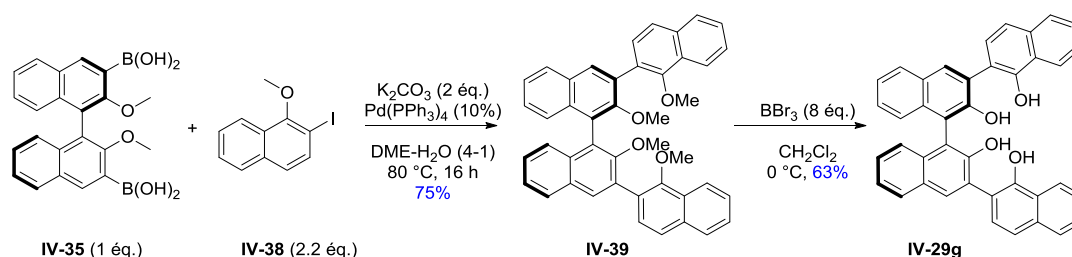


Schéma 227 : Synthèse de IV-29g par un double couplage de Suzuki suivie d'une déprotection du groupement méthoxy

Les groupements méthoxy de **IV-39** sont ensuite déprotégés dans le dichlorométhane avec 8 équivalents de tribromure de bore (BBr_3). Le produit déprotégé **IV-29g** est obtenu avec un rendement de 63%.

Les quatre dérivés **IV-29** obtenus ont ensuite été phosphorylés pour accéder aux acides bisphosphoriques correspondants.

4.3.2. Phosphorylation des phénols en acides bisphosphoriques

Les composés **IV-29d**, **IV-29e**, **IV-29f** et **IV-29g** sont convertis en acides bisphosphoriques **IV-10** *via* une phosphorylation suivie d'une hydrolyse acide suivant le mode opératoire classique décrit dans la littérature.^{157,158,162,175}

IV-29 est placé en présence de trichlorure de phosphore (POCl_3) et de pyridine suivi d'un quench à l'eau et d'une acidification du milieu réactionnel afin de former l'acide bisphosphorique **IV-10** correspondant. Les quatre acides bisphosphoriques **IV-10** sont obtenus avec des rendements compris entre 17% et 43%, tel qu'indiqué sur le Schéma 228.

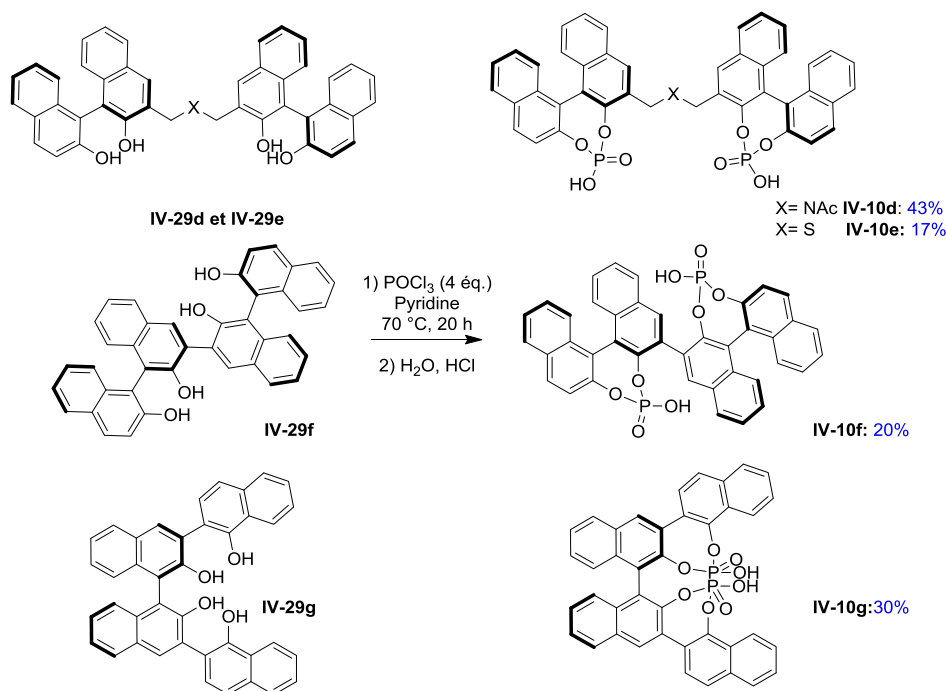


Schéma 228 : Obtention des 4 acides bisphosphoriques par phosphorylation du BINOL

Ces différents acides bisphosphoriques ont alors pu être testés sur la réaction de Prins modèle utilisée précédemment par le laboratoire (Tableau 28).

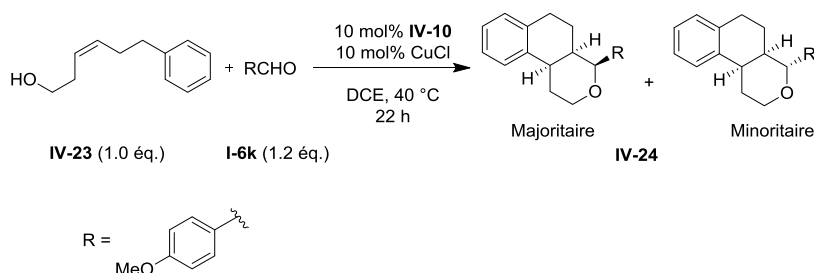


Schéma 229 : Tests des différents acides bisphosphoriques sur la réaction de Prins modèle

Entrées	Acide bisphosphorique	Rendements (%) ^a	Temps	r.e. ^b
1	IV-10c	70	22 h	80:20
2	IV-10d	24	6 jours	58:42
3	IV-10e	28	6 jours	49:51
4	IV-10f	0	6 jours	-
5	IV-10g	24	6 jours	50:50

Tableau 28 : Résultats obtenus sur la réaction de Prins modèle avec les nouveaux catalyseurs
^a Rendements donnés sur les produits isolés ^b ratio énantiomérique déterminé par HPLC chirale

Les résultats obtenus ne s'avèrent pas satisfaisants puisque sur ces quatre acides bisphosphoriques testés, seuls trois ont présenté une réactivité (en présence de IV-10f, aucun produit de cyclisation de

Prins n'a été obtenu). De plus, la réactivité observée avec les trois autres acides bisphosphoriques reste modeste (rendements compris entre 24% et 28% après 6 jours de réaction). Ces faibles rendements sont également accompagnés par une absence d'excès énantiomérique. Ces différents acides bisphosphoriques n'ont donc pas pu améliorer les résultats obtenus avec l'acide bisphosphorique **IV-10c**.

Cependant, nous avons envisagé d'utiliser ces catalyseurs dans la mise en place d'une cyclisation d'aza-Prins énantiosélective. En effet les acides phosphoriques s'avérant particulièrement efficaces lors de l'activation d'imine, nous souhaiterons voir si cette activation est possible sur l'intermédiaire iminium formé au cours de la cyclisation d'aza-Prins. L'acide phosphorique jouerait le rôle de contre-anion chiral avec l'iminium formé, comme cela semble être le cas dans la cyclisation de Prins entre le contre-anion chiral et l'oxonium.¹⁷⁶ Ces acides bisphosphoriques pourront être utilisés comme catalyseurs chiraux en remplaçant l'acide *para*-toluène sulfonique utilisé dans la méthodologie d'aza-Prins développée dans le deuxième chapitre. La réactivité ne devrait pas être impactée par l'utilisation de ce type d'acide car nous avons montré que l'emploi de divers acides de Brønsted n'avait pas d'influence sur les rendements obtenus sur cette réaction.

V. Conclusion et perspectives

L'objectif de ces trois années de thèse était de synthétiser une librairie de petites molécules qui peuvent être considérées comme des peptidomimétiques. Nous avons défini avec nos collaborateurs de biologie que ces structures particulières **V-1** seraient une association de deux acides aminés reliés entre eux par une structure pipéridine comme représentée Figure 25.

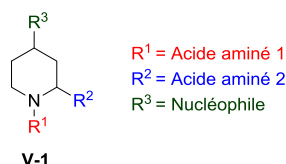


Figure 25 : Structure type du peptidomimétique souhaité

Au cours de l'élaboration de ces nouvelles structures nous avons pu développer deux nouvelles méthodologies permettant d'obtenir de façon simple et directe des pipéridines polysubstituées. Nos premiers travaux sur la cyclisation d'aza-Prins nous ont permis de développer une nouvelle méthodologie de cette réaction, avec de nombreux avantages. En effet, par cette méthodologie, la cyclisation d'aza-Prins promue par un effet synergique entre un acide de Lewis (TiCl_4 , 1 éq.) et un acide de Brønsted (APTS , 0.1 éq.) présente une bonne réactivité, et d'excellents rendements sont obtenus. La méthodologie est applicable aux aldéhydes aliphatiques et aromatiques et à différentes amines homoallyliques **I-145** (libre **I-145b**, aromatique **I-145f**, aliphatique **I-145d-e**, dérivée d'acides aminés **I-145c-h-i** ou encore des homoallylamine dont le fragment homoallylique est substitué **I-145m-n-o**).

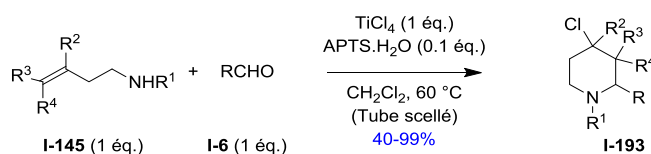


Schéma 230 : Nouvelle méthodologie de la cyclisation d'aza-Prins développée

Enfin cette cyclisation d'aza-Prins s'est révélée à notre grande surprise être très diastéréosélective. En effet une excellente diastéréosélectivité a été obtenue selon la nature de l'amine homoallylique. Lorsque l'amine est protégée par un groupement aryle (PMP ou Tosyle), le diastéréoisomère *trans* est obtenu majoritairement; à l'inverse lorsque l'amine n'est pas protégée la réaction est exclusive pour le diastéréoisomère *cis*, enfin lorsque l'amine est protégée par un groupement alkyle, aucune diastéréosélectivité n'est observée (Schéma 231).

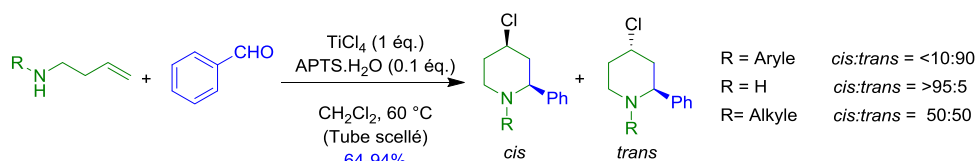


Schéma 231 : Diastéréosélectivité obtenue suivant la substitution de l'amine homoallylique **I-145**

Cette méthodologie devait ensuite être appliquée à la réaction d'aza-Prins entre une amine homoallylée dérivée d'un acide aminé et un aldéhyde dérivé d'un second acide aminé, afin de fournir la structure pipéridine **V-1** qui est hautement fonctionnalisée et peut être considéré comme une structure peptidomimétique. Cependant, face à la difficulté d'obtention des aldéhydes dérivés d'acides aminés, nous avons changé de voie de synthèse de nos structures peptidomimétiques, en proposant une aminolyse de pipéridine-lactone obtenue par cyclisation de Prins.

La deuxième méthodologie développée durant cette thèse porte sur l'aminolyse de pipéridine-lactones. Ces pipéridine-lactones obtenues par cyclisation d'aza-Prins en utilisant l'acide glyoxylique **I-6v** a l'avantage de permettre l'obtention de produits de conformation relative *cis* (Schéma 232).

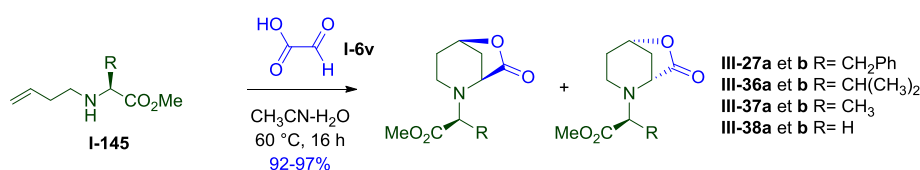


Schéma 232 : Synthèse de pipéridine-lactones dérivées d'acides aminés

Nous avons ensuite mis en place une nouvelle méthodologie d'aminolyse de ces pipéridine-lactones par un acide aminé. Cette aminolyse utilise le promoteur LiNTf₂, et permet l'obtention de dipeptides avec de bons rendements (50-86%) (Schéma 233).

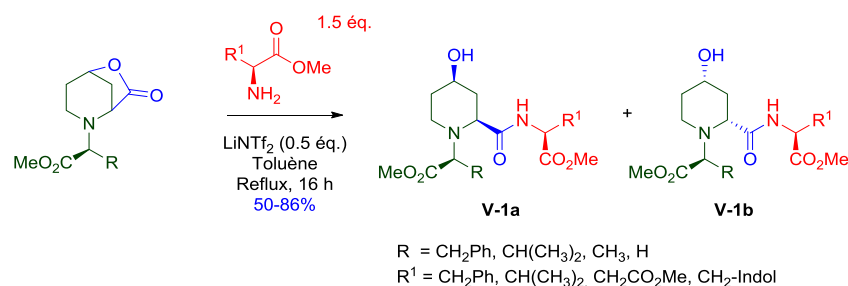


Schéma 233 : Synthèse d'une librairie de peptidomimétiques via une aminolyse de pipéridine-lactone par un acide aminé, promue par 0.5 équ. de LiNTf₂

Cette aminolyse permet d'accéder à divers dipeptides très intéressants d'un point de vue structural et fonctionnel. Les dipeptides synthétisés lors de ces travaux vont être engagés dans des tests automatisés au sein de l'unité COSS (Dr Patrick Legembre et Dr Éric Chevet, INSERM Université de Rennes 1), afin d'évaluer leur activité sur les interactions protéine-protéine, plus particulièrement sur la perturbation du Fas ligand et d'IRE1.

Enfin, la dernière partie de la thèse consistait à poursuivre les travaux du laboratoire menés en cyclisation de Prins énantiosélective. Pour cela différents acides bisphosphoriques chiraux **IV-10** dérivés du (*R*)-BINOL ont été synthétisés en vue d'améliorer les excès énantiomériques obtenus précédemment par le laboratoire sur une réaction modèle (Figure 26).

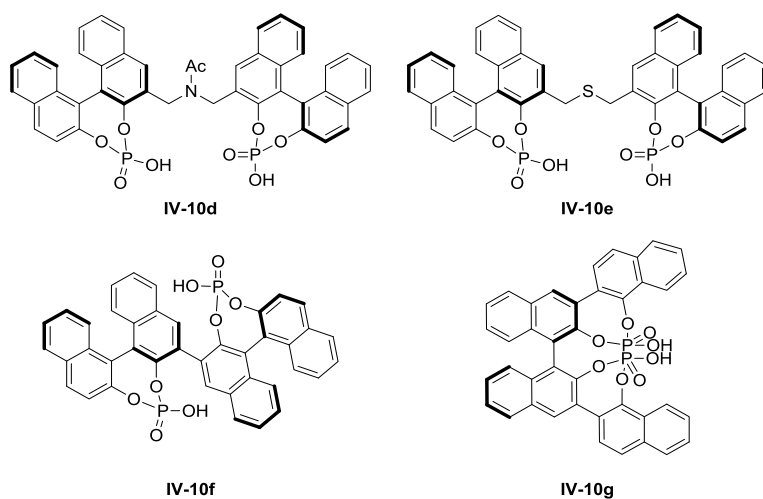


Figure 26 : Acides bisphosphoriques synthétisés

Ces différents acides bisphosphoriques n'ont cependant pas permis d'améliorer les résultats obtenus par le laboratoire avec l'acide bisphosphorique **IV-10c**. Néanmoins, ils pourront être réutilisés par le laboratoire dans la mise en place d'une cyclisation d'aza-Prins énantiosélective, en essayant dans un premier temps de remplacer l'acide de Brønsted achiral (APTS.H₂O) utilisé dans méthodologie d'aza-Prins par un acide de Brønsted chiral afin d'observer l'apport de cette chiralité sur les différents produits obtenus.

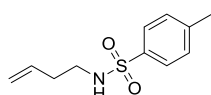
VI. Partie expérimentale

6.1. General Information

All the reactions were performed in dried glassware, under argon atmosphere and with dry solvents. Reagents were obtained from commercial suppliers and used without further purification unless otherwise noted. TLC analyses were performed using precoated Merck TLC Silica Gel 60 F254 plates. Purifications by column chromatography on silica gel were performed using Merck Silica Gel 60(70-230 mesh) and purifications by preparative thin layer chromatography on silica gel using Merck Silica Gel 60 PF254. Petroleum ether (PE) used for purifications was the low boiling point fraction (40-60 °C). ^1H NMR and ^{13}C spectra were recorded on a Bruker Avance 300 instrument using TMS and CDCl_3 respectively as internal standards. Chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm). The following abbreviations are used for multiplicities: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; quint, quintuplet; sext, sextuplet; dd, doublet of doublets; td, triplet of doublets; dt, doublet of triplets; tt, triplet of triplets; dq, doublet of quintuplet; ds, doublet of sextuplet; m, multiplet. Carbon multiplicities were determined by Jmod experiments. Coupling constants (J) are reported in Hertz (Hz). - HRMS analyses were obtained using a Bruker MaXis 4G or a Bruker Micro-TOF Q II for ESI. X-ray crystallographic data were collected on an APEXII crystal diffractometer. Melting points were obtained on a hot bench.

6.2. Preparation of homoallylamines I-145a, I-145c, I-145d, I-145e and I-145f

I-145a



2.08 g

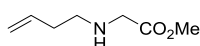
99% yield

This substrate was synthesized according to a described procedure.¹⁷⁷ To a solution of 3-buten-1-amine **I-145b** (662 mg, 1 equiv, 9.19 mmol), NEt_3 (1.9 mL, 1.5 equiv, 13.9 mmol), and DMAP (341 mg, 0.3 equiv, 2.79 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) at 0 °C was added tosyl chloride **II-14** (2.13 g, 11.2 mmol, 1.2 equiv). The reaction mixture was warmed to r.t., stirred for 3 h, and quenched with H_2O , and the aqueous layer was extracted three times with CH_2Cl_2 . The combined organic phases were dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (PE/EtOAc 8:2) to afford the corresponding tosylamine **I-145a** as colorless oil.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 5.69-5.56 (m, 1 H), 5.09-5.01 (m, 2 H), 4.42 (bs, 1 H), 3.02 (q J = 6.6 Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.20 (q, J = 6.6 Hz, 2 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 143.6 (C), 137.1 (C), 134.3 (=CH), 129.9 (2 $\times$ CH), 127.3 (2 $\times$ CH), 118.4 (=CH₂), 42.2 (CH₂), 33.7 (CH₂) 21.7 (CH₃).

I-145c



6.01 g

90% yield

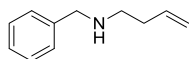
To a solution of methyl glycinate hydrochloride **II-2a** (11.12 g, 2 equiv, 88.6 mmol) in CH₃CN (220 mL) was added K₂CO₃ (18.36 g, 3 equiv, 133 mmol). The mixture was stirred 1 h at r.t., then 4-bromo-1-butene **II-3a** (4.5 mL, 1 equiv, 44.9 mmol) was added and the stirring continued at 45 °C for 48 h. The insoluble material was filtered off and the filtrate concentrated under reduced pressure. CH₂Cl₂ (60 mL) and H₂O were added, the two-phase mixture was separated, and the aqueous phase was extracted twice with CH₂Cl₂. The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated in vacuo. The compound **I-145c** was isolated as colorless oil after distillation (70 °C, to reduced pressure).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 5.85-5.75 (m, 1 H), 5.14-5.04 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.43 (s, 2 H), 2.68 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 2.26 (q, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 1.66 (bs, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 173.0 (C=O), 136.2 (=CH), 116.7 (=CH₂), 51.9 (CH₃), 50.8 (CH₂), 48.6 (CH₂), 34.4 (CH₂).

ESI-HRMS calculated for C₇H₁₄NO₂ [M+H]⁺ 144.1024, found 144.1022.

I-145d



1.51 g

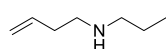
95% yield

This substrate was synthesized according to a described procedure.¹¹⁰ To a solution of benzylamine **II-4b** (5.25 g, 5 equiv, 49.0 mmol) and 4-bromo-1-butene **II-3a** (1 mL, 1 equiv, 9.85 mmol) in EtOH (20 mL) was added NaI (150 mg, 0.1 equiv, 0.98 mmol). The mixture was stirred to reflux for 4 h. Then the solvent was removed in vacuo, CH₂Cl₂ (20 mL) followed by KOH (1 M, 20 mL) were added, and the two-phase mixture was separated. The organic phase was washed with H₂O (2 × 20 mL) and brine (2 × 20 mL), dried over MgSO₄, filtered, and evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (PE/EtOAc 9:1) to give pure product **I-155d** as a yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.33-7.22 (m, 5 H), 5.85-5.72 (m, 1 H), 5.12-5.02 (m, 2 H), 3.81 (s, 2 H), 2.71 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 2.31 (qt, *J* = 6.8, 1.3 Hz, 2 H), 1.84 (bs, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 140.1 (C), 136.5 (=CH), 128.6 (2 × CH), 128.3 (2 × CH), 127.1 (CH), 116.6 (=CH₂), 53.9 (CH₂), 48.3 (CH₂), 34.3 (CH₂).

I-145e



900 mg

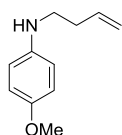
95% yield

To a solution of but-3-en-1-amine **I-145b** (0.77 mL, 1.0 equiv, 8.4 mmol) in MeOH (10 mL) was added propanal **I-6t** (0.74 mL, 1.2 equiv, 10.1 mmol). The mixture was stirred at r.t. for 2 h. Solid NaBH₄ (794 mg, 2.5 equiv, 21 mmol) was then added portionwise over 1 h. The reaction mixture was stirred at r.t. overnight, quenched with 2.0 M aq NaOH (10 mL), and extracted with Et₂O (3 × 30 mL). The organic layers were combined, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated in vacuo. The residue was purified by distillation (70 °C under reduce pressure) to give compound **I-155e** as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 5.86-5.72 (m, 1 H), 5.12-5.02 (m, 2 H), 2.67 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 2.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 2.28 (qt, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 2 H), 1.63 (bs, 1 H). 1.51 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 136.7 (=CH), 116.4 (=CH₂), 51.9 (CH₂), 48.9 (CH₂), 34.5 (CH₂), 23.3 (CH₂), 11.9 (CH₃).

I-145f



1.58 g

90% yield

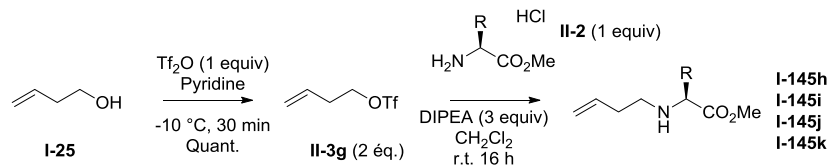
To a solution of *p*-anisidine **II-4d** (6.16 g, 5 equiv, 49.20 mmol) and 4-bromo-1-butene **II-3a** (1.33 g, 1 equiv, 9.85 mmol) in EtOH (20 mL) was added NaI (147 mg, 0.1 equiv, 0.98 mmol). The mixture was stirred to reflux for 4 h, and then the solvent was removed in vacuo. CH₂Cl₂ (20 mL) followed by KOH (1 M, 20 mL) were added. The two-phase mixture was separated, and the organic phase was washed with H₂O (2 × 20 mL) and brine (2 × 20 mL), dried over MgSO₄, filtered, and evaporated in vacuo. Compound **I-145e** was isolated as brown oil after purification by flash chromatography (PE/EtOAc 9:1).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 5.86-5.75 (m, 1 H), 5.16-5.08 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.27 (bs, 1 H), 3.13 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 2.36 (q, *J* = 6.7 Hz, 2 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 152.2 (C), 142.6 (C), 136.0 (=CH), 117.1 (=CH₂), 115.0 (2 × CH), 114.4 (2 × CH), 55.9 (CH₃), 43.9 (CH₂), 33.8 (CH₂).

ESI-HRMS: calculated for C₁₁H₁₆NO [M + H]⁺ 178.1232, found 178.1232.

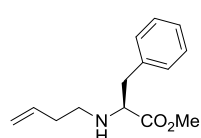
6.3. General procedure for the synthesis of homoallylic amines derived from amino acids : I-145h, I-145i, I-145j and I-145k



A solution of pyridine (4.60 mL, 1.20 equiv, 56.8 mmol) in dry CH_2Cl_2 (47.30 mL) was cooled to $-10\text{ }^\circ\text{C}$, Tf_2O **II-16** (8.00 mL, 1.0 equiv, 47.30 mmol) was added slowly then the mixture was stirred for 15 min at $-10\text{ }^\circ\text{C}$, followed by dropwise addition of **I-25** (3.88 mL, 1 equiv, 47.30 mmol mL). The mixture was stirred at $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 min, then diluted with CH_2Cl_2 (10 mL) and washed with ice cooled HCl solution (1 M, 60 mL). The organic layer was separated, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated in vacuo to give a colorless oil **II-3g** which was used without further purification for the next step (9.65 g, Yield: 99%).

A solution of **II-3g** (2.10 g, 2 equiv, 10.28 mmol) in dry CH_2Cl_2 (25 mL) was cooled to $0\text{ }^\circ\text{C}$ under argon atmosphere, and then a solution of amino-acid **II-2** (1 equiv, 5.14 mmol) and DIPEA (2.70 mL, 3 equiv, 15.42 mmol) in dry CH_2Cl_2 (25 mL) was added. The mixture was stirred under argon atmosphere at r.t. overnight, and then neutralized with a saturated solution of NaHCO_3 (3 x 40mL). The organic layer was separated, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated in vacuo to give a colorless oil. Flash chromatography (PE/EtOAc 8:2) afforded pure compound **I-145**.

I-145h



1.03 g

Yield: 86%

Colorless oil

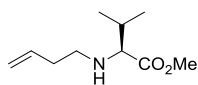
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.32-7.16 (m, 5 H), 5.78-5.64 (m, 1 H), 5.06-4.96 (m, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 2.53 (t, J = 6.7 Hz, 1 H), 2.95 (d, J = 6.7 Hz, 2 H), 2.70-2.62 (m, 1 H), 2.57-2.49 (m, 1 H), 2.24-2.16 (m, 2 H), 1.61 (bs, 1 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 175.1 (C), 137.4 (C), 136.1 (=CH), 129.3 (2 $\times$ CH), 128.6 (2 $\times$ CH), 126.9 (CH), 116.6 (=CH₂), 63.2 (CH), 51.8 (CH₃), 47.2 (CH₂), 39.8 (CH₂), 34.3 (CH₂).

$[\alpha]_D^{25}$ = +20.0 (c 1, CHCl_3).

ESI-HRMS calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 256.1313, found 256.1313.

I-145i



923 mg

Yield: 97%

Colorless oil

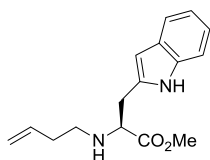
¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz): δ = 5.86-7.72 (m, 1 H), 5.11-5.01 (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.00 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 2.67-2.61 (m, 1 H), 2.54-2.46 (m, 1 H), 2.30-2.16 (m, 2 H), 1.90 (oct, J = 6.7 Hz, 1 H), 1.50 (bs, 1 H), 0.93 (t, J = 6.7 Hz, 6 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 175.9 (C), 136.5 (=CH), 116.3 (=CH₂), 67.6 (CH), 51.5 (CH₃), 47.9 (CH₂), 34.5 (CH₂), 31.8 (CH), 19.3 (CH₃), 19.0 (CH₃).

$[\alpha]_D$ = -1.9 (c 1, CHCl₃).

ESI-HRMS calculated for C₁₀H₁₉NO₂Na [M+Na]⁺208.1313, found 208.1315.

I-145j



979 g

Yield: 70%

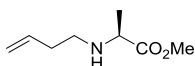
White solid

Mp: 92-94 °C

¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.21 (bs, 1 H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.21-7.02 (m, 3 H), 5.75-5.61 (m, 1 H), 5.02-4.92 (m, 2 H), 3.64 (t, J = 6.6 Hz, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 3.22-3.01 (m, 2 H), 2.73-2.51 (m, 2 H), 2.23-2.16 (m, 2 H), 1.94 (bs, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 175.1 (C), 136.3 (=CH), 136.1 (C), 136.0 (C), 127.5 (C), 122.9 (CH), 122.2 (CH), 119.5 (CH), 118.9 (CH), 116.5 (=CH₂), 111.3 (CH), 62.2 (CH), 51.9 (CH₃), 47.3 (CH₂), 34.3 (CH₂), 29.4 (CH₂).

I-145k



678 mg

Yield: 84%

Colorless oil

¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz): δ = 5.83-7.72 (m, 1 H), 5.14-5.02 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.37 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 2.70-2.53 (m, 2 H), 2.32-2.18 (m, 2 H), 1.60 (bs, 1 H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3 H).

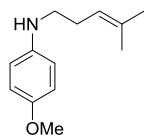
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 176.3 (C), 136.3 (=CH), 116.6 (=CH₂), 56.7 (CH), 51.9 (CH₃), 47.1 (CH₂), 34.5 (CH₂), 19.2 (CH₃).

$[\alpha]_D$ = -9.5 (c 1, CHCl₃).

ESI-HRMS calculated for C₈H₁₅NO₂Na [M+Na]⁺180.0995, found 180.0995.

6.4. Preparation of homoallylamines I-145l, I-145m, I-145n, I-145o, I-145p and I-145q

I-145l



389 mg,
Yield: 86%

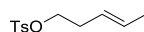
In a dried bottomflask to a solution of *p*-anisidine **II-4d** (1.50 g, 5 equiv, 11.20 mmol) and 5-bromo-2-methyl-2pentene **II-3e** (0.30 mL, 1 equiv, 2.24 mmol) in EtOH (4 mL) was added under argon atmosphere, NaI (35 mg, 0.1 equiv, 0.22 mmol). The mixture was stirred at 50 °C overnight then quenched with 1 M KOH (4 mL), extracted with CH₂Cl₂ (2 × 4 mL) and washed with H₂O (2 × 4 mL), brine (2 × 4 mL). The organic phase was dried over MgSO₄ and the solvent was removed in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (PE/EtOAc 20:1) to give a yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.79 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 6.59 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 5.15 (tt, *J* = 7.2, 1.3 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.42 (bs, 1 H), 3.07 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 2.30 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 1.73 (d, *J* = 1.3 Hz, 3 H), 1.63 (s, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 152.2 (C), 142.8 (C), 134.4 (C), 121.5 (=CH), 115.0 (2 × CH), 114.4 (2 × CH), 56.0 (CH₃), 44.9 (CH₂), 28.3 (CH₂), 26.0 (CH₃), 18.0 (CH₃).

ESI-HRMS calculated for C₁₃H₂₀NO [M+H]⁺ 206.1539, found 206.1538.

II-3d



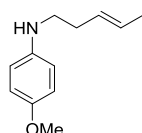
808 mg
Yield: 67%

This substrate was synthesized according to a described procedure.¹⁷⁸ 3- Pentenoic acid (570 mg, 1 equiv, 5 mmol) in anhydrous Et₂O (5 mL) was added dropwise to an ice-cold suspension of LiAlH₄ (379 mg, 2 equiv, 10 mmol) in Et₂O (15 mL) over a period of 5 min. The solution was warmed to room r.t. and stirred for 16 h. The reaction was carefully quenched with 20% NaOH (2 mL). The crude mixture was then filtered through a pad of Celite®, dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuo to approximately 20 mL. The solution was cooled to 0 °C and NEt₃ (0.83 mL, 1.2 equiv, 6 mmol) was added. To the ice-cold mixture, tosyl chloride **II-14** (1.14 g, 1.2 equiv, 6 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) was added and the solution was warmed to r.t. and stirred for a further 16 h. H₂O (20 mL) was added and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 16 mL). The combined organic layer were washed with H₂O (20 mL), brine (20 mL), dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (PE/EtOAc 20:1) to yield **II-3d** as colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 5.55-5.43 (m, 1 H), 5.30-5.20 (m, 1 H), 4.0 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.31 (qt, J = 6.8, 1.2 Hz, 2 H), 1.61 (dq, J = 6.3, 1.2 Hz, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 144.6 (C), 133.2 (C), 129.8 (2 x CH), 129.0 (CH), 127.9 (2 x CH), 124.8 (CH), 70.1 (CH₂), 32.0 (CH₂), 21.6 (CH₃), 17.9 (CH₃).

I-145m



490 mg

Yield: 85 %

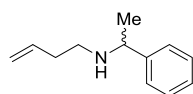
To a stirred solution of **II-3d** (720 mg, 1 equiv, 3 mmol) and *p*-anisidine **II-4d** (924 mg, 2.5 equiv, 7.5 mmol) in DMF (15 mL) was added under argon atmosphere, K₂CO₃ (2.49 g, 6 equiv, 18 mmol). The mixture was stirred at 50 °C for 48 hours then quenched with H₂O (10 mL), extracted with EtOAc (2 x 15 mL) and washed with H₂O (2 x 10 mL), and brine (2 x 10 mL). The organic phase was dried over MgSO₄ and the solvent was removed in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (PE/EtOAc 20:1) to give an orange oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.79 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 6.59 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 5.55-5.43 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.42 (bs, 1 H), 3.08 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 2.31 (qt, J = 6.7, 1.1 Hz, 2 H), 1.69 (dd, J = 6.0, 1.1 Hz, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 152.2 (C), 142.8 (C), 128.4 (=CH), 127.8 (=CH), 115.0 (2 x CH), 114.4 (2 x CH), 56.0 (CH₃), 44.5 (CH₂), 32.7 (CH₂), 18.2 (CH₃).

ESI-HRMS calculated for C₁₂H₁₈NO [M+H]⁺ 192.1388, found 192.1389.

(S)-I-145n or (R)-I-145n



3.65 g (*R*)-**145n** 2.59 g (*S*)-**145n**

Yield: 79 % Yield: 67 %

This substrate was synthesized according to a described procedure.¹⁷⁹ 4-bromo-1-butene **II-3a** (1.08 mL, 1 equiv, 10.62 mmol) was added to a stirred mixture of (*R*)- α -methylbenzylamine or (*R*)- α -methylbenzylamine **II-4e** (3.22 g, 2.5 equiv, 26.54 mmol) and K₂CO₃ (4.40 g, 1.2 equiv, 31.85 mmol) at r.t., and the resultant mixture was heated at 50 °C for 16 h. The reaction mixture was allowed to cool to r.t. Then H₂O (15 mL) and Et₂O (15 mL) were added, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2 x 20 mL). The combined organic extracts were then dried and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (PE/EtOAc 8:2) to give a yellow oil.

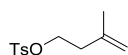
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.36-7.21 (m, 5 H), 5.81-5.68 (m, 1 H), 5.10-5.00 (m, 2 H), 3.76 (q, J = 6.6 Hz, 1 H), 2.57-2.45 (m, 2 H), 2.26-2.17 (m, 2 H), 1.46 (bs, 1 H), 1.35 (d, J = 6.6 Hz, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 145.9 (C), 136.7 (=CH), 128.5 (2 × CH), 127.0 (CH), 126.7 (2 × CH), 116.5 (=CH₂), 58.4 (CH), 46.8 (CH₂), 34.5 (CH₂), 24.4 (CH₃).

[α]_D = +41.2 (c 1, CHCl₃). (*R*)-**145n**

[α]_D = -41.9 (c 1, CHCl₃). (*S*)-**145n**

II-3f



5.69 g

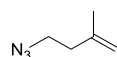
Yield: 88%

In a dried bottomflask under argon atmosphere were added tosyl chloride **II-14** (5.56 g, 1.1 equiv, 29.0 mmol), DMAP (329 mg, 0.1 equiv, 2.7 mmol) and NEt₃ (7.5 mL, 2 equiv, 54.0 mmol) in 60 mL of anhydrous CH₂Cl₂. The resulting mixture was cooled to 0 °C and a solution of 3-methyl-3-buten-1-ol (2.7 mL, 1.0 equiv, 27.0 mmol) in about 60 mL of anhydrous CH₂Cl₂ was then slowly introduced with a syringe through a septum. The mixture was warm to r.t. and stirred overnight. The reaction was quenched by addition of a saturated solution of NaHCO₃ (120 mL) and washed with H₂O. The combined aqueous layer were extracted with CH₂Cl₂ (120 mL) and the combined organic layer were dried over MgSO₄ and the solvent was removed in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (PE/EtOAc 10:1) to give **II-3f** as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 4.79 (s, 1 H), 4.68 (s, 1 H), 4.13 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.35 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 1.66 (s, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 144.9 (C), 140.3 (C), 133.3 (=CH), 130.0 (2 × CH), 128.1 (2 × CH), 113.3 (=CH₂), 68.7 (CH₂), 36.9 (CH₂), 22.5 (CH₃), 21.8 (CH₃).

II-15



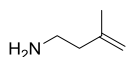
2.50 mg

Yield: 95%

To a solution of **II-3f** (5.69 g, 1 equiv, 23.60 mmol) in DMSO (50 mL) under argon atmosphere, sodium azide (2.31 g, 1.5 equiv, 35.50 mmol) and NaI (360 mg, 0.1 equiv, 2.36 mmol) were added, the reaction mixture was stirred at 50 °C under argon atmosphere for 18 h. The reaction was cooled to r.t. and the mixture was diluted with H₂O (240 mL) and extracted with diethyl ether (3 × 200 mL). The combined organic layer were washed with H₂O (200 mL), brine (200 mL) and dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure (300 mmHg at r.t.) to give the crude azide as yellow oil which was not purified further.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 4.58 (s, 1 H), 4.79 (s, 1 H), 3.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 2.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 1.77 (s, 3 H).

I-145o



1.40 g

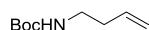
Yield: 76%

To a suspension of lithium aluminum hydride (819 mg, 1 equiv, 21.60 mmol) in diethyl ether (65 mL) cooled to 0 °C was added the azide **II-15** dropwise (2.40 g, 1 equiv, 21.60 mmol). After 30 min the reaction was warmed to r.t. and stirred for an additional 2 h. The reaction was then quenched with H₂O (2 mL) and washed with 2 M NaOH (6 mL) and H₂O (10 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and the solvent removed under reduced pressure. The resulting crude oil was purified by distillation to give the title compound **I-145o** as clear oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 4.83-4.81 (m, 1 H), 4.75-7.73 (m, 1 H), 2.81 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 2.18 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 1.74 (s, 3 H), 1.47 (s, 2 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 143.3 (=C), 111.9 (=CH₂), 42.0 (CH₂), 39.8 (CH₂), 22.3 (CH₃).

I-145p



511 mg

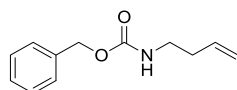
Yield: 99%

This substrate was synthesized according to a described procedure.¹¹⁰ To a solution of 3-buten-1-amine **I-145b** (0.27 mL, 1 equiv, 3.0 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (15 mL), at 0 °C, were added Et₃N (0.84 mL, 2 equiv, 6.0 mmol) and then di-tert-butylidicarbonate **II-17** (0.78 mL, 1.1 equiv, 3.3 mmol) by small portions. After 15 min of stirring at 0 °C, the reaction mixture was stirred for 16 h at r.t. and then concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (PE/EtOAc 9:1) give a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 5.78 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.8 Hz, 1 H), 5.14-5.05 (m, 2 H), 4.55 (s, 1 H), 3.20 (q, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 2.24 (q, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 1.44 (s, 9 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 156.0 (C=O), 135.5 (=CH), 117.2 (=CH₂), 79.2 (C), 39.8 (CH₂), 34.6 (CH₂), 28.5 (3 × CH₃).

I-145q



585 mg

Yield: 95%.

This substrate was synthesized according to a described procedure.¹¹⁰ To a solution of 3-buten-1-amine **I-145b** (0.27 mL, 1 equiv, 3.00 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (100 mL) was added a solution of K₂CO₃ (1243 mg, 3 equiv, 9.0 mmol) in H₂O (3 mL). The biphasic mixture was cooled down to 0 °C and benzyl chloroformate **II-18** (0.68 mL, 1.6 equiv, 4.8 mmol) was added dropwise. After 15 min of

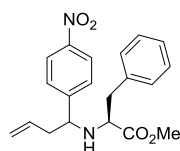
stirring at 0 °C, the reaction mixture was stirred for 14 h at r.t., then diluted with CH₂Cl₂ (30 mL) and H₂O (15 mL) was added. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (100 mL) and the combined organic layers were washed with H₂O, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 9:1) gives colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7.37-7.31 (m, 5 H), 5.82-5.68 (m, 1 H), 5.13-5.05 (m, 4 H), 4.79 (s, 1 H), 3.28 (q, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 2.26 (q, *J* = 6.7 Hz, 2 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 156.4 (C=O), 136.7 (=CH), 135.2 (C), 128.7, (3 x CH), 128.2 (2 x CH), 117.5 (=CH₂), 66.8 (C), 40.2 (CH₂), 34.2 (CH₂).

