



**HAL**  
open science

# Plateforme pyridylalkylamine modulable : un outil pour la catalyse

Olivier Colin

► **To cite this version:**

Olivier Colin. Plateforme pyridylalkylamine modulable : un outil pour la catalyse. Chimie organique. Université de Versailles-Saint Quentin en Yvelines, 2015. Français. NNT : 2015VERS023V . tel-01558627

**HAL Id: tel-01558627**

**<https://theses.hal.science/tel-01558627>**

Submitted on 9 Jul 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.

**THESE DE DOCTORAT**

Présentée par

**Olivier COLIN**

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE  
VERSAILLES-SAINT-QUENTIN-EN-YVELINES**

Spécialité: Chimie Organique

**Plateforme pyridylalkylamine modulable:  
un outil pour la catalyse**

Soutenue le 08/07/2015 devant le jury composé de :

**Pr. Eduardo RUBIO**, Université d'Oviedo (Espagne)

**Pr. Pierre VAN DE WEGHE**, Université de Rennes I

**Pr. Yves FORT**, Université de Lorraine

**Pr. Damien PRIM**, UVSQ

**Dr. Christine THOMASSIGNY**, UVSQ

Rapporteur

Rapporteur

Examinateur

Directeur de thèse

Co-encadrante



## Remerciements

Avant toutes choses je souhaite exprimer mes remerciements aux membres du jury, le Pr. Rubio, le Pr. Van de Weghe et le Pr. Fort d'avoir bien voulu évaluer ce travail de thèse.

De plus, je souhaiterais remercier l'Agence Nationale de la Recherche qui de par son financement du projet P2MOC m'a permis d'avoir une allocation doctorale, ainsi que l'école doctorale STV et l'UVSQ de m'avoir accordé une activité complémentaire d'enseignement durant trois ans.

En regardant l'ensemble des travaux accomplis durant mes dernières années d'études, je ne peux que remercier mon directeur de thèse, le Pr. Damien Prim. En effet, Damien m'a permis de pleinement m'épanouir dans le domaine de la chimie, de par ses nombreux conseils et ses propositions, ainsi que par l'autonomie qu'il a su me laisser pour développer mes propres idées. Damien a aussi su me mettre à l'aise et m'intégrer dans son équipe, que ce soit en licence 3, master 1 ou en thèse, grâce à un accueil chaleureux et toujours avec une bonne blague autour d'un café !

La seconde personne qui m'a permis de réaliser et surtout de finir ma thèse est ma co-encadrante, le Dr. Christine Thomassigny. Je tiens à lui exprimer ma reconnaissance pour l'ensemble de l'excellente formation en chimie qu'elle a pu me dispenser durant mon cursus scolaire, pour la confiance qu'elle a su m'accorder lors de l'encadrement de ses stagiaires mais aussi pour toutes les discussions, en tout genre, que l'on a pu avoir depuis mon stage de master 2.

Il me paraît aussi évident de remercier le Pr. Christine Greck de m'avoir accueilli dans son équipe pour mon stage de master 2 comme pour ma thèse, ainsi que pour tous les conseils et l'aide qu'elle a pu m'apporter en ce qui concerne mon avenir professionnel.

« Ne vous inquiétez pas, vous n'aurez pas la moyenne à votre premier TP de toute façon », voici une des premières phrases que je retiens du Dr. Sylvain Marque. Bien qu'il paraisse impitoyable, je le remercie entre autres pour la maniaquerie (pardon la précision) qu'il a pu

me transmettre depuis ma première année de licence jusqu'à ma première année de thèse, ainsi que pour toutes les autres discussions que nous avons pu avoir.

Ensuite, je tiens à dire un grand merci à l'ensemble des enseignants que j'ai pu avoir durant mes années à l'Université de Versailles-Saint-Quentin et notamment Isabelle qui m'a incité à quitter le côté obscur de la Physique-Chimie.