6.5. Aza-Cope compound II-20f

II-20f



99 mg

Yield: 70%

To a solution of homoallylic amine **I-145h** (93 mg, 1 equiv, 0.4 mmol) and aldehyde **I-6f** (60mg, 1 equiv, 0.4 mmol) in DCE (4 mL) was added AlCl₃ (160 mg, 3 equiv, 1.2 mmol). The solution was stirred at 75 °C for 16 h, quenched with NaHCO₃, and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried with MgSO₄, solvent was removed, and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 10:1) to give an orange oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 8.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 7.42 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 7.34-7.24 (m, 3 H), 7.16-7.13 (m, 2 H), 5.51-5.41 (m, 1 H), 4.97-4.90 (m, 2 H), 3.69 (t, *J* = 6.7 Hz, 1 H), 3.46 (s, 3 H), 3.46-3.42 (m, 1 H), 3.00-2.85 (m, 2 H), 2.37-2.26 (m, 2 H), 1.87 (bs, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 172.4 (C), 151.2 (C), 147.3 (C), 137.1 (C), 133.8 (C), 129.4 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 127.0 (CH), 123.7 (2 x CH), 118.7 (CH₂), 61.2 (CH), 61.2 (CH), 55.8 (CH₃), 42.2 (CH₂), 39.4 (CH₂).

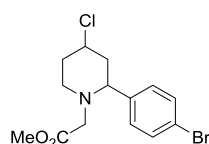
ESI-HRMS calculated for C₂₀H₂₂N₂O₄Na [M+Na]⁺ 377.1477, found 377.1473.

6.6. General Procedure of aza-Prins cyclization

To a solution of homoallylic amine **I-145** (1 equiv, 0.4 mmol) and aldehyde **I-6** (1 equiv, 0.4 mmol (1.5 equiv for aldehydes (**I-6n** and **I-6o**) in CH_2Cl_2 (4 mL) was added $p\text{-TSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.1 equiv, 0.04 mmol). The mixture was stirred for 15 min, and then a solution of TiCl_4 (1 equiv, 0.4 mmol, 1 M in CH_2Cl_2) was added. The solution was stirred at 60 °C for 16 h (with amine **145c**, **145f**, **I-145a**, **145d** and **145e**) or 90 h (with amine **I-145b** (for amine **I-145b** reaction with **I-6k** and **I-6l** the time was extended for 160 h)), quenched with NaHCO_3 , and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried with MgSO_4 , solvent was removed, and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 10:1) to give the pure piperidine products.

6.7. ^1H , ^{13}C NMR data and ESI-HRMS data of compounds II-21

II-21c



136 mg

Yield: 98%

d.r.= 57:43

cis-**II-21c**. Orange oil.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 3.94 (tt, J = 11.7, 4.3 Hz, 1 H), 3.63 (dd, J = 12.1, 2.2 Hz, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.08 (ddd, J = 12.1, 4.1, 2.8 Hz, 1 H), 3.07 (ABq, 2 H), 2.66 (td, J = 12.1, 2.2 Hz, 1 H), 2.24-2.15 (m, 2 H), 2.06 (qd, J = 12.1, 4.1 Hz, 1 H), 1.89 (q, J = 12.1 Hz, 1 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 171.1 (C), 141.1 (C), 132.1 (2 $\times$ C), 129.5 (2 $\times$ C), 121.7 (C), 64.9 (C), 56.5 (C), 54.9 (C), 52.4 (C), 51.5 (C), 45.9 (C), 36.8 (C).

ESI-HRMS: calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{ClBrNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 368.0029, found 368.0032.

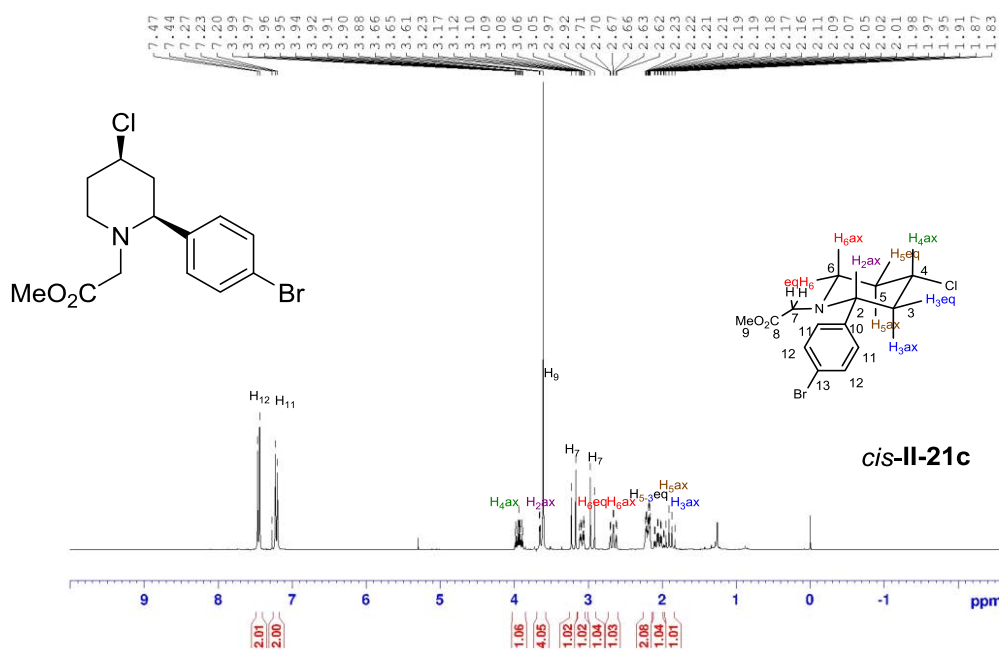
trans-**II-21c**. Yellow oil.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.53 (quint, J = 3.0 Hz, 1 H), 3.95 (dd, J = 10, 3.8 Hz, 1 H), 3.64 (s, 3 H), 3.11 (ABq, 2 H), 3.05-2.92 (m, 2 H-H), 2.32-2.21 (m, 1 H), 2.10-1.95 (m, 3 H).

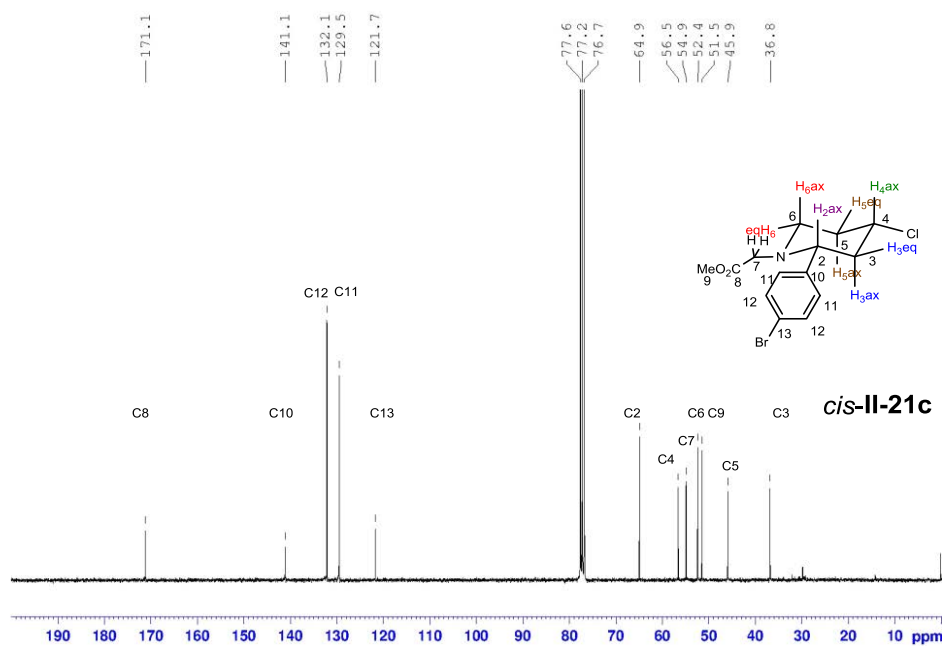
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 171.3 (C), 141.6 (C), 132.1 (2 $\times$ C), 129.7 (2 $\times$ C), 121.5 (C), 60.0 (C), 57.0 (C), 56.0 (C), 51.6 (C), 47.4 (C), 43.1 (C), 33.4 (C).

ESI-HRMS: calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{ClBrNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 368.0028, found 368.0028.

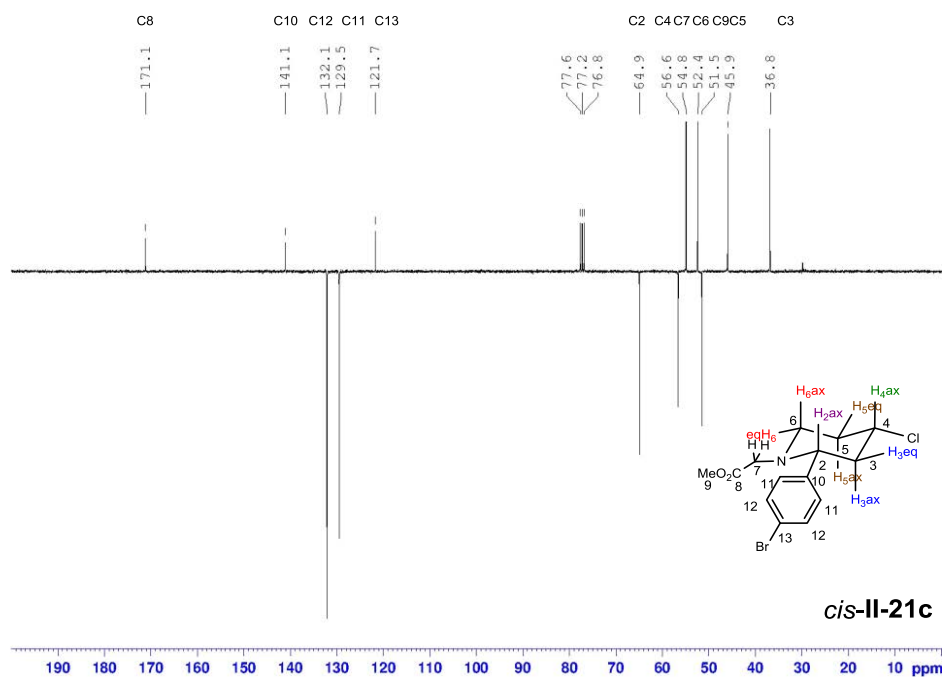
¹H NMR



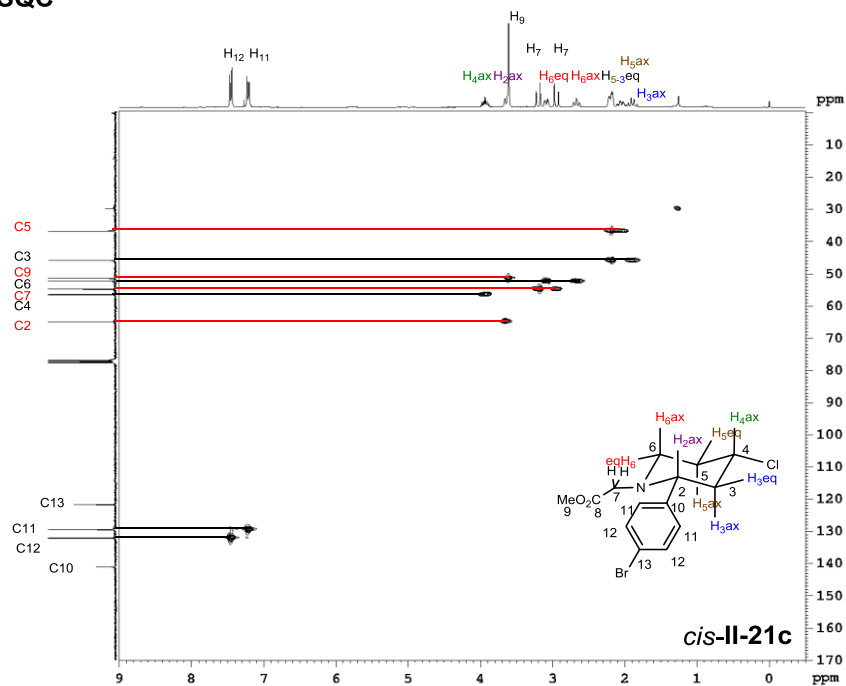
¹³C NMR



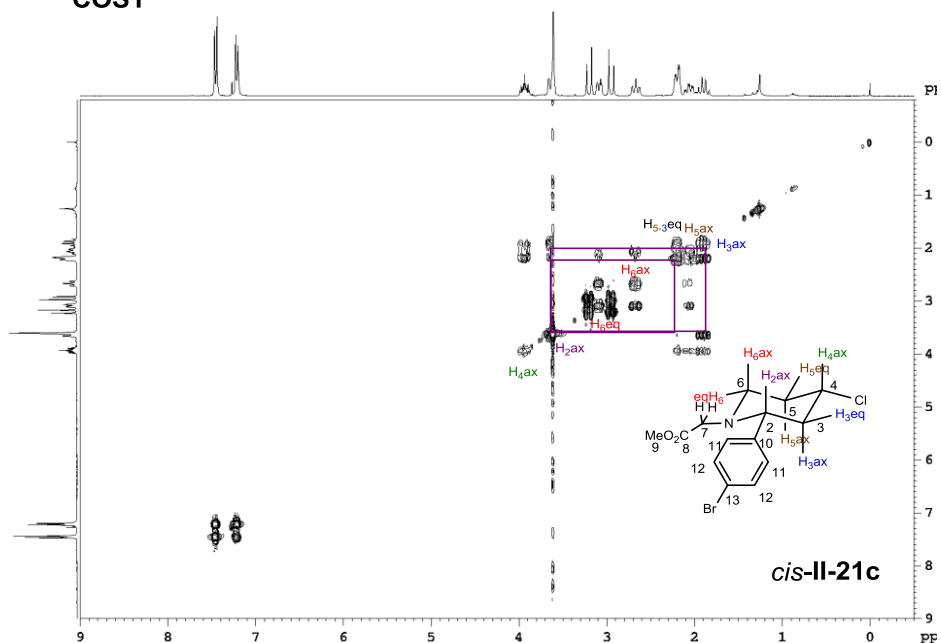
Jmod



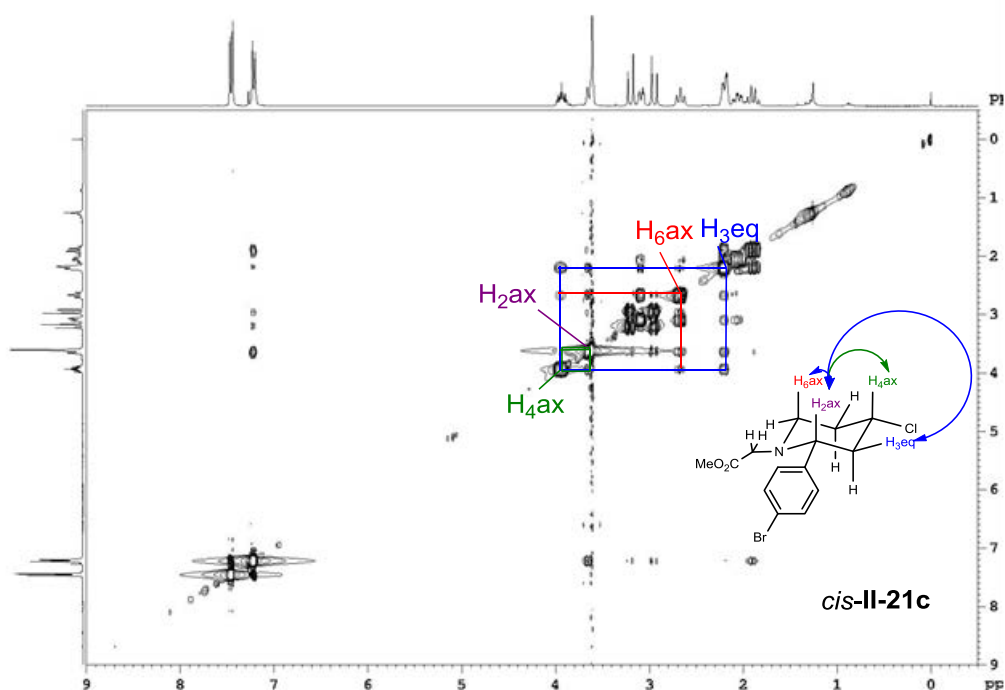
HSQC



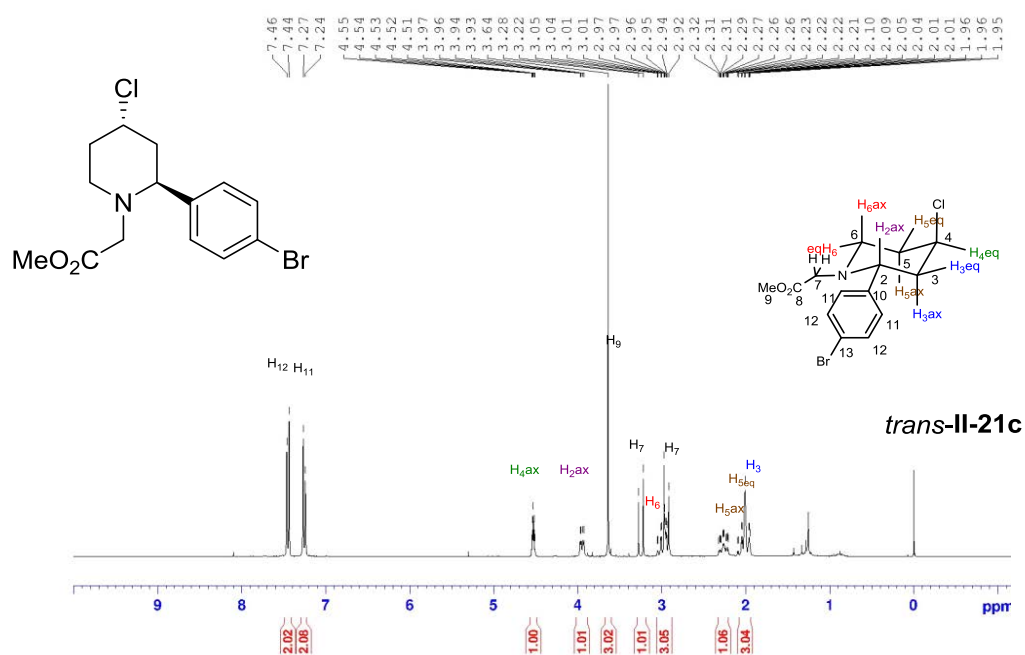
COSY



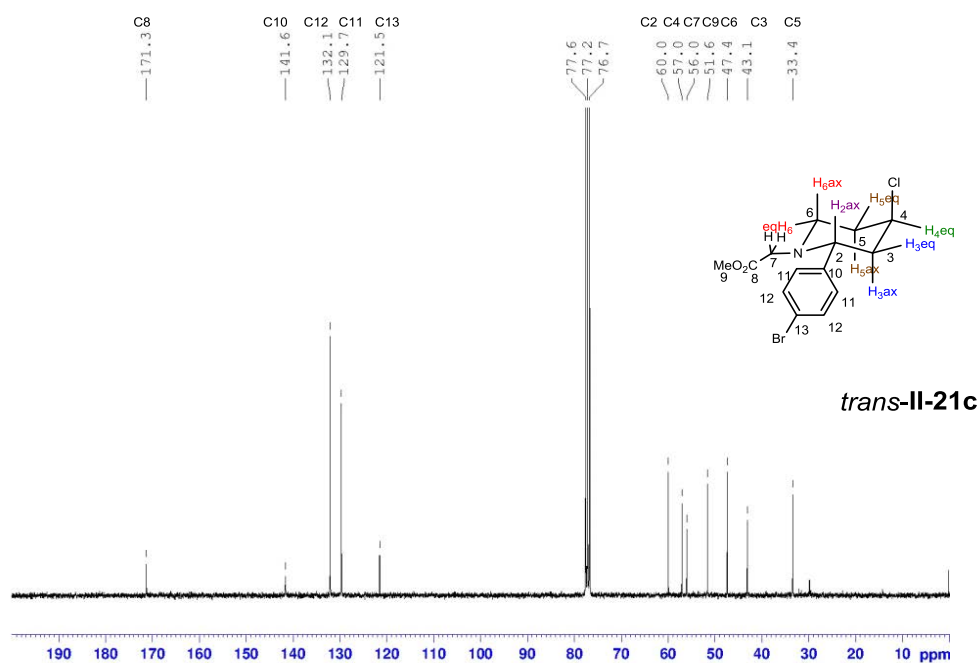
NOESY



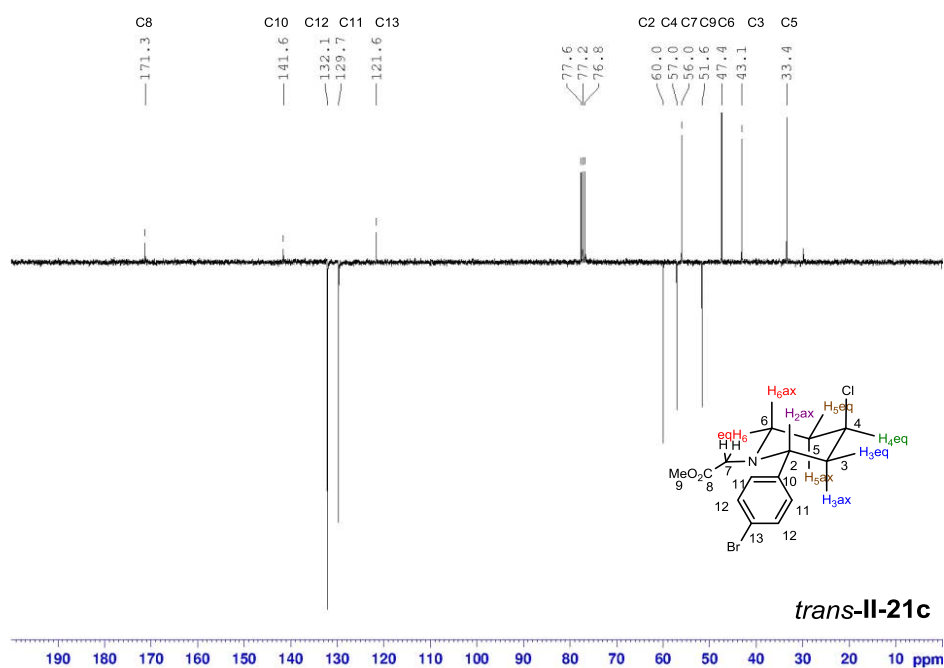
¹H NMR



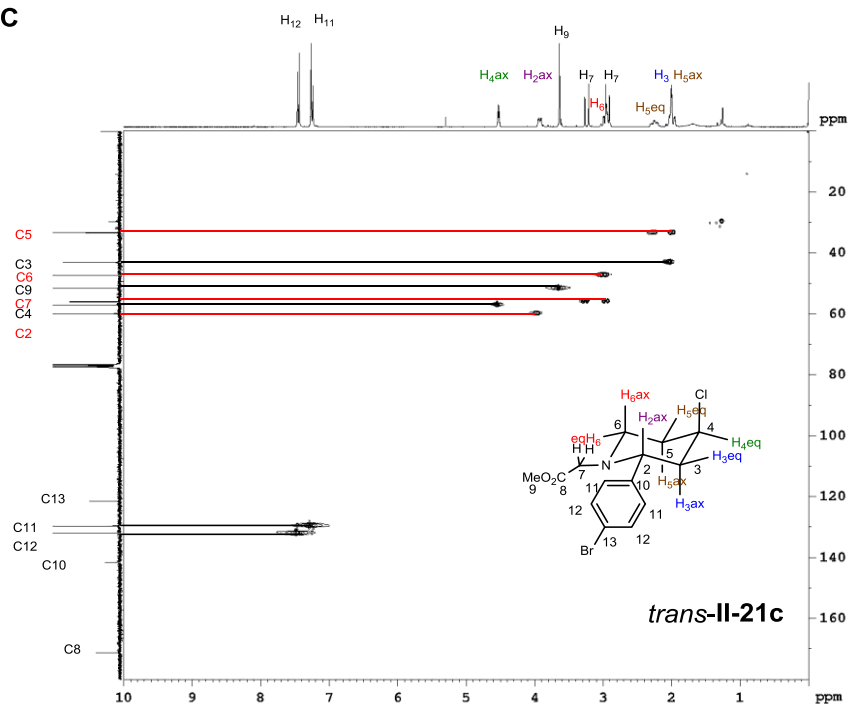
¹³C NMR



Jmod

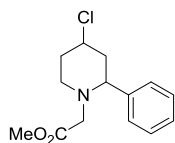


HSQC



2D COSY NMR spectrum of *trans*-II-21c. The x-axis represents the chemical shift in ppm (0 to 10), and the y-axis represents the chemical shift in ppm (0 to 10). The 1D ¹H NMR spectrum is shown along the top and left edges. The 2D plot shows diagonal peaks and off-diagonal cross-peaks. A red box highlights cross-peaks between H_{2ax} (purple) and H_{3ax} (red). A blue box highlights cross-peaks between H_{3eq} (blue) and H_{4eq} (green). A chemical structure of *trans*-II-21c is shown in the bottom right, with a blue circle indicating a coupling between H_{3ax} and H_{4eq}.

II-21b



100 mg

Yield: 94%

d.r.= 57:43

cis-II-21b. Yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.33-7.26 (m, 5 H), 3.96 (tt, *J* = 11.7, 4.3 Hz, 1 H), 3.62 (dd, *J* = 10.9, 2.6 Hz, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 3.10 (ddd, *J* = 11.9, 4.1, 2.9 Hz, 1 H), 3.08 (ABq, 2 H), 2.66 (td, *J* = 12.0, 2.6 Hz, 1 H), 2.21 (m, 2 H), 2.07 (qd, *J* = 12.0, 4.2 Hz, 1 H), 1.96 (q, *J* = 12.0 Hz, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 171.3 (C), 142.0 (C), 128.9 (2 × CH), 128.0 (CH), 127.7 (2 × CH), 65.7 (CH), 56.9 (CH), 55.0 (CH₂), 52.5 (CH₂), 51.4 (CH₃), 46.0 (CH₂), 36.9 (CH₂).

ESI-HRMS: calculated for C₁₄H₁₈NO₂ClNa [M + Na]⁺ 290.0924, found 290.0922.

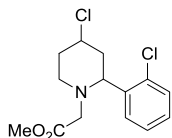
trans-II-21b. Yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.38-7.25 (m, 5 H), 4.54 (quint, *J* = 2.9 Hz, 1 H), 3.94 (dd, *J* = 10.8, 3.0 Hz, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 3.11 (ABq, 2 H), 3.01-2.91 (m, 2 H), 2.30-2.28 (m, 1 H), 2.17-1.96 (m, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 171.4 (C), 142.4 (C), 128.9 (2 × CH), 127.9 (2 × CH), 127.8 (CH), 60.7 (CH), 57.3 (CH), 56.1 (CH₂), 51.5 (CH₃), 47.5 (CH₂), 43.1 (CH₂), 33.5 (CH₂).

ESI-HRMS: calculated for C₁₄H₁₈NO₂ClNa [M + Na]⁺ 290.0924, found 290.0926.

II-21d



103 mg

Yield: 86%

d.r.= 86:14

cis-II-21d. Orange oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.61 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1 H), 7.33 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1 H), 7.28 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1 H), 7.18 (td, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1 H), 4.10 (dd, *J* = 11.2, 3.1 Hz, 1 H), 3.97 (tt, *J* = 11.7, 4.3 Hz, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 3.18 (dt, *J* = 11.8, 3.5 Hz, 1 H), 3.08 (ABq, 2 H), 2.60 (td, *J* = 12.0, 2.5 Hz, 1 H), 2.32-2.19 (m, 2 H), 2.06 (qd, *J* = 12.1, 4.1 Hz, 1 H), 1.79 (q, *J* = 12.1 Hz, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 171.1 (C), 139.2 (C), 133.2 (C), 129.8 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 127.7 (CH), 61.2 (CH), 56.4 (CH), 55.3 (CH₂), 52.8 (CH₂), 51.6 (CH₃), 44.5 (CH₂), 36.7 (CH₂).

ESI-HRMS: calculated for C₁₄H₁₇NO₂Cl₂Na [M + Na]⁺ 324.0534, found 324.0536.

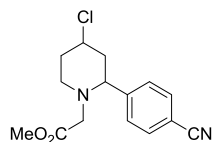
trans-II-21d. Yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.62 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1 H), 7.33 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1 H), 7.26 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1 H), 7.17 (td, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1 H), 4.53 (quint, *J* = 4.5 Hz, 1 H), 4.46 (dd, *J* = 11.0, 2.9 Hz, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.09 (ABq, 2 H), 3.01-2.96 (m, 2 H), 2.29-2.22 (m, 1 H), 2.13-2.08 (m, 1 H), 2.02-1.87 (m, 2 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 171.4 (C), 139.9 (C), 133.6 (C), 129.9 (CH), 128.9 (CH), 128.5 (CH), 127.6 (CH), 56.8 (CH), 56.4 (CH), 56.4 (CH₂), 51.7 (CH₃), 47.7 (CH₂), 41.7 (CH₂), 33.4 (CH₂).

ESI-HRMS: calculated for C₁₄H₁₇NO₂Cl₂Na [M + Na]⁺ 324.0534, found 324.0535.

II-21e



112 mg

Yield: 96%

d.r. = 42:58

cis-II-21e. Orange oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 3.95 (tt, *J* = 11.7, 4.2 Hz, 1 H), 3.78 (dd, *J* = 12.1, 2.4 Hz, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 3.10 (ddd, *J* = 11.9, 3.9, 2.9 Hz, 1 H), 3.06 (ABq, 2 H), 2.70 (td, *J* = 12.1, 2.3 Hz, 1 H), 2.26-2.16 (m, 2 H), 2.04 (qd, *J* = 12.1, 4.2 Hz, 1 H), 1.86 (q, *J* = 11.7 Hz, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 170.8 (C), 147.6 (C), 132.8 (2 × CH), 128.5 (2 × CH), 118.7 (C), 111.8 (C), 65.0 (CH), 56.2 (CH), 54.8 (CH₂), 52.2 (CH₂), 51.5 (CH₃), 45.7 (CH₂), 36.6 (CH₂).

ESI-HRMS: calculated for C₁₅H₁₇N₂O₂ClNa [M + Na]⁺ 315.0876, found 315.0877.

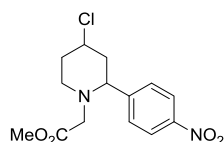
trans-II-21e. Orange oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 4.53 (quint, *J* = 2.9 Hz, 1 H), 4.07 (t, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.07 (ABq, 2 H), 3.02 (td, *J* = 11.6, 3.0 Hz, 1 H), 2.98-2.93 (m, 1 H), 2.27-2.22 (m, 1 H), 2.02-1.98 (m, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 171.0 (C), 148.3 (C), 132.7 (2 × CH), 128.6 (2 × CH), 117.7 (C), 111.6 (C), 60.1 (CH), 56.5 (CH), 56.0 (CH₂), 51.6 (CH₃), 47.1 (CH₂), 43.0 (CH₂), 33.2 (CH₂).

ESI-HRMS: calculated for C₁₅H₁₇N₂O₂ClNa [M + Na]⁺ 315.0876, found 315.0876.

II-21f



111 mg

Yield: 90%

d.r. = 38:62

cis-II-21f. Orange oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.53 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 3.96 (tt, *J* = 11.7, 4.3 Hz, 1 H), 3.86 (dd, *J* = 11.4, 2.5 Hz, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 3.11 (ddd, *J* = 11.9, 4.1, 3.0 Hz, 1 H), 3.07 (ABq, 2 H), 2.72 (td, *J* = 12.2, 2.5 Hz, 1 H), 2.28-2.17 (m, 2 H), 2.07 (qd, *J* = 12.2, 4.1 Hz, 1 H), 1.88 (q, *J* = 11.9 Hz, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 170.8 (C), 149.6 (C), 147.7 (C), 128.6 (2 × CH), 124.3 (2 × CH), 64.7 (CH), 56.1 (CH), 54.8 (CH₂), 52.2 (CH₂), 51.6 (CH₃), 45.8 (CH₂), 36.7 (CH₂).

ESI-HRMS: calculated for C₁₄H₁₇N₂O₄ClNa [M + Na]⁺ 335.0775, found 335.0775.

trans-II-21f. Orange solid.

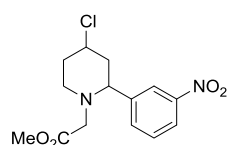
Mp = 112-114 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 4.54 (quint, *J* = 3.0 Hz, 1 H), 4.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.08 (ABq, 2 H), 3.05-2.94 (m, 2 H), 2.28-2.22 (m, 1 H), 2.04-2.00 (m, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 171.0 (C), 150.4 (C), 147.6 (C), 128.7 (2 × CH), 124.2 (2 × CH), 59.9 (CH), 56.5 (CH), 56.0 (CH₂), 51.6 (CH₃), 47.1 (CH₂), 43.1 (CH₂), 33.2 (CH₂).

ESI-HRMS: calculated for C₁₄H₁₇N₂O₄ClNa [M + Na]⁺ 335.0775, found 335.0775.

II-21g



122 mg

Yield: 97%

d.r. = 45:55

cis-II-21g. Yellow solid.

Mp = 98-100 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.21 (s, 1 H), 8.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.53 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 3.97 (tt, *J* = 11.7, 4.3 Hz, 1 H), 3.86 (dd, *J* = 11.4, 2.3 Hz, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 3.11 (ddd, *J* = 11.7, 3.9, 2.6 Hz, 1 H), 3.09 (ABq, 2 H), 2.72 (td, *J* = 12.2, 2.3 Hz, 1 H), 2.26-2.22 (m, 2 H), 2.06 (qd, *J* = 12.2, 4.1 Hz, 1 H), 1.90 (q, *J* = 11.9 Hz, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 170.8 (C), 148.7 (C), 144.4 (C), 133.8 (CH), 130.0 (CH), 123.1 (CH), 122.8 (CH), 64.5 (CH), 56.1 (CH), 54.8 (CH₂), 52.2 (CH₂), 51.5 (CH₃), 46.0 (CH₂), 36.7 (CH₂).

ESI-HRMS: calculated for C₁₄H₁₇N₂O₄ClNa [M + Na]⁺ 335.0775, found 335.0777.

trans-II-21g. Orange oil.

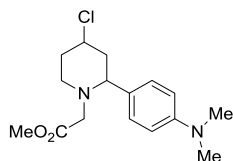
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.26 (t, *J* = 1.1 Hz, 1 H), 8.14 (qd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1 H), 7.75 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 4.55 (quint, *J* = 2.9 Hz, 1 H), 4.17 (t, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.09 (dt, *J* = 11.9, 2.5 Hz, 1 H), 3.08 (ABq, 2 H), 2.98-2.92 (m, 1 H), 2.33-2.23 (m, 1 H), 2.07-2.03 (m, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 170.9 (C), 148.7 (C), 145.0 (C), 134.1 (CH), 129.9 (CH), 129.9 (CH), 122.9 (CH), 59.7 (CH), 56.6 (CH), 56.0 (CH₂), 51.6 (CH₃), 47.1 (CH₂), 43.2 (CH₂), 33.3 (CH₂).

ESI-HRMS: calculated for C₁₄H₁₇N₂O₄ClNa [M + Na]⁺ 335.0775, found 335.0775.

II-21h

(60%, 75 mg, d.r.= 50:50)



75 mg

Yield: 60%

d.r.= 50:50

cis-II-21h. White solid.

Mp = 88-90 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 6.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 3.95 (tt, *J* = 11.7, 4.4 Hz, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 3.48 (dd, *J* = 11.4, 2.4 Hz, 1 H), 3.10 (ABq, 2 H), 3.09 (dt, *J* = 11.8, 3.4 Hz, 1 H), 2.94 (s, 6 H), 2.61 (td, *J* = 12.0, 2.4 Hz, 1 H), 2.22-2.17 (m, 2 H), 2.12-1.93 (m, 2 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 171.5 (C), 150.3 (C), 129.5 (C), 128.5 (2 × CH), 112.7 (2 × CH), 65.2 (CH), 57.2 (CH), 54.9 (CH₂), 52.5 (CH₂), 51.3 (CH₃), 45.8 (CH₂), 40.7 (2 × CH₃), 36.9 (CH₂).

ESI-HRMS: calculated for C₁₆H₂₃N₂O₂ClNa [M + Na]⁺ 333.1346, found 333.1345.

trans-II-21h. Brown solid.

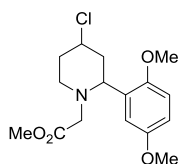
Mp = 60-62 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 4.54 (quint, *J* = 2.9 Hz, 1 H), 3.80 (dd, *J* = 10.9, 2.8 Hz, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 3.11 (ABq, 2 H), 2.94-2.89 (m, 8 H), 2.32-2.22 (m, 1 H), 2.17-2.08 (m, 1 H), 2.02-1.93 (m, 2 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 171.7 (C), 150.2 (C), 129.9 (C), 128.7 (2 × CH), 112.7 (2 × CH), 60.0 (CH), 57.8 (CH), 56.1 (CH₂), 51.4 (CH₃), 47.6 (CH₂), 42.9 (CH₂), 40.7 (2 × CH₃), 33.6 (CH₂).

ESI-HRMS: calculated for C₁₆H₂₃N₂O₂ClNa [M + Na]⁺ 333.1346, found 333.1348.

II-21i



120 mg

Yield: 92%

d.r.= 87:13

cis-II-21i. Yellow solid.

Mp = 78-80 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.10 (d, *J* = 2.85 Hz, 1 H), 6.81-6.73 (m, 2 H), 3.98-3.92 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 3.62 (s, 3 H), 3.16 (dt, *J* = 11.7, 3.5 Hz, 1 H), 3.07 (ABq, 2 H), 2.52 (td, *J* = 12.0, 2.0 Hz, 1 H), 2.26-2.17 (m, 2 H), 2.08 (qd, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 1 H), 1.87 (q, *J* = 12.0 Hz, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 171.4 (C), 154.3 (C), 151.0 (C), 130.9 (C), 113.9 (CH), 112.9 (CH), 112.2 (CH), 58.1 (CH), 56.9 (CH), 56.1 (CH₃), 55.8 (CH₃), 55.6 (CH₂), 53.2 (CH₂), 51.5 (CH₃), 44.6 (CH), 36.7 (CH).

ESI-HRMS: calculated for $C_{16}H_{22}NO_4ClNa$ $[M + Na]^+$ 350.1135, found 350.1139.

trans-II-21i: Yellow solid.

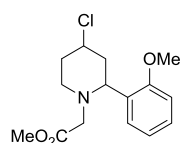
Mp = 72-74 °C.

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 7.11 (d, J = 3.00 Hz, 1 H), 6.81-6.75 (m, 2 H), 4.53 (quint, J = 2.9 Hz, 1 H), 4.32 (dd, J = 7.7, 5.9 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 3.64 (s, 3 H), 3.10 (ABq, 2 H), 2.99-2.86 (m, 2 H), 2.29-2.24 (m, 1 H), 2.03-2.01 (m, 3 H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 171.8 (C), 154.3 (C), 151.5 (C), 131.6 (C), 113.7 (CH), 113.1 (CH), 112.5 (CH), 57.5 (CH), 56.6 (CH_2), 56.5 (CH), 55.9 (CH_3), 53.0 (CH_3), 51.6 (CH_3), 48.1 (CH_2), 41.7 (CH_2), 33.5 (CH_2).

ESI-HRMS: calculated for $C_{16}H_{22}NO_4ClNa$ $[M + Na]^+$ 350.1135, found 350.1144.

II-21j



78 mg

Yield: 65%

d.r. = 85:15

cis-II-21j. Orange oil.

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 7.50 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1 H), 7.22 (ddd, J = 8.2, 7.5, 1.7 Hz, 1 H), 6.97 (td, J = 8.2, 1.0 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1 H), 4.00-3.95 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.61 (s, 3 H), 3.18 (dt, J = 11.8, 3.4 Hz, 1 H), 3.06 (ABq, 2 H), 2.52 (td, J = 12.0, 2.5 Hz, 1 H), 2.23-2.13 (m, 2 H), 2.08 (qd, J = 12.1, 4.0 Hz, 1 H), 1.89 (q, J = 12.1 Hz, 1 H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 171.5 (C), 156.8 (C), 129.8 (C), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 121.2 (CH), 110.7 (CH), 57.9 (CH), 57.0 (CH), 55.6 (CH_2), 55.5 (CH_3), 53.2 (CH_2), 51.5 (CH_3), 44.6 (CH_2), 36.8 (CH_2).

ESI-HRMS: calculated for $C_{15}H_{21}NO_3Cl$ $[M + H]^+$ 298.1210, found 298.1211.

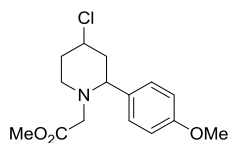
trans-II-21j. Orange oil.

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 7.50 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1 H), 7.22 (ddd, J = 8.2, 7.5, 1.7 Hz, 1 H), 6.95 (td, J = 8.2, 1.0 Hz, 1 H), 6.86 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1 H), 4.54 (quint, J = 2.8 Hz, 1 H), 4.35 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.63 (s, 3 H), 3.09 (ABq, 2 H), 3.02-2.86 (m, 2 H), 2.34-2.26 (m, 1 H), 2.06-1.95 (m, 3 H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 171.7 (C), 157.3 (C), 130.3 (C), 128.3 (CH), 128.3 (CH), 121.2 (CH), 110.8 (CH), 57.5 (CH), 56.5 (CH_2), 55.7 (CH_3), 52.8 (CH), 51.6 (CH_3), 48.2 (CH_2), 41.5 (CH_2), 33.5 (CH_2).

ESI-HRMS: calculated for $C_{15}H_{21}NO_3Cl$ $[M + H]^+$ 298.1210, found 298.1209.

II-21k



71 mg

Yield: 60%

d.r.= 62:38

cis-II-21k. Orange oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 3.95 (tt, J = 11.8, 4.3 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.60 (s, 3 H), 3.56 (dd, J = 11.3, 2.3 Hz, 1 H), 3.09 (dt, J = 11.7, 3.4 Hz, 1 H), 3.08 (ABq, 2 H), 2.67 (td, J = 12.1, 2.4 Hz, 1 H), 2.22-2.17 (m, 2 H), 2.05 (qd, J = 12.1, 4.2 Hz, 1 H), 1.95 (q, J = 12.1 Hz, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 171.4 (C), 159.3 (C), 134.0 (C), 128.8 (2 $\times$ CH), 114.2 (2 $\times$ CH), 65.0 (CH), 57.0 (CH), 55.4 (CH₃), 54.9 (CH₂), 52.5 (CH₂), 51.4 (CH₃), 46.0 (CH₂), 36.9 (CH₂).

ESI-HRMS: calculated for C₁₅H₂₀NO₃ClNa [M + Na]⁺ 320.1029, found 320.1028.

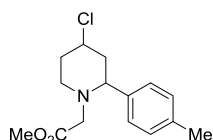
trans-II-21k. Orange oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 4.54 (quint, J = 3.0 Hz, 1 H), 3.87 (dd, J = 11.0, 2.4 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.63 (s, 3 H), 3.10 (ABq, 2 H), 2.98-2.94 (m, 2 H), 2.32-2.21 (m, 1 H), 2.15-1.94 (m, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 171.6 (C), 159.2 (C), 134.4 (C), 129.0 (2 $\times$ CH), 114.2 (2 $\times$ CH), 59.9 (CH), 57.6 (CH), 56.1 (CH₂), 55.4 (CH₃), 51.5 (CH₃), 47.6 (CH₂), 43.1 (CH₂), 33.6 (CH₂).

ESI-HRMS: calculated for C₁₅H₂₀NO₃ClNa [M + Na]⁺ 320.1029, found 320.1027.

II-21l



83 mg

Yield: 74%

d.r.= 62:38

cis-II-21l. Orange oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 3.94 (tt, J = 11.7, 4.4 Hz, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.60 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 3.12 (dt, J = 11.8, 3.4 Hz, 1 H), 3.10 (ABq, 2 H), 2.67 (td, J = 12.0, 2.1 Hz, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 2.25-2.18 (m, 2 H), 2.09 (qd, J = 11.9, 4.0 Hz, 1 H), 2.00 (q, J = 12.1 Hz, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 171.3 (C), 138.8 (C), 137.7 (C), 129.6 (2 $\times$ CH), 127.6 (2 $\times$ CH), 65.4 (CH), 56.9 (CH), 54.9 (CH₂), 52.5 (CH₂), 51.4 (CH₃), 45.9 (CH₂), 36.8 (CH₂), 21.2 (CH₃).

ESI-HRMS: calculated for C₁₅H₂₁NO₂Cl [M + H]⁺ 282.1261, found 282.1264.

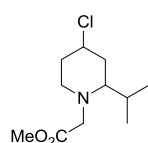
trans-II-21l. Orange oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 7.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 4.54 (quint, *J* = 2.9 Hz, 1 H), 3.87 (dd, *J* = 10.8, 2.9 Hz, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 3.11 (ABq, 2 H), 2.95-2.90 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.29-2.21 (m, 1 H), 2.15-2.06 (m, 1 H), 2.02-1.95 (m, 2 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 171.6 (C), 139.5 (C), 137.4 (C), 129.5 (2 × CH), 127.8 (2 × CH), 60.3 (CH), 57.5 (CH), 56.2 (CH₂), 51.5 (CH₃), 47.5 (CH₂), 43.1 (CH₂), 33.5 (CH₂), 21.2 (CH₃).

ESI-HRMS: calculated for C₁₅H₂₁NO₂Cl [M + H]⁺ 282.1261, found 282.1264.

II-21m



80 mg

Yield: 86%

d.r. = 43:57

cis-II-21m. Yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.87 (tt, *J* = 11.8, 4.3 Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.41 (ABq, 2 H), 2.91 (ddd, *J* = 12.0, 4.6, 2.5 Hz, 1 H), 2.77 (td, *J* = 12.1, 2.6 Hz, 1 H), 2.55 (ddd, *J* = 11.4, 3.9, 2.0 Hz, 1 H), 2.11-2.01 (m, 2 H), 1.96-1.79 (m, 2 H), 1.50 (q, *J* = 11.9 Hz, 1 H), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 171.6 (C), 63.4 (CH), 58.4 (CH), 53.1 (CH₂), 52.9 (CH₂), 51.5 (CH₃), 36.6 (CH₂), 35.5 (CH₂), 27.9 (CH), 20.0 (CH₃), 15.2 (CH₃).

ESI-HRMS: calculated for C₁₁H₂₁NO₂Cl [M + H]⁺ 234.1261, found 234.1263.

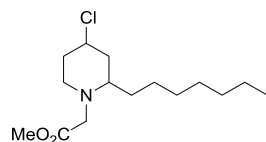
trans-II-21m. Yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 4.50 (quint, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.42 (ABq, 2 H), 3.09 (td, *J* = 11.8, 2.8 Hz, 1 H), 2.85 (ddd, *J* = 9.8, 4.9, 3.0 Hz, 1 H), 2.76 (dt, *J* = 12.0, 4.1 Hz, 1 H), 2.05-1.97 (m, 2 H), 1.87-1.81 (m, 2 H), 1.76 (qd, *J* = 9.8, 3.4 Hz, 1 H), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 171.9 (C), 58.9 (CH), 57.9 (CH), 54.3 (CH₂), 51.6 (CH₃), 47.9 (CH₂), 33.1 (CH₂), 32.1 (CH₂), 27.3 (CH), 19.9 (CH₃), 15.9 (CH₃).

ESI-HRMS: calculated for C₁₁H₂₁NO₂Cl [M + H]⁺ 234.1261, found 234.1259.

II-21n



90 mg

Yield: 78%

d.r. = 62:38

cis-II-21n. Orange oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.88 (tt, *J* = 11.7, 4.3 Hz, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.41 (s, 2 H), 2.94 (dt, *J* = 12.1, 3.0 Hz, 1 H), 2.69 (ddd, *J* = 12.1, 4.2, 2.8 Hz, 1 H), 2.66-2.62 (m, 1 H), 2.18-2.04 (m, 2 H), 1.89 (qd, *J* = 12.2, 4.3 Hz, 1 H), 1.60 (q, *J* = 11.9 Hz, 1 H), 1.26 (s, 12 H), 0.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 171.5 (C), 59.1 (CH), 57.7 (CH), 53.4 (CH₂), 53.0 (CH₂), 51.6 (CH₃), 41.4 (CH₂), 36.3 (CH₂), 33.2 (CH₂), 31.9 (CH₂), 30.0 (CH₂), 29.3 (CH₂), 24.9 (CH₂), 22.8 (CH₂), 14.2 (CH₃).

ESI-HRMS: calculated for $C_{15}H_{28}NO_2ClNa$ $[M + Na]^+$ 312.1706, found 312.1714.

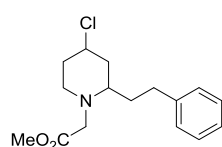
trans-II-21n. Orange oil.

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 4.42 (quint, J = 4.0 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.42 (ABq, 2 H), 3.05- 2.98 (m, 2 H), 2.77 (dt, J = 11.9, 4.3 Hz, 1 H), 2.11-2.07 (m, 1 H), 1.96-1.85 (m, 3 H), 1.26 (s, 12 H), 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 3 H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 171.5 (C), 57.1 (CH), 55.1 (CH), 54.8 (CH_2), 51.8 (CH_3), 47.8 (CH_2), 38.2 (CH_2), 33.6 (CH_2), 31.9 (CH_2), 31.2 (CH_2), 30.0 (CH_2), 29.4 (CH_2), 25.5 (CH_2), 22.8 (CH_2), 14.2 (CH_3).

ESI-HRMS: calculated for $C_{15}H_{28}NO_2ClNa$ $[M + Na]^+$ 312.1706, found 312.1706.

II-21o



61 mg

Yield: 52%

d.r. = 62:38

cis-II-21o. Orange oil.

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 7.31-7.26 (m, 2 H), 7.21-7.16 (m, 3 H), 3.89 (tt, J = 11.7, 4.4 Hz, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.42 (ABq, 2 H), 2.96 (ddd, J = 12.2, 4.2, 2.9 Hz, 1 H), 2.77-2.52 (m, 4 H), 2.22 (dq, J = 12.6, 2.2 Hz, 1 H), 2.09 (dsext, J = 12.6, 2.2 Hz, 1 H), 1.93-1.86 (m, 2 H), 1.77-1.65 (m, 2 H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 171.4 (C), 142.0 (C), 128.6 (2 $\times$ CH), 128.4 (2 $\times$ CH), 126.1 (CH), 58.5 (CH), 57.5 (CH), 53.2 (CH_2), 52.9 (CH_2), 51.6 (CH_3), 41.3 (CH_2), 36.2 (CH_2), 34.9 (CH_2), 31.0 (CH_2).

ESI-HRMS: calculated for $C_{16}H_{23}NO_2Cl$ $[M + H]^+$ 296.1417, found 296.1425.

trans-II-21o. Orange oil.

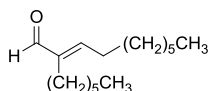
1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 7.31-7.26 (m, 2 H), 7.21-7.16 (m, 3 H), 4.43 (quint, J = 4.2 Hz, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.40 (ABq, 2 H), 3.06-2.95 (m, 2 H), 2.80-2.56 (m, 3 H), 2.09-2.02 (m, 2 H), 1.97-1.89 (m, 3 H), 1.77-1.70 (m, 1 H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 171.6 (C), 142.1 (C), 128.6 (2 $\times$ CH), 128.5 (2 $\times$ CH), 126.0 (CH), 57.0 (CH), 54.8 (CH), 54.8 (CH_2), 51.8 (CH_3), 47.8 (CH_2), 38.1 (CH_2), 33.5 (CH_2), 33.0 (CH_2), 31.6 (CH_2).

ESI-HRMS: calculated for $C_{16}H_{23}NO_2Cl$ $[M + H]^+$ 296.1417, found 296.1414.

¹H and ¹³C NMR data of compounds II-27n and II-27o

II-27n (crotonization compound)

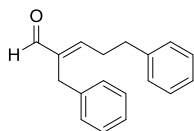


Yellow oil

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 9.37 (s, 1 H), 7.32-7.09 (m, 10 H), 6.45 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 2.36 (q, J = 7.4 Hz, 1 H), 2.23 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 1.53-1.20 (m, 18 H), 0.90-0.87 (m, 6 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 195.5 (CHO), 155.6 (=CH), 144.0 (C), 31.9 (CH₂), 31.8 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.1 (CH₂), 28.9 (CH₂), 28.8 (CH₂), 24.2 (CH₂), 22.8 (CH₂), 22.7 (CH₂), 14.2 (CH₃), 14.2 (CH₃).

II-27o (crotonization compound)



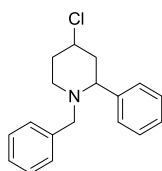
Yellow oil

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 9.44 (s, 1 H), 7.32-7.09 (m, 10 H), 6.61 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 3.58 (s, 2 H), 2.79-2.70 (m, 4 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 194.7 (CHO), 154.9 (=CH), 142.9 (C), 140.5 (C), 139.1 (C), 128.7 (2 $\times$ CH), 128.6 (2 $\times$ CH), 128.5 (2 $\times$ CH), 128.4 (2 $\times$ CH), 126.5 (CH), 126.2 (CH), 34.6 (CH₂), 31.2 (CH₂), 29.8 (CH₂).

6.8. ¹H, ¹³C NMR data and ESI-HRMS data of compounds II-28b, II-29b and II-30b

II-28b



73 mg

Yield: 64%

d.r. = 52:48

cis-II-28b. White solid.

Mp = 134-136 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.44 (d, J = 7.1 Hz, 2 H), 7.36-7.19 (m, 8 H), 3.92 (tt, J = 11.6, 4.2 Hz, 1 H), 3.26 (ABq, 2 H), 3.20 (dd, J = 11.3, 2.7 Hz, 1 H), 3.00 (dd, J = 11.2, 3.0 Hz, 1 H), 2.30-2.23 (m, 1 H), 2.12-1.87 (m, 4 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 143.5 (C), 139.2 (C), 128.9 (2 × CH), 128.7 (2 × CH), 128.3 (2 × CH), 127.6 (CH), 127.5 (2 × CH), 126.9 (CH), 68.5 (CH), 58.8 (CH₂), 57.3 (CH), 52.1 (CH₂), 46.7 (CH₂), 36.8 (CH₂).

ESI-HRMS: calculated for C₁₈H₂₁NCl [M + H]⁺ 286.1362, found 286.1361.

trans-II-28b. White solid.

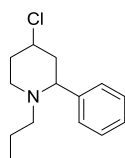
Mp = 126-128 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.47 (d, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 7.35-7.19 (m, 8 H), 4.51 (t, *J* = 2.9 Hz, 1 H), 3.70 (dd, *J* = 8.5, 5.5 Hz, 1 H), 3.34 (ABq, 2 H), 2.78 (dt, *J* = 11.9, 3.5 Hz, 1 H), 2.54 (td, *J* = 12.1, 2.6 Hz, 1 H), 2.10-2.06 (m, 3 H), 1.88 (d, *J* = 14.2 Hz, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 144.2 (C), 139.6 (C), 128.8 (2 × CH), 128.7 (2 × CH), 128.2 (2 × CH), 127.7 (2 × CH), 127.4 (CH), 126.8 (CH), 62.5 (CH), 59.4 (CH₂), 57.8 (CH), 46.3 (CH₂), 43.8 (CH₂), 33.6 (CH₂).

ESI-HRMS: calculated for C₁₈H₂₁NCl [M + H]⁺ 286.1362, found 286.1361.

II-29b



85 mg

Yield: 90%

d.r.= 57:43

cis-II-29b. Yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.32-7.24 (m, 5 H), 3.92 (tt, *J* = 11.7, 4.3 Hz, 1 H), 3.20 (dt, *J* = 11.3, 3.2 Hz, 1 H), 3.08 (dd, *J* = 11.3, 2.5 Hz, 1 H), 2.37-2.30 (m, 1 H), 2.24-2.16 (m, 2 H), 2.10-1.79 (m, 4 H), 1.36 (q, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 0.71 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 143.6 (C), 128.7 (2 × CH), 127.6 (2 × CH), 127.4 (CH), 68.5 (CH), 57.4 (CH), 56.2 (CH₂), 52.0 (CH₂), 46.6 (CH₂), 37.0 (CH₂), 19.5 (CH₂), 11.8 (CH₃).

ESI-HRMS: calculated for C₁₄H₂₁NCl [M + H]⁺ 238.1362, found 238.1359.

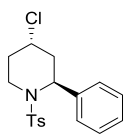
trans-II-29b. Yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.35-7.23 (m, 5 H), 4.51 (quint, *J* = 2.9 Hz, 1 H), 3.59 (dd, *J* = 8.9, 4.7 Hz, 1 H), 2.97 (dt, *J* = 11.9, 3.2 Hz, 1 H), 2.64 (td, *J* = 12.0, 2.1 Hz, 1 H), 2.44-2.34 (m, 1 H), 2.18 (t, *J* = 13.1 Hz, 1 H), 2.01-1.97 (m, 4 H), 1.44-1.37 (m, 2 H), 0.72 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 144.1 (C), 128.6 (2 × CH), 127.8 (2 × CH), 127.2 (CH), 62.2 (CH), 57.9 (CH), 56.8 (CH₂), 46.3 (CH₂), 43.6 (CH₂), 33.7 (CH₂), 19.4 (CH₂), 11.9 (CH₃).

ESI-HRMS: calculated for C₁₄H₂₁NCl [M + H]⁺ 238.1362, found 238.1362.

trans-II-30b^{75a}



Yellow solid

130 mg

Yield: 93%

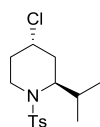
Mp = 104-106 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.35-7.26 (m, 7 H), 5.40 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 3.99-3.86 (m, 2 H), 3.09-2.99 (m, 1 H), 2.73 (dq, J = 13.6, 1.9 Hz, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 1.94-1.83 (m, 2 H), 1.64-1.50 (m, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 143.7 (C), 138.1 (C), 137.4 (C), 130.1 (2 $\times$ CH), 129.1 (2 $\times$ CH), 127.5 (C), 127.0 (2 $\times$ CH), 126.6 (2 $\times$ CH), 56.1 (CH), 52.9 (CH), 41.5 (CH₂), 37.7 (CH₂), 35.3 (CH₂), 21.7 (CH₂).

ESI-HRMS: calculated for C₁₈H₂₀NO₂ClNaS [M + Na]⁺ 372.0801, found 372.0802.

trans-II-30m



Brown solid

124 mg

Yield: 98%

Mp = 114-116 °C.

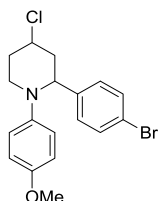
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 4.01 (tt, J = 12.2, 4.1 Hz, 1 H), 3.90 (dd, J = 15.1, 4.8 Hz, 1 H), 3.66 (dd, J = 10.9, 5.4 Hz, 1 H), 3.00 (td, J = 13.7, 2.8 Hz, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.20 (dq, J = 13.4, 2.0 Hz, 1 H), 1.95-1.88 (m, 2 H), 1.53-1.37 (m, 2 H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 143.3 (C), 138.4 (C), 129.9 (2 $\times$ CH), 126.9 (2 $\times$ CH), 60.5 (CH), 53.1 (CH), 40.7 (CH₂), 35.9 (CH₂), 34.9 (CH₂), 27.0 (CH), 21.6 (CH₃), 20.1 (CH₃), 20.0 (CH₃).

ESI-HRMS calculated for C₁₅H₂₂NO₂ClNaS [M+Na]⁺ 338.09575, found 338.0956.

6.9. ¹H, ¹³C NMR data and ESI-HRMS data of compounds II-31

II-31c



151mg

Yield: 99%

d.r. = 12:88

cis-II-31c. Orange oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.27 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 6.64 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 4.02 (tt, J = 11.7, 4.3 Hz, 1 H), 3.91 (dd, J = 11.1, 2.6 Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H),

3.36 (dt, $J = 12.4, 3.6$ Hz, 1 H), 2.79 (td, $J = 12.1, 3.0$ Hz, 1 H), 2.37-2.18 (m, 2 H), 2.17 (qd, $J = 12.1, 4.1$ Hz, 1 H), 1.96 (q, $J = 12.1$ Hz, 1 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 156.0$ (C), 144.5 (C), 142.2 (C), 131.5 (2 $\times$ CH), 129.3 (2 $\times$ CH), 125.7 (2 $\times$ CH), 120.5 (C), 114.0 (2 $\times$ CH), 64.6 (CH), 57.5 (CH_2), 56.8 (CH), 55.3 (CH_3), 46.9 (CH_2), 37.5 (CH_2).

ESI-HRMS: calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NOClBr}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 380.0417, found 380.0418.

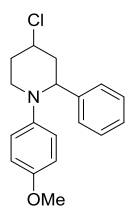
trans-**II-31c**. Black solid. **Mp** = 106-108 $^\circ\text{C}$.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7.29$ (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 6.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 4.51-4.47 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.35 (td, $J = 10.9, 2.8$ Hz, 1 H), 3.16 (dt, $J = 12.3, 4.1$ Hz, 1 H), 2.36-2.26 (m, 1 H), 2.17-2.14 (m, 2 H), 2.03 (dd, $J = 14.0, 3.0$ Hz, 1 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 155.4$ (C), 145.2 (C), 142.3 (C), 131.5 (2 $\times$ CH), 129.4 (2 $\times$ CH), 124.4 (2 $\times$ CH), 120.4 (C), 114.1 (2 $\times$ CH), 58.7 (CH), 56.9 (CH), 55.4 (CH_3), 50.7 (CH_2), 43.4 (CH_2), 34.5 (CH_2).

ESI-HRMS: calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NOClBr}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 380.0417, found 380.0416.

II-32b



113 mg

Yield: 93%

d.r. = 23:77

cis-**II-31b**. Yellow solid.

Mp = 78-80 $^\circ\text{C}$.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7.26$ -7.06 (m, 5 H), 6.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 6.63 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 4.01 (tt, $J = 11.4, 4.5$ Hz, 1 H), 3.93 (dd, $J = 11.1, 2.7$ Hz, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.39 (dt, $J = 12.4, 3.5$ Hz, 1 H), 2.81 (td, $J = 12.1, 3.1$ Hz, 1 H), 2.40-2.34 (m, 1 H), 2.25-2.16 (m, 2 H), 2.02 (q, $J = 11.9$ Hz, 1 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 155.8$ (C), 144.9 (C), 143.1 (C), 128.3 (2 $\times$ CH), 127.6 (2 $\times$ CH), 126.9 (CH), 125.7 (2 $\times$ CH), 113.9 (2 $\times$ CH), 65.3 (CH), 57.6 (CH_2), 57.1 (CH), 55.3 (CH_3), 47.1 (CH_2), 37.6 (CH_2).

ESI-HRMS: calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NOCl}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 302.1306, found 302.1305.

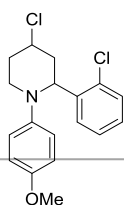
trans-**II-31b**. Orange oil.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7.27$ -7.08 (m, 5 H), 6.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 6.67 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 4.57 (dd, $J = 8.5, 3.9$ Hz, 1 H), 4.46 (quint, $J = 4.1$ Hz, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.39 (td, $J = 11.3, 2.9$ Hz, 1 H), 3.18 (dt, $J = 12.6, 4.4$ Hz, 1 H), 2.35-2.14 (m, 3 H), 2.06-1.99 (m, 1 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 154.9$ (C), 145.4 (C), 142.8 (C), 128.4 (2 $\times$ CH), 127.6 (2 $\times$ CH), 126.7 (C), 123.6 (2 $\times$ CH), 114.1 (2 $\times$ CH), 59.2 (CH), 57.0 (CH), 55.4 (CH_3), 50.1 (CH_2), 43.1 (CH_2), 34.6 (CH_2).

ESI-HRMS: calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NOCl}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 302.1306, found 302.1306.

II-31d



130 mg

Yield: 99%

d.r.= 28:72

cis-II-31d. Yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.45-7.41 (m, 1 H), 7.23-7.20 (m, 1 H), 7.04-6.95 (m, 2 H), 6.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 6.65 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 4.50 (dd, *J* = 11.0, 2.7 Hz, 1 H), 4.06 (tt, *J* = 11.6, 4.5 Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.45 (dt, *J* = 12.4, 3.6 Hz, 1 H), 2.79 (td, *J* = 12.2, 3.0 Hz, 1 H), 2.48-2.43 (m, 1 H), 2.27-2.24 (m, 1 H), 2.19 (qd, *J* = 12.0, 4.2 Hz, 1 H), 1.85 (q, *J* = 12.0 Hz, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 155.8 (C), 144.8 (C), 140.1 (C), 132.2 (C), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 127.9 (CH), 127.2 (CH), 124.9 (2 × CH), 114.1 (2 × CH), 59.7 (CH), 58.0 (CH₂), 56.8 (CH), 55.3 (CH₃), 44.8 (CH₂), 37.6 (CH₂).

ESI-HRMS: calculated for C₁₈H₂₀NOCl₂ [M + H]⁺ 336.0922, found 336.0923.

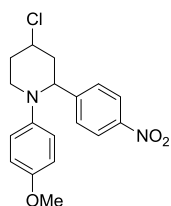
trans-II-31d. Yellow solid.

Mp = 96-98 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.42-7.38 (m, 1 H), 7.23-7.20 (m, 1 H), 7.01-6.97 (m, 2 H), 6.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 6.66 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 5.00 (dd, *J* = 10.4, 2.9 Hz, 1 H), 4.55 (quint, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.32-3.26 (m, 2 H), 2.37-2.23 (m, 2 H), 2.08-1.92 (m, 2 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 155.5 (C), 145.5 (C), 140.7 (C), 132.5 (C), 129.3 (CH), 129.3 (CH), 127.7 (CH), 127.0 (CH), 124.5 (2 × CH), 114.1 (2 × CH), 56.9 (CH), 55.3 (CH₃), 54.3 (CH), 52.1 (CH₂), 41.9 (CH₂), 34.4 (CH₂).

ESI-HRMS: calculated for C₁₈H₂₀NOCl₂ [M + H]⁺ 336.0922, found 336.0919.

II-31f



131 mg

Yield: 92%

d.r.= 14:86

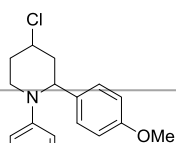
trans-II-31f. Black solid.

Mp = 106-108 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 7.45 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 6.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 6.68 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 4.62 (dd, *J* = 9.6, 3.7 Hz, 1 H), 4.56 (quint, *J* = 3.3 Hz, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.34 (td, *J* = 11.9, 2.7 Hz, 1 H), 3.19 (dt, *J* = 12.3, 3.9 Hz, 1 H), 2.39-2.30 (m, 1 H), 2.18-2.05 (m, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 155.9 (C), 151.3 (C), 146.8 (C), 144.9 (C), 128.5 (2 × CH), 125.0 (2 × CH), 123.7 (2 × CH), 114.2 (2 × CH), 58.8 (CH), 56.6 (CH), 55.4 (CH₃), 51.2 (CH₂), 43.5 (CH₂), 34.2 (CH₂).

ESI-HRMS: calculated for C₁₈H₂₀N₂O₃Cl [M + H]⁺ 347.1157, found 347.1160.

II-31k



52 mg

Yield: 40%

d.r.= 20:80

trans-II-31k. Orange solid.

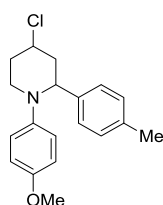
Mp = 98-100 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 4.53-4.46 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 3.38 (td, *J* = 10.5, 2.7 Hz, 1 H), 3.17 (dt, *J* = 12.5, 4.4 Hz, 1 H), 2.29-2.17 (m, 3 H), 2.05-1.99 (m, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 155.3 (C), 155.0 (C), 145.5 (C), 134.8 (C), 128.7 (2 × CH), 123.7 (2 × CH), 114.0 (2 × CH), 113.7 (2 × CH), 58.6 (CH), 57.1 (CH), 55.4 (CH₃), 55.2 (CH₃), 50.0 (CH₂), 43.1 (CH₂), 34.7 (CH₂).

ESI-HRMS: calculated for C₁₉H₂₃NO₂Cl [M + H]⁺ 332.1417, found 332.1417.

II-31I



113 mg

Yield: 90%

d.r.= 22:78

cis-II-31I. Orange oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 6.95 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 6.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 6.63 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 4.03 (tt, *J* = 11.4, 4.7 Hz, 1 H), 3.89 (dd, *J* = 11.1, 2.7 Hz, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.38 (dt, *J* = 12.3, 3.5 Hz, 1 H), 2.79 (td, *J* = 12.0, 3.1 Hz, 1 H), 2.38-2.32 (m, 1 H), 2.24-2.15 (m, 5 H), 2.01 (q, *J* = 12.0 Hz, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 155.8 (C), 145.0 (C), 140.1 (C), 136.4 (C), 129.1 (2 × CH), 127.4 (2 × CH), 125.7 (2 × CH), 113.8 (2 × CH), 64.9 (CH), 57.6 (CH₂), 57.2 (CH), 55.3 (CH₃), 47.2 (CH₂), 37.6 (CH₂), 21.2 (CH₃).

ESI-HRMS: calculated for C₁₉H₂₃NOCl [M + H]⁺ 316.1468, found 316.1465.

trans-II-31I. Orange solid.

Mp = 102-104 °C.

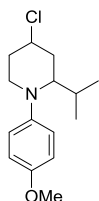
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 6.98 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 6.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 6.68 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 4.55 (dd, *J* = 8.5, 3.7 Hz, 1 H), 4.44 (quint, *J* = 4.7 Hz, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.38 (td, *J* = 10.0, 3.0 Hz, 1 H), 3.18 (dt, *J* = 12.6, 4.6 Hz, 1 H), 2.29-2.13 (m, 6 H), 2.04-2.00 (m, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 155.8 (C), 145.5 (C), 139.7 (C), 136.2 (C), 129.1 (2 × CH), 127.5 (2 × CH),

123.4 (2 × CH), 114.1 (2 × CH), 58.9 (CH), 57.0 (CH), 55.4 (CH₃), 49.9 (CH₂), 43.1 (CH₂), 34.7 (CH₂), 21.1 (CH₃).

ESI-HRMS: calculated for C₁₉H₂₃NOCl [M + H]⁺ 316.1468, found 316.1468.

II-31m



105 mg

Yield: 98%

d.r. = 9:91

cis-II-31m. Orange oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 6.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 3.99 (tt, *J* = 11.5, 4.3 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.07 (dt, *J* = 12.2, 3.6 Hz, 1 H), 2.75-2.67 (m, 2 H), 2.15-2.13 (m, 2 H), 1.99 (qd, *J* = 12.0, 4.3 Hz, 1 H), 1.71 (q, *J* = 11.5 Hz, 1 H), 1.70-1.65 (m, 1 H), 0.78 (t, *J* = 7.2 Hz, 6 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 156.9 (C), 144.8 (C), 126.5 (2 × CH), 114.4 (2 × CH), 65.0 (CH), 58.7 (CH), 56.9 (CH₂), 55.5 (CH₃), 37.5 (CH₂), 35.7 (CH₂), 28.2 (CH), 19.7 (CH₃), 15.1 (CH₃).

ESI-HRMS: calculated for C₁₅H₂₃NOCl [M + H]⁺ 268.1468, found 268.1465.

trans-II-31m. Orange oil.

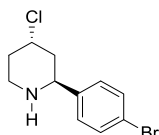
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.93 (d, *J* = 9.1 Hz, 2 H), 6.82 (d, *J* = 9.1 Hz, 2 H), 4.37 (sp, *J* = 4.1 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.44 (dt, *J* = 13.8, 4.7 Hz, 1 H), 3.30 (m, 1 H), 3.03 (m, 1 H), 2.13-2.07 (m, 2 H), 1.96-1.86 (m, 3 H), 0.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 0.85 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 153.8 (C), 145.3 (C), 120.4 (2 × CH), 114.6 (2 × CH), 62.5 (CH), 56.7 (CH), 55.7 (CH₃), 46.0 (CH₂), 34.7 (CH₂), 34.5 (CH₂), 27.5 (CH), 20.4 (CH₃), 18.6 (CH₃).

ESI-HRMS: calculated for C₁₅H₂₃NOCl [M + H]⁺ 268.1468, found 268.1466.

6.10. ¹H, ¹³C NMR data and ESI-HRMS data of compounds II-32

trans-II-32c (obtained by 4-methoxyphenyl deprotection)



60 mg

Yield: 73%

To a solution of *trans*-II-31b (114.2mg, 1.0 equiv, 0.3 mmol) in CH₃CN–H₂O (4:1, 6 mL) was added ceric ammonium nitrate Ce(NH₄)₂(NO₃)₆ (987 mg, 6 equiv, 1.8 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at the same temperature for 3 h. Solid NaBH₄ (794 mg, 2.5 equiv, 21 mmol) was then added portionwise over 1 h. Then H₂O (12 mL) was added and the mixture extracted with EtOAc (90 mL). The aqueous layer was basified with K₂CO₃, filtered through a pad of Celite, and extracted with EtOAc

(2 × 30 mL). The organic layers were combined, dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (100% EtOAc) to give pure product *trans*-II-32c as a black solid.

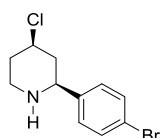
Mp: 78–80 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 4.60 (quint, J = 3.0 Hz, 1 H), 4.15 (dd, J = 10.7, 3.0 Hz, 1 H), 3.31 (td, J = 12.1, 3.0 Hz, 1 H), 3.08 (bs, 1 H), 3.01 (ddd, J = 12.1, 4.4, 2.6 Hz, 1 H), 2.13–1.91 (m, 4 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 142.7 (C), 131.7 (2 × CH), 128.7 (2 × CH), 121.3 (C), 57.9 (CH), 54.8 (CH), 42.0 (CH_2), 41.2 (CH_2), 33.2 (CH_2).

ESI-HRMS: calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NClBr}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 273.9993, found 273.9993.

cis-II-32c



84 mg

Yield: 77%

Yellow solid

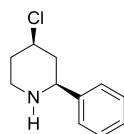
Mp = 64–66 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 3.99 (tt, J = 11.7, 4.3 Hz, 1 H), 3.61 (dd, J = 11.4, 2.5 Hz, 1 H), 3.23 (ddd, J = 12.2, 2.5, 1.7 Hz, 1 H), 2.79 (td, J = 12.2, 2.5 Hz, 1 H), 2.30–2.17 (m, 2 H), 1.84 (ddd, J = 12.2, 4.6, 2.3 Hz, 1 H), 1.82 (bs, 1 H), 1.76 (q, J = 12.0 Hz, 1 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 142.4 (C), 131.8 (2 × CH), 128.5 (2 × CH), 121.4 (C), 61.0 (CH), 57.4 (CH), 46.4 (CH_2), 45.3 (CH_2), 36.8 (CH_2).

ESI-HRMS: calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NClBr}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 273.9998, found 273.9998.

cis-II-32b⁹⁶



68 mg

Yield: 86%

Yellow solid

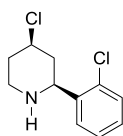
Mp = 60–62 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.37–7.29 (m, 5 H), 4.04 (tt, J = 11.8, 4.4 Hz, 1 H), 3.66 (dd, J = 11.4, 2.4 Hz, 1 H), 3.26 (ddd, J = 12.2, 4.4, 2.4 Hz, 1 H), 2.66 (td, J = 12.2, 2.4 Hz, 1 H), 2.34 (dq, J = 12.6, 2.3 Hz, 1 H), 2.22 (ds, J = 12.6, 2.3 Hz, 1 H), 1.90–1.88 (m, 3 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 143.4 (C), 128.7 (2 × CH), 127.7 (CH), 126.7 (2 × CH), 61.6 (CH), 57.7 (CH), 46.5 (CH_2), 45.4 (CH_2), 37.0 (CH_2).

ESI-HRMS: calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NCl}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 196.0893, found 196.0897.

cis-II-32d



74 mg

Yield: 80%

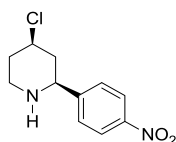
Orange oil

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.62 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1 H), 7.36-7.17 (m, 3 H), 4.14 (dd, J = 11.3, 2.0 Hz, 1 H), 4.03 (tt, J = 11.7, 4.3 Hz, 1 H), 3.41 (bs, 1 H), 3.26 (ddd, J = 12.2, 4.1, 2.5 Hz, 1 H), 2.85 (td, J = 12.2, 2.5 Hz, 1 H), 2.40 (dq, J = 12.6, 2.1 Hz, 1 H), 2.22 (dsext, J = 12.6, 2.1 Hz, 1 H), 1.93 (qd, J = 12.1, 4.3 Hz, 1 H), 1.76 (q, J = 12.1 Hz, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 139.7 (C), 132.7 (C), 129.7 (CH), 128.8 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 57.3 (CH), 56.9 (CH), 46.3 (CH₂), 43.1 (CH₂), 36.4 (CH₂).

ESI-HRMS: calculated for C₁₁H₁₄NCl₂ [M + H]⁺ 230.0503, found 230.0503.

cis-II-32f⁹⁶



79 mg

Yield: 82%

Orange solid

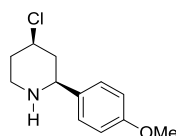
Mp = 100-102 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.20 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.02 (tt, J = 11.8, 4.4 Hz, 1 H), 3.79 (dd, J = 11.3, 2.4 Hz, 1 H), 3.28 (ddd, J = 12.2, 4.3, 2.6 Hz, 1 H), 2.84 (td, J = 12.2, 2.6 Hz, 1 H), 2.35-2.20 (m, 2 H), 1.94 (bs, 1 H), 1.87 (qd, J = 12.2, 4.5 Hz, 1 H), 1.77 (q, J = 12.2 Hz, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 150.8 (C), 147.5 (C), 127.6 (2 × CH), 124.0 (2 × CH), 61.0 (CH), 57.0 (CH), 46.3 (CH₂), 45.3 (CH₂), 36.7 (CH₂).

ESI-HRMS: calculated for C₁₁H₁₄N₂O₂Cl [M + H]⁺ 241.0744, found 241.0747.

cis-II-32k⁹⁶



31 mg

Yield: 34%

White solid

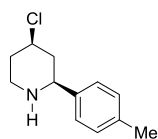
Mp = 74-76 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 3.99 (tt, J = 11.7, 4.4 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.59 (dd, J = 11.2, 2.3 Hz, 1 H), 3.22 (ddd, J = 12.2, 4.4, 2.6 Hz, 1 H), 2.79 (td, J = 12.3, 2.5 Hz, 1 H), 2.28 (dq, J = 12.5, 2.3 Hz, 1 H), 2.19 (dsext, J = 12.6, 2.3 Hz, 1 H), 1.91-1.74 (m, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 159.1 (C), 135.6 (C), 127.8 (2 × CH), 114.0 (2 × CH), 61.1 (CH), 57.8 (CH), 55.4 (CH₃), 46.5 (CH₂), 45.5 (CH₂), 37.0 (CH₂).

ESI-HRMS: calculated for C₁₂H₁₇NOCl [M + H]⁺ 226.0998, found 226.0998.

cis-II-32l



58 mg

Yield: 70%

White solid

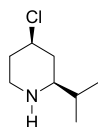
Mp = 78-80 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 3.98 (tt, J = 11.7, 4.4 Hz, 1 H), 3.58 (dd, J = 11.3, 2.3 Hz, 1 H), 3.21 (ddd, J = 12.2, 4.3, 2.6 Hz, 1 H), 2.77 (td, J = 12.3, 2.5 Hz, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.27 (dq, J = 12.5, 2.2 Hz, 1 H), 2.17 (dsext, J = 12.5, 2.3 Hz, 1 H), 1.90-1.74 (m, 2 H), 1.67 (bs, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 140.5 (C), 137.2 (C), 129.3 (2 $\times$ CH), 126.5 (2 $\times$ CH), 61.3 (CH), 57.8 (CH), 46.5 (CH₂), 45.5 (CH₂), 37.0 (CH₂), 21.1 (CH₃).