Je tiens aussi à exprimer ma gratitude à l'ensemble des personnes du laboratoire et notamment Anne, Xavier et Vincent. Ces personnes sont responsables de la bonne ambiance qui règne dans le laboratoire. Elles ont aussi toujours été présentes lorsque j'avais des questions, (quelles qu'elles soient !). Je tiens aussi à remercier Estelle et Flavien qui ont toujours été de bonne humeur même quand mes produits se sont avérés plus complexes que je croyais et m'ont retiré plusieurs grosses épines du pied.

Ensuite, je souhaite remercier toutes les personnes ayant participé de près ou de loin à mon activité de monitorat, à commencer par Frédérique, Françoise et Arezki qui ont supporté mes demandes incessantes en TP. Un grand merci à Dominique pour son soutien en PACES et pour toute la gentillesse dont elle fait preuve (dès que la porte de son bureau est ouverte). Je souhaite aussi exprimer ma gratitude envers Véronique et Laurence qui ont eu confiance en moi et m'ont donné la chance de pouvoir enseigner dans le cadre de la préparation au CAPES. C'est aussi à elles que je dois la chance d'avoir la possibilité de continuer à enseigner à l'Université et en classes préparatoires et ce, dans les meilleures conditions possibles.

Toute ma thèse n'aurait pas pu se dérouler aussi bien, s'il n'y avait pas eu mes comparses, les thésards et les post-doc. J'ai donc une pensée émue pour Nghi, Nancy, Lucy, Kamal, Paul, Elsa, Damien, Loïc (Parent), Nastya, Tommy, Pierrick, Hala, Fadila, Adbou, Amel, Dimitri, Pierre, Xiao et Marvin que je laisse sans président et donc sans repères. Je laisse néanmoins un vice président des plus compétent, Vincent, qui saura toujours faire des discours ni trop court, ni trop long et toujours avec le mot pour rire. Je ne peux non plus éviter de parler de l'ancien Président, le vrai, l'unique, le modèle, l'ex-président Cyril qui a su nous montrer le chemin et qui j'en suis sûr, fera bientôt de même avec de nombreux élèves. Viennent ensuite les compagnons du mardi, mercredi et/ou jeudi soir : William, le scout de l'institut (« toujours près »), Sébastien, le sale type des fins de soirées (mais qui gagne à être connu en début), Maxime, un savant mélange entre une encyclopédie et un moniteur d'auto-école (mais surtout

un gars super et très drôle), Anne-Sophie, la future thésarde (qui va me piquer mon bureau dès que j'aurai le dos tourné), Loïc, le coucou de l'Institut (près à vous voler les moindres de vos travaux : attention notamment à vos posters !), c'est aussi un mannequin professionnel à en voir les photos de lui qui prônent sur son mur. Viennent ensuite « les cinq doigts de la main », le petit groupe qui m'a tout de suite intégré lorsque je suis arrivé. Je tiens ainsi à remercier Damien Aureau, qui n'est ni un thésard, ni un post-doc, mais qui fait parti de notre groupe (un homme hors-classe à l'image de son attrait pour la chimie organique bien qu'il travaille dans l'équipe EPI) ; Christian, le bison de l'Institut, l'homme qui buvait plus vite que son ombre (surtout lorsqu'il y a un train à prendre) et aussi un danseur hors pair !! Gaëlle, ma cousine de soirée, toujours prête à samu-ser et surtout une grande amie lorsque l'on a besoin d'elle (avec une petite pensée pour son mari Sébastien). Enfin je ne peux que terminer par le Dr. Requet et le futur Dr. Boufroua (le sixième doigt qui s'est greffé plus tard), mes deux comparses du laboratoire. Bien que je leur ai mené la vie dure (c'est ça d'être maniaque), je les remercie du fond du cœur pour tout le temps que j'ai passé avec eux, pour les bons moments comme les mauvais qui ont fait que chaque jour de cette thèse reste inoubliable. Je souhaite aussi leur dire merci pour tous les conseils et le soutien qu'ils m'ont apporté lorsque des moments difficiles se sont présentés.