ESI-HRMS: calculated for C₁₂H₁₇NCl [M + H]⁺ 210.1049, 210.1051.

cis-II-32m



57 mg

Yield: 88%

Orange oil

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.90 (tt, J = 11.7, 4.3 Hz, 1 H), 3.17 (ddd, J = 12.6, 4.5, 2.5 Hz, 1 H), 2.64 (td, J = 12.6, 2.5 Hz, 1 H), 2.30 (ddd, J = 11.3, 5.8, 2.2 Hz, 1 H), 2.21-2.10 (m, 2 H), 1.82 (bs, 1 H), 1.70 (qd, J = 11.9, 4.5 Hz, 1 H), 1.64-1.58 (m, 1 H), 1.42 (q, J = 11.9 Hz, 1 H), 0.94 (d, J = 2.6 Hz, 3 H), 0.92 (d, J = 2.6 Hz, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 62.6 (CH), 58.6 (CH), 46.3 (CH₂), 40.6 (CH₂), 37.7 (CH₂), 33.1 (CH), 19.0 (CH₃), 18.8 (CH₃).

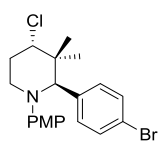
ESI-HRMS: calculated for C₈H₁₇NCl [M + H]⁺ 162.1049, found 162.1049.

6.11. Synthesis of II-40c, II-41c, II-42c, II-43c and II-44

II-40c and II-41c

To a solution of homoallylic amine **I-145I** (82 mg, 1 equiv, 0.4 mmol) and aldehyde **I-6c** (74 mg, 1 equiv, 0.4 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) was added *p*-TSA·H₂O (8 mg, 0.1 equiv, 0.04 mmol). The mixture was stirred for 15 min, and then a solution of TiCl₄ (1 equiv, 0.4 mmol, 1 M in CH₂Cl₂) was added. The solution was stirred at 60 °C for 160 h, quenched with NaHCO₃, and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried with MgSO₄, solvent was removed, and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 20:1) to give two compounds **II-40c** and **II-41c** with ratio (70:30).

II-40c, Orange oil.



80 mg

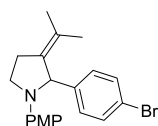
Yield: 56%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.76 (d, J = 9.1 Hz, 2 H), 6.41 (d, J = 9.1 Hz, 2 H), 4.83 (s, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.70-3.65 (m, 1 H), 3.48 (q, J = 9.0 Hz, 1 H), 2.51 (dt, J = 8.5, 1.9 Hz, 1 H), 2.34-2.20 (m, 1 H), 2.13-2.05 (m, 1 H), 1.63 (s, 3 H), 1.53 (s, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 151.3 (C), 144.2 (C), 140.6 (C), 131.8 (2 $\times$ CH), 128.1 (2 $\times$ CH), 120.6 (C), 115.0 (2 $\times$ CH), 113.1 (2 $\times$ CH), 73.6 (C), 65.3 (CH), 61.8 (CH), 55.9 (CH₃), 49.2 (CH₂), 31.6 (CH₃), 29.8 (CH₃), 25.7 (CH₂).

ESI-HRMS calculated for C₂₀H₂₄NOClBr [M+H]⁺ 408.0743, found 408.0728.

II-41c, Orange oil.



12mg

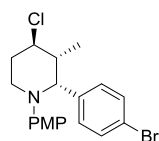
Yield: 8%

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.40 (d, J = 9.4 Hz, 2 H), 7.23 (dd, J = 9.4 Hz, 2 H), 6.75 (d, J = 9.1 Hz, 2 H), 6.51 (d, J = 9.1 Hz, 2 H), 5.05 (s, 1 H), 3.73 (td, J = 8.7, 2.3 Hz, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.31 (q, J = 8.5 Hz, 1 H), 2.82-2.71 (m, 2 H), 1.73 (s, 3 H), 1.66 (s, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 151.5 (C), 144.0 (C), 142.0 (C), 134.8 (C), 131.6 (2 $\times$ CH), 128.7 (2 $\times$ CH), 123.8 (C), 120.4 (C), 114.9 (2 $\times$ CH), 113.3 (2 $\times$ CH), 65.6 (CH), 56.0 (CH₃), 48.3 (CH₂), 28.3 (CH₂), 21.6 (CH₃), 21.6 (CH₃).

ESI-HRMS calculated for C₂₀H₂₃NOBr [M+H]⁺ 372.0957, found 372.0959.

II-42c and II-43c



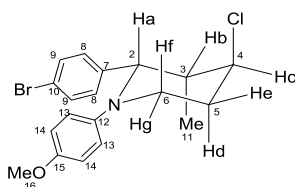
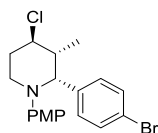
99 mg

Yield: 60 %

d.r.= 50:50

To a solution of homoallylic amine **I-145m** (76 mg, 1 equiv, 0.4 mmol) and aldehyde **I-6c** (74 mg, 1 equiv, 0.4 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) was added $p\text{-TSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (8 mg, 0.1 equiv, 0.04 mmol). The mixture was stirred for 15 min, and then a solution of TiCl_4 (1 equiv, 0.4 mmol, 1 M in CH_2Cl_2) was added. The solution was stirred at 60 °C for 160 h, quenched with NaHCO_3 , and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried with MgSO_4 , solvent was removed, and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 20:1) to give the pure piperidine products.

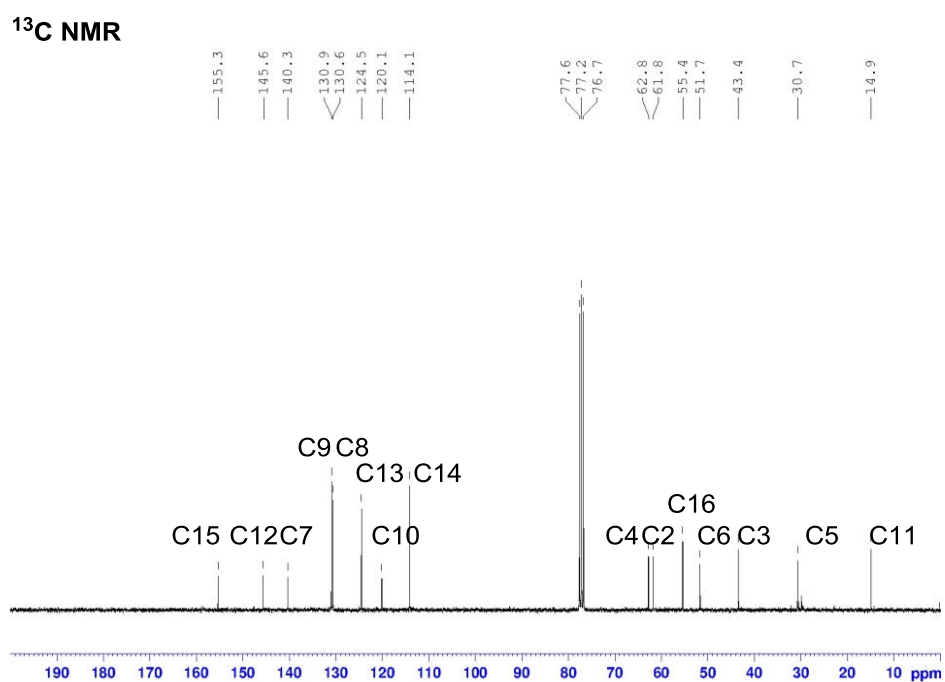
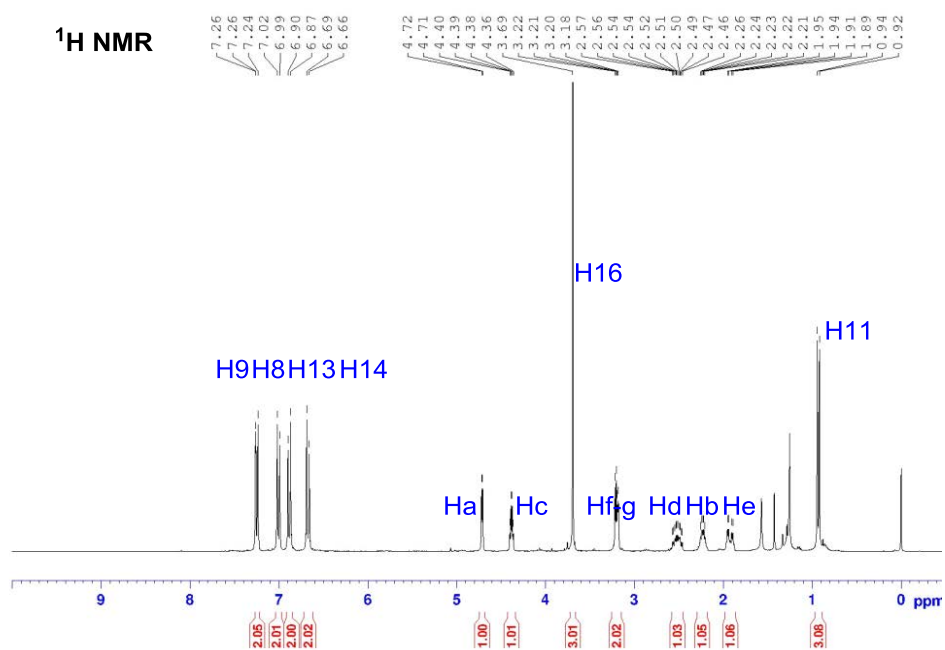
II-42c, Orange oil.



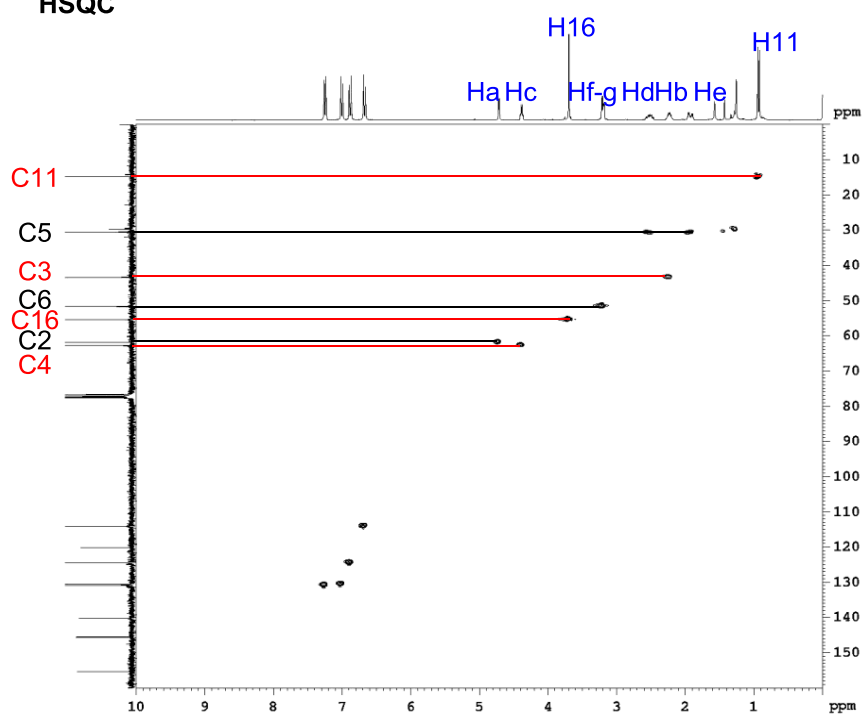
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 2 H9), 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 2 H8), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2 H13), 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 2 H14), 4.72 (d, J = 3.7 Hz, 1 Ha), 4.38 (q, J = 4.0 Hz, 1 Hc), 3.69 (s, 3 H16), 3.22-3.18 (m, 2 Hg-f), 2.57-2.46 (m, 1 Hd), 2.26-2.21 (m, 1 Hb), 1.92 (m, 1 He), 0.93 (d, J = 7.1 Hz, 3 H11).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 155.3 (C15), 145.6 (C12), 140.3 (C7), 130.9 (2 $\times$ C9), 130.6 (2 $\times$ C8), 124.5 (2 $\times$ C13), 120.1 (C10), 114.1 (2 $\times$ C14), 62.8 (C4), 61.8 (C2), 55.4 (C16), 51.7 (C6), 43.4 (C3), 30.7 (C5), 14.9 (C11).

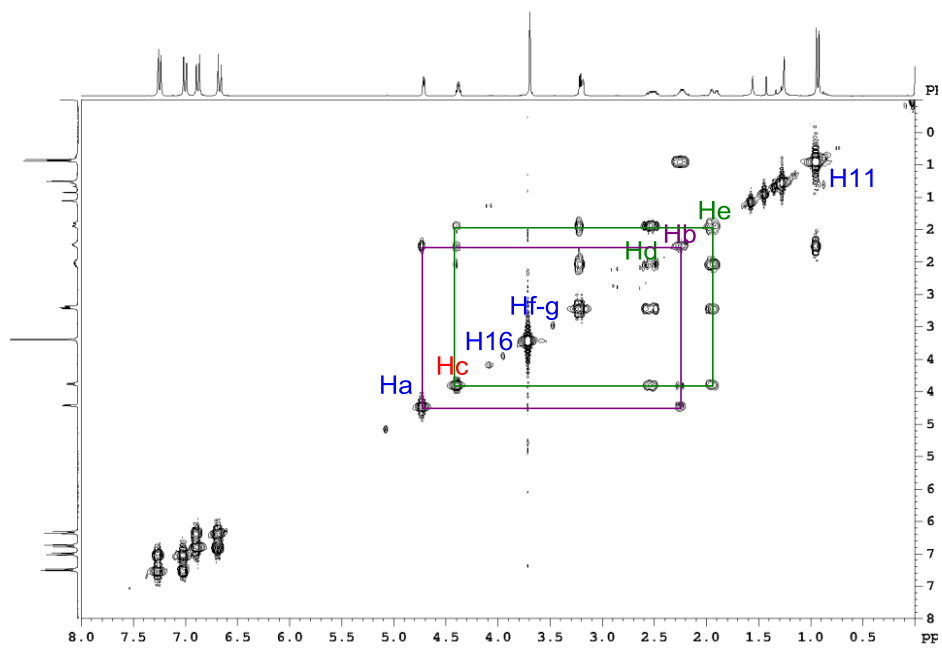
ESI-HRMS calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NOClBr}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394.0573, found 394.0573.



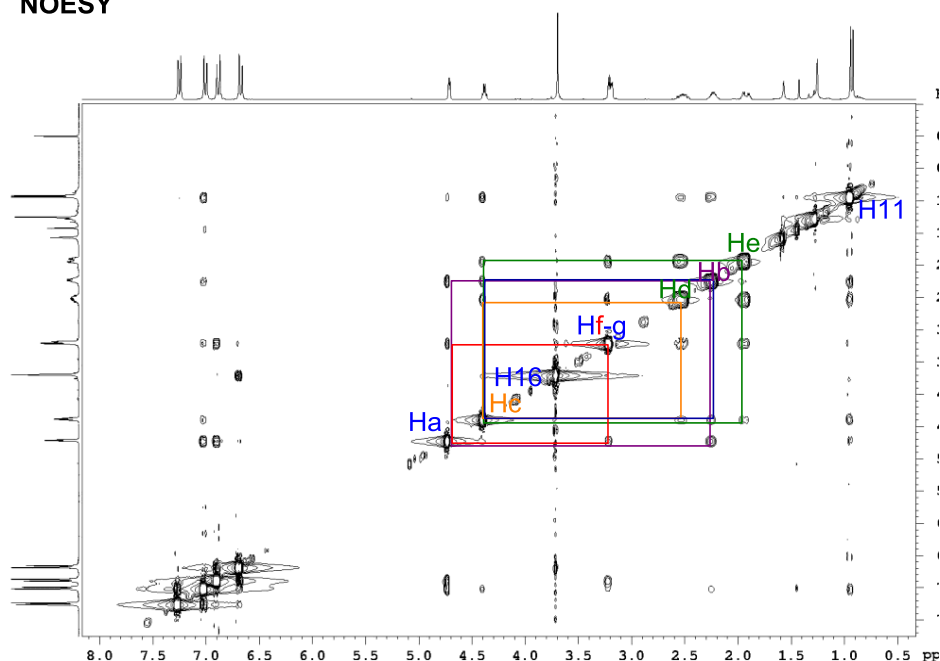
HSQC



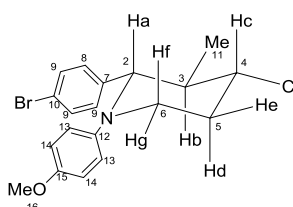
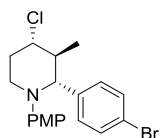
COSY



NOESY



II-43c, Orange oil.

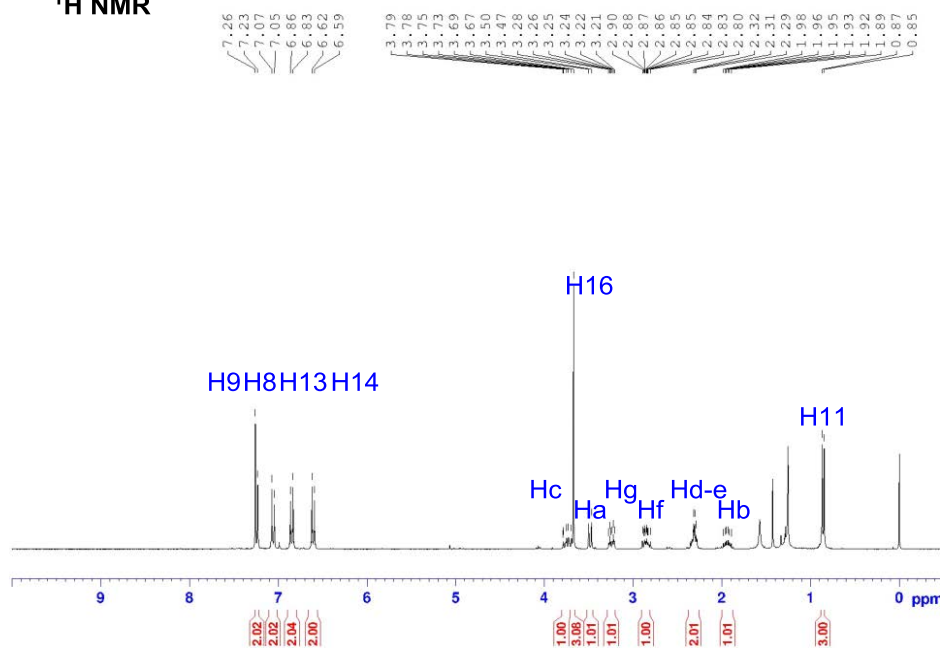


^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2 H9), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2 H8), 6.85 (d, J = 8.9 Hz, 2 H13), 6.61 (d, J = 8.9 Hz, 2 H14), 3.79-3.69 (m, 1 Hc), 3.67 (s, 3 H16), 4.49 (d, J = 9.5 Hz, 1 Ha), 3.25 (dt, J = 12.1, 3.5 Hz, 1 Hg), 2.90-2.80 (m, 1 Hf), 2.35-2.80 (m, 2 Hd-e), 1.98-1.89 (m, 1 Hb), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 3 H11).

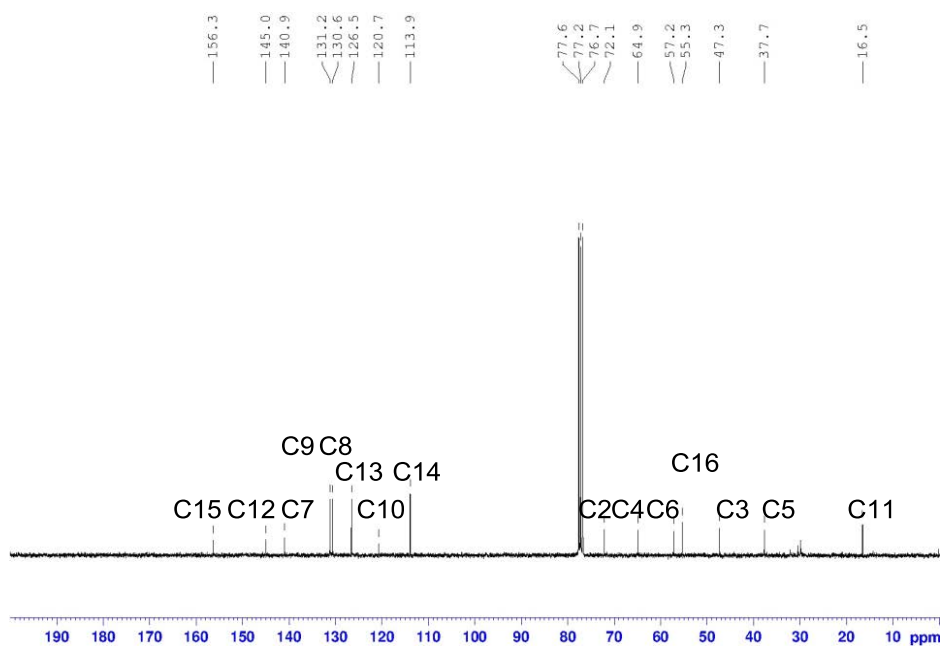
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 156.3 (C15), 145.0 (C12), 140.9 (C7), 131.2 (2 $\times$ C9), 130.6 (2 $\times$ C8), 126.5 (2 $\times$ C13), 120.7 (C10), 113.9 (2 $\times$ C14), 72.1 (C2), 64.9 (C4), 57.2 (C6), 55.3 (C16), 47.3 (C3), 37.7 (C5), 16.5 (C11).

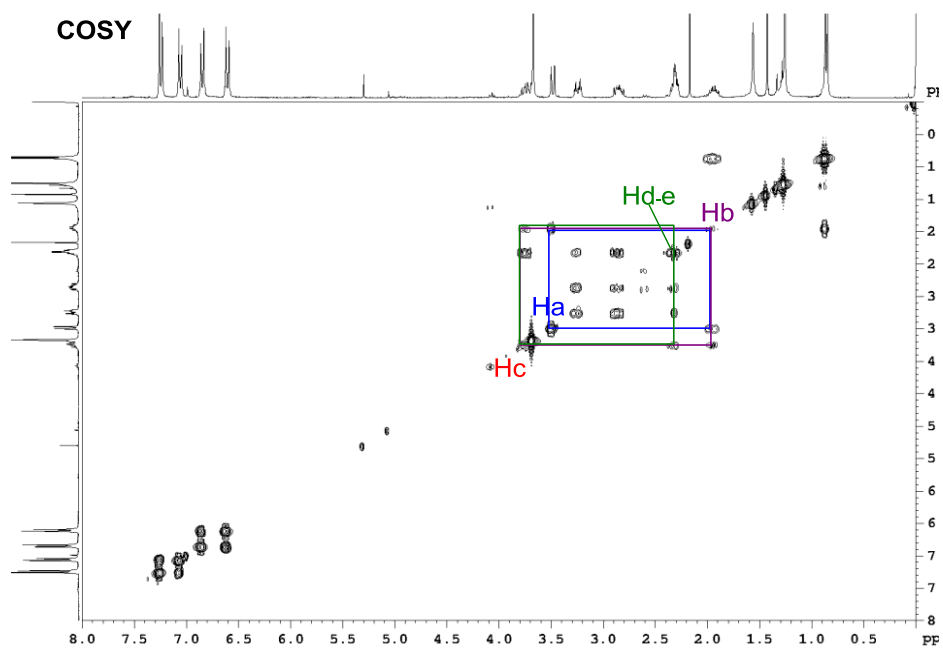
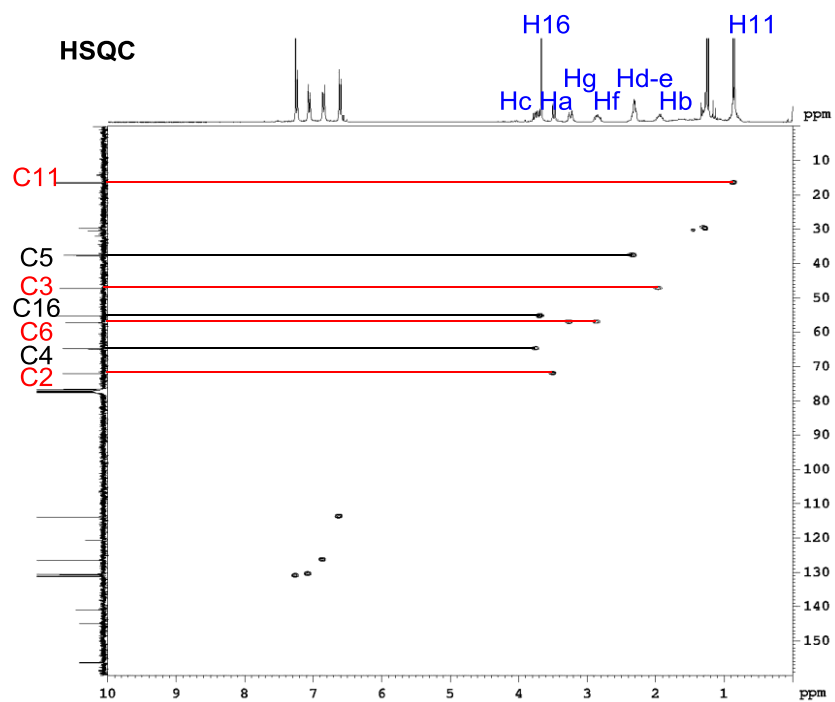
ESI-HRMS calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NOClBr}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394.0573, found 394.0574.

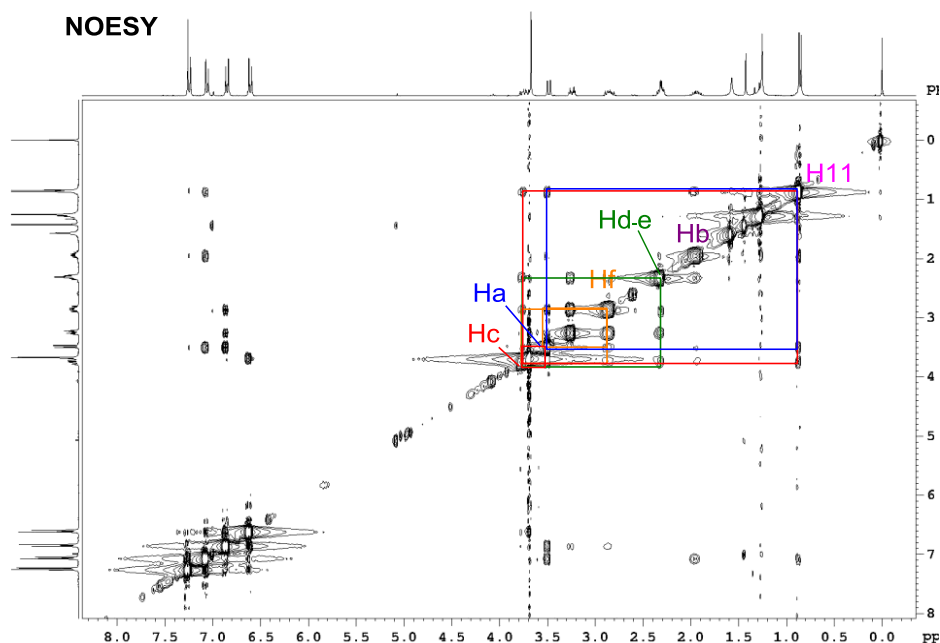
¹H NMR



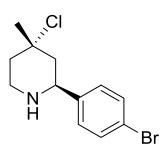
¹³C NMR





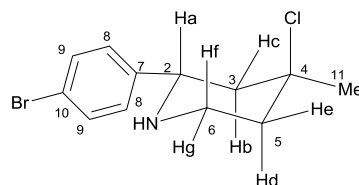


II-44c



47 mg

Yield: 40%



To a solution of homoallylic amine **I-145o** (34 mg, 1 equiv, 0.4 mmol) and aldehyde **I-6c** (74 mg, 1 equiv, 0.4 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) was added $p\text{-TSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (8 mg, 0.1 equiv, 0.04 mmol). The mixture was stirred for 15 min, and then a solution of TiCl_4 (1 equiv, 0.4 mmol, 1 M in CH_2Cl_2) was added. The solution was stirred at 60 °C for 160 h, quenched with NaHCO_3 , and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried with MgSO_4 , solvent was removed, and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 10:1) to give a white solid.

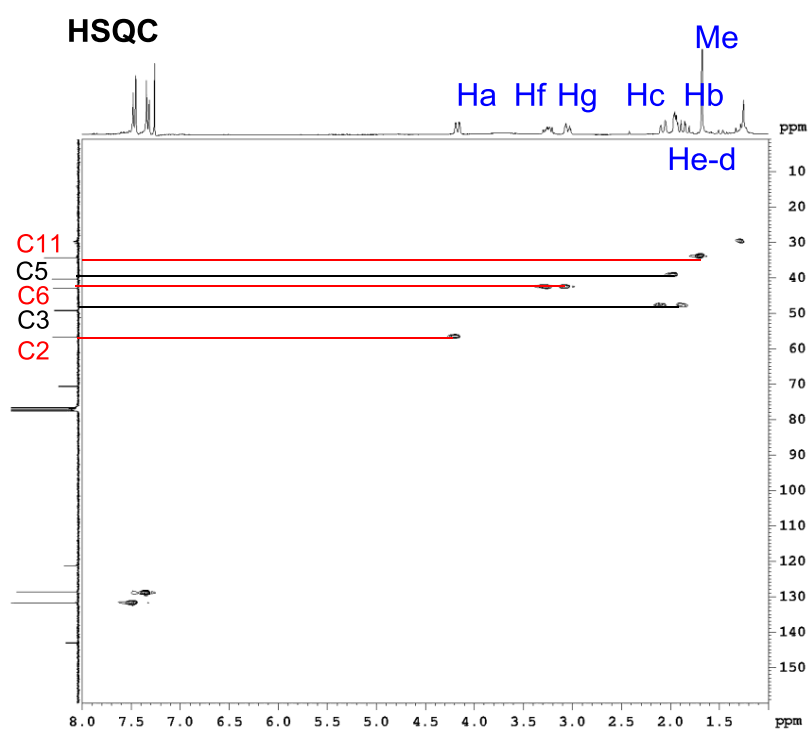
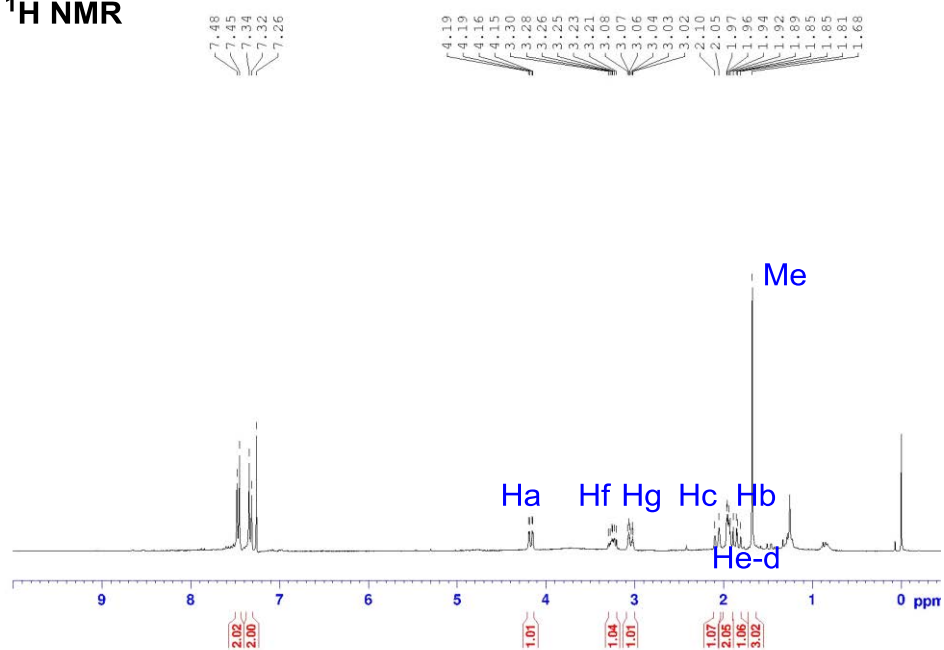
M.p: 68-70 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2 H9), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2 H8), 4.17 (dd, J = 11.3, 2.3 Hz, 1 Ha), 3.30-3.21 (m, 1 Hf), 3.07 (dt, J = 12.0, 3.2 Hz, 1 Hg), 2.37 (bs, 1 NH), 2.08 (d, J = 14.0 Hz, 1 H, Hc), 1.97-1.92 (m, 2 Hd-He), 1.89-1.81 (m, 1 Hb), 1.68 (s, 3 H11).

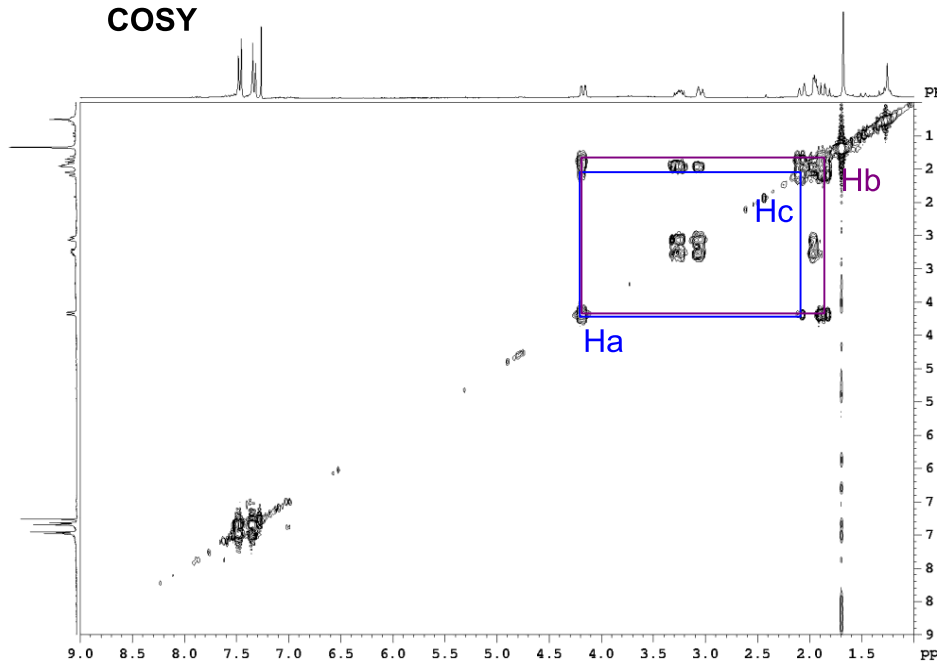
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 143.1 (C7), 131.7 (2 $\times$ C9), 128.7 (2 $\times$ C8), 121.2 (C10), 70.7 (C4), 56.6 (C2), 49.3 (C3), 43.0 (C6), 40.4 (C5), 34.4 (C11).

ESI-HRMS calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{NClBr}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 288.0155 found 288.0154.

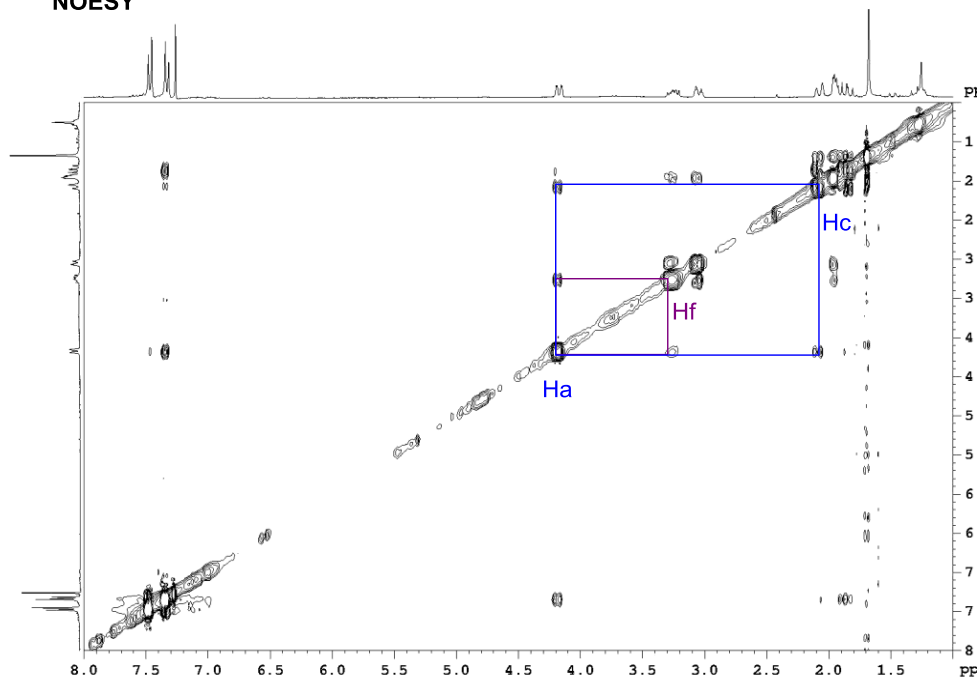
¹H NMR



COSY



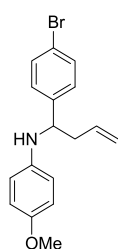
NOESY



6.12. Synthesis of II-33c and II-31a

To a solution of homoallylic amine **I-145f** (1 equiv, 0.4 mmol) and aldehyde **I-6c** (1 equiv, 0.4 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) was added $p\text{-TSA}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.1 equiv, 0.04 mmol). The mixture was stirred for 15 min, and then $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_2\text{Cl}_2$ or $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_3\text{Cl}$ (1 equiv, 0.4 mmol) was added. The solution was stirred at 60 °C for 16 h, quenched with NaHCO_3 , and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried with MgSO_4 , solvent was removed, and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 10:1) to give the two compound **II-33c** and **II-31a** with the same ratio (50:50).

II-33c



65 mg

Yield: 47%

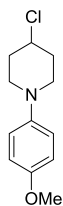
Orange oil

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) : δ = 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.68 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 6.41 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 5.79-5.66 (m, 1 H), 5.19-5.13 (m, 2 H), 4.24 (dd, J = 8.0, 5.0 Hz, 1 H), 3.91 (bs, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 2.59-2.50 (m, 1 H), 2.47-2.37 (m, 1 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) : δ = 152.2 (C), 143.1 (C), 141.3 (C), 134.4 (CH), 131.8 (2 $\times$ CH), 128.3 (2 $\times$ CH), 120.7 (C), 118.8 (CH_2), 114.8 (2 $\times$ CH), 114.8 (2 $\times$ CH), 57.5 (CH), 55.8 (CH_3), 43.4 (CH_2).

ESI-HRMS calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NOBr}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 354.0645, found 354.0644.

II-31a



41 mg

Yield : 45 %

Orange oil

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) : δ = 6.92 (d, J = 9.1 Hz, 2 H), 6.83 (d, J = 9.1 Hz, 2 H), 4.17 (sept, J = 4.0 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.41-3.33 (m, 2 H), 2.97-2.89 (m, 2 H), 2.26-2.20 (m, 2 H), 2.08-1.97 (m, 2 H).

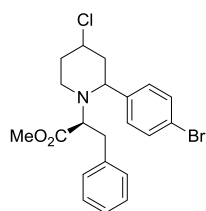
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) : δ = 154.2 (C), 145.6 (C), 119.1 (2 $\times$ CH), 114.5 (2 $\times$ CH), 57.2 (CH), 55.7 (CH_3), 49.3 (2 $\times$ CH_2), 35.4 (2 $\times$ CH_2).

ESI-HRMS calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NOCl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 226.09932, found 226.0993.

6.13. Synthesis of III-3h and III-3i

To a solution of homoallylic amine **I-145h** or **I-145i** (2 equiv, 0.80 mmol) and aldehyde **I-6c** (1 equiv, 0.40 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) was added *p*-TSA·H₂O (0.1 equiv, 0.04 mmol). The mixture was stirred for 15 min, and then TiCl₄ (1 equiv, 0.4 mmol, 1 M in CH₂Cl₂) was added. The solution was stirred at 60 °C for 16 h, quenched with NaHCO₃, and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried with MgSO₄, solvent was removed, and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 50:1) to give pure compound.

III-3h



152 mg

Yield: 87%

d.r. = 80:20

cis-III-3h. Orange solid.

M.p: 142-144 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.49 (dd, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.20-7.14 (m, 5 H), 6.88 (d, *J* = 7.5, 1.9 Hz, 2 H), 3.86 (tt, *J* = 11.8, 4.3 Hz, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.53 (dd, *J* = 9.5, 4.8 Hz, 1 H), 3.46 (dd, *J* = 11.1, 2.6 Hz, 1 H), 3.28 (dt, *J* = 12.0, 3.5 Hz, 1 H), 2.98-2.78 (ABX, *J* = 13.2, 9.5, 4.8 Hz, 2 H), 2.66 (td, *J* = 12.1, 2.2 Hz, 1 H), 2.26-2.13 (m, 2 H), 2.00-1.93 (m, 1 H), 1.87 (q, *J* = 12.0 Hz, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 172.5 (C), 141.2 (C), 138.5 (C), 132.1 (2 × CH), 129.6 (2 × CH), 129.3 (2 × CH), 128.6 (2 × CH), 126.4 (CH), 121.8 (C), 64.8 (CH), 63.8 (CH), 56.7 (CH), 52.0 (CH₃), 46.9 (CH₂), 46.8 (CH₂), 36.8 (CH₂), 30.1 (CH₂).

[α]_D = -6.4 (*c* 1, CHCl₃).

ESI-HRMS calculated for C₂₁H₂₃NO₂ClBrNa [M+Na]⁺ 458.0493, found 458.0486.

trans-III-3h. Colorless oil.

M.p: 82-84 °C.

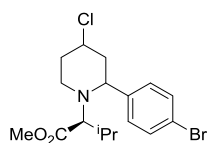
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.26-7.22 (m, 5 H), 6.99 (dd, *J* = 7.2, 2.1 Hz, 2 H), 6.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 4.47 (t, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 4.10 (dd, *J* = 10.7, 3.1 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.31 (dd, *J* = 9.0, 6.2 Hz, 1 H), 3.05 (dt, *J* = 11.9, 3.4 Hz, 1 H), 2.93-2.74 (m, 3 H), 2.16-1.99 (m, 2 H), 1.92-1.73 (m, 2 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 172.2 (C), 141.4 (C), 138.7 (C), 131.6 (2 × CH), 130.0 (2 × CH), 130.0 (2 × CH), 128.1 (2 × CH), 126.3 (CH), 121.1 (C), 62.8 (CH), 59.4 (CH), 57.4 (CH), 51.2 (CH₃), 43.7 (CH₂), 40.3 (CH₂), 35.3 (CH₂), 33.7 (CH₂).

[α]_D = -62.0 (*c* 1, CHCl₃).

ESI-HRMS calculated for C₂₁H₂₃NO₂ClBrNa [M+Na]⁺ 458.0493, found 458.0493.

III-3i



150 mg

Yield: 97%

d.r. = 80:13:7

cis-III-3i. Colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 3.88 (tt, J = 11.8, 4.3 Hz, 1 H), 3.81 (dd, J = 11.0, 2.5 Hz, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.61 (dt, J = 12.2, 3.6 Hz, 1 H), 2.88 (d, J = 9.7 Hz, 2 H), 2.70 (td, J = 12.2, 2.3 Hz, 1 H), 2.21-2.09 (m, 3 H), 1.96-1.83 (m, 1 H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.65 (d, J = 6.6 Hz, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 173.0 (C), 141.3 (C), 132.0 (2 $\times$ CH), 130.0 (2 $\times$ CH), 121.6 (C), 66.9 (CH), 66.2 (CH), 57.2 (CH), 51.4 (CH₃), 47.4 (CH₂), 46.0 (CH₂), 37.1 (CH₂), 27.1 (CH), 21.6 (CH₃), 20.5 (CH₃).

ESI-HRMS calculated for C₁₇H₂₃NO₂ClBrNa [M+Na]⁺ 410.0493, found 410.0496.

[α]_D = -20.8 (c 1, CHCl₃).

trans-III-3i-major. Colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.46 (t, J = 3.5 Hz, 1 H), 4.25 (t, J = 6.3 Hz, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.36 (dt, J = 12.2, 4.0 Hz, 1 H), 3.20 (td, J = 11.5, 2.8 Hz, 1 H), 2.93 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 2.32-2.20 (m, 1 H), 2.12-2.03 (m, 1 H), 1.97-1.93 (m, 3 H), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.70 (d, J = 6.6 Hz, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 173.3 (C), 142.1 (C), 131.8 (2 $\times$ CH), 130.1 (2 $\times$ CH), 121.3 (C), 68.1 (CH), 60.4 (CH), 57.6 (CH), 51.3 (CH₃), 44.2 (CH₂), 40.3 (CH₂), 33.9 (CH₂), 27.6 (CH), 21.4 (CH₃), 20.5 (CH₃).

[α]_D = -53.0 (c 1, CHCl₃).

ESI-HRMS calculated for C₁₇H₂₃NO₂ClBrNa [M+Na]⁺ 410.0493, found 410.0491.

trans-III-3i-minor. Colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.48 (t, J = 2.9 Hz, 1 H), 3.85 (dd, J = 8.9, 4.8 Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 2.87-2.70 (m, 2 H), 2.65 (d, J = 10.9 Hz, 2 H), 2.16-2.00 (m, 2 H), 1.98-1.97 (m, 2 H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.69 (d, J = 6.6 Hz, 3 H).

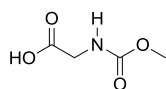
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 171.4 (C), 142.0 (C), 131.7 (2 $\times$ CH), 130.3 (2 $\times$ CH), 121.2 (C), 68.1 (CH), 59.5 (CH), 57.3 (CH), 50.7 (CH₃), 44.0 (CH₂), 40.3 (CH₂), 33.8 (CH₂), 26.4 (CH), 20.2 (CH₃), 19.2 (CH₃).

[α]_D = -125.5 (c 1, CHCl₃).

ESI-HRMS calculated for C₁₇H₂₃NO₂ClBrNa [M+Na]⁺ 410.0493, found 410.0491.

6.14. Synthesis of precursors III-5, III-10, III-14 and III-22

III-5



1.75 g

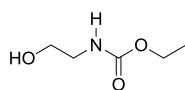
Yield: 99%

This substrate was synthesized according to a described procedure.¹⁸⁰ To a solution of NaOH (533 mg, 1 equiv, 13.32 mmol) and Na₂CO₃ (1.41 g, 1 equiv, 13.32 mmol) in 15 mL of H₂O was added glycine **II-2a** (1.00 g, 1 equiv, 13.32 mmol) at r.t. The solution was cooled to 0 °C, and CH₃COCl (2.05 mL, 2 equiv, 26.64 mmol) was added. After 1 h, it was brought to r.t. for 2 h more. The mixture was acidified with concentrated HCl to pH = 3. The solvent was evaporated and the white precipitate was extracted with diethyl ether. The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and the solvent evaporated in vacuo to give the corresponding white solid **III-5**.

Mp = 94-96 °C

¹H NMR (D₂O, 300 MHz): δ = 3.80 (s, 3 H), 3.58 (s, 2 H).

III-10



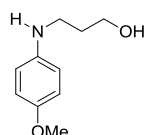
1.22 g

Yield: 92%

This substrate was synthesized according to a described procedure.¹⁸¹ Ethanolamine **II-4f** (0.60 mL, 1 equiv, 10.00 mmol) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (20 mL) in an oven dried round-bottomed flask under argon atmosphere. The resulting solution was cooled in an ice/H₂O bath before the addition of NEt₃ (1.67 mL, 1.2 equiv, 12.00 mmol). Ethyl chloroformate **III-9** (1.15 mL, 1.2 equiv, 12.00 mmol) was added to the solution dropwise. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min before the ice bath was removed and the reaction was left to stir overnight at r.t. After this time the contents of the flask were concentrated under reduced pressure, the resulting white slurry was suspended in EtOAc (50 mL) and filtered through a short plug of silica (100% EtOAc). The filtrate was concentrated to give a colorless oil which was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 8:2) to afford **III-10** as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 5.10 (bs, 1 H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 3.72 (t, *J* = 5.1 Hz, 2 H), 3.35 (q, *J* = 5.1 Hz, 2 H), 2.40 (s, 1 H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H).

III-14



711 mg

Yield: 92%

This substrate was synthesized according to a described procedure.¹³⁶ To a solution of 4-iodoanisole **III-12** (1.00 mg, 1 equiv, 4.27 mmol) in 3 mL of dry DMSO in a flame-dried flask at 80 °C under an argon atmosphere was successively added a solution of 3-aminopropan-1-ol **III-13** (0.5 mL, 1.5 equiv, 6.41 mmol), K₂CO₃ (1.18 g, 2 equiv, 8.54 mmol), CuI (82 mg, 0.1 equiv, 0.43 mmol), and *L*-proline **II-2g** (99 mg, 0.2 equiv, 0.86 mmol) with stirring. After 12 h, the reaction was quenched with H₂O. The whole was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with H₂O and dried over MgSO₄. The product was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 1:1) to afford **III-14** as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.82-6.76 (m, 2 H), 6.66-6.61 (m, 2 H), 3.82 (t, *J* = 5.8 Hz, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.25 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 2.78 (bs, 2 H), 1.87 (quint, *J* = 6.1 Hz, 2 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 152.7 (C), 142.4 (C), 115.0 (2 × CH), 114.9 (2 × CH), 62.2 (CH₂), 55.9 (CH₃), 43.7 (CH₂), 32.0 (CH₂).

III-22



1.40 g

Yield: 51%

This substrate was synthesized according to a described procedure.¹³⁷ To a stirred suspension of *L*-alanine (S)-**II-2d** (1.00 g, 1 equiv, 11.22 mmol) in 24 mL of H₂O at r.t. was added NaOH (1.35 g, 3 equiv, 33.66 mmol) and tosyl chloride **II-14** (2.57 g, 1.2 equiv, 13.47 mmol). The mixture was stirred at 60 °C for 6 h. The combined basic layers were cooled to -5 °C and acidified (pH 1) by the addition of concentrated HCl. The precipitate was collected by filtration, washed with cold H₂O and EtOH, and air-dried to give **III-22** as a white solid.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8.74 (bs, 1 H), 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 5.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 4.00 (quint, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 3.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H).

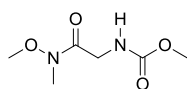
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 177.2 (C), 144.1 (C), 136.8 (C), 129.9 (2 × CH), 127.3 (2 × CH), 51.3 (CH), 21.7 (CH₃), 19.7 (CH₃).

6.15. General procedure for Weinreb amide formation

This procedure was developed according to a described procedure.¹³⁵ A solution of amine (**III-5**, **III-16**, **III-17** and **III-22**) (1 equiv, 5.76 mmol), N-methylmorpholine **III-6** (0.7 mL, 1.1 equiv, 6.33 mmol), N,O-dimethylhydroxylamine.HCl (617 mg, 1.1 equiv, 6.33 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (22 mL) was cooled to 0 °C under argon atmosphere and N,N-dicyclohexylcarbodiimide (1.31 g, 1.1 equiv, 6.33 mmol) was added portion-wise over 10 minutes. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 3 hours followed by a further 15 hours at r.t., then filtered through Celite and concentrated under reduced pressure. The residue was then dissolved in CH₂Cl₂ (100 mL) and washed with saturated Na₂CO₃ solution (2 × 20 mL), 10% aqueous citric acid solution (2 × 20 mL), brine (1 × 20 mL) and dried (MgSO₄). The resulting crude oil was then purified by flash chromatography (PE/EtOAc 1:1) to give the desired Weinreb amide.

6.16. ¹H and ¹³C NMR data of Weinreb amide compounds **III-7**, **III-18**, **III-19** and **III-23**

III-7



770 mg

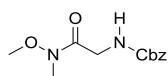
Yield: 66%

Colorless oil

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 5.48 (bs, 1 H), 4.13 (d, *J* = 4.5 Hz, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.21 (s, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 170.6 (C=O), 157.2 (C=O), 61.6 (CH₃), 52.4 (CH₃), 42.2 (CH), 32.5 (CH₃).

III-18



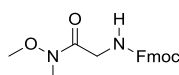
1.02 g

Yield: 70%

Colorless oil

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.37-7.26 (m, 5 H), 5.51 (bs, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 4.15 (d, *J* = 4.0 Hz, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.21 (s, 3 H).

III-19



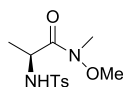
980 mg

Yield: 50%

Colorless oil

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.77 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.40 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.31 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 2 H), 5.61 (bs, 1 H), 4.39 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.26 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.17 (d, J = 4.6 Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.23 (s, 3 H).

III-23



2.09 g

Yield: 82%

Colorless oil

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 5.54 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 4.39-4.29 (m, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 1.31 (d, J = 7.0 Hz, 3 H).

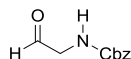
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 172.3 (C=O), 143.5 (C), 137.1 (C), 129.6 (2 x CH), 127.3 (2 x CH), 61.5 (CH₃), 48.9 (CH), 32.2 (CH₃), 21.5 (CH₃), 20.0 (CH₃).

6.17. General procedure for aldehyde formation

Weinreb Amide (1 equiv, 2.23 mmol) was dissolved in anhydrous THF (7 mL) and cooled to 0 °C, LiAlH₄ (1.11 mL, 0.5 equiv, 1.11 mmol, 1.0 M in THF) was added dropwise and then the mixture stirred for 30 min. The reaction was then cooled further to –15 °C and saturated solution of NaHSO₄ (5 mL) was added carefully, the solution was diluted with Et₂O (10 mL) and stirred vigorously for 30 min. The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and the solvent evaporated in vacuo to give the corresponding aldehyde (**III-20**, **III-21** and **III-24**) which was used without purification. **¹H NMR** spectroscopic analysis indicated a chemical purity of >95%.

6.18. ¹H and ¹³C NMR data of aldehyde compounds III-20, III-21, III-24

III-20



392 mg

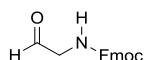
Yield: 91%

Colorless oil

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 9.67 (s, 1 H), 7.38-7.32 (m, 5 H), 5.42 (s, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 4.16 (d, J = 5.0 Hz, 2 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 196.4 (CHO), 157.1 (C=O), 136.6 (C), 128.7 (2 x CH), 128.5 (CH), 128.3 (2 x CH), 67.4 (CH₂), 51.8 (CH₂).

III-21



476 mg

Yield: 76%

White solid

Mp = 142-144 °C

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 9.63 (s, 1 H), 7.76 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.59 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.42-7.26 (m, 4 H), 5.55 (s, 1 H), 4.40 (d, J = 6.7 Hz, 2 H), 4.22 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 4.12 (d, J = 5.1 Hz, 2 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 196.7 (CHO), 156.4 (C=O), 143.8 (2 x C), 141.3 (2 x C), 127.8 (2 x CH), 127.2 (2 x CH), 125.1 (2 x CH), 120.1 (2 x CH), 67.3 (CH₂), 51.7 (CH₂), 47.2 (CH).

III-24



501 mg

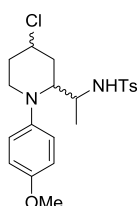
Yield: 99%

Colorless oil

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 9.43 (s, 1 H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 5.54 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 4.94-4.84 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 1.34 (d, J = 7.5 Hz, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 197.9 (CHO), 144.1 (C), 136.9 (C), 130.0 (2 x CH), 127.2 (2 x CH), 57.6 (CH), 21.7 (CH₃), 16.1 (CH₃).

6.19. Synthesis of III-25



136 mg

Yield: 81%

d.r. = 70:15:15

To a solution of homoallylic amine **III-24** (71 mg, 1 equiv, 0.4 mmol) and aldehyde **I-6c** (181 mg, 2 equiv, 0.8 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) was added *p*-TSA·H₂O (0.1 equiv, 0.04 mmol). The mixture was stirred for 15 min, and then TiCl₄ (1 equiv, 0.4 mmol, 1 M in CH₂Cl₂) was added. The solution was stirred at 60 °C for 16 h, quenched with NaHCO₃, and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried with MgSO₄, solvent was removed, and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 10:1) to give the 3 compound **III-25a**, **III-25b** and **II-25c** with ratio (70:15:15). Only **III-25a** was isolated.

Major diastereoisomer **III-25a**: Orange solid.

Mp = 182-184 °C

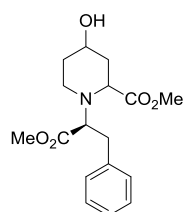
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 6.87-6.73 (m, 4 H), 4.33 (t, J = 5.0 Hz, 1 H), 4.16 (t, J = 3.8 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.53-3.44 (m, 2 H), 3.36 (dd, J = 11.8, 6.8 Hz, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.05-1.93 (m, 1 H), 1.83-1.71 (m, 1 H), 1.29-1.25 (m, 5 H), 1.12-1.04 (m, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 152.3 (C), 144.8 (C), 143.6 (C), 134.6 (C), 129.8 (2 x CH), 127.7 (2 x CH), 115.5 (2 x CH), 114.8 (2 x CH), 62.2 (CH), 61.0 (CH), 58.7 (CH), 55.6 (CH₃), 42.1 (CH₂), 36.2 (CH₂), 31.0 (CH₂), 21.7 (CH₃), 16.1 (CH₃).

6.20. Synthesis of III-28 and III-59

To a solution of piperidine-lactone **III-27** or **III-36** (1 equiv, 0.2 mmol) in MeOH (2 mL) was added NaOH solid (16 mg, 2 equiv, 0.4 mmol). The mixture was stirred at r.t. for 16 h, quenched with H₂O, and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried with MgSO₄, solvent was removed, and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 1:1) to give the pure piperidine products

III-28



119 mg

Yield: 93%

d.r. = 50:50

III-28a. Colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.29-7.14 (m, 5 H), 3.90-3.85 (m, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.64-3.59 (m, 4 H), 3.44 (t, J = 5.0 Hz, 1 H), 3.33-3.04 (m, 1 H), 2.96 (ABX, J = 13.4, 8.0, 7.1 Hz, 2 H), 2.83 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 2.72 (dt, J = 12.5, 4.8 Hz, 1 H), 1.95 (t, J = 4.7 Hz, 2 H), 1.82-1.67 (m, 2 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 174.7 (C), 172.5 (C), 138.2 (C), 129.3 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 126.6 (CH), 68.1 (CH), 65.0 (CH), 60.3 (CH), 52.0 (CH₃), 51.7 (CH₃), 39.4 (CH₂), 35.5 (CH₂), 35.1 (CH₂), 33.6 (CH₂).

$[\alpha]_D$ = +8.4 (c 1, CHCl₃).

ESI-HRMS calculated for C₁₇H₂₃NO₆Na [M+Na]⁺ 344.1468, found 344.1469.

III-28b. Colorless oil.

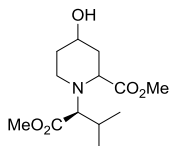
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.27-7.19 (m, 5 H), 3.69 (s, 3 H), 3.69-3.64 (m, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 3.42 (dd, J = 10.0, 3.5 Hz, 1 H), 3.25 (dt, J = 11.9, 4.3 Hz, 1 H), 3.05 (ABX, J = 13.3, 9.6, 5.2 Hz, 2 H), 2.40-2.32 (m, 1 H), 2.13-2.04 (m, 2 H), 1.96-1.91 (m, 1 H), 1.75-1.52 (m, 2 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 173.5 (C), 171.5 (C), 138.1 (C), 129.3 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 126.5 (CH), 67.4 (CH), 65.6 (CH), 61.7 (CH), 52.1 (CH₃), 51.2 (CH₃), 43.5 (CH₂), 38.5 (CH₂), 36.5 (CH₂), 34.4 (CH₂).

$[\alpha]_D = -64.4$ (c 1, CHCl_3).

ESI-HRMS calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 344.1468, found 344.1465.

III-59



^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 4.02 (t, J = 3.0, Hz, 1 H), 3.68 (2 × s, 6 H), 3.47 (dd, J = 6.0, 2.6 Hz, 1 H), 3.36-3.27 (m, 1 H), 2.77 (d, J = 10.2, Hz, 1 H), 2.73 (dt, J = 13.0, 3.7 Hz, 1 H), 2.14-2.00 (m, 3 H), 1.76-1.71 (m, 2 H), 1.63 (bs, 1 H), 0.95 (d, J = 6.6, Hz, 3 H), 0.84 (d, J = 6.6, Hz, 3 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 176.1 (C), 172.5 (C), 74.1 (CH), 64.3 (CH), 60.3 (CH), 51.7 (CH_3), 51.0 (CH_3), 36.4 (CH_2), 35.0 (CH_2), 33.3 (CH_2), 28.1 (CH), 19.6 (CH_3), 19.4 (CH_3).

$[\alpha]_D = -7.0$ (c 1, CHCl_3).

ESI-HRMS calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 269.1468, found 269.1465.

III-56b. Colorless oil.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 3.74 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.67-3.60 (m, 1 H), 3.27 (dd, J = 10.0, 3.5 Hz, 1 H), 3.10 (dt, J = 12.3, 4.3 Hz, 1 H), 2.91 (d, J = 10.6, Hz, 1 H), 2.26-2.18 (m, 1 H), 2.12-2.04 (m, 2 H), 1.97-1.88 (m, 1 H), 1.82 (bs, 1 H), 1.74-1.64 (m, 1 H), 1.60-1.47 (m, 1 H), 1.00 (d, J = 6.5, Hz, 3 H), 0.84 (d, J = 6.5, Hz, 3 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 173.6 (C), 171.7 (C), 70.2 (CH), 67.8 (CH), 61.6 (CH), 52.0 (CH_3), 50.9 (CH_3), 43.4 (CH_2), 38.7 (CH_2), 34.7 (CH_2), 27.0 (CH), 20.2 (CH_3), 19.1 (CH_3).

$[\alpha]_D = -63.9$ (c 1, CHCl_3).

ESI-HRMS calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 269.1468, found 269.1470.

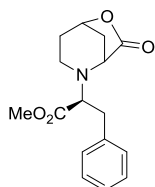
III-56a. Colorless oil.

General procedure for piperidine-lactones synthesis

To a solution of homoallylamine **I-145** (1 equiv, 5 mmol) in mixture of H_2O - CH_3CN (15 mL, 1-1) was added glyoxylic acid **I-6v** (690 mg, 1.5 equiv, 7.5 mmol). The mixture was stirred at 60 °C for 16 h, quenched with H_2O , and extracted with Et_2O . The combined organic layers were dried with MgSO_4 , solvent was removed, and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/ EtOAc 1:1) to give the pure piperidine-lactone product.

6.21. ¹H, ¹³C NMR data and ESI-HRMS data of piperidine-lactones products III-27, III-36, III-37, III-38, (S)-III-39 and (R)-III-39.

III-27



1.40 g

Yield: 97%

d.r. = 50:50

III-27a. White solid.

Mp = 80-82 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.30-7.16 (m, 5 H), 4.82 (t, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 3.64 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 3.58-3.53 (m, 4 H), 3.11-3.02 (m, 3 H), 2.90 (td, *J* = 11.7, 5.1 Hz, 1 H), 2.27 (quintd, *J* = 5.5, 2.3 Hz, 1 H), 2.05-2.00 (m, 1 H), 1.95 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H), 1.85-1.80 (m, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 174.2 (C), 171.8 (C), 137.2 (C), 129.2 (2 × CH), 128.6 (2 × CH), 126.8 (CH), 76.9 (CH), 68.9 (CH), 59.0 (CH), 51.6 (CH₃), 42.8 (CH₂), 38.3 (CH₂), 36.3 (CH₂), 29.4 (CH₂).

[α]_D = +64.5 (*c* 1, CHCl₃).

ESI-HRMS calculated for C₁₆H₁₉NO₄Na [M+Na]⁺ 312.1206, found 312.1205.

III-27b. Colorless oil.

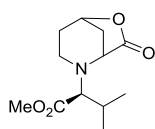
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.32-7.18 (m, 5 H), 4.83 (t, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 3.58-3.52 (m, 2 H), 3.13-2.94 (m, 4 H), 2.27 (quintd, *J* = 5.5, 2.2 Hz, 1 H), 2.06-1.99 (m, 1 H), 1.95 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H), 1.90-1.82 (m, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 174.2 (C), 171.9 (C), 137.6 (C), 129.3 (2 × CH), 128.5 (2 × CH), 126.7 (CH), 76.8 (CH), 68.2 (CH), 57.6 (CH), 51.7 (CH₃), 45.1 (CH₂), 38.2 (CH₂), 36.0 (CH₂), 29.6 (CH₂).

[α]_D = -59.3 (*c* 1, CHCl₃).

ESI-HRMS calculated for C₁₆H₁₉NO₄Na [M+Na]⁺ 312.1206, found 312.1204.

III-36



1.11 g

Yield: 92%

d.r. = 50:50

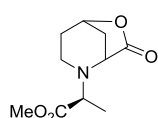
Unseparable mixture III-36a and III-36b. Colorless oil.

¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz): δ = 4.83-4.79 (m, 2 H), 3.73 (2 x s, 6 H), 3.48 (d, *J* = 4.7 Hz, 1 H), 3.41 (d, *J* = 4.7 Hz, 1 H), 3.00-2.78 (m, 6 H), 2.28-2.19 (m, 2 H), 2.18-2.05 (m, 2 H), 2.02-1.75 (m, 6 H), 0.98-0.87 (m, 12 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 174.1 (C), 174.0 (C), 171.6 (C), 171.4 (C), 77.0 (CH), 76.6 (CH), 73.4 (CH), 72.5 (CH), 60.8 (CH), 55.7 (CH), 51.3 (CH₃), 51.1 (CH₃), 46.2 (CH₂), 40.1 (CH₂), 38.6 (CH₂), 38.4 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.4 (CH₂), 27.2 (CH), 27.2 (CH), 19.7 (CH₃), 19.1 (CH₃), 19.0 (CH₃) 18.8 (CH₃).

ESI-HRMS calculated for C₁₂H₁₉NO₄Na [M+Na]⁺ 264.1206, found 264.1206.

III-37



1.12 g

Yield: 97%

d.r.= 50:50

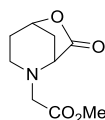
Unseparable mixture III-37a et III-37b, Colorless oil.

¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz): δ = 4.83 (t, *J* = 5.1 Hz, 2 H), 3.74 (2 x s, 6 H), 3.63 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 3.52 (q, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 3.39 (q, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 3.36 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 3.13 (dd, *J* = 11.8, 6.4 Hz, 1 H), 3.01 (dd, *J* = 11.8, 6.4 Hz, 1 H), 2.74-2.61 (m, 2 H), 2.33-2.22 (m, 2 H), 2.06-1.86 (m, 6 H), 1.40 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.34 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 174.3 (C), 174.2 (C), 173.8 (C), 173.7 (C), 76.9 (CH), 76.8 (CH), 62.0 (CH), 61.3 (CH), 59.0 (CH), 56.8 (CH), 52.1 (CH₃), 52.1 (CH₃), 44.6 (CH₂), 43.4 (CH₂), 37.9 (CH₂), 37.8 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.2 (CH₂), 15.8 (CH₃), 15.7 (CH₃).

ESI-HRMS calculated for C₁₀H₁₅NO₄Na [M+Na]⁺ 236.0893, found 236.0893.

III-38



856 mg

Yield: 86%

d.r.= 50:50

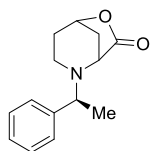
Colorless oil

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 4.86 (t, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.44 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 3.39 (ABq, *J* = 17.1 Hz, 2 H), 3.14 (dd, *J* = 11.9, 5.9 Hz, 1 H), 2.49 (td, *J* = 11.4, 5.9 Hz, 1 H), 2.54-2.45 (m, 1 H), 2.10 (d, *J* = 11.9 Hz, 1 H), 2.05-1.97 (m, 2 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 173.4 (C), 170.3 (C), 76.6 (CH), 59.9 (CH), 56.5 (CH₂), 51.9 (CH₃), 47.3 (CH₂), 37.1 (CH₂), 28.9 (CH₂).

ESI-HRMS calculated for C₉H₁₃NO₄Na [M+Na]⁺ 222.0742, found 222.0741.

(S)-III-39



359 mg

Yield: 32%

d.r.= 66:33

(*S*)-III-39a. White solid.

Mp = 82-84 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.41-7.23 (m, 5 H), 4.78 (t, *J* = 5.1 Hz, 1 H), , 3.70 (q, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 3.35 (dd, *J* = 12.1, 6.6 Hz, 1 H), 3.18 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 2.47 (td, *J* = 11.8, 5.0 Hz, 1 H), 2.13-2.02 (m, 2 H), 1.96-1.88 (m, 1 H), 1.82 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H), 1.33 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 174.3 (C), 144.8 (C), 128.7 (2 × CH), 127.7 (2 × CH), 127.4 (CH), 76.7 (CH), 62.6 (CH), 57.4 (CH), 44.3 (CH₂), 37.5 (CH₂), 29.5 (CH₂) 21.6 (CH₃).

ESI-HRMS calculated for C₁₄H₁₇NO₂Na [M+Na]⁺ 254.1151, found 254.1150.

[α]_D = -90.6 (c 1, CHCl₃).

(*S*)-III-39b. Colorless oil.

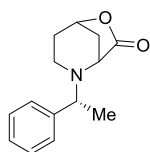
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.35-7.23 (m, 5 H), 4.80 (t, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 3.81 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 3.56 (q, *J* = 6.5 Hz, 1 H), 2.73 (dd, *J* = 12.3, 6.5 Hz, 1 H), 2.36-2.24 (m, 2 H), 1.96 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H), 1.91-1.86 (m, 1 H), 1.79-1.68 (m, 1 H), 1.44 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 174.3 (C), 144.8 (C), 128.6 (2 × CH), 127.3 (3 × CH), 77.0 (CH), 63.1 (CH), 55.6 (CH), 46.3 (CH₂), 37.8 (CH₂), 29.4 (CH₂) 21.3 (CH₃).

ESI-HRMS calculated for C₁₄H₁₇NO₂Na [M+Na]⁺ 254.1151, found 254.1152.

[α]_D = -14.7 (c 1, CHCl₃).

(*R*)-III-39



347mg

Yield: 30%

d.r.= 33:66

(*R*)-III-39a. Yellow solid.

Mp = 82-84 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.35-7.23 (m, 5 H), 4.80 (t, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 3.81 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 3.56 (q, *J* = 6.5 Hz, 1 H), 2.73 (dd, *J* = 12.3, 6.5 Hz, 1 H), 2.36-2.24 (m, 2 H), 1.96 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H), 1.91-1.86 (m, 1 H), 1.79-1.68 (m, 1 H), 1.44 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 174.3 (C), 144.8 (C), 128.6 (2 × CH), 127.3 (3 × CH), 77.0 (CH), 63.1 (CH), 55.6 (CH), 46.3 (CH₂), 37.8 (CH₂), 29.4 (CH₂) 21.3 (CH₃).

ESI-HRMS calculated for C₁₄H₁₇NO₂Na [M+Na]⁺ 254.1151, found 254.1150.

$[\alpha]_D = +17.0$ (c 1, CHCl₃).

(*R*)-III-39b. Colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.41-7.23 (m, 5 H), 4.78 (t, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 3.70 (q, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 3.35 (dd, *J* = 12.1, 6.6 Hz, 1 H), 3.18 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 2.47 (td, *J* = 11.8, 5.0 Hz, 1 H), 2.13-2.02 (m, 2 H), 1.96-1.88 (m, 1 H), 1.82 (d, *J* = 11.7 Hz, 1 H), 1.33 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 174.3 (C), 144.8 (C), 128.7 (2 × CH), 127.7 (2 × CH), 127.4 (CH), 76.7 (CH), 62.6 (CH), 57.4 (CH), 44.3 (CH₂), 37.5 (CH₂), 29.5 (CH₂), 21.6 (CH₃).

ESI-HRMS calculated for C₁₄H₁₇NO₂Na [M+Na]⁺ 254.1151, found 254.1150.

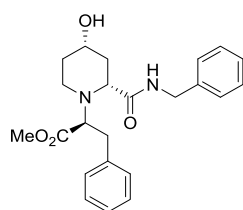
$[\alpha]_D = +97.3$ (c 1, CHCl₃).

6.22. General procedure for piperidine-lactones aminolysis

To a solution of piperidine-lactone (1 equiv, 0.20 mmol) and amino acid II-2 (1.5 equiv, 0.30 mmol) in dry toluene (2 mL) was added LiNTf₂ (14.3 mg, 0.5 equiv, 0.10 mmol). The mixture was stirred to reflux for 16 h, quenched with H₂O, and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried with MgSO₄, solvent was removed, and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 9:1) to give the pure piperidine products.

6.23. ¹H, ¹³C NMR data and ESI-HRMS data of products III-50b, III-52, III-55, III-54a, III-60a, III-61a, III-62a, III-58a, III-59a, III-58b, III-59b, III-54b, III-60b, III-63, III-57b, III-55, III-52, III-67, III-68, III-69, III-70, III-71 and III-72.

III-50b



54 mg

Yield: 68%

Colorless oil

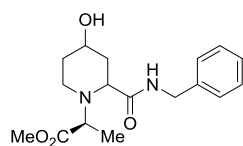
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.26-7.00 (m, 10 H), 5.86 (t, *J* = 5.9 Hz, 1 H), 4.39 (dd, *J* = 15.0, 7.9 Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.71-3.63 (m, 1 H), 3.58-3.42 (m, 3 H), 3.19 (dt, *J* = 12.2, 4.1 Hz, 1 H), 2.96 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 2.62 (bs, 1 H), 2.37 (t, *J* = 11.4 Hz, 1 H), 2.11 (d, *J* = 12.7 Hz, 1 H), 1.92 (d, *J* = 12.7 Hz, 1 H), 1.54-1.41 (m, 2 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 173.2 (C), 171.9 (C), 138.4 (C), 138.2 (C), 129.5 (2 × CH), 128.6 (2 × CH), 128.6 (2 × CH), 127.4 (2 × CH), 127.3 (CH), 126.9 (CH), 67.1 (CH), 65.2 (CH), 64.1 (CH), 51.7 (CH₃), 42.7 (CH₂), 42.2 (CH₂), 38.5 (CH₂), 35.2 (CH₂), 33.3 (CH₂).

$[\alpha]_D = -34.3$ (c 1, CHCl₃).

ESI-HRMS calculated for C₂₃H₂₈N₂O₄Na [M+Na]⁺ 419.1941, found 419.1947.

III-52



43 mg

Yield: 67%

d.r.= 50:50

III-52a. Colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.59 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.35-7.24 (m, 5 H), 4.44 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.77-3.71 (m, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 3.54 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 3.24 (dd, J = 8.6, 4.3 Hz, 1 H), 2.80-2.76 (m, 1 H), 2.49 (m, 1 H), 2.17 (m, 1 H), 1.83-1.73 (m, 2 H), 1.54-1.23 (m, 1 H), 1.26 (bs, 1 H), 1.22 (d, J = 7.0 Hz, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 174.3 (C), 174.0 (C), 138.1 (C), 128.8 (2 $\times$ CH), 127.8 (2 $\times$ CH), 127.6 (CH), 66.5 (CH), 61.7 (CH), 58.9 (CH), 52.5 (CH₃), 43.5 (CH₂), 42.1 (CH₂), 36.1 (CH₂), 32.4 (CH₂), 10.7 (CH₃).

$[\alpha]_D$ = +15.0 (c 1, CHCl₃).

ESI-HRMS calculated for C₁₇H₂₄N₂O₄Na [M+Na]⁺ 343.1628, found 343.1629.

III-52b, Colorless oil.

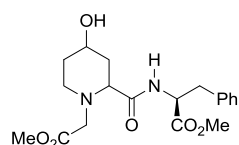
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.37-7.27 (m, 5 H), 6.99 (bs, 1 H), 4.47 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.78-3.72 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.50 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.07 (dt, J = 12.3, 4.5 Hz, 1 H), 2.34 (td, J = 11.2, 2.8 Hz, 1 H), 2.16 (m, 1 H), 1.92-1.88 (m, 1 H), 1.72 (q, J = 10.4 Hz, 1 H), 1.52-1.40 (m, 1 H), 1.26 (bs, 1 H), 1.25 (d, J = 7.1 Hz, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 173.6 (C), 173.1 (C), 138.2 (C), 128.9 (2 $\times$ CH), 127.8 (2 $\times$ CH), 127.7 (CH), 67.0 (CH), 62.6 (CH), 58.8 (CH), 51.7 (CH₃), 43.4 (CH₂), 42.8 (CH₂), 37.7 (CH₂), 33.4 (CH₂), 16.4 (CH₃).

$[\alpha]_D$ = -54.0 (c 1, CHCl₃).

ESI-HRMS calculated for C₁₇H₂₄N₂O₄Na [M+Na]⁺ 343.1628, found 343.1631.

III-55



59 mg

Yield: 78%

d.r.= 50:50

White solid

Unseparable mixture III-55a and III-55b, colorless oil.

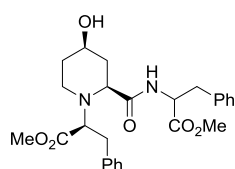
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.30-7.12 (m, 12 H), 4.90-4.77 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 3.37-3.19 (m, 4 H), 3.13-2.95 (m, 8 H), 2.36-2.26 (m, 2 H), 2.11-2.02 (m, 4 H), 1.87-1.83 (m, 2 H), 1.70-1.50 (m, 2 H), 1.41-1.23 (m, 4 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 173.4 (C), 173.3 (C), 172.0 (C), 172.0 (C), 171.9 (C), 171.6 (C), 136.2 (2 $\times$ C), 129.3 (2 $\times$ CH), 129.1 (2 $\times$ CH), 128.7 (2 $\times$ CH), 128.7 (2 $\times$ CH), 127.2 (CH), 127.2 (CH), 67.0 (CH),

66.9 (CH), 64.3 (CH), 63.9 (CH), 56.5 (CH₂), 56.3 (CH₂), 53.0 (CH₃), 53.0 (CH₃), 52.6 (CH₃), 52.5 (CH₃), 52.1 (CH₃), 52.0 (CH₃), 50.2 (CH₂), 49.8 (CH₂), 37.7(CH₂), 37.7(CH₂), 37.5 (CH₂), 36.9 (CH₂), 33.3 (CH₂), 32.9 (CH₂).

ESI-HRMS calculated for C₁₉H₂₆N₂O₆Na [M+Na]⁺ 401.1683, found 401.1683.

III-54a and III-60a



59 mg

Yield: 63%

d.r.= 50:50

III-54a. Colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.59 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.27-7.03 (m, 10 H), 4.83 (q, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 3.78-3.75 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.57 (dd, *J* = 9.3, 4.9 Hz, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 3.31 (dd, *J* = 6.8, 5.0 Hz, 1 H), 3.21-3.15 (m, 1 H), 3.08-2.99 (m, 3 H), 2.81-2.75 (m, 1 H), 2.64-2.58 (m, 1 H), 2.43 (bs, 1 H), 1.98-1.92 (m, 1 H), 1.87-1.78 (m, 2 H), 1.49-1.43 (m, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 173.5 (C), 172.5 (C), 172.0 (C), 138.1 (C), 136.1 (C), 129.4 (2 × CH), 129.1 (2 × CH), 128.7 (2 × CH), 128.5 (2 × CH), 127.0 (CH), 126.6 (CH), 66.8 (CH), 66.2 (CH), 61.2 (CH), 53.3 (CH), 52.4 (CH₃), 52.0 (CH₃), 42.7 (CH₂), 37.7 (CH₂), 36.0 (CH₂), 32.7 (CH₂), 32.4 (CH₂).

[α]_D = +33.0 (c 1, CHCl₃).

ESI-HRMS calculated for C₂₆H₃₂N₂O₆Na [M+Na]⁺ 491.2152, found 491.2156.

III-60a. Colorless oil.

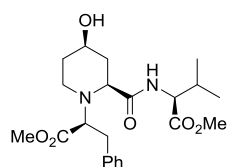
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.28-7.15 (m, 10 H), 4.83-4.76 (m, 1 H), 3.80 (dd, *J* = 9.5, 4.6 Hz, 1 H), 3.70-3.65 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 3.52 (s, 3 H), 3.31 (dd, *J* = 8.6, 4.4 Hz, 1 H), 3.21-3.15 (m, 1 H), 3.08-3.01 (m, 2 H), 2.97-2.92 (m, 1 H), 2.87-2.81 (m, 1 H), 2.59-2.51 (m, 1 H), 2.04-1.98 (m, 2 H), 1.87-1.79 (m, 1 H), 1.59-1.49 (m, 1 H), 1.46-1.33 (m, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 173.5 (C), 172.6 (C), 171.8 (C), 138.2 (C), 136.3 (C), 129.4 (2 × CH), 129.4 (2 × CH), 128.7 (2 × CH), 128.6 (2 × CH), 127.2 (CH), 126.6 (CH), 66.6 (CH), 66.3 (CH), 61.6 (CH), 53.0 (CH), 52.2 (CH₃), 52.1 (CH₃), 43.0 (CH₂), 37.6 (CH₂), 36.7 (CH₂), 32.8 (CH₂), 32.1 (CH₂).

[α]_D = +22.5 (c 1, CHCl₃).

ESI-HRMS calculated for C₂₆H₃₂N₂O₆Na [M+Na]⁺ 491.2152, found 491.2151.