Au fil de ces années de thèse, j'ai pu avoir plusieurs stagiaires que j'ai plus ou moins martyrisés : j'ai donc une pensée pour Réda, Alexane, Charlotte, Assia, Céline, Sonia, Jahouar, Léa et Agnès ainsi que pour l'ensemble des stagiaires qui sont passés par le laboratoire et ceux que j'ai pu côtoyer, dont notamment Kathleen, Laurence, Vinciane, Morgane, François ou encore Antoine. Je leur souhaite à tous la plus grande réussite possible dans leur fin d'étude prochaine.

Il me paraît ensuite nécessaire de remercier tous mes amis qui m'ont soutenu depuis très longtemps maintenant, que ce soit au lycée, à la fac, à l'ENS Cachan ou après. Je tiens notamment à exprimer ma gratitude à Héléna, Julie, Jiraf, Thibault et Etienne qui sont venu me soutenir lors de mon oral de thèse.

Même si elle le sait déjà, je remercie toute ma famille pour le soutien apporté quel que soit le chemin d'étude que j'ai voulu suivre. Merci à Yannis, mon frère, Leïla et Sarah, mes deux sœurs d'être venus me soutenir, à ma mère pour le travail formidable de cuisine qu'elle a réalisé pour mon pot et enfin à mon père qui aurait probablement voulu que je traite le sujet :

« *le Roman, problème du genre* ». Je vous remercie de la fierté que j'ai pu lire dans vos yeux ce 8 juillet 2015.

Enfin, je souhaite remercier Adeline, pour le soutien qu'elle m'a apporté chaque jour de ma thèse depuis que je l'ai rencontrée. Je tiens à lui dire un grand merci d'avoir pris sur elle l'organisation de tout ce qu'il y a autour de la thèse lorsque j'avais la tête occupée par cette dernière.

*A la mémoire de ma mère ; à ma famille*



## Table des matières

|  |            |
|--|------------|
| <b>Liste des principales abréviations .....</b>  | <b>11</b>  |
| <b>PREAMBULE .....</b>   | <b>13</b>  |
| <b>CHAPITRE I : Synthèse de plateformes pyridylméthylamines polyfonctionnelles .....</b>                 | <b>21</b>  |
| I. Rappels bibliographiques .....  | 23         |
| a. Le motif pma .....  | 23         |
| b. Les ligands en métallocatalyse asymétrique.....   | 32         |
| c. Les catalyseurs en organocatalyse asymétrique .....   | 44         |
| d. Plateforme à activation mixte .....   | 51         |
| II. Synthèse de plateformes pma polyfonctionnelles .....   | 54         |
| a. Introduction du motif urée .....  | 54         |
| b. Introduction d'un bras bifonctionnel .....  | 59         |
| c. Vers la synthèse monotope séquentielle de la plateforme pma .....                                     | 69         |
| d. Plateforme pma chirale .....  | 75         |
| e. Plateforme pma imidazolidine.....   | 79         |
| III. Partie expérimentale .....  | 90         |
| a. Materials and Equipments .....  | 90         |
| b. General procedures .....  | 91         |
| c. Product descriptions .....  | 93         |
| <b>CHAPITRE II : Utilisation de la plateforme pyridylméthylamine polyfonctionnelle en catalyse .....</b> | <b>117</b> |
| I. Organocatalyse .....  | 119        |
| a. Addition de Michael sur la <i>N</i> -phénylmaléimide.....   | 119        |
| b. Réaction de Friedel-Crafts.....   | 136        |
| II. Métallocatalyse.....   | 146        |
| a. Réaction de Suzuki-Miyaura .....  | 146        |
| b. Couplage oxydant de naphthols catalysé par l'atome de cuivre.....                                     | 155        |