III-61a



65 mg

Yield: 77%

d.r.= 100:0

Colorless oil

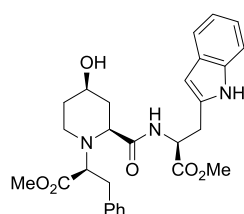
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.27-7.16 (m, 5 H), 4.49 (dd, *J* = 8.8, 4.9 Hz, 1 H), 3.84-3.71 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.63 (s, 3 H), 3.31 (dd, *J* = 7.5, 4.8 Hz, 1 H), 3.14-3.06 (m, 2 H), 2.92 (dd, *J* = 13.5, 4.7 Hz, 1 H), 2.72-2.64 (m, 1 H), 2.54 (bs, 1 H), 2.24-2.13 (m, 1 H), 2.03-1.98 (m, 1 H), 1.92-1.83 (m, 2 H), 1.59-1.48 (m, 1 H), 0.90 (2 × d, *J* = 6.8 Hz, 6 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 174.2 (C), 172.8 (C), 172.4 (C), 137.9 (C), 129.3 (2 × CH), 128.6 (2 × CH), 126.7 (CH), 67.0 (CH), 66.0 (CH), 61.3 (CH), 57.5 (CH), 52.3 (CH₃), 52.2 (CH₃), 42.4 (CH₂), 35.2 (CH₂), 32.7 (CH₂), 32.2 (CH₂), 30.8 (CH), 19.0 (CH₃), 17.7 (CH₃).

[α]_D = +9.5 (c 1, CHCl₃).

ESI-HRMS calculated for C₂₂H₃₂N₂O₆Na [M+Na]⁺ 443.2152, found 443.2156.

III-62a



80 mg

Yield: 79%

d.r. = 95:5

Colorless oil

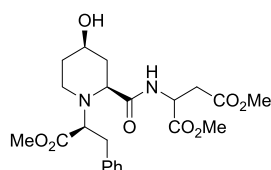
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.55 (bs, 1 H), 7.45 (t, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.31-7.26 (m, 3 H), 7.20-7.04 (m, 5 H), 6.76 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 4.91 (q, *J* = 6.7 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.70-3.65 (m, 1 H), 3.45-3.26 (m, 4 H), 3.20 (s, 3 H), 3.01-2.86 (m, 2 H), 2.69 (dd, *J* = 13.3, 4.1 Hz, 1 H), 2.53-2.45 (m, 2 H), 2.01-1.96 (m, 1 H), 1.82-1.68 (m, 2 H), 1.48-1.38 (m, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 173.7 (C), 172.6 (C), 172.6 (C), 138.7 (C), 136.2 (C), 129.7 (2 × CH), 128.7 (2 × CH), 127.4 (C), 126.6 (CH), 122.8 (CH), 122.2 (CH), 119.4 (CH), 118.4 (CH), 111.4 (CH), 110.1 (C), 66.4 (CH), 66.4 (CH), 61.5 (CH), 52.6 (CH₃), 52.4 (CH), 51.9 (CH₃), 42.8 (CH₂), 36.3 (CH₂), 32.6 (CH₂), 32.1 (CH₂), 27.4 (CH₂).

[α]_D = +40.4 (c 1, CHCl₃).

ESI-HRMS calculated for C₂₈H₃₃N₃O₆Na [M+Na]⁺ 530.2261, found 530.2263.

III-58a and III-59a



45 mg

Yield: 50%

d.r. = 75:25

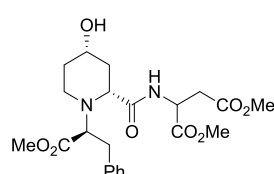
Unseparable mixture III-58a and III-59a, colorless oil

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 0.25 H), 7.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.75 H), 7.30-7.15 (m, 5 H), 4.97-4.93 (m, 0.25 H), 4.91-4.83 (m, 0.75 H), 3.85-3.76 (m, 1 H), 3.74 (s, 2.25 H), 3.70-3.65 (m, 1 H), 3.69 (s, 0.75 H), 3.66 (s, 0.75 H), 3.63 (s, 2.25 H), 3.52 (s, 2.25 H), 3.51 (s, 0.75 H), 3.38 (dd, *J* = 7.4, 3.8 Hz, 1 H), 3.19-3.03 (m, 2 H), 2.95-2.80 (m, 3 H), 2.70-2.59 (m, 1 H), 2.04-1.96 (m, 2 H), 1.91-1.80 (m, 2 H), 1.59-1.48 (m, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 174.0 (C), 174.0 (C), 172.9 (C), 172.8 (C), 171.6 (C), 171.3 (C), 171.3 (C), 171.0 (C), 138.2 (C), 137.9 (C), 129.3 (2 × CH), 129.3 (2 × CH), 128.7 (2 × CH), 128.7 (2 × CH), 126.7 (CH), 126.7 (CH), 66.8 (CH), 66.9 (CH), 66.3 (CH), 66.2 (CH), 61.3 (CH), 61.0 (CH), 53.0 (CH₃), 52.6 (CH₃), 52.3 (CH₃), 52.3 (CH₃), 52.2 (CH₃), 52.0 (CH₃), 48.6 (CH), 48.3 (CH), 42.6 (CH₂), 42.6 (CH₂), 35.9 (CH₂), 35.9 (CH₂), 35.5 (CH₂), 35.5 (CH₂), 32.8 (CH₂), 32.8 (CH₂), 32.6 (CH₂), 32.5 (CH₂).

ESI-HRMS calculated for C₂₂H₃₀N₂O₈Na [M+Na]⁺ 473.1894, found 473.1893.

II-58b and II-59b



45 mg

Yield: 50%

d.r. = 75:25

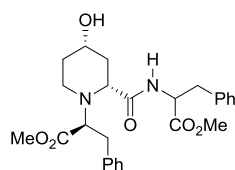
Unseparable mixture III-58b and III-59b, colorless oil

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.32-7.17 (m, 5 H), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 4.78 (ddd, *J* = 8.5, 6.5, 4.8 Hz, 0.75 H), 4.52 (dt, *J* = 8.5, 5.7 Hz, 0.25 H), 3.76-3.63 (m, 11 H), 3.40-3.35 (m, 1 H), 3.10-3.21 (m, 2 H), 3.07-2.95 (m, 1 H), 2.85-2.72 (m, 2 H), 2.54-2.52 (m, 1 H), 2.48-2.42 (m, 1 H), 2.11-2.07 (m, 1 H), 1.96-1.92 (m, 1 H), 1.71-1.47 (m, 2 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 174.5 (C), 173.6 (C), 171.9 (C), 171.7 (C), 171.6 (C), 171.6 (C), 171.3 (C), 170.8 (C), 138.0 (C), 137.8 (C), 129.6 (2 × CH), 128.4 (2 × CH), 128.6 (2 × CH), 128.5 (2 × CH), 126.8 (CH), 126.8 (CH), 67.0 (CH), 66.9 (CH), 65.3 (CH), 65.3 (CH), 63.5 (CH), 63.4 (CH), 52.9 (CH₃), 52.6 (CH₃), 52.3 (CH₃), 52.2 (CH₃), 51.7 (CH₃), 51.6 (CH₃), 48.7 (CH), 48.3 (CH), 42.4 (CH₂), 42.4 (CH₂), 37.8 (CH₂), 37.6 (CH₂), 36.2 (CH₂), 36.0 (CH₂), 35.7 (CH₂), 35.6 (CH₂), 33.3 (CH₂), 33.3 (CH₂).

ESI-HRMS calculated for C₂₂H₃₀N₂O₈Na [M+Na]⁺ 473.1894, found 473.1892.

III-54b and III-60b



74 mg

Yield: 79%

d.r. = 85:15

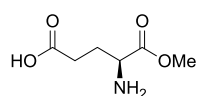
Unseparable mixture III-54b and III-60b, Yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.20-7.00 (m, 10 H), 6.50 (d, J = 7.7 Hz, 0.2 H), 6.10 (d, J = 8.2 Hz, 0.8 H), 4.60-4.53 (m, 0.8 H), 4.38-4.31 (m, 0.2 H), 3.83-3.73 (m, 1 H), 3.71 (s, 0.6 H), 3.70 (s, 2.4 H), 3.64 (s, 3 H), 3.60-3.48 (m, 1 H), 3.30 (dd, J = 10.5, 3.4 Hz, 1 H), 3.17 (dt, J = 12.2, 3.7 Hz, 1 H), 3.13-2.81 (m, 3.2 H), 2.87-2.81 (m, 0.8 H), 2.33 (td, J = 11.9, 2.2 Hz, 1 H), 2.18 (s, 1 H), 1.98-1.87 (m, 2 H), 1.44-1.23 (m, 1.2 H), 1.08-0.97 (m, 0.8 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 173.4 (C), 173.4 (C), 171.9 (C), 171.8 (C), 171.8 (C), 171.5 (C), 137.8 (C), 137.8 (C), 136.4 (C), 136.3 (C), 129.9 (2 $\times$ CH), 129.5 (2 $\times$ CH), 129.1 (2 $\times$ CH), 129.0 (2 $\times$ CH), 128.7 (2 $\times$ CH), 128.7 (2 $\times$ CH), 128.6 (2 $\times$ CH), 128.4 (2 $\times$ CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 126.8 (CH), 67.2 (CH), 66.7 (CH), 64.5 (CH), 64.2 (CH), 63.8 (CH), 63.1 (CH), 53.8 (CH), 52.9 (CH), 52.5 (CH₃), 52.4 (CH₃), 51.6 (CH₃), 51.6 (CH₃), 42.9 (CH₂), 42.0 (CH₂), 39.1 (CH₂), 38.9 (CH₂), 37.0 (CH₂), 36.7 (CH₂), 35.8 (CH₂), 35.5 (CH₂), 33.7 (CH₂), 32.8 (CH₂).

ESI-HRMS calculated for C₂₆H₃₂N₂O₆Na [M+Na]⁺ 491.2153, found 491.2152.

III-63 (Demethylation of II-2i)



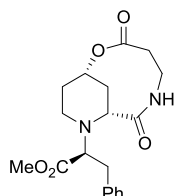
48 mg

Yield: 99%

Colorless oil

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.02 (s, 1 H), 4.31 (dd, J = 8.6, 5.2 Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 2.92 (bs, 1 H), 2.53-2.44 (m, 1 H), 2.41-2.36 (m, 2 H), 2.23-2.17 (m, 1 H).

III-57b (aminolysis + transesterification)



40 mg

Yield: 53%

Colorless oil

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.30-7.18 (m, 6 H), 4.21-4.11 (m, 1 H), 4.07-4.00 (m, 1 H), 3.94-3.91 (m, 1 H), 3.79-3.63 (m, 5 H), 3.16-3.09 (m, 1 H), 3.00-2.86 (m, 2 H), 2.61-2.44 (m, 3 H), 2.16 (t, J = 4.9 Hz, 2 H), 1.84-1.74 (m, 1 H), 1.66-1.56 (m, 1 H).

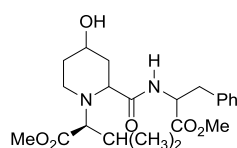
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 172.7 (C), 171.9 (C), 171.8 (C), 137.3 (C), 129.0 (2 × CH), 128.6 (2 × CH), 126.9 (CH), 67.2 (CH), 65.3 (CH), 53.3 (CH), 52.0 (CH₃), 46.4 (CH₂), 35.1 (CH₂), 34.0 (CH₂), 33.8 (CH₂), 32.5 (CH₂), 32.4 (CH₂).

[α]_D = -4.0 (c 1, CHCl₃).

ESI-HRMS calculated for C₁₉H₂₄N₂O₅Na [M+Na]⁺ 383.1577, found 383.1578.

IR (neat) : 3401, 2951, 1731, 1675, 1438, 1349, 1183, 1060 cm⁻¹

III-67



55 mg

Yield: 65%

d.r.= 33:16:50

Unseparable mixture III-67a and III-67b. Colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.74 (d, *J* = 7.7 Hz, 0.7 H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.3 H), 7.32-7.12 (m, 5 H), 4.84-4.80 (m, 1 H), 4.03-3.97 (m, 1 H), 3.75 (s, 2.1 H), 3.71 (s, 0.9 H), 3.64 (s, 3 H), 3.39-3.07 (m, 5 H), 2.66-2.52 (m, 1 H), 2.19-2.12 (m, 1 H), 2.02-1.87 (m, 3 H), 1.69-1.54 (m, 1 H), 1.48-1.40 (m, 1 H), 0.92-0.82 (m, 6 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 174.9 (C), 174.8 (C), 173.7 (C), 173.5 (C), 172.2 (C), 171.2 (C), 136.1 (C), 136.0 (C), 129.4 (2 × CH), 129.3 (2 × CH), 128.8 (2 × CH), 128.7 (2 × CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 71.4 (CH), 71.3 (CH), 64.5 (CH), 64.3 (CH), 58.3 (CH), 58.0 (CH), 53.4 (CH), 53.4 (CH), 52.6 (CH₃), 52.4 (CH₃), 51.6 (CH₃), 51.6 (CH₃), 40.5 (CH₂), 40.3 (CH₂), 37.8 (CH₂), 37.7 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.5 (CH₂), 28.2 (CH), 28.1 (CH), 20.2 (CH₃), 20.1 (CH₃), 18.7 (CH₃), 18.5 (CH₃).

ESI-HRMS calculated for C₂₂H₃₂N₂O₆Na [M+Na]⁺ 443.2153, found 443.2156.

III-67c. Colorless oil.

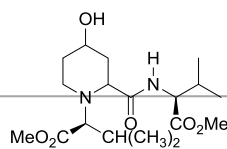
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.33-7.24 (m, 3 H), 7.15-7.12 (m, 2 H), 6.69 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 4.97-4.89 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 3.61-3.45 (m, 1 H), 3.15-3.03 (m, 4 H), 2.91 (dt, *J* = 12.4, 3.9 Hz, 1 H), 2.30 (dt, *J* = 12.2, 2.5 Hz, 1 H), 2.10-2.02 (m, 2 H), 1.95-1.85 (m, 2 H), 1.38-1.29 (m, 2 H), 0.81 (s, 3 H), 0.75 (s, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 172.8 (C), 172.0 (C), 171.7 (C), 135.7 (C), 129.4 (2 × CH), 128.9 (2 × CH), 127.5 (CH), 69.2 (CH), 67.5 (CH), 64.3 (CH), 52.4 (CH₃), 52.1 (CH), 51.2 (CH₃), 42.6 (CH₂), 39.8 (CH₂), 38.0 (CH₂), 34.2 (CH₂), 26.9 (CH), 19.9 (CH₃), 18.0 (CH₃).

[α]_D = -53.0 (c 1, CHCl₃).

ESI-HRMS calculated for C₂₂H₃₂N₂O₆Na [M+Na]⁺ 443.2153, found 443.2155.

III-68



59 mg

Yield: 79%

d.r.=45:55

III-68a. Colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.46 (dd, J = 8.7, 4.8 Hz, 1 H), 4.05 (t, J = 3.8 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.44-3.35 (m, 2 H), 3.27 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 2.71 (dt, J = 14.4, 3.5 Hz, 1 H), 2.27-2.08 (m, 4 H), 1.94 (ddd, J = 14.7, 6.3, 3.5 Hz, 1 H), 1.71-1.62 (m, 1 H), 1.49-1.45 (m, 1 H), 1.03-0.91 (m, 12 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 175.3 (C), 173.6 (C), 172.6 (C), 70.9 (CH), 64.3 (CH), 58.1 (CH), 57.4 (CH), 52.4 (CH₃), 51.6 (CH₃), 39.8 (CH₂), 30.9 (CH), 29.1 (CH₂), 28.9 (CH₂), 28.2 (CH), 20.3 (CH₃), 19.2 (CH₃), 18.1 (CH₃), 17.7 (CH₃).

$[\alpha]_D$ = +3.0 (c 1, CHCl₃).

ESI-HRMS calculated for C₁₈H₃₂N₂O₆Na [M+Na]⁺ 395.2152, found 395.2153.

III-68b, Colorless oil.

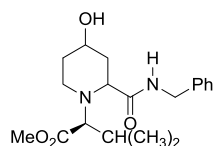
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 6.83 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 4.58 (dd, J = 9.3, 4.7 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.68-3.61 (m, 1 H), 3.17-3.10 (m, 2 H), 3.03 (dt, J = 12.4, 4.0 Hz, 1 H), 2.43-2.34 (m, 2 H), 2.27-2.13 (m, 3 H), 1.96-1.92 (m, 1 H), 1.60 (q, J = 11.1 Hz, 1 H), 1.53-1.41 (m, 1 H), 1.09 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 0.90 (2 × d, J = 6.7 Hz, 6 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 173.2 (C), 172.3 (C), 171.8 (C), 69.5 (CH), 67.4 (CH), 64.5 (CH), 56.5 (CH), 52.2 (CH₃), 51.2 (CH₃), 42.5 (CH₂), 39.6 (CH₂), 33.9 (CH₂), 31.1 (CH), 27.0 (CH), 20.0 (CH₃), 19.3 (CH₃), 18.3 (CH₃), 17.1 (CH₃).

$[\alpha]_D$ = -78.0 (c 1, CHCl₃).

ESI-HRMS calculated for C₁₈H₃₂N₂O₆Na [M+Na]⁺ 395.2152, found 395.2154.

III-69



49 mg

Yield: 70%

d.r. = 40:60

III-69a. Colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.61 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.35-7.26 (m, 5 H), 4.46 (bs, 1 H), 4.42 (dd, J = 5.7, 3.6 Hz, 2 H), 3.97 (t, J = 3.6 Hz, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.39 (t, J = 4.5 Hz, 1 H), 3.35-3.26 (m, 1 H), 3.10 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 2.65 (dt, J = 13.8, 4.0 Hz, 1 H), 2.11-2.04 (m, 2 H), 2.99-1.89 (m, 1 H), 1.71-1.60 (m, 1 H), 1.48-1.41 (m, 1 H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.84 (d, J = 6.6 Hz, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 174.9 (C), 173.7 (C), 138.0 (C), 129.3 (C), 128.9 (2 × CH), 127.6 (2 × CH), 71.6 (CH), 64.6 (CH), 59.3 (CH), 51.6 (CH₃), 43.6 (CH₂), 40.4 (CH₂), 31.0 (CH₂), 30.4 (CH₂), 28.1 (CH), 20.3 (CH₃), 18.9 (CH₃).

[α]_D = +1.5 (c 1, CHCl₃).

ESI-HRMS calculated for C₁₉H₂₈N₂O₄Na [M+Na]⁺ 371.1941, found 371.1935.

III-69b. Colorless oil.

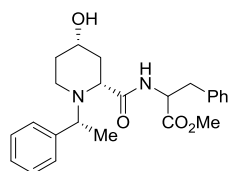
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.36-7.25 (m, 5 H), 6.74 (t, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 4.40 (ABX, *J* = 14.5, 6.8, 5.1 Hz, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.62-3.57 (m, 1 H), 3.44 (bs, 1 H), 3.11 (dd, *J* = 10.5, 3.5 Hz, 1 H), 2.90 (dt, *J* = 12.4, 3.8 Hz, 1 H), 2.80 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 2.26 (td, *J* = 11.9, 2.0 Hz, 1 H), 2.16 (dd, *J* = 12.4, 2.1 Hz, 1 H), 2.06-2.03 (m, 1 H), 1.88 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H), 1.59 (q, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 1.43-1.38 (m, 1 H), 0.70 (t, *J* = 6.3 Hz, 6 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 173.2 (C), 171.5 (C), 138.0 (C), 128.9 (2 × CH), 128.2 (2 × CH), 127.8 (CH), 69.9 (CH), 67.4 (CH), 64.2 (CH), 51.3 (CH₃), 43.3 (CH₂), 42.7 (CH₂), 39.0 (CH₂), 33.8 (CH₂), 26.6 (CH), 19.9 (CH₃), 18.6 (CH₃).

[α]_D = -81.2 (c 1, CHCl₃).

ESI-HRMS calculated for C₁₉H₂₈N₂O₄Na [M+Na]⁺ 371.1941, found 371.1945.

III-70 and III-71



48 mg

Yield: 58%

d.r. = 50:50

III-71. Colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.35-7.28 (m, 7 H), 7.21-7.13 (m, 4 H), 5.01-4.94 (m, 1 H), 3.96 (q, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.54-3.47 (m, 1 H), 3.22-3.19 (m, 2 H), 3.11 (dd, *J* = 8.6, 4.1 Hz, 1 H), 2.98-2.90 (m, 1 H), 2.04-1.82 (m, 4 H), 1.64 (bs, 1 H), 1.60-1.50 (m, 1 H), 1.36 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 174.4 (C), 172.1 (C), 139.1 (C), 136.0 (C), 129.4 (2 × CH), 128.8 (2 × CH), 128.7 (2 × CH), 128.2 (2 × CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 66.8 (CH), 61.6 (CH), 59.0 (CH), 52.6 (CH), 52.5 (CH₃), 41.1 (CH₂), 38.2 (CH₂), 36.6 (CH₂), 32.4 (CH₂), 19.6 (CH₃).

[α]_D = +20.9 (c 1, CHCl₃).

ESI-HRMS calculated for C₂₄H₃₀N₂O₄Na [M+Na]⁺ 433.2097, found 433.2097.

III-70. White solid.

Mp = 124-126 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.31-7.16 (m, 9 H), 7.07-7.04 (m, 2 H), 5.03-4.96 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.68 (q, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 3.61-3.54 (m, 1 H), 3.29 (dd, *J* = 14.1, 5.5 Hz, 1 H), 3.14-3.07 (m, 2 H), 3.01-

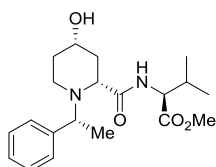
2.95 (m, 1 H), 2.32 (d, $J = 3.7$ Hz, 1 H), 2.02-1.95 (m, 2 H), 1.82-1.73 (m, 2 H), 1.40-1.34 (m, 1 H), 1.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 174.5$ (C), 172.2 (C), 139.9 (C), 136.1 (C), 129.2 (2 $\times$ CH), 128.8 (2 $\times$ CH), 128.4 (2 $\times$ CH), 128.3 (2 $\times$ CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 66.3 (CH), 60.7 (CH), 59.0 (CH), 52.7 (CH), 52.6 (CH₃), 40.6 (CH₂), 38.0 (CH₂), 35.0 (CH₂), 31.6 (CH₂), 20.2 (CH₃).

$[\alpha]_{\text{D}} = +59.1$ (c 1, CHCl_3).

ESI-HRMS calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 433.2097, found 433.2094.

(*R*)-III-72b



36 mg

Yield: 50%

Colorless oil

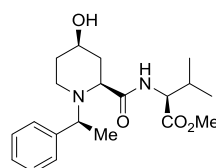
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7.41$ -7.24 (m, 6 H), 4.59 (dd, $J = 9.0$, 4.6 Hz, 1 H), 4.03 (q, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.68-3.60 (m, 1 H), 3.25 (dd, $J = 7.4$, 4.6 Hz, 1 H), 3.12-3.05 (m, 1 H), 3.33-3.25 (m, 1 H), 2.17 (bs, 1 H), 2.12-2.01 (m, 2 H), 1.89-1.82 (m, 2 H), 1.51-1.42 (m, 4 H) 0.97 (2 $\times$ d, $J = 6.9$ Hz, 6 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 174.8$ (C), 172.4 (C), 139.9 (C), 128.5 (2 $\times$ CH), 128.4 (2 $\times$ CH), 127.7 (CH), 66.3 (CH), 60.7 (CH), 59.4 (CH), 57.0 (CH), 52.4 (CH₃), 40.8 (CH₂), 35.0 (CH₂), 31.8 (CH₂), 31.1 (CH), 20.2 (CH₃), 19.4 (CH₃), 17.8 (CH₃).

$[\alpha]_{\text{D}} = +31.0$ (c 1, CHCl_3).

ESI-HRMS calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363.2278, found 363.2278.

(*S*)-III-72a



48 mg

Yield: 66%

Colorless oil

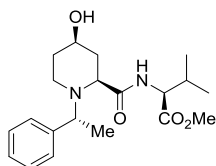
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7.41$ -7.20 (m, 6 H), 4.62 (dd, $J = 9.2$, 4.6 Hz, 1 H), 4.01 (q, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.59-3.51 (m, 1 H), 3.16 (dd, $J = 8.9$, 4.1 Hz, 1 H), 3.11-3.04 (m, 1 H), 2.32-2.24 (m, 1 H), 2.15-2.04 (m, 2 H), 1.99-1.83 (m, 2 H) 1.73-1.69 (m, 2 H) 1.50-1.40 (m, 3 H), 0.97 (2 $\times$ d, $J = 12.3$, 6.9 Hz, 6 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 174.7$ (C), 172.5 (C), 139.1 (C), 128.8 (2 $\times$ CH), 128.2 (2 $\times$ CH), 127.5 (CH), 66.9 (CH), 61.9 (CH), 59.2 (CH), 56.6 (CH), 52.3 (CH₃), 41.3 (CH₂), 37.1 (CH₂), 32.5 (CH₂), 31.5 (CH), 19.7 (CH₃), 19.4 (CH₃), 17.8 (CH₃).

$[\alpha]_D = -32.5$ (c 1, CHCl₃).

ESI-HRMS calculated for C₂₀H₃₁N₂O₄ [M+H]⁺ 363.2278, found 363.2278.

(R)-III-72a



62 mg

Yield: 86%

Colorless oil

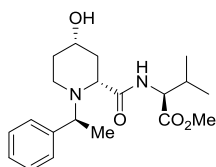
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.65 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.42-7.25 (m, 5 H), 4.50 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1 H), 4.11 (q, J = 6.6 Hz, 1 H), 3.97-3.93 (m, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.22 (t, J = 5.2 Hz, 1 H), 3.10-3.02 (m, 1 H), 2.77-2.71 (m, 1 H), 2.37 (bs, 1 H), 2.28-2.18 (m, 1 H), 2.11-2.04 (m, 1 H), 1.99-1.91 (m, 1 H), 1.88-1.79 (m, 1 H), 1.42-1.38 (m, 4 H), 0.97 (2 × d, J = 6.9 Hz, 6 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 174.4 (C), 172.1 (C), 144.1 (C), 128.7 (2 × CH), 127.4 (CH), 127.2 (2 × CH), 65.8 (CH), 59.5 (CH), 57.9 (CH), 57.0 (CH), 52.2 (CH₃), 39.3 (CH₂), 31.6 (CH), 31.4 (CH₂), 29.4 (CH₂), 19.3 (CH₃), 17.8 (CH₃), 17.2 (CH₃).

$[\alpha]_D = -22.0$ (c 1, CHCl₃).

ESI-HRMS calculated for C₂₀H₃₁N₂O₄ [M+H]⁺ 363.2278, found 363.2278.

(S)-III-72b



60 mg

Yield: 83%

Colorless oil

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.38-7.22 (m, 5 H), 4.43 (dd, J = 9.0, 4.6 Hz, 1 H), 4.06-4.02 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.22-3.13 (m, 2 H), 2.90-2.86 (m, 1 H), 2.24-2.08 (m, 2 H), 2.05-1.94 (m, 2 H), 1.87-1.79 (m, 1 H), 1.42-1.38 (m, 4 H), 0.83 (2 × d, J = 7.1 Hz, 6 H).

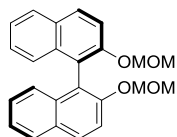
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 175.0 (C), 172.6 (C), 144.5 (C), 128.9 (2 × CH), 127.7 (CH), 127.0 (2 × CH), 65.2 (CH), 58.1 (CH), 58.1 (CH), 57.2 (CH), 52.4 (CH₃), 38.6 (CH₂), 30.8 (CH), 28.3 (CH₂), 28.0 (CH₂), 19.3 (CH₃), 19.1 (CH₃), 17.5 (CH₃).

$[\alpha]_D = +13.8$ (c 1, CHCl₃).

ESI-HRMS calculated for C₂₀H₃₁N₂O₄ [M+H]⁺ 363.2278, found 363.2278.

6.24. Preparation of Phosphoric Acid IV-10d, IV-10e, IV-10f and IV-10g

IV-30



6.43 g

Yield: 98%

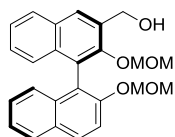
IV-30 was synthesized according to a described procedure.¹⁶⁸ To a solution of (*R*)-Binol (*R*)-**IV-1** (5.00 g, 1 equiv, 17.46 mmol) in CH₂Cl₂ (35 mL) at 0 °C were added DIPEA (30.40 mL, 10 equiv, 174.60 mmol), then MOM-Cl **IV-40** (8.0 mL, 6 equiv, 104 mmol) dropwise and finally TBAI (321 mg, 0.05 equiv, 0.87 mmol). The mixture was stirred overnight at reflux. The reaction was quenched with H₂O and extracted with CH₂Cl₂ then the organic layer was dried over MgSO₄ and the solvent was removed in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (PE/EtOAc 6:1) to give white solid.

Mp: 102-104 °C

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 7.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.57 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 7.34 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 6.7, 1.3 Hz, 2 H), 7.21 (dd, *J* = 6.7, 1.0 Hz, 2 H), 7.16 (dd, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 2 H), 5.08 (d, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 4.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 3.14 (s, 6 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 152.8, 134.1, 130.0, 129.5, 128.0, 126.4, 125.7, 124.2, 121.4, 117.4, 95.3, 56.0.

IV-31b



5.75 g

Yield 82%

IV-31b was synthesized according to a described procedure.¹⁶⁸ To a stirred solution of **IV-30** (6.53 g, 1 equiv, 17.40 mmol) in anhydrous THF (70 mL) at -78 °C was added TMEDA (3.2 mL, 1.2 equiv, 20.90 mmol). After that, *n*-BuLi (6.4 mL, 1.1 equiv, 19.20 mmol, 2.5 M in hexane) was slowly added dropwise. The mixture was warmed up to 0 °C and stirred for 1 hour. The orange solution was cooled down to -78 °C, then DMF (1.6 mL, 1.2 equiv, 20.9 mmol) in THF (7 mL) was added dropwise. The mixture was again warmed up to 0 °C and stirred for 1 hour. The resultant solution was quenched with saturated NH₄Cl, then HCl 1 M. The solution was extracted with EtOAc. The organic layer was washed with NaHCO₃, brine and dried over MgSO₄. After evaporation of the solvent, yellow foam was ready for the next step without purification.

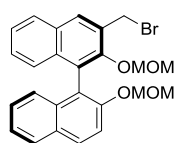
The above crude (7.65 g) was dissolved in MeOH (114 mL)/THF (114 mL) and cooled to 0 °C, then NaBH₄ (851 mg, 1.2 equiv, 22.8 mmol) was added. The mixture was stirred for 15 min, then quenched slowly with H₂O. The resultant solution was extracted with EtOAc, washed with brine and dried over

MgSO₄; finally the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (PE/EtOAc 8:2) to afford a white foam.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.89 (dd, *J* = 8.1, 3.8 Hz, 2 H), 7.59 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 7.45 – 7.32 (m, 2 H), 7.31 – 7.19 (m, 3 H), 7.19 – 7.09 (m, 2 H), 5.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 5.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 4.96 – 4.86 (m, 1 H), 4.67 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 4.46 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 3.47 (t, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 3.26 (s, 3 H), 3.15 (s, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 153.4, 152.9, 134.4, 133.9, 133.9, 131.2, 130.2, 129.8, 129.4, 128.2, 128.1, 127.0, 126.4, 125.8, 125.7, 125.5, 125.4, 124.4, 120.6, 116.6, 99.5, 95.0, 62.3, 57.3, 56.2.

IV-31a



2.58 g

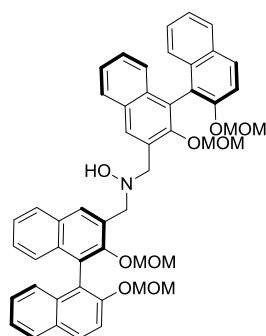
Yield 75%

IV-31a was synthesized according to a described procedure.¹⁶⁸ **IV-31b** (3.00 g, 1 equiv, 7.41 mmol) was dissolved totally in EtOAc (15 mL)/toluene (15 mL) before being cooled down to 0 °C. Then was added NEt₃ (2 mL, 2 equiv, 14.80 mmol) and MsCl (0.6 mL, 1 equiv, 7.41 mmol). The mixture was stirred at 0 °C for 90 min. The solid was filtered and washed with EtOAc to afford the light yellow solution. LiBr (3218 mg, 3 equiv, 37 mmol) was dissolved totally in DMF (30 mL) before addition into the above ice-cooled solution. The mixture was warmed up to r.t., stirred for 15 min, then diluted with EtOAc. The solution was washed with and extracted with EtOAc, washed again with brine and dried over MgSO₄; finally the solvent was removed under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography (PE/EtOAc 9:1) to afford the pale yellow solid.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 8.06 (s, 1 H), 7.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 7.58 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.43- 7.34 (m, 2 H), 7.31-7.21 (m, 2 H), 7.16 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 5.12 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 5.06 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 4.88 (s, 2 H), 4.70 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 4.60 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 3.19 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 152.9, 152.1, 134.2, 133.8, 131.4, 130.8, 130.8, 130.1, 129.6, 128.0, 128.0, 126.9, 126.8, 125.9, 125.8, 125.4, 125.3, 124.2, 120.3, 116.4, 99.2, 94.8, 56.9, 56.1, 29.8.

IV-41



1.10 g

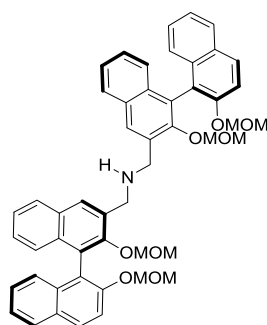
Yield: 85%

IV-41 was synthesized according to a described procedure.¹⁶⁷ $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (112 mg, 1 equiv, 1.60 mmol) and DIPEA (801.3 mg, 4 equiv, 6.40 mmol) was diluted in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ (14 mL 1:1) then TBAI (237 mg, 0.4 equiv, 0.64 mmol) and **IV-31c** (1.50 g, 2 equiv, 3.20 mmol) were added at r.t. The reaction mixture was stirred at r.t. for 65 h, then diluted with EtOAc and quenched with H_2O . The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layer were washed with H_2O , brine, and dried over MgSO_4 . After evaporation of the solvent, the residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 10:3) to give white powder.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) : δ = 8.20 (s, 2 H), 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.87 (t, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.58 (d, J = 9.1 Hz, 4 H), 7.38-7.33 (m, 4 H), 7.25-7.15 (m, 8 H), 5.11 (d, J = 6.9 Hz, 2 H), 5.01 (d, J = 6.9 Hz, 2 H) 4.65-4.49 (m, 8 H), 3.14 (s, 6 H), 2.80 (s, 6 H), 1.36 (bs, 1 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) : δ = 153.0, 152.7, 134.1, 133.7, 131.0, 130.9, 130.0, 129.9, 129.7, 128.1, 128.0, 126.8, 126.3, 125.8, 125.7, 125.2, 124.7, 124.2, 120.8, 116.5, 99.4, 94.9, 59.7, 56.7, 56.0,

IV-42

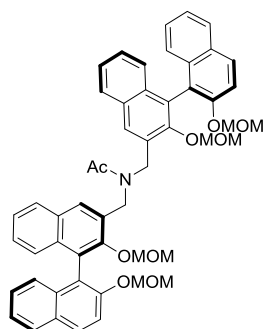


IV-42 was synthesized according to a described procedure.¹⁶⁷ To a solution of **IV-41** (600 mg, 1 equiv, 0.75 mmol) in THF (6 mL) were added 10% aqueous HCl (2 mL) and Zn dust (42 mg, 3.6 equiv, 2.7 mmol). The resulting suspension was stirred for 16 h at r.t., then neutralized by addition of 5.0 N NaOH. Precipitate was filtered and the filtrate was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layer were washed with H_2O , brine, and dried over MgSO_4 . The solvent was evaporated under reduced pressure, the residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 10:6) to give a yellow powder (350 mg, 0.44 mmol, Yield: 59%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) : δ = 8.06 (s, 2 H), 7.92 (d, J = 9.1 Hz, 2 H), 7.85 (t, J = 9.0 Hz, 4 H), 7.57 (d, J = 9.1 Hz, 2 H), 7.33-7.27 (m, 4 H), 7.20-7.16 (m, 8 H), 5.92 (bs, 1 H), 5.08 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 5.00 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.65 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.52 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.28 (s, 4 H), 3.11 (s, 6 H), 2.88 (s, 6 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) : δ = 153.0, 152.9, 134.0, 133.3, 133.2, 131.0, 129.9, 129.7, 129.0, 128.0, 127.8, 126.8, 125.9, 125.7, 125.5, 125.2, 125.0, 124.2, 120.8, 116.4, 99.3, 94.8, 56.7, 56.0, 49.3.

IV-32d



303 mg,
Yield: 96%.

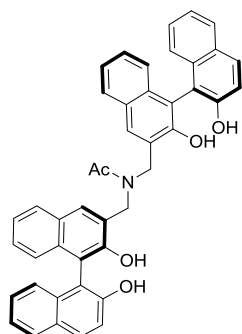
IV-32d was synthesized according to a described procedure.¹⁷⁵ To a stirred solution of **IV-42** (300 mg, 1 equiv, 0.38 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) at 0 °C, Et₃N (0.3 mL, 5 equiv, 1.90 mmol), DMAP (5 mg, 0.1 equiv, 0.04 mmol), and acetyl chloride (0.1 mL, 5 equiv, 1.90 mmol) were added. The solution was stirred at 0 °C for 1 h then H₂O (2 mL) was added. The solution was extracted with CH₂Cl₂ (5 mL × 2), washed with brine (5 mL × 2), dried over MgSO₄, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 1:1) to give yellow powder.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 8.03-7.86 (m, 8 H), 7.64 (dd, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 2 H), 7.45-7.31 (m, 12 H), 5.43-5.05 (m, 8 H), 4.69 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 4.66 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 4.54 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 4.49 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 3.20 (s, 6 H), 2.94 (s, 3 H), 2.85 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 172.4, 152.8, 152.7, 152.8, 152.0, 133.8, 133.7, 133.3, 133.3, 131.0, 130.9, 130.4, 130.2, 130.0, 129.8, 129.5, 129.5, 127.9, 127.8, 127.8, 127.7, 127.7, 127.4, 126.8, 126.7, 126.2, 125.9, 125.6, 125.6, 125.5, 125.4, 124.4, 125.2, 125.1, 125.0, 124.2, 124.1, 120.4, 119.9, 116.2, 116.2, 99.1, 99.1, 94.6, 94.6, 56.7, 56.6, 55.8, 55.8, 48.3, 45.0, 21.6.

ESI-HRMS: calculated for C₅₂H₄₉NO₉Na [M + Na]⁺ 854.3300, found 854.3290.

IV-29d



220 mg

Yield: 99%

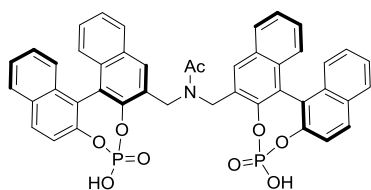
IV-29d was synthesized according to a described procedure.¹⁷⁵ To a stirred solution of **IV-32d** (280 mg, 1 equiv, 0.34 mmol) in CH₃CN (6 mL) at 0 °C, NaI (180 mg, 3.5 equiv, 1.2 mmol), then TMSCl (0.5 mL, 10.7 equiv, 3.6 mmol) were added. The solution was stirred at r.t. for 12 h and H₂O (2 mL) was added. The solution was extracted with EtOAc (5 mL × 2), washed with saturated Na₂S₂O₃ (5 mL) and brine (5 mL), dried over anhydrous MgSO₄, and evaporated the solvent under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 8:2) to give yellow solid.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.90-7.66 (m, 8 H), 7.35-7.29 (m, 2 H), 7.23-6.89 (m, 12 H), 4.92 (bs, 4 H), 4.77 (bs, 4 H), 2.24 (s, 3 H).

¹³C NMR (DMSO, 75 MHz) : δ = 172.3, 154.0, 153.4, 151.4, 151.0, 134.3, 134.2, 133.4, 133.3, 129.5, 129.0, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.9, 127.8, 127.7, 127.4, 126.2, 126.1, 126.0, 125.8, 125.7, 125.2, 122.9, 122.7, 122.4, 122.3, 118.8, 118.6, 113.4, 116.1, 114.6, 113.3, 48.6, 48.2, 21.3, 21.0.

ESI-HRMS: calculated for C₄₄H₃₂NO₅ [M - H]⁻ 654.2286, found 654.2285.

IV-10d



90 mg

Yield: 43%

IV-10d was synthesized according to a described procedure.¹⁷⁵ **IV-29d** (180 mg, 1 equiv, 0.27 mmol) was dissolved in pyridine (4 mL) under argon atmosphere. To the resulting solution was added phosphorus oxychloride (0.10 mL, 4 equiv, 1.08 mmol) at 0 °C and the reaction mixture was stirred at 70 °C for 20 h. Then H₂O (1 mL) was added and the resulting suspension was stirred for additional 12 h. The mixture was diluted with CH₂Cl₂ (40 mL), washed with HCl (3 × 10 mL, 6 N) to remove pyridine, and combined organic layers were concentrated under reduced pressure. The resultant solid was dissolved in MeOH (1 mL). Then HCl (5 mL, 6 N) was added at r.t., and the mixture was stirred further at this temperature for 1 h. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL), and then, the organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residual crude product

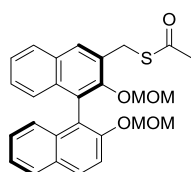
was purified by column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 100:1-10:2) to give a white solid. The product was recrystallized from CH₂Cl₂/hexane to give pure (*R*)-bis-phosphoric acid as a brown powder.

¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ = 8.12-7.89 (m, 8 H), 7.46-7.24 (m, 14 H), 5.44-5.31 (m, 2 H), 5.17-5.11 (m, 1 H), 4.86-4.75 (m, 1 H), 4.20 (bs, 2 H), 2.32 (s, 3 H).

¹³C NMR (DMSO, 75 MHz): δ = 171.6, 149.2, 148.1, 132.0, 131.9, 131.3, 131.1, 130.6, 130.5, 130.3, 130.2, 128.5, 128.4, 126.5, 126.2, 125.9, 124.9, 122.3, 122.1, 121.8, 121.6, 48.7, 21.4.

ESI-HRMS: calculated for C₄₄H₃₀NO₉P [M - H]⁻ 778.1401, found 778.1416.

IV-31c



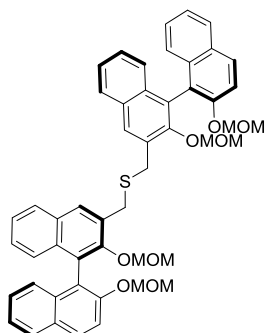
790 mg

Yield: 99%

IV-31c was synthesized according to a described procedure.^{167d} Potassium thioacetate (391 mg, 2 equiv, 3.42 mmol) was dissolved in DMF (6.8 mL) to form a green solution. The solution was cooled down to 0 °C, then **I-31a** (800 mg, 1 equiv, 1.71 mmol) was added. The mixture was stirred at 0 °C for 1 h. The reaction mixture was washed H₂O (3 x 10 mL), extracted with EtOAc, washed with brine and dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure. According to **NMR** spectrum, the pure product which was the white foam was achieved without doing column chromatography.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 8.00 (s, 1 H), 7.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.58 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.41 – 7.32 (m, 2 H), 7.31 – 7.11 (m, 4 H), 5.11 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 5.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 4.62 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 4.50 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 3.19 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H).

IV-32e



788 mg

Yield: 63% after two step

IV-32e was synthesized according to a described procedure.^{167d} To an iced-cooled solution of **IV-31c** (790 mg, 1 equiv, 1.71 mmol) in THF (5 mL)/ MeOH (5 mL) was added NaOCH₃ (1.03 mL, 2.8 equiv, 4.71 mmol). The mixture was stirred at 0 °C for 10 min. The reaction time was controlled by checking TLC until no trace of starting material was found after 10 min. The reaction mixture was quenched with saturated NH₄Cl, extracted with EtOAc, washed with brine and dried with MgSO₄, finally the

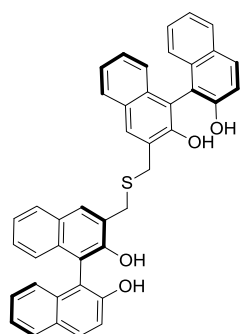
solvent was removed under reduced pressure. The residue **IV-47** was obtained as the light yellow solid (800 mg) and used for the next step without further purification.

The mixture of the intermediate thiol **IV-47** and **IV-31a** (722 mg, 1equiv, 0.91 mmol) in toluene (120 mL) was added dropwise into the solution of KOH (555 mg, 11 equiv, 9.91 mmol) in EtOH (300 mL) for 46 h to form the dark yellow solution. The reaction mixture was neutralized by HCl 6 N to form the light yellow solution. After removing solvents, the residue was diluted with in CH₂Cl₂, washed with H₂O, extracted with CH₂Cl₂ and dried over MgSO₄; finally the solvent was removed under reduced pressure. The product was isolated by column chromatography (PE/EtOAc 10:2) as white foam.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 8.02 (s, 2 H), 7.96 (d, *J* = 9.1 Hz, 2 H), 7.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.58 (d, *J* = 9.1 Hz, 2 H), 7.38-7.30 (m, *J* = 8.0, 6.6, 1.6 Hz, 4 H), 7.24-7.15 (m, 8 H), 5.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 5.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 4.64 (d, *J* = 5.4 Hz, 2 H), 4.55 (d, *J* = 5.4 Hz, 2 H), 4.16 (d, *J* = 3.5 Hz, 4 H), 3.16 (s, 6 H), 2.82 (s, 6 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 152.9, 152.5, 134.0, 133.3, 131.8, 130.9, 129.9, 129.8, 129.6, 127.9, 127.7, 126.8, 126.0, 125.7, 125.7, 125.6, 125.0, 124.1, 120.8, 116.5, 99.3, 94.9, 56.6, 56.0, 31.8.

IV-29e



431 mg

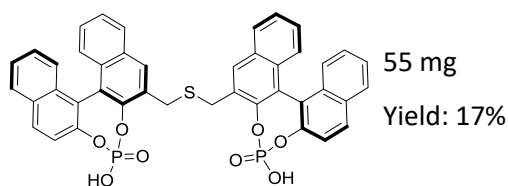
Yield: 83 %

IV-29e was synthesized according to a described procedure.^{167d} To a stirred solution of **IV-32e** (753 mg, 1 equiv, 0.93 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL)/MeOH (3 mL) was added *p*-TSA.H₂O (887 mg, 5 equiv, 4.67 mmol). The mixture was stirred at 40 °C for 19 h. The reaction mixture was diluted with EtOAc, washed with saturated NaHCO₃, brine and dried over MgSO₄, finally the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (PE/EtOAc 10:3). The pure product was achieved as a yellow foam.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.96-7.83 (m, 6 H), 7.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.35-7.16 (m, 12 H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 4 H), 5.56 (s, 2 H), 4.07 (m, 4 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 152.6, 151.4, 133.4, 133.0, 131.2, 131.0, 129.4, 129.1, 128.8, 128.1, 127.4, 127.2, 126.5, 124.3, 124.3, 124.3, 124.0, 117.8, 112.1, 111.5, 31.6.

IV-10e



IV-10e was synthesized according to a described procedure.^{167d} **IV-29e** (31 mg, 1 equiv, 0.68 mmol) was dissolved in pyridine (6.80 mL) under argon atmosphere. To the resulting solution was added phosphorus oxychloride (0.26 mL, 4 equiv, 2.74 mmol) at 0 °C and the reaction mixture was stirred at 70 °C for 20 h. Then H₂O (3.5 mL) was added and the resulting suspension was stirred for additional 12 h. The mixture was diluted with CH₂Cl₂ (20 mL), washed with HCl (3 × 5 mL, 6 N) to remove pyridine, and combined organic layers were concentrated under reduced pressure. The resultant solid was dissolved in MeOH (1 mL). Then HCl (2 mL, 6 N) was added at r.t., and the mixture was stirred further at this temperature for 1 h. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 7 mL), and then, the organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residual crude product was purified by column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 100:1-10:2) to give a white solid. The product was recrystallized from CH₂Cl₂/hexane to give pure (*R*)-bis-phosphoric acid as a brown powder.

¹H NMR (DMSO, 300 MHz) : δ = 8.15-7.92 (m, 8 H), 7.45-7.11 (m, 14 H), 4.44 (d, *J* = 14.5 Hz, 2 H), 4.13 (d, *J* = 14.5 Hz, 2 H), 1.22 (bs, 2 H).

¹³C NMR (DMSO, 75 MHz) : δ = 151.5, 148.9, 131.7, 131.6, 131.3, 131.0, 130.7, 130.3, 130.1, 129.5, 128.6, 128.4, 128.1, 126.5, 126.4, 126.0, 125.3, 125.0, 122.0, 121.7, 31.3.

IV-31f



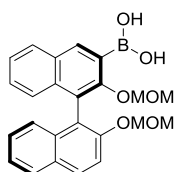
IV-31f was synthesized according to a described procedure.¹⁷⁰ To a THF solution (52 mL) of **IV-30** (2.50 g, 1 equiv, 6.68 mmol) at -78 °C under nitrogen was added *n*-BuLi (3.2 mL, 1.2 equiv, 8.00 mmol, 2.5 M in hexane). The solution was stirred at r.t. for 2 h. At -78°C was added a solution of I₂ (3.39 g, 2 equiv, 13.36 mmol) in THF (8 mL) and the mixture was stirred for 1 h. The reaction was quenched by addition of saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ (15 mL). The reaction mixture was allowed to warm to r.t. and stirred for an additional 1 h. The organic layer was extracted with EtOAc (3 × 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 8:2) to give white solid.

Mp = 122-124 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 8.52 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.42-7.34 (m, 2 H), 7.31-7.22 (m, 2 H), 7.19-7.13 (m, 2 H), 5.14 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 5.04 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.73 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 4.69 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 3.19 (s, 3 H), 2.71 (s, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 152.8, 151.6, 139.3, 139.2, 133.7, 132.3, 130.0, 129.3, 127.8, 126.8, 126.7, 126.6, 126.3, 125.9, 125.5, 125.3, 124.0, 119.8, 115.9, 99.0, 94.4, 93.0, 56.6, 55.8.

IV-31e



2.40 g

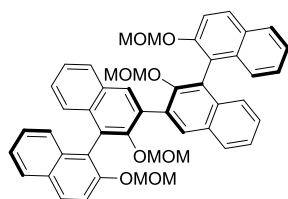
Yield: 86%

IV-31e was synthesized according to a described procedure.¹⁷⁰ To a solution of **IV-30** (2.50 g, 1 equiv, 6.68 mmol) in anhydrous THF (52 ml) was added *n*-BuLi (3.2 ml, 1.2 equiv, 8.00 mmol, 2.5 M in hexane) at 0 °C under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred for 5 h. B(*O*-*i*-Pr)₃ (3.5 ml, 2.3 equiv, 15.36 mmol) was added slowly at -78 °C. The solution was allowed to warm to r.t. and left stirring overnight. The reaction mixture was cooled to -78 °C, 25 ml of saturated NH₄Cl aqueous solution was added and the mixture was stirred for 2 h. Et₂O (35 ml) was added and the mixture was stirred for 30 min. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 10:2) to give a white solide.

Mp = 202-204 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 8.55 (s, 1 H), 7.97 (t, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.34-7.17 (m, 7 H), 5.12 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 5.06 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.63 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 4.47 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 3.17 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 1.62 (bs, 1 H).

IV-32f



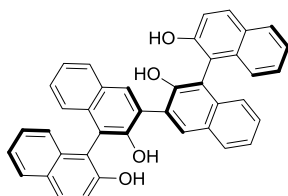
2.40 g

Yield: 83%

IV-32f was synthesized according to a described procedure.¹⁶⁹ To a solution of **IV-31f** (1.94 g, 1 equiv, 3.88 mmol), **IV-31e** (1.94 g, 1.2 equiv, 4.65 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (231 mg, 0.05 equiv, 0.20 mmol) in CH₂Cl₂ (24 mL) and H₂O (12 mL), was added K₂CO₃ (2.14 g, 4 equiv, 15.50 mmol) under argon atmosphere. After being refluxed for 72 h, the solution was cooled to r.t. The solvent was removed in vacuo and the residue was extracted with EtOAc and the combined organic layers were successively washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄. After removing the solvent under reduced pressure, the residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 10:2) to give a brown solid.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 7.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 4 H), 7.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 4 H), 7.55 (d, *J* = 9.0 Hz, 4 H), 7.32-7.27 (m, 4 H), 7.21-7.13 (m, 6 H), 5.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 4 H), 4.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 4 H), 3.10 (s, 12 H).

IV-29f



1.60 g

Yield: 98%

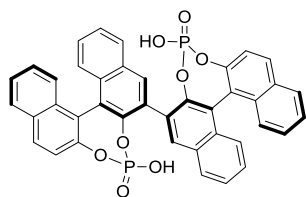
IV-29f was synthesized according to a described procedure.¹⁶⁹ To a stirred solution of **IV-32f** (2.15 g, 1 equiv, 2.87 mmol) in CH₃CN (58 mL) at 0 °C NaI (1.51 g, 3.5 equiv, 10.08 mmol), then TMSCl (3.9 mL, 10.7 equiv, 30.80 mmol) were added. The solution was stirred at r.t. for 12 h and H₂O (20 mL) was added. The solution was extracted with EtOAc (2x25mL), washed with saturated Na₂S₂O₃ (20 mL), brine (20 mL) and then dried over anhydrous MgSO₄. The solvent was evaporated solvent under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 10:4) to give a white solid.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 8.21 (s, 2 H), 7.96 (t, *J* = 9.2 Hz, 4 H), 7.88 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 7.43 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 7.36-7.33 (m, 6 H), 7.25-7.17 (m, 6 H), 5.32 (bs, 4 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 152.6, 151.0, 133.6, 133.6, 132.6, 131.2, 129.6, 129.5, 128.6, 128.5, 127.9, 127.7, 127.4, 124.6, 124.6, 124.4, 124.5, 117.9, 112.8, 112.1.

ESI-HRMS: calculated for C₄₀H₂₅O₄ [M - H]⁻ 569.1758, found 569.1756.

IV-10f



340 mg

Yield: 20%

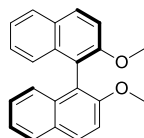
IV-10f (1.40 g, 1 equiv, 2.46 mmol) was dissolved in pyridine (40 mL) under argon atmosphere. To the resulting solution was added phosphorus oxychloride (0.9 mL, 4 equiv, 9.84 mmol) at 0 °C and the reaction mixture was stirred at 70 °C for 20 h. Then H₂O (18 mL) was added and the resulting suspension was stirred for additional 12 h. The mixture was diluted with CH₂Cl₂ (120 mL), washed with HCl (3 × 25 mL, 6 N) to remove pyridine, and combined organic layers were concentrated under reduced pressure. The resultant solid was dissolved in MeOH (2 mL). Then HCl (15 mL, 6 N) was added at r.t., and the mixture was stirred further at this temperature for 1 h. The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 40 mL), and then, the organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residual crude product was purified by column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 100:1-10:2) to give a white solid. The product was recrystallized from CH₂Cl₂/hexane to give pure (*R*)-bis-phosphoric acid as a white powder.

¹H NMR (DMSO, 300 MHz) : δ = 8.58 (d, *J* = 4.7 Hz, 2 H), 8.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 8.07 (s, 2 H), 7.97 (t, *J* = 9.4 Hz, 2 H), 7.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.58-7.51 (m, 2 H), 7.42-7.27 (m, 6 H), 7.17 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 6.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 6.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 6.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 3.90 (bs, 2 H).

¹³C NMR (DMSO, 75 MHz) : δ = 149.9, 149.9, 147.5, 147.4, 147.0, 146.8, 135.4, 135.1, 135.0, 134.9, 133.1, 132.7, 131.6, 131.5, 131.5, 131.4, 130.9, 130.6, 130.4, 129.6, 129.5, 128.9, 128.9, 128.1, 128.0, 127.6, 127.2, 126.9, 126.9, 126.7, 126.6, 126.4, 125.9, 125.8, 125.6, 125.6, 124.5, 122.1, 120.4, 119.8.

ESI-HRMS: calculated for C₄₀H₂₃O₈P₂ [M - H]⁻ 693.0874, found 693.0886.

IV-34



5.48 g

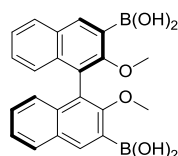
Yield: 99%

IV-34 was synthesized according to a described procedure.¹⁷² To a solution of (*R*)-**IV-1** (5.00 g, 1 equiv, 17.46 mmol) in DMF (52 mL) at 0 °C NaH (2.68 g, 4 equiv, 70 mmol, 40% in mineral oil) was added and the mixture was stirred at 0 °C for 1 h. Then MeI (9.91 g, 4 equiv, 70 mmol) was added dropwise, the temperature allowed to increase to r.t. and the mixture was stirred overnight. The reaction was quenched with H₂O and filtered, then washed with Et₂O to give pale yellow solid.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 8.11-8.05 (m, 2 H), 7.80-7.76 (m, 2 H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.52–7.44 (m, 4 H), 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 3.94 (s, 6 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 156.4, 135.2, 134.8, 128.3, 128.1, 126.8, 126.7, 125.8, 122.3, 87.2, 61.7.

IV-35



3.10 g

Yield: 49%

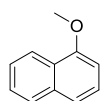
IV-35 was synthesized according to a described procedure.¹⁷³ To a solution of **IV-34** (5.00 g, 1 equiv, 15.9 mmol) in dry Et₂O (200 mL) at -78 °C, TMEDA (7.4 mL, 3.1 equiv, 49.3 mmol) was added dropwise then *n*-BuLi (22.9 mL, 3.6 equiv, 57.2 mmol, 1.56 M in hexane) was added drop to drop. The solution was stirred 5 h at r.t. The resulting light brown suspension was cooled to -78 °C, and triethyl borate (12.6 mL, 7 equiv, 111.3 mmol) was added over a period of 10 min. The solution was allowed to warm to r.t. and stirred for 12 h. The reaction mixture was cooled to 0 °C, and 1 M HCl solution (100 mL) was added, and the resulting solution was stirred at r.t. for 2 h. The organic layer was washed with 1 M HCl solution and brine, dried over MgSO₄, and concentrated in vacuo. The resulting pale yellow solid was recrystallized from toluene to give white solid.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 8.62 (s, 2 H), 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.45 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1 H), 7.43 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 8.4, Hz, 2 H), 6.15 (bs, 4 H), 3.31 (s, 6 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 160.6, 139.6, 136.2, 130.7, 129.3, 128.4, 128.2, 125.8, 125.3, 123.1, 61.8.

ESI-HRMS: calculated for C₂₂H₂₀O₆B₂Na [M + Na]⁺ 425.1338, found 425.1341.

IV-37



2.19 g

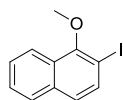
Yield: 99%

IV-37 was synthesized according to a described procedure.¹⁷² To a solution of α -Naphthol **IV-36** (2.00 g, 1 equiv, 13.87 mmol) in DMF (42 mL) at 0 °C was added NaH (1.11 g, 2 equiv, 27.8 mmol, 40% in mineral oil) and the mixture was stirred at 0 °C for 1 h. Then MeI (1.7 mL, 2 equiv, 27.8 mmol) was added, the temperature allowed to increase to r.t. and the mixture was stirred overnight. The reaction was quenched with H₂O, extracted with EtOAc (100 mL) and washed with H₂O (5 x 50 mL). Then the organic layer dried over MgSO₄ and the solvent was removed in vacuo to give a yellow oil

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 8.25 (dd, 1 H), 7.80 (dd, 1 H), 7.44 (m, 4 H), 6.82 (dd, 1 H), 4.01 (s, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 155.5, 134.6, 127.6, 126.4, 126.0, 125.7, 125.3, 122.1, 120.3, 103.8, 55.5.

IV-38



850 mg

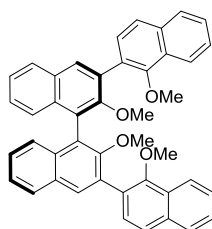
Yield: 55%

IV-38 was synthesized according to a described procedure.¹⁷⁴ To a solution of **IV-37** (860 mg, 1 equiv, 5.43 mmol) in anhydrous Et₂O (18 mL) under argon atmosphere, at 0 °C *n*-BuLi (2.2 mL, 1 equiv, 5.43 mmol, 2.5 M in hexane) and TMEDA (0.8 mL, 1 equiv, 5.43 mmol) were added dropwise. The mixture was warmed to r.t. and stirred for 3 h, then I₂ (1.3 equiv, 7.05 mmol) in anhydrous Et₂O (6 mL) at 0 °C was added and, after stirring the mixture to r.t. for 5 h, the reaction was quenched by addition of saturated aqueous NH₄Cl solution and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). The collected organic layers were washed sequentially with saturated Na₂S₂O₃ solution and brine then dried with anhydrous MgSO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure and the crude material was purified by flash column chromatography (PE 100%) to give an orange oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 8.17-8.11 (m, 1 H), 7.86-7.82 (m, 1 H), 7.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 7.58-7.50 (m, 2 H), 7.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 4.00 (s, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 156.4, 135.2, 134.8, 128.3, 128.1, 126.8, 126.7, 125.8, 122.3, 87.2, 61.6.

IV-39



538 mg

Yield: 75%

IV-39 was synthesized according to a described procedure.¹⁷¹ To a mixture of **IV-35** (450 mg, 1 equiv, 1.10 mmol), **IV-38** (700 mg, 2.2 equiv, 2.46 mmol) and K₂CO₃ (303 mg, 2 equiv, 2.2 mmol) in DME/H₂O (4:1, 10 mL) under argon atmosphere was added Pd(PPh₃)₄ (115mg, 0.1 equiv, 0.10 mmol). The resulting mixture was degassed 3 times and charged with argon atmosphere. The mixture was warmed to 80 °C and stirred to reflux for 16 h. Then 5 mL of H₂O were added to the cooled mixture

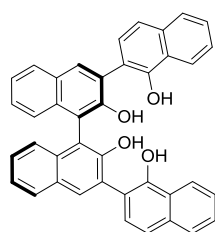
and it was extracted with 3 x 10 mL of EtOAc. The organic layer was dried over MgSO₄, concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 10:1), to give white solid.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 8.26 (d, 2 H), 8.12 (s, 2 H), 7.92 (m, 4 H), 7.68 (s, 4 H), 7.53 (m, 4 H), 7.42 (m, 2 H), 7.32 (m, 4 H), 3.71 (s, 6 H), 3.24 (s, 6 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 154.6, 153.7, 134.7, 134.1, 132.3, 131.5, 130.7, 129.4, 128.5, 128.3, 128.0, 127.3, 126.5, 126.4, 126.1, 125.9, 125.6, 125.0, 123.5, 122.9, 61.4, 60.8.

ESI-HRMS: calculated for C₄₄H₃₄O₄Na [M + Na]⁺ 649.2349, found 649.2349.

IV-29g



550 mg

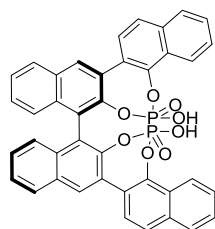
Yield: 63%

IV-29g was synthesized according to a described procedure.¹⁷¹ To a stirred solution of **IV-39** (950 mg, 1 equiv, 1.46 mmol) in CH₂Cl₂ (22 mL) was added BBr₃ (11.68 mL, 8 equiv, 11.48 mmol, 1 M in CH₂Cl₂) drop to drop, then the mixture was stirred at r.t. for 16 h. H₂O was added, the mixture was stirred 30 min and then extracted with CH₂Cl₂ (3x25 mL). The combined organic layers were washed with H₂O, dried over MgSO₄, concentrated under reduced pressure and purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 10:2), to give a black solid.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : δ = 8.00 (t, *J* = 3.8 Hz, 2 H), 7.62–7.52 (m, 4 H), 7.44 (s, 1 H), 7.41 (s, 2 H), 7.20 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 6.72 (bs, 1 H), 6.63 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 6.03 (bs, 1 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : δ = 150.5, 147.5, 134.3, 134.3, 132.8, 133.0, 128.9, 128.8, 128.4, 127.5, 127.2, 126.3, 126.2, 126.2, 125.4, 124.7, 122.6, 121.4, 120.9, 114.3.

IV-10g



103 mg

Yield: 30%

IV-10g was synthesized according to a described procedure.¹⁷¹ **IV-29g** (320 mg, 1 equiv, 0.53 mmol) was dissolved in pyridine (4 mL) under argon atmosphere. To the resulting solution was added phosphorus oxychloride (0.2 mL, 4 equiv, 2.12 mmol) at 0 °C and the reaction mixture was stirred at 70 °C for 20 h. Then H₂O (4 mL) was added and the resulting suspension was stirred for additional 12

h. The mixture was diluted with CH_2Cl_2 (25 mL), washed with HCl (3×5 mL, 6 N) to remove pyridine, and combined organic layers were concentrated under reduced pressure. The resultant solid was dissolved in MeOH (2 mL). Then HCl (2 mL, 6 N) was added at r.t., and the mixture was stirred further at this temperature for 1 h. The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3×10 mL), and then, the organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residual crude product was purified by column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:1-10:2) to give a white solid. The product was recrystallized from CH_2Cl_2 /hexane to give pure **IV-10g** as a white solid.

^1H NMR (DMSO, 300 MHz) : δ = 8.55 (s, 2 H), 8.21 (d, J = 7.2 Hz, 4 H), 8.10-8.03 (m, 6 H), 7.66 (bs, 4 H), 7.55 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.40 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 3.98 (bs, 2 H).

^{13}C NMR (DMSO, 75 MHz) : δ = 145.3, 145.2, 144.3, 144.2, 134.1, 132.3, 130.6, 128.9, 128.7, 127.6, 127.3, 126.9, 126.9, 125.7, 125.6, 125.3, 124.5, 124.5, 122.9, 122.8.

ESI-HRMS: calculated for $\text{C}_{40}\text{H}_{23}\text{O}_8\text{P}_2$ [$\text{M} - \text{H}$] $^-$ 693.0874, found 693.0880.

6.25. X-Ray data for *trans*-II-21f, *cis*-II-32c, *cis*-III-3h, *trans*-III-3h, III-27a, III-70

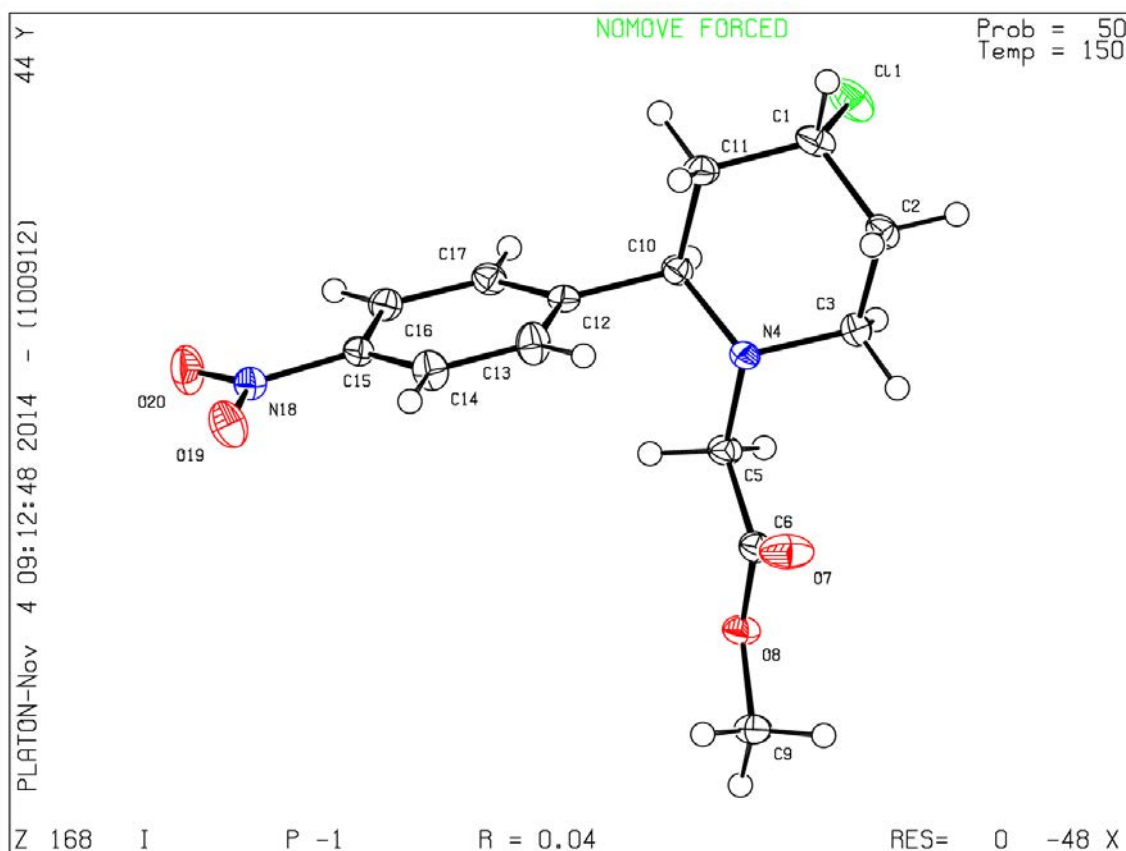
X-Ray data study of *trans*-II-21f:

(C₁₄ H₁₇ Cl N₂ O₄); *M* = 312.75. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo-K α radiation (λ = 0.71073 Å), *T* = 150(2) K; triclinic *P* -1 (I.T.#2), *a* = 7.6988(4), *b* = 10.1399(6), *c* = 10.4688(5) Å, α = 98.485(3), β = 110.240(2), γ = 103.210(3)°, *V* = 723.16(7) Å³. *Z* = 2, *d* = 1.436 g.cm⁻³, μ = 0.282 mm⁻¹. The structure was solved by direct methods using the *SIR97* program [1], and then refined with full-matrix least-square methods based on *F*² (*SHELXL-97*) [2] with the aid of the *WINGX* [3] program. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on *F*² with 3281 unique intensities and 191 parameters converged at $\omega R(F^2)$ = 0.0863 (*R*(*F*) = 0.0352) for 2861 observed reflections with *I* > 2 σ (*I*).

[1] A. Altomare, M. C. Burla, M. Camalli, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A. G. G. Moliterni, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Cryst.* (1999) 32, 115-119

[2] Sheldrick G.M., *Acta Cryst. A* 64 (2008), 112-122

[3] L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.*, 2012, 45, 849-854



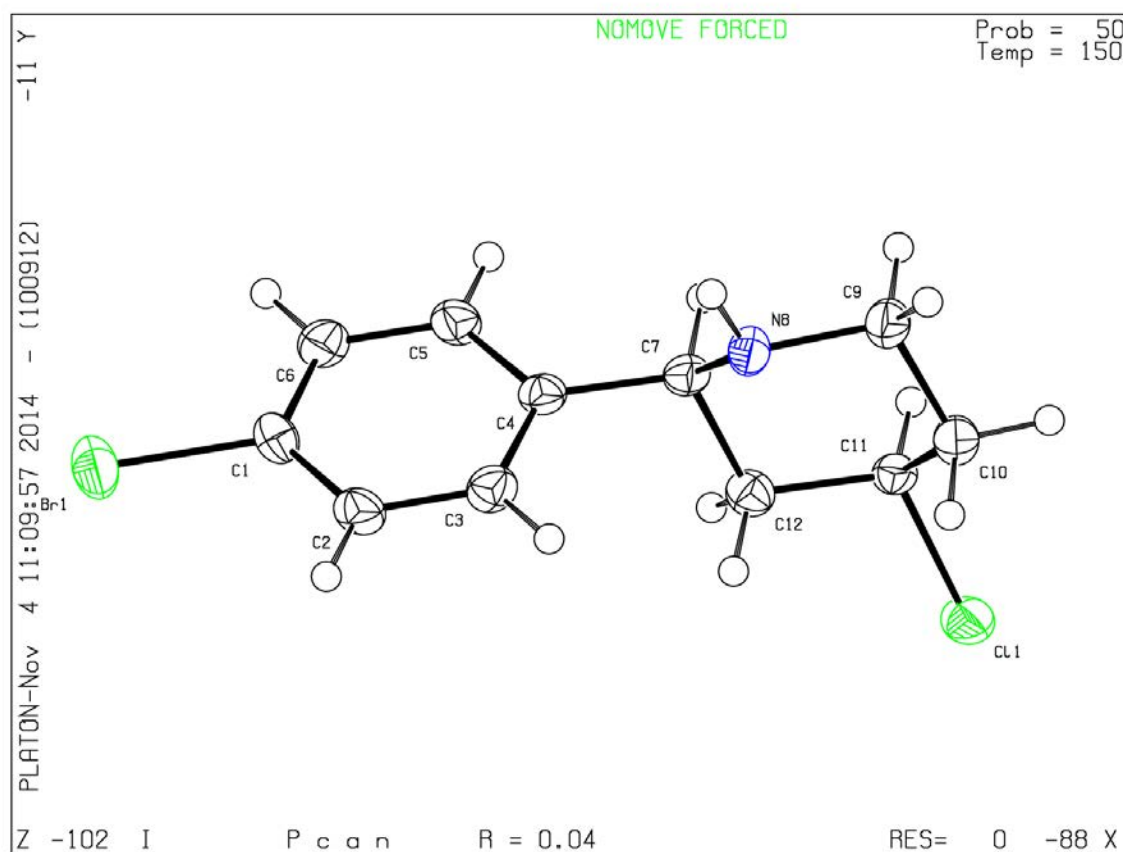
X-Ray data study of *cis*-II-32c:

(C₁₁ H₁₃ Br Cl N); *M* = 274.58. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo-K α radiation (λ = 0.71073 Å), *T* = 150(2) K; orthorhombic *P c a n* (I.T.#60), *a* = 5.4944(6), *b* = 17.8095(14), *c* = 23.213(3) Å, *V* = 2271.5(4) Å³. *Z* = 8, *d* = 1.606 g.cm⁻³, μ = 3.815 mm⁻¹. The structure was solved by direct methods using the *SIR97* program [1], and then refined with full-matrix least-square methods based on *F*² (*SHELXL-97*) [2] with the aid of the *WINGX* [3] program. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. Except nitrogen linked hydrogen atom that was introduced in the structural model through Fourier difference maps analysis, H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on *F*² with 2592 unique intensities and 130 parameters converged at $\omega R(F^2)$ = 0.0892 (*R*(*F*) = 0.0446) for 1623 observed reflections with *I* > 2 σ (*I*).

[1] A. Altomare, M. C. Burla, M. Camalli, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A. G. G. Moliterni, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Cryst.* (1999) 32, 115-119

[2] Sheldrick G.M., *Acta Cryst. A* 64 (2008), 112-122

[3] L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.*, 2012, 45, 849-854

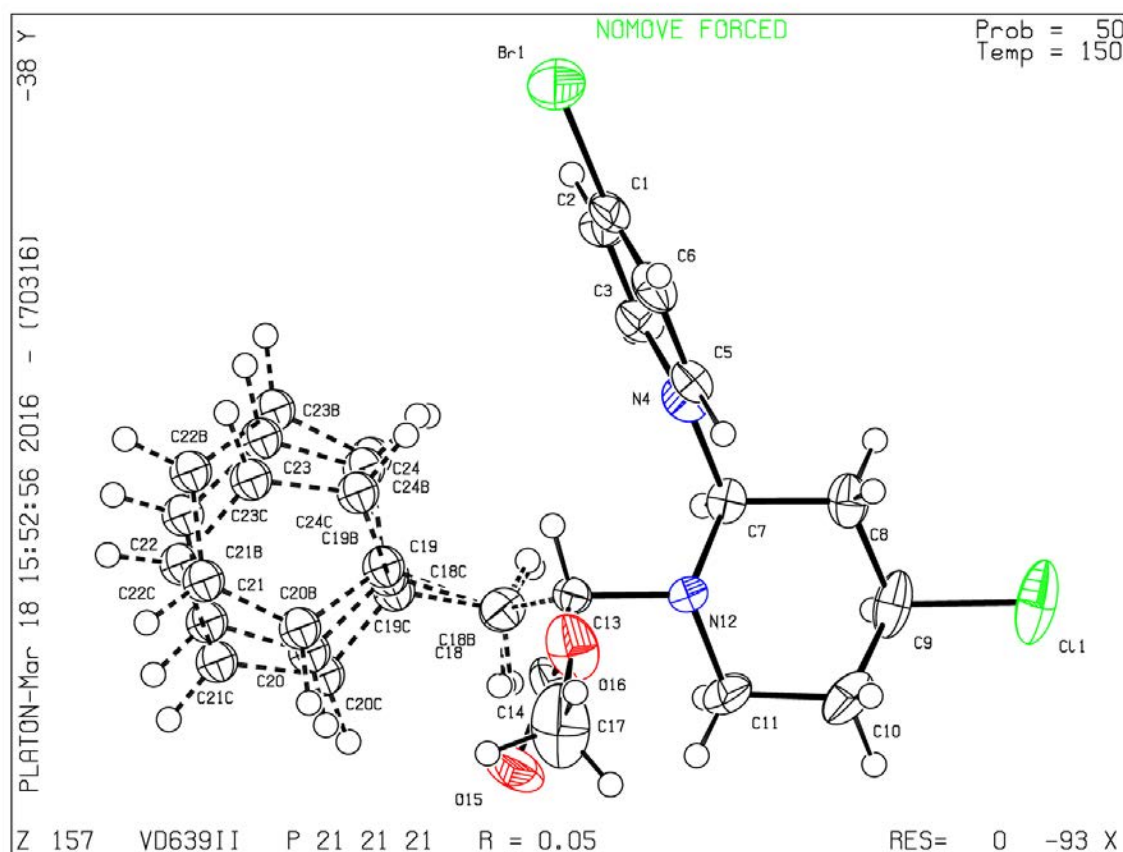


X-Ray data study of *cis*-III-3h.

(C₂₀ H₂₃ Br Cl N₂ O₂); *M* = 438.76. D8 VENTURE Bruker AXS diffractometer [*], Mo-K α radiation (λ = 0.71073 Å), *T* = 150(2) K; Orthorhombic *P* 2₁ 2₁ 2₁ (I.T.#19), *a* = 8.8384(4), *b* = 10.5468(5), *c* = 22.3379(11) Å, *V* = 2082.27(17) Å³. *Z* = 4, *d* = 1.400 g.cm⁻³, μ = 2.118 mm⁻¹. The structure was solved by direct methods using the *SIR97* program [1], and then refined with full-matrix least-square methods based on *F*² (*SHELXL-97*) [2]. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on *F*² with 4743 unique intensities and 205 parameters converged at $\omega R(F^2)$ = 0.0969 (*R*(*F*) = 0.0472) for 3778 observed reflections with *I* > 2 σ (*I*).