|  |            |
|--|------------|
| c. Réaction de Henry .....   | 161        |
| III. Catalyse en cascade .....   | 168        |
| a. Addition de Michael – Addition de Friedel-Crafts.....                   | 168        |
| b. Addition de Michael – Addition de diéthylzinc .....                     | 170        |
| c. Addition de Michael – Réaction de Henry .....                           | 175        |
| d. Réaction de Henry – Addition de Michael - Cyclisation.....              | 180        |
| e. Utilisation de l'activation C-H dans un processus en cascade .....      | 181        |
| IV. Partie expérimentale .....   | 186        |
| a. General procedures .....  | 186        |
| b. Product descriptions .....  | 188        |
| <br>   |            |
| <b>CHAPITRE III : Synthèse de la plateforme pyridyléthylamine.....</b>     | <b>201</b> |
| I. Rappels bibliographiques .....  | 203        |
| a. La structure pea .....  | 203        |
| b. $\alpha$ -amination électrophile organocatalysée d'aldéhydes.....       | 207        |
| c. Réaction de Prins .....   | 215        |
| II. Synthèse de la plateforme pea .....                                    | 231        |
| a. Introduction d'électrophile par organocatalyse asymétrique.....         | 232        |
| b. Etude de la réaction de Prins en série pyridinique.....                 | 237        |
| III. Nouvelle stratégie de synthèse du pea .....                           | 250        |
| a. Réalisation de la synthèse.....   | 251        |
| b. Utilisation d'un aminoacide commercial.....                             | 252        |
| IV. Partie expérimentale .....   | 255        |
| a. General procedures .....  | 255        |
| b. Product descriptions .....  | 258        |
| <br>   |            |
| <b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....</b>                                    | <b>283</b> |
| <br>   |            |
| <b>ANNEXES.....</b>  | <b>287</b> |
| I. RX structure report (pubCIF) .....                                      | 289        |
| II. Semi-empirical analysis structure report (Hyperchem 8.0.7 – AM1) ..... | 316        |

## Liste des principales abréviations

**9-BBN** : 9-borabicyclo[3,3,1]nonane

**Ac** : acétyle

**aq.** : aqueux

**Ar** : aryle

**BINAM** : 1,1'-binaphtyl-2,2'-diamine

**BINAP** : 2,2'-*bis*(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle

**Bn** : benzyle

**Boc** : *tert*-butoxycarbonyle

**BOX** : *bis*oxazoline

**BV** : orbitale la plus basse vacante

**Bz** : benzoyle

**cat.** : catalyseur

**cat.\*** : catalyseur chiral

**CBS** : réducteur de Corey-Bakshi-Shibata

**CCM** : chromatographie sur couche mince

<sup>c</sup>**Hex** : cyclohexyle

**col.** : collaborateurs

**conc.** : concentré

**COSY** : corrélation spectroscopy

<sup>c</sup>**Pr** : cyclopropyle

**C<sub>q</sub>** : carbone quaternaire

**δ** : déplacement chimique (exprimé en ppm)

**DABCO** : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane

**DBAD** : dibenzyl azodicarboxylate

**dba** : acétone dibenzylidène

**DCE** : 1,2-dichloroéthane

**DCM** : dichlorométhane

**DEAD** : diéthyl azodicarboxylate

**DFT** : théorie de la fonctionnelle de densité

**DHQD** : dihydroquinidine

**DIAD** : diisopropyl azodicarboxylate

**DIBAL** : hydrure de diisobutylaluminium

**DIOP** : diphosphine optiquement active

**DIPAMP** : di(méthylphényl-*o*-anisylphosphane)

**DIPEA** : *N,N*-diisopropyléthylamine

**DMAP** : 4-diméthylaminopyridine

**DMF** : *N,N*-diméthylformamide

**Δ<sub>m</sub>G** : enthalpie libre molaire

**DTBAD** : di-*tert*-butylazodicarboxylate

**e.e.** : excès énantiomérique

**équiv.** : équivalent

**ESI<sup>+</sup>** : électrospray en mode positif

**Et** : éthyle

**(G)HMBC** : (gradient) heteronuclear multiple-bond coherence

**(G)HMQC** : (gradient) heteronuclear multiple-quantum coherence

**GP** : groupement partant

**HO** : orbitale la plus haute occupée

**HPLC** : chromatographie en phase liquide à haute performance

**HRMS** : spectre de masse ultra-haute résolution

**HSAB** : hard and soft acids and bases

|   |  |
|---|--|
| <b><sup>i</sup>Bu</b> : isobutyle   | <b>Py</b> : pyridyle   |
| <b>INADEQUATE</b> : incredible natural abundance double quantum transfer experiment | <b>PYR</b> : pyrimidine  |
| <b><sup>i</sup>Pr</b> : isopropyle  | <b>r.d.</b> : rapport diastéréomérique                                   |
| <b>IR</b> : infrarouge  | <b>Rdt.</b> : rendement  |
| <b>J</b> : constante de couplage (exprimée en Hz)                                   | <b>Rf</b> : rapport frontal  |
|   | <b>RMN (NMR)</b> : résonance magnétique nucléaire                        |
| <b>L</b> : ligand   | <b><sup>s</sup>Bu</b> : <i>sec</i> -butyle                               |
| <b>L*</b> : ligand chiral   | <b>S<sub>N</sub>1</b> : substitution nucléophile d'ordre 1               |
|   | <b>S<sub>N</sub>2</b> : substitution nucléophile d'ordre 2               |
| <b>M</b> : mol.L <sup>-1</sup>  | <b>t.a.</b> : température ambiante                                       |
| <b>Me</b> : méthyle   | <b>TADDOL</b> : α,α,α,α-tétraaryl-1,3-dioxolane-4,5- diméthanol          |
| <b>mol %</b> : pourcentage molaire  | <b><sup>t</sup>Bu</b> : <i>tert</i> -butyle                              |
| <b>Ms</b> : mésyle  | <b>TEMPO</b> : (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyl                   |
| <b><sup>n</sup>Bu</b> : butyle  | <b>TFA</b> : acide trifluoroacétique                                     |
| <b>n.d.</b> : non déterminé   | <b>Tf</b> : trifluorométhanesulfonyle                                    |
| <b>NHC</b> : carbène <i>N</i> -hétérocyclique                                       | <b>THF</b> : tétrahydrofurane  |
| <b>nOe</b> : effet Overhauser nucléaire   | <b>TIPS</b> : triisopropylsilyle   |
| <b><sup>n</sup>Pr</b> : propyle   | <b>TMS</b> : triméthylsilyle   |
| <b>Ns</b> : nosyle  | <b>tol</b> : tolyle  |
| <b>Nu<sup>-</sup></b> : nucléophile   | <b>t<sub>r</sub></b> : temps de rétention                                |
| <b>PCC</b> : chlorochromate de pyridinium   | <b>Ts</b> : tosyle   |
| <b>pea</b> : pyridyléthylamine  | <b>TsMIC</b> : isonitrile de <i>p</i> -toluènesulfonyle méthyle          |
| <b>Pd/C</b> : palladium sur charbon   | <b>UPLC</b> : chromatographie en phase liquide à ultra-haute performance |
| <b>Ph</b> : phényle   | <b>UV</b> : ultraviolet  |
| <b>PHOX</b> : phosphinooxazoline  |  |
| <b>pma</b> : pyridylméthylamine   |  |
| <b>ppm</b> : partie par millions  |  |
| <b>PPTS</b> : <i>p</i> -toluènesulfonate de pyridinium                              |  |

## PREAMBULE



La catalyse est un processus permettant de provoquer ou d'accélérer une transformation en jouant sur la cinétique de celle-ci. En effet, bien que les réactifs et les produits de l'équation bilan restent les mêmes, le chemin réactionnel va être modifié en un autre moins coûteux en énergie.<sup>1</sup> Outre la réactivité, la catalyse peut aussi influencer la sélectivité lorsque deux réactions sont concurrentes pour former majoritairement un produit. La formation d'un stéréomère particulier lorsque plusieurs sont possibles peut également être contrôlée, dans ce cas la catalyse est dite stéréosélective.

Plusieurs types de catalyse sont possibles et pour chacune y est associé un catalyseur particulier. Pour les plus représentatifs, citons, la biocatalyse, processus existant au sein même de nos cellules et qui peut être reproduite en laboratoire *via* l'utilisation d'enzymes ; la métallo-catalyse utilise un métal lié à une espèce organique ou inorganique appelé ligand par une liaison de coordination ; l'organocatalyse nécessitant la présence d'une molécule organique pour promouvoir la transformation. Rappelons que les processus catalytiques peuvent être dit homogènes lorsque les réactifs et le catalyseur sont présents dans la même phase du milieu réactionnel ou hétérogène lorsque les réactifs sont dans une autre phase ou un autre état que le catalyseur.

L'intérêt de la communauté scientifique pour la catalyse est constant depuis la moitié du XIX<sup>ème</sup> siècle mais connaît un essor important au travers de la philosophie récente de *chimie verte*, qui consiste en partie à vouloir rendre la chimie plus éco-compatible.<sup>2</sup> En effet, la catalyse est considérée par les chimistes comme un sujet important au vu du nombre de prix Nobel qu'il lui est attribué.

La catalyse hétérogène a été mise à l'honneur en 1912 et en 1918 avec Paul Sabatier et ses travaux sur l'hydrogénation catalysée par le nickel divisé et par Fritz Haber avec ses travaux sur la synthèse de l'ammoniac par procédé Haber-Bosch en présence de catalyseurs hétérogènes tels que le fer ou des oxydes de nickel.

La biocatalyse a elle été récompensée avec Arthur Harden et Hans von Euler-Chelpin en 1929 sur la fermentation des sucres et des enzymes qui y participent, ainsi qu'avec John Warcup Cornforth en 1975 sur la stéréochimie des réactions enzymatiques.

Enfin la métallo-catalyse homogène a été récompensée en 2001 par les travaux de William S. Knowles, K. Barry Sharpless et Ryoji Noyori sur l'hydrogénation et l'oxydation en catalyse chirale. En 2005 par les travaux d'Yves Chauvin, Robert Grubbs, Richard R. Schrock

<sup>1</sup> Berzélius J., *Traité de Chimie minérale, végétale et animale*, Firmin Didot Frères, Librairies, **1845**, 110-112.

<sup>2</sup> Anastas P., Warner J., *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, **1998**, 30-31.

sur la métathèse et en 2010 avec les travaux de Richard Heck, Ei-ichi Negishi, Akira Suzuki sur la chimie palladocatalysée.

C'est dans ce domaine qu'une partie du groupe ECHO (Eco-chimie Catalyse et Hétérochimie Organique) développe ses activités de recherche. Ainsi deux axes d'études sont développés : la chimie hétérocyclique et la catalyse homogène ainsi que la synthèse et l'organocatalyse asymétrique.

Le premier axe s'intéresse à la mise au point de nouveaux systèmes catalytiques et leur évaluation dans des processus métalloassistés. Des systèmes catalytiques utilisant des ligands pyridylméthylamine (pma) ont été développés dans le cadre de réactions atroposélectives.<sup>3</sup>

Le second axe s'intéresse au développement de nouvelles réactions organocatalysées en utilisant des organocatalyseurs couramment rencontrés afin de synthétiser des architectures moléculaires complexes.<sup>4</sup>

Outre cette catalyse dite classique par utilisation d'un promoteur pour réaliser une transformation, le développement de nouvelles méthodes catalysées est en évolution exponentielle ces dernières années. Plusieurs processus ont retenu notre attention.

Un premier processus nécessite l'utilisation de deux promoteurs pour réaliser une transformation. La présence de deux catalyseurs permet de réaliser une activation de l'espèce nucléophile et une activation de l'espèce électrophile (Schéma 1). On parle alors de *catalyse combinée*.<sup>5</sup>

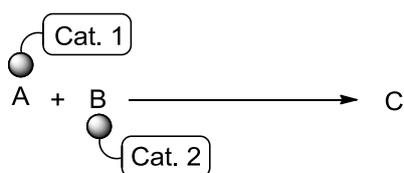


Schéma 1 : Processus assisté par deux promoteurs.

Dans ce cas, chaque catalyseur est spécifique d'un substrat et l'éventuelle induction de la stéréochimie s'effectue par un ou plusieurs partenaires. Cette propriété peut s'avérer être un inconvénient car la réalisation de la réaction en version intermoléculaire laisse un plus grand

<sup>3</sup> Requet A., Yalgin H., Prim D., *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56, 1378-1382.

<sup>4</sup> a) Hermange P., Portalier F., Thomassigny C., Greck C., *