[1] A. Altomare, M. C. Burla, M. Camalli, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A. G. G. Moliterni, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Cryst.* (1999) 32, 115-119

[2] Sheldrick G.M., *Acta Cryst. A*64 (2008), 112-122



X-Ray data study of *trans*-III-3h:

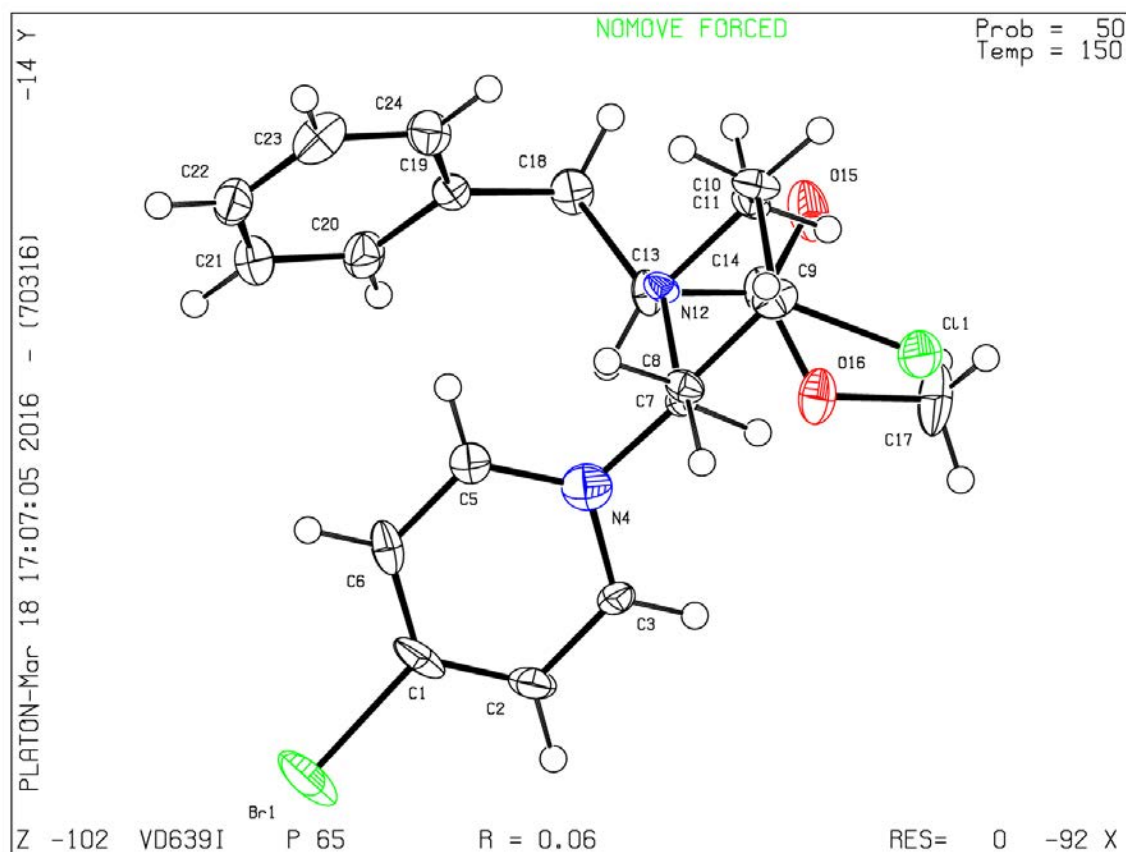
(C₂₀ H₂₃ Br Cl N₂ O₂); $M = 438.76$. D8 VENTURE Bruker AXS diffractometer [*], Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073$ Å), $T = 150(2)$ K; Hexagonal $P 6_5$ (I.T.#170), $a = 19.6496(13)$, $c = 9.6095(7)$ Å, $V = 3213.2(5)$ Å³. $Z = 6$, $d = 1.360$ g.cm⁻³, $\mu = 2.059$ mm⁻¹. The structure was solved by direct methods using the *SIR97* program [1], and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (*SHELXL-97*) [2]. The contribution of the disordered solvents to the calculated structure factors was estimated following the *BYPASS* algorithm [3], implemented as the *SQUEEZE* option in *PLATON* [4]. A new data set, free of solvent contribution, was then used in the final refinement. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 4888 unique intensities and 236 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.1048$ ($R(F) = 0.0616$) for 3480 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

[1] A. Altomare, M. C. Burla, M. Camalli, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A. G. G. Moliterni, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Cryst.* (1999) 32, 115-119

[2] Sheldrick G.M., *Acta Cryst. A* 64 (2008), 112-122

[3] P. v.d. Sluis and A.L. Spek, *Acta Cryst.* (1990) A46, 194-201

[4] A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* (2003), 36, 7-13

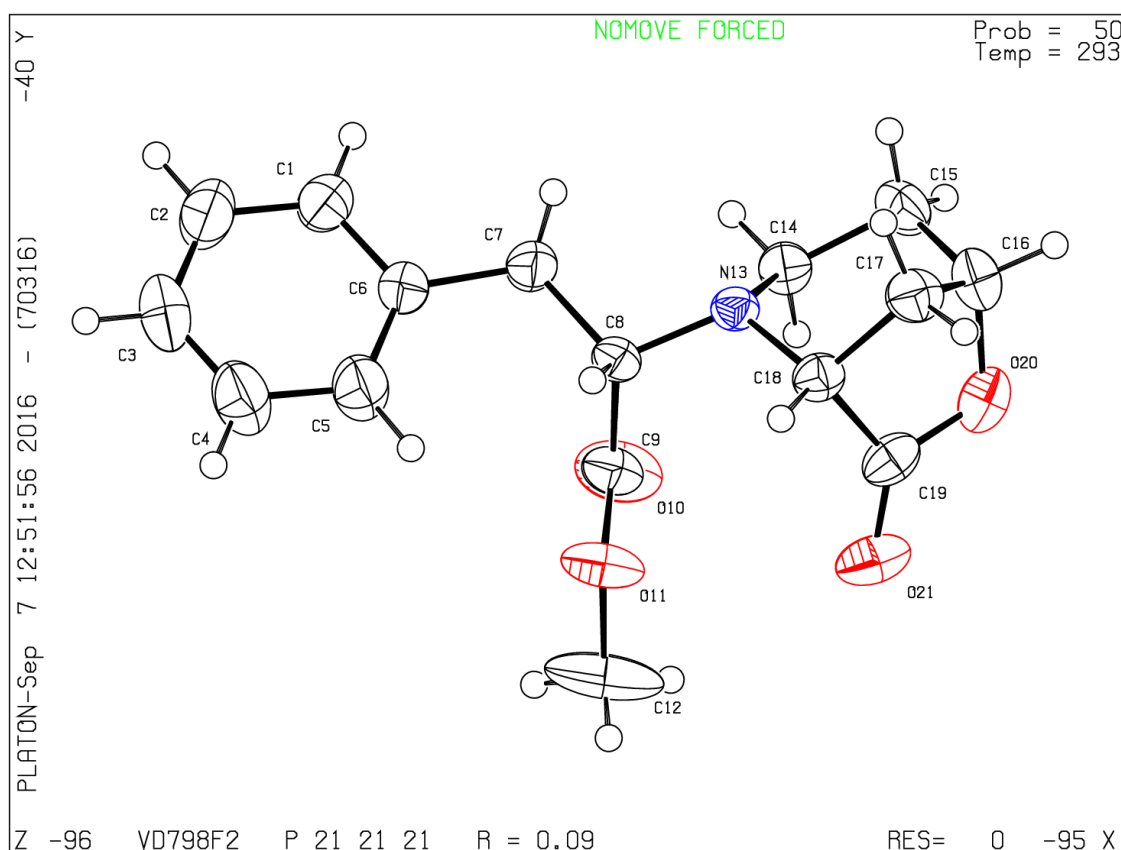


X-Ray data study of III-27a:

(C₁₆ H₁₉ N O₄); $M = 289.32$. D8 VENTURE Bruker AXS diffractometer [*], Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073$ Å), $T = 293(2)$ K; orthorhombic $P 2_1 2_1 2_1$ (I.T.#19), $a = 6.1903(6)$, $b = 10.3417(11)$, $c = 23.371(2)$ Å, $V = 1496.2(3)$ Å³. $Z = 4$, $d = 1.284$ g.cm⁻³, $\mu = 0.092$ mm⁻¹. The structure was solved by direct methods using the *SIR97* program [1], and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (*SHELXL-97*) [2]. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 3388 unique intensities and 191 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.2290$ ($R(F) = 0.0912$) for 2566 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

[1] A. Altomare, M. C. Burla, M. Camalli, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A. G. G. Moliterni, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Cryst.* (1999) 32, 115-119

[2] Sheldrick G.M., *Acta Cryst. A* 64 (2008), 112-122

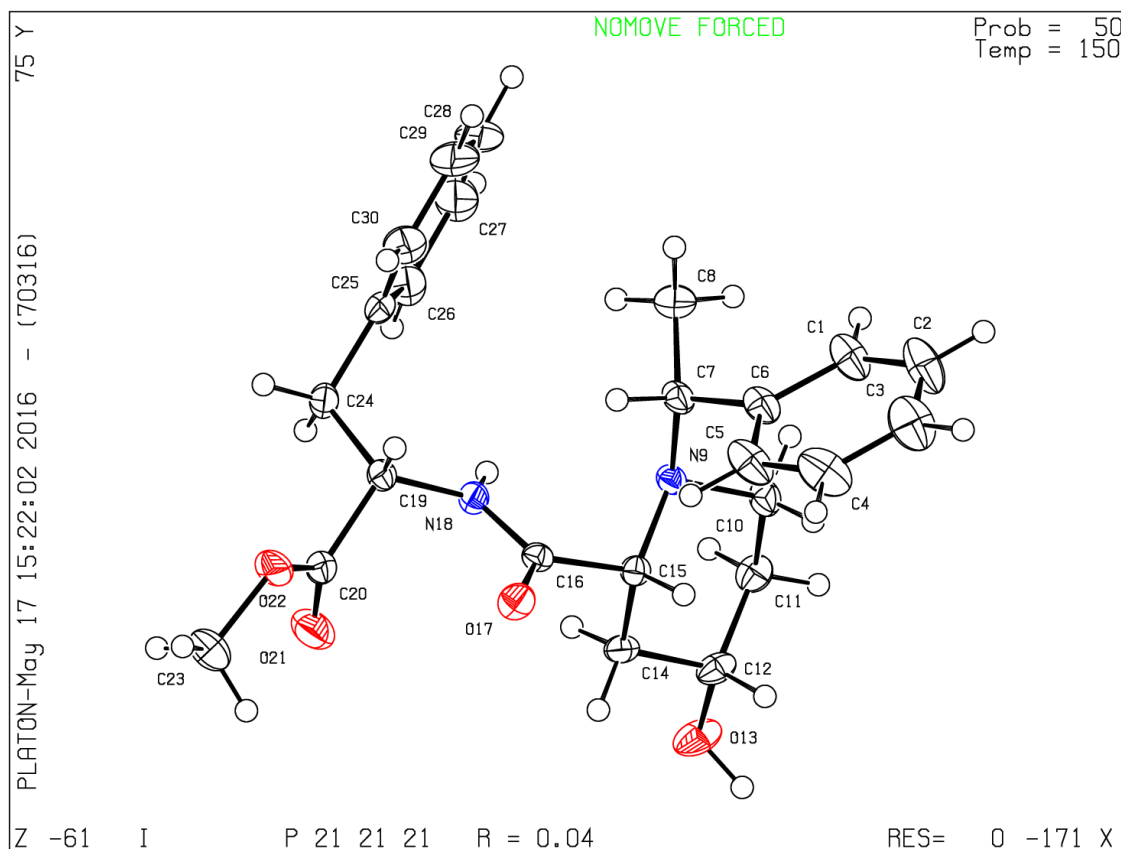


X-Ray data study of III-70:

(C₂₄H₃₀N₂O₄); $M = 410.50$. D8 VENTURE Bruker AXS diffractometer [*], Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), $T = 150 \text{ K}$; Orthorhombic $P 2_1 2_1 2_1$ (I.T.#19), $a = 9.6681(4)$, $b = 9.8311(5)$, $c = 23.6426(11) \text{ \AA}$, $V = 2247.18(18) \text{ \AA}^3$. $Z = 4$, $d = 1.213 \text{ g.cm}^{-3}$, $\mu = 0.083 \text{ mm}^{-1}$. The structure was solved by direct methods using the *SHELXT* program [1], and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (*SHELXL-2014*) [2]. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. Except nitrogen and oxygen linked hydrogen atoms that were introduced in the structural model through Fourier difference maps analysis, H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 5146 unique intensities and 279 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.1065$ ($R(F) = 0.0445$) for 4305 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

[1] G. M. Sheldrick, *Acta Cryst. A* 71 (2015) 3-8

[2] Sheldrick G.M., *Acta Cryst. C* 71 (2015) 3-8



Références Bibliographiques

- ¹ Clarke, P. A.; Santos, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 9, 2045-2053.
- ² (a) Watson, P. S.; Jiang, B.; Scott, B. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3679-3681. (b) Walters, W. P.; Green, J.; Weiss, J. R.; Murcko, M. A. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 6405-6416.
- ³ Taylor, R. D.; Maccoss, M.; Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 5845-5859.
- ⁴ Nasir, N. M.; Ermanis, K.; Clarke, P. A. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 3323-3335.
- ⁵ Perry, M. A.; Rychnovsky, S. D.; Sizemore, S. *Synthesis of Saturated Oxygenated Heterocycles I.* **2014**, 35, 43-95.
- ⁶ Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1668-1698.
- ⁷ Danishefsky, S.; Kitahara, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7807-7808.
- ⁸ Trost, B. M.; Gunzner, J. L.; Dirat, O.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10396-10415.
- ⁹ Ho, P. T. *Can. J. Chem.* **1982**, 60, 90-94.
- ¹⁰ Nicolaou, K. C.; Prasad, C. V. C.; Somers, P. K.; Hwang, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5335-5340.
- ¹¹ (a) Nising, C. F.; Bräse, S. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1218-1228. (b) Nising, C. F.; Bräse, S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 988-999.
- ¹² Fuwa, H.; Ichinokawa, N.; Noto, K.; Sasaki, M. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 2588-2607.
- ¹³ Prins, H. J. *Chem. Weekbl.* **1919**, 1510-1526. Prins, H. J. *Chem. Weekbl.* **1919**, 1072-1073.
- ¹⁴ Arundale, E.; Mikesha, L. A. *Chem. Rev.* **1952**, 52, 505-555.
- ¹⁵ Hanschke, E. *Chem. Ber.* **1955**, 88, 1053-1061.
- ¹⁶ (a) Stapp, P. R. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 479-485. (b) Stapp, P. R. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 2419-2420.
- ¹⁷ Marumoto, S.; Jaber, J. J.; Vitale, J. P.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3919-3922.
- ¹⁸ Lee, C. H. A.; Loh, T. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1641-1644.
- ¹⁹ Launay, G. G.; Slawin, A. M. Z.; O'Hagan, D. *Beil. J. Org. Chem.* **2010**, 6, No. 41.
- ²⁰ Reddy, U. C.; Bondalapati, S.; Saikia, A. K. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2605-2608.
- ²¹ Saikia, A. K.; Bondalapati, S.; Indukuri, K.; Gogoi, P. *Chem. Lett.* **2011**, 40, 1176-1178.
- ²² Subba Reddy, B. V.; Jalal, S.; Borkar, P.; Yadav, J. S.; Reddy, P. P.; Kunwar, A. C.; Sridhar, B. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 6562-6568.
- ²³ (a) Adams, D. R.; Bhatnagar, S. P. *Synthesis* **1977**, 661-672. (b) Snider, B. B. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.; Fleming, I.; Heathcock, C. H.; Eds. Pergamon: New York, NY, **1991**, 2, 527-561. (c) Overman, L. E.; Pennington, L. D. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7143-7157. (d) Pastor, I. M.; Yus, M. *Curr. Org. Chem.* **2007**, 11, 925-957. (e) Olier, C.; Kaafarani, M.; Gastaldi, S.; Bertrand, M. P. *Tetrahedron* **2010**, 66, 413-445. (f) Pastor, I. M.; Yus, M. *Curr. Org. Chem.* **2012**, 16, 1277-1312; (g) Han, X.; Peh, G. R.; Floreancig, P. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7, 1193-1208.
- ²⁴ Borkar, P.; van de Weghe, P.; Subba Reddy, B. V.; Yadav, J. S.; Grée, R. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 9316-9318.
- ²⁵ Alder, R. W.; Harvey, J. N.; Oakley, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4960-4961.
- ²⁶ Chio, F. K.; Warne, J.; Gough, D.; Penny, M.; Martinovic, S. G.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B.; Jones, P.; Hassall, L.; McGuire, T. M.; Dobbs, A. P. *Tetrahedron*, **2011**, 67, 5107-5124.
- ²⁷ Jasti, R.; Vitale, J.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9904-9905.
- ²⁸ Marumoto, S.; Jaber, J. J.; Vitale, J. P.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3919-3922.
- ²⁹ Lolkema, L. D. M.; Hiemstra, H.; Mooiweer, H. H.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6365-6368.
- ³⁰ Lolkema, L. D. M.; Semeyn, C.; Ashek, L.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1994**, 50, 7129-7140.
- ³¹ Crosby, S. R.; Harding, J. R.; King, C. D.; Parker, G. D.; Willis, C. L. *Org. Lett.* **2002**, 4, 577-580.
- ³² Rychnovsky, S. D.; Marumoto, S.; Jaber, J. J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3815-3818.
- ³³ Jasti, R.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13640-13648.
- ³⁴ Jasti, R.; Anderson, C. D.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9939-9945.
- ³⁵ Ghosh, A. K.; Shin, D.; Schiltz, G. *Heterocycles* **2002**, 58, 659-666.
- ³⁶ Sabitha, G.; Reddy, K. B.; Bhikshapathi, M.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2807-2810.
- ³⁷ Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Hari Krishna, V.; Swamy, T.; Narayana Kumar, G. G. K. S. *J. Can. Chem.* **2007**, 85, 412-415.
- ³⁸ Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Yadav, N. N.; Satheesh, G. *Synthesis* **2008**, 17, 2733-2738.
- ³⁹ Patterson, B.; Rychnovsky, S. D. *Synlett* **2004**, 3, 543-545.
- ⁴⁰ Jacolot, M.; Jean, M.; Levoine, N.; van de Weghe, P. *Org. Lett.* **2012**, 14, 58-61.
- ⁴¹ Li, J.; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 793-796.
- ⁴² (a) Nikolic, N. A.; Gonda, E.; Longford, C. P. D.; Lane, N. T.; Thompson, D. W. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2748-2751. (b) Bunnelle, W. H.; Seamon, D. W.; Mohler, D. L.; Ball, T. F.; Thompson, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2653-2654.
- ⁴³ (a) Lolkema, L. D.; Hiemstra, H.; Semeyn, C.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1994**, 50, 7115-7128. (b) Lolkema, L. D.; Semeyn, C.; Ashek, L.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1994**, 50, 7129-7140.
- ⁴⁴ (a) Miranda, P. O.; Díaz, D. D.; Padrón, J. I.; Ramírez, M. A.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 57-62. (b) Miranda, P. O.; Díaz, D. D.; Padrón, J. I.; Bermejo, J.; Martín, V. S. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1979-1982; (c) Miranda, P. O.; Ramírez, M. A.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1633-1636; (d) León, L. G.; Miranda, P. O.; Martín, V. S.; Padrón, J. I.; Padrón, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 3087-3090; (e) Miranda, P. O.; Padrón, J. M.; Padrón, J. I.; Villar, J.; Martín, V. S. *Chem. Med. Chem.* **2006**, 1, 323-329; (f) Miranda, P. O.; Ramírez, M. A.; Padrón, J. I.; Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 283-286.
- ⁴⁵ Jaber, J. J.; Mitsui, K.; Rychnovsky, S. D. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4679-4686.
- ⁴⁶ Lee, C.-H.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1641-1644.
- ⁴⁷ (a) Hiebel, M. A.; Pelotier, B.; Piva, O. *Tetrahedron* **2007**, 63, 7874-7878. (b) Raffier, L.; Izquierdo, F.; Piva, O. *Synthesis* **2011**, 24, 4037-4044.

- ⁴⁸ Woo, S. K.; Lee, E. J. *Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4564-4565.
- ⁴⁹ Yotsu-Yamashita, M.; Haddock, R. L.; Yasumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1147-1148.
- ⁵⁰ Norcross, R. D.; Paterson, I. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2041-2114.
- ⁵¹ Gesinski, M. R.; Tadpetch, K.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5342-5345.
- ⁵² (a) Yang, X.-F.; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1321-1325. (b) Yang, X.-F.; Mague, J. T.; Li, C.-J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 739-747.
- ⁵³ Reddy, B. V. S.; Venkateswarlu, A.; Borkar, P.; Yadav, J. S.; Sridhar, B.; Grée, R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7677-7690.
- ⁵⁴ (a) Reddy, B. V. S.; Venkateswarlu, A.; Borkar, P.; Yadav, J. S.; Kanakaraju, M.; Kunwar, A. C.; Sridhar, B. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6303-6308. (b) Reddy, B. V. S.; Venkateswarlu, A.; Borkar, P.; Yadav, J. S.; Sridhar, B.; Grée, R. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2716-2722.
- ⁵⁵ (a) Kishi, Y.; Nagura, H.; Inagi, S.; Fuchigami, T. *Chem. Commun.* **2008**, 3876-3878. (b) Kishi, Y.; Inagi, S.; Fuchigami, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *1*, 103-109.
- ⁵⁶ Borah, M.; Gogoi, P.; Indukuri, K.; Saikia, A. K. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2641-2648.
- ⁵⁷ Buffat, M. G. P. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 1701-1729.
- ⁵⁸ Laschat, S.; Dickner, T. *Synthesis*, **2000**, *13*, 1781-1813.
- ⁵⁹ Cossy, J. *Chem. Rec.* **2005**, *5*, 70-80.
- ⁶⁰ Felpin, F.-X.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *19*, 3693-3712.
- ⁶¹ Phillips, A. J.; Abell, A. D. *Aldrichim. Acta.* **1999**, *32*, 75-89.
- ⁶² Regasamy, R.; Curtis-Long, M. J.; Seo, W. D.; Jeong, S. H.; Jeong, I.-Y.; Park, K. H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2898-2901.
- ⁶³ Davis, F. A.; Chao, B. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2623-2625.
- ⁶⁴ Qi, J.; Sun, C.; Tian, Y.; Wang, X.; Li, G.; Xiao, Q.; Yin, D. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 190-192.
- ⁶⁵ J. Lee, T. Hoang, S. Lewis, S. A. Weissman, D. Askin, R. P. Volante and P. J. Reider. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6223-6225.
- ⁶⁶ Ciblat, S.; Besse, P.; Canet, J.-L.; Troin, Y.; Veschambre, H.; Gelas, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2225-2235.
- ⁶⁷ Abrunhosa-Thomas, I.; Roy, O.; Barra, M.; Besset, T.; Chalard, P.; Troin, Y. *Synlett.* **2007**, *10*, 1613-1615.
- ⁶⁸ Dobbs, A. P.; Guesne, S. J. J.; Parker, R. J.; Skidmore, J.; Stephenson, R. A.; Hursthouse, M. B. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1064-1080.
- ⁶⁹ Sabitha, G.; Das, S. K.; Srinivas, R.; Yadav, J. S. *Helv. Chim. Acta.* **2010**, *93*, 2023-2025.
- ⁷⁰ Reddy, B. V. S.; Ramesh, K.; Ganesh, A. V.; Kumar, G. G. K. S. N.; Yadav, J. S.; Grée, R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 495-498.
- ⁷¹ (a) Burk, R. M.; Overman, L. E. *Heterocycles.* **1993**, *35*, 205-225. (b) Castro, P.; Overman, L. E.; Zhang, X. M.; Mariano, P. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5243-5246. (c) Overman, L. E.; Flann, C. J.; Malone, T. C. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 188-197. (d) Daub, G. W.; Heerding, D. A.; Overman, L. E. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3919-3930. (e) Lett, R. M.; Overman, L. E.; Zablocki, J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6541-6544. (f) Flann, C.; Malone, T. C.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6097-6107. (g) Overman, L. E.; Burk, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5739-5742. (h) Overman, L. E.; Malone, T. C.; Meier, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6993-6994.
- ⁷² Kværno, L.; Norrby, P.-O.; Tanner, D. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1041-1048.
- ⁷³ (a) A. P. Dobbs, R. J. Parker and J. Skidmore, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 827-831. (b) Dobbs, A. P.; Guesné, S. J. J.; Martinovic, S.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7880-7883. (c) Dobbs, A. P.; Guesné, S. J. J.; Hursthouse, M. B.; Coles, S. J. *Synlett.* **2003**, 1740-1742. (d) Dobbs, A. P.; Guesné, S. J. J. *Synlett.* **2005**, 2101-2103.
- ⁷⁴ Barbero, A.; Diez-Varga, A.; Pulido F. J.; González-Ortega, A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1972-1975.
- ⁷⁵ (a) Carballo, R. M.; Ramírez, M. A.; Rodríguez, M. L.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3837-3840. (b) León, L. G.; Carballo, R. M.; Vega-Hernández, M. C.; Martín, V. S.; Padrón, J. I.; Padrón, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2681-2684. (c) Miranda, P. O.; Carballo, R. M.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 357-360. (d) Carballo, R. M.; Valdomir, G.; Purino, M.; Martín, V. S.; Padrón, J. I. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *12*, 2304-2313.
- ⁷⁶ Hasegawa, E.; Hiroi, N.; Osawa, C.; Tayama, E.; Iwamoto, H. *Tetrahedron Letters.* **2010**, *51*, 6535-6538.
- ⁷⁷ Murty, M. S. R.; Ram, K. R.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1141-1145.
- ⁷⁸ (a) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Chaya, D. N.; Narayana Kumar, G. G. K. S.; Aravind, S.; Kunwar, A. C.; Madavi, C. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3330-3334. (b) Reddy, B. V. S.; Chaya, D. N.; Yadav, J. S.; Grée, R. *Synthesis* **2012**, *44*, 297-303.
- ⁷⁹ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Ramesh, K.; Kumar, G. G. K. S. N.; Grée, R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 818-821.
- ⁸⁰ Clarisse, D.; Pelotier, B.; Fache, F. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 857-860.
- ⁸¹ (a) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320-330. (b) Böhm, H.-J.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Müller, K.; Obst-Sander, U.; Stahl, M. *ChemBioChem.* **2004**, *5*, 637-643. (c) Hagmann, W. K., *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359-4369.
- ⁸² Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Chaya, D. N.; Narayana Kumar, G. G. K. S.; Naresh, P.; Jagadeesh, B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1799-1802.
- ⁸³ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Ramesh, K.; Kumar, G. G. K. S. N.; Grée, R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1578-1581.
- ⁸⁴ Silva Jr, L. F.; Quintiliano, S. A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2256-2260.
- ⁸⁵ Yokosaka, T.; Nemoto, T.; Hamada, Y. *Tetrahedron Letters.* **2013**, *54*, 1562-1565.
- ⁸⁶ Saikia, A. K.; Indukuri, K.; Das, J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7026-7035.
- ⁸⁷ Indukuri, K.; Unnava, R.; Deka, M. J.; Saikia, A. K. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10629-10641.
- ⁸⁸ Chio, F. K. I.; Guesné, S. J. J.; Hassall, L.; McGuire, T.; Dobbs, A. P. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9868-9880.
- ⁸⁹ Yadav, J. S.; Borkar, P.; Chakravarthy, P. P.; Reddy, B. V. S.; Sarma, A. V. S.; Basha, S. J.; Sridhar, B.; Grée, R. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2081-2084.
- ⁹⁰ Reddy, B. V. S.; Borkar, P.; Chakravarthy, P. P.; Yadav, J. S.; Grée, R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3412-3416.
- ⁹¹ Kim, C.; Bae, H. J.; Lee, J. H.; Jeong, W.; Kim, H.; Sampath, V.; Rhee, Y. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14660-14661.

- ⁹² Cheng, J.; Tang, X.; Yu, Y.; Ma, S. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 12074-12076.
- ⁹³ Tanimukai, H.; Inui, M.; Harigushi, S.; Kaneko, J. *Biochem. Pharmacol.* **1965**, 14, 961-970.
- ⁹⁴ Brzozowski, Z.; Saczewski, F.; Neamati, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 5298-5302.
- ⁹⁵ Charrier, N.; Clarke, B.; Cutler, L.; Demont, E.; Dingwall, C.; Dunsdon, R.; Hawkins, J.; Howes, C.; Hubbard, J.; Hussain, I.; Maile, G.; Matico, R.; Mosley, J.; Naylor, A.; O'Brien, A.; Redshaw, S.; Rowland, P.; Soleil, V.; Smith, K. J.; Sweitzer, S.; Theobald, P.; Vesey, D.; Walter, D. S.; Wayne, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 19, 3674-3678.
- ⁹⁶ (a) Frank, K.E.; Aubé, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7239-7242, (b) Frank, K.E.; Aubé, J. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 655-666.
- ⁹⁷ (a) Parchinsky, V.; Shumsky, A.; Krasavin, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 7157-7160. (b) Parchinsky, V.; Shumsky, A.; Krasavin, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 7161-7163.
- ⁹⁸ Liu, X.; McCormack, M. P.; Waters, S. P. *Organic Letters*. **2012**, 14, 5574-5577.
- ⁹⁹ Colin, O.; Greck, C.; Prim, D.; Thomassigny, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 31, 7000-7005.
- ¹⁰⁰ Denić, M.; Blagojević, P.; Radulović, N. *Facta Universitatis, Series: Physics, Chemistry and Technology*. **2013**, 11, 1-26.
- ¹⁰¹ Donets, P. A.; Cramer, N. J. *Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 11772-11775.
- ¹⁰² Saikia, A. K.; Indukuri, K.; Das, J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 7026-7035.
- ¹⁰³ Shaw, S. A.; Balasubramanian, B.; Bonacorsi, S.; Caceres Cortes, J.; Cao K.; Chen, B.-C.; Dai J.; Decicco, C.; Goswami, A.; Guo, Z.; Hanson, R.; Humphreys, W. G.; Lam, P.; Li, W.; Maxwell, B.; Michaudel, Q.; Li, P.; Pudzianowski, A.; Feng, Q.; Su, S.; Tymiak, A. A.; Vokits, B. P.; Wang, B.; Wexler, R.; Zhang, Y.; Zhao, R.; Baran, P. S. *J Org Chem.* **2015**, 80, 7019-7032.
- ¹⁰⁴ Cho, J. H.; Kim, B. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1273-1276.
- ¹⁰⁵ Liu, F.; Stephen, A. G.; Waheed, A. A.; Freed, E. O.; Fisher, R. J.; Burke, T.R. Jr. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 318-321.
- ¹⁰⁶ Laschat, S.; Fröhlich, R.; Wibbeling, B. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2829-2838.
- ¹⁰⁷ Bissember, A. C.; Banwell, M. G. *Tetrahedron* **2009**, 65, 8222-8230.
- ¹⁰⁸ Katritzky, A. R.; Kirichenko, N.; Rogovoy, B. V.; He, H. -Y. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9088-9092.
- ¹⁰⁹ Sikriwal, D.; Dikshit, D. K. *Tetrahedron* **2011**, 67, 210-215.
- ¹¹⁰ Tallier, C.; Hameury, T.; Bellosta, V.; Cossy, J. *Tetrahedron* **2007**, 63, 4472-4490.
- ¹¹¹ Hanessian, S.; Tremblay, M.; Petersen, J. F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6064-6071.
- ¹¹² Cao, L.; Isaacs, L. *Org Lett.* **2012**, 14, 3072-3075.
- ¹¹³ Mizutani, T.; Ukaji, Y.; Inomata, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, 76, 1251-1256.
- ¹¹⁴ Taillier, C.; Hameury, T.; Bellosta, V.; Cossy, J. *Tetrahedron* **2007**, 63, 4472-4490.
- ¹¹⁵ Yamamoto, H.; Futatsugi, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1924-1942.
- ¹¹⁶ Nakamura, S.; Kaneeda, M.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8120-8130.
- ¹¹⁷ Breugst M.; Grée R.; Houk K. N. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 9892-9897.
- ¹¹⁸ (a) Shaikh, A. A. G.; Sivaram, S. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 951-976. (b) Parrish, J. P.; Salvatore, R. N.; Jung, K. W. *Tetrahedron* **2000**, 56, 8207-8237.
- ¹¹⁹ Singh, S. J.; Jayaram, R. V. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4249-4251.
- ¹²⁰ Lukowski, M.; Jacobs, K.; Hsueh, P.; Lindsay, H.A.; Milletti, M.C. *Tetrahedron* **2009**, 65, 10311-10316.
- ¹²¹ Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1841-1860.
- ¹²² Larsen, S. D.; Grieco, P. A.; Fobare, W. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3512-3513.
- ¹²³ Avan, I.; Hall, C. D.; Katritzky, A. R. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 3575-3594.
- ¹²⁴ Gante, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 1699-1720.
- ¹²⁵ Vagner, J.; Qu, H.; Hruby, V. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, 12, 292-296.
- ¹²⁶ Bodmer, J. L.; Schneider, P. Tschopp, J. *Trends Biochem Sci*, **2002**, 27, 19-26.
- ¹²⁷ Cooper, D. M. *J Clin Exp Pathol*, **2012**, S4:001.
- ¹²⁸ Bouchecareilh, M.; Chevet, E. *Med Sci (Paris)*. **2009**, 25, 281-287.
- ¹²⁹ Jabouille, A.; Delugin, M.; Pineau, R.; Dubrac, A.; Soulet, F.; Lhomond, S. *et al. Oncotarget*. **2015**, 6, 24922-24934.
- ¹³⁰ Peñaranda Fajardo, N. M.; Meijer, C.; Kruyt, F. A. E. *Biochem Pharmacol.* **2016**, Apr 19.
- ¹³¹ Rawlings, A.; Lomas, H.; Pilling, A.; Lee, M.; Alonzi, D.; Rountree, J.; Jenkinson, S.; Fleet, G.; Dwek, R.; Jones, J.; Butters, T.; *ChemBioChem*. **2009**, 10, 1101-1105.
- ¹³² Mroczkiewicz, M.; Ostaszewski, R. *Tetrahedron* **2009**, 65, 4025-4034.
- ¹³³ Sadhukhan, S.; Han, Y.; Zhang, G.; Brunengraber, H.; Tochtrop, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 6309-6311.
- ¹³⁴ (a) Fehrentz, J. A.; Castro, B. *Synthesis* **1983**, 676-678. (b) Claudel, S.; Olszewski, T. K.; Mutzenardt, P.; Aroulanda, C.; Coutrot, P.; Grison, C. *Tetrahedron* **2006**, 62, 1787-1798.
- ¹³⁵ Unthank, M. G.; Tavassoli, B.; Aggarwal, V. K. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1501-1504.
- ¹³⁶ Mitsunaga, S.; Ohbayashi, T.; Sugiyama, S.; Saitou, T.; Tadokoro, M.; Satoh, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 1697-1708.
- ¹³⁷ Ben Sdira, S.; Felix, C. P.; Giudicelli, M. B. A.; Seigle-Ferrand, P. F.; Perrin, M.; Lamartine, R. J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6632-6638.
- ¹³⁸ Hays, S. J.; Malone, T. C.; Johnson, G. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4084-4086.
- ¹³⁹ (a) Guillard, J.; Abraham, A.; Anderson, P. C.; Beaulieu, P. L.; Bogri, T.; Bousquet, Y.; Grenier, L.; Guse, I.; Lavallée, P. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2226-2231. (b) Skiles, J. W.; Giannousis, P. P.; Fales, K. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 963-966. (c) Beaulieu, P.L.; Lavallée, P.; Abraham, A.; Anderson P. C.; Boucher, C.; Bousquet, Y.; Duceppe, J. S.; Gillard J.; Gorys, V.; Grand-Maitre, C.; Grenier, L.; Guindon, Y.; Guse I.; Plamondon, L.; Soucy, F.; Valois, S.; Wernic, D.; Yoakim, C. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3440-3448. (d) Bennett, D. J.; Hamilton, N. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7961-7964. (e) Golubev, A. S.; Schedel, H.; Radics, G.; Sieler, J.; Burger, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7941-7944.
- ¹⁴⁰ Carpino, L. A.; El-Faham, A. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 6813-6830.

- ¹⁴¹ Hourcade, S.; Ferdenzi, A.; Retailleau, P. Mons, S.; Marazano, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1302-1310.
- ¹⁴² Poulain, R. F.; Tartar, A. L.; Déprez, B. P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1495-1498.
- ¹⁴³ Coste, J.; Le-Nguyen, D.; Evin, G.; Castro, B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 205-208.
- ¹⁴⁴ Gu, L.; Lim, J.; Cheong, J. L.; Lee, S. S. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 7017-7019.
- ¹⁴⁵ Landi, J. L.; Brinkman, H. R. *Synthesis* **1992**, 1093-1095.
- ¹⁴⁶ (a) Robins, M. J.; Sarker, S.; Xie, M.; Zhang, W.; Peterson, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3921-3924. (b) Liu, W. M.; Xu, D. D.; Repic, O.; Blacklock, T. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2439-2441.
- ¹⁴⁷ (a) Basha, A.; Lipton, M.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 48, 4171-4172. (b) Levin, J. I.; Turos, E.; Weinreb, S. M. *Synth. Commun.* **1982**, 12, 989-993. (c) Lipton, M. F.; Basha, A.; Weinreb, S. M. *Org. Synth.* **1979**, 59, 49-53. (d) Sidler, D. R.; Lovelace, T. C.; McNamara, J. M.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1231-1234. (e) Liu, W. M.; Xu, D. D.; Repic, O.; Blacklock, T. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2439-2441. (f) Williams, J. M.; Jobson, R. B.; Yasuda, N.; Marchesini, G.; Dolling, U. H.; Grabowski, E. J. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5461-5464. (g) Iseki, K.; Asada, D.; Kuroki, Y. *J. Fluorine Chem.* **1999**, 97, 85-96.
- ¹⁴⁸ Lalli, C.; Trabocchi, A.; Menchi, G.; Guarna, A. *Synlett.* **2008**, 2, 189-192.
- ¹⁴⁹ Cossy, J.; Bellost, V.; Hamoir, C.; Desmurs, J.-R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7083-7086.
- ¹⁵⁰ Černiauskaitė, D.; Rousseau, J.; Sackus, A.; Rollin, P.; Tatibouët, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 12, 2293-2300.
- ¹⁵¹ Santos, M. A.; Marques, S.; Gil, M.; Tegoni, M.; Seozzafava, A.; Supuran, C. T. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2003**, 18, 233-242.
- ¹⁵² (a) Duarte-Hernández, A. M.; Contreras, R.; Suárez-Moreno, G. V.; González, F. J.; Flores-Parra, A. *Journal of Molecular Structure*, **2015**, 1081, 146-158. (b) Cossy, J.; Bellost, V.; Hamoir, C.; Desmurs, J.-R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7083-7086.
- ¹⁵³ (a) Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901-4902. (b) Sigman, M. S.; Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1279-1281. (c) Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2000**, 2, 867-870. (d) Su, J. T.; Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 197-200. (e) Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10012-10014.
- ¹⁵⁴ Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12964-12965.
- ¹⁵⁵ Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10558-10559.
- ¹⁵⁶ (a) Sohtome, Y.; Tanatani, A.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, 52, 477-480. (b) Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X. N.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 119-125.
- ¹⁵⁷ Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1566-1568.
- ¹⁵⁸ Uruguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5356-5357.
- ¹⁵⁹ Durel, V.; Lalli, C.; Roisnel, T.; van de Weghe, P. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 849-859.
- ¹⁶⁰ Mullen, C. A.; Gagné, M. R. *Org. Lett.* **2006**, 8, 665-668.
- ¹⁶¹ Zheng, K.; Liu, X.; Qin, S.; Xie, M.; Lin, L.; Hu, C.; Feng, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 17564-17573.
- ¹⁶² Chen, X.-H.; Zhang, W.-Q.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5652-5653.
- ¹⁶³ Lalli, C.; van de Weghe, P. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 7495-7498.
- ¹⁶⁴ Tsui, G. C.; Liu, L.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 7703-7706.
- ¹⁶⁵ Liu, L.; Kaib, P. S. J.; Tap, A.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 10822-10825.
- ¹⁶⁶ (a) Hong, L.; Kai, M.; Wu, C.; Sun, W.; Zhu, G.; Li, G.; Yao, X.; Wang, R. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 6713-6715. (b) Ishihara, K.; Kurihara, H.; Matsumoto, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6920-6930.
- ¹⁶⁷ (a) Vogl, E. M.; Matsunaga, S.; Kanai, M.; Iida, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7917-7920. (b) Matsunaga, S.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8473-8478. (c) Majima, K.; Takita, R.; Okada, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15837-15845. (d) Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Kinoshita, T.; Harada, S.; Shigemitsu, O.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2169-2178.
- ¹⁶⁸ Shigeki, M.; Jagattaran, D.; Jochen, R.; Erasmus, M. V.; Noriyoshi, Y.; Takehiko, I.; Kentaro, Y.; Masakatsu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2252-2260.
- ¹⁶⁹ Lu, Y. N.; Guo, Q. S.; Jiang, F. Y.; Li, J. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 1842-1845.
- ¹⁷⁰ (a) Zhang, Z.-G.; Dong, Z.-B.; Li, J.-S. *Chirality* **2010**, 22, 820-826. (b) Bai, X. L.; Liu, X. D.; Wang, M.; Kang, C. Q.; Gao, L. X. *Synthesis* **2005**, 458-464.
- ¹⁷¹ (a) Hong, L.; Kai, M.; Wu, C.; Sun, W.; Zhu, G.; Li, G.; Yao, X.; Wang, R. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 6713-6715. (b) Ishihara, K.; Kurihara, H.; Matsumoto, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6920-6930.
- ¹⁷² Leowanawat, P.; Zhang, N.; Percec, V. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1018-1025.
- ¹⁷³ Hatano, M.; Horibe, T.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 56-57.
- ¹⁷⁴ Jumde, V. R.; Luliano, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 20, 4294-4302.
- ¹⁷⁵ He, L.; Chen, X. H.; Wang, D.; Luo, S. W.; Zhang, W. Q.; Yu, J.; Ren, L.; Gong, L. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 13504-13518.
- ¹⁷⁶ Čorić, I.; List, B. *Nature* **2012**, 483, 315-319.
- ¹⁷⁷ Mizutani, T.; Ukaji, Y.; Inomata, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, 76, 1251-1256.
- ¹⁷⁸ Shaw, M. H.; McCreanor, N. G.; Whittingham, W. G.; Bower, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 463-468.
- ¹⁷⁹ Csátayová, K.; Davies, S. G.; Fletcher, A. M.; Ford, J. G.; Klauber, D. J.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 10932-10944.
- ¹⁸⁰ Diaz, J. L.; Villacampa, B.; Lopez-Calahorra, F.; Velasco, D. *Chem. Mater.* **2002**, 14, 2240-2251.
- ¹⁸¹ Mahy, W.; Plucinski, P.; Frost, C. G. *Org. Lett.* **2014**, 16, 5020-5023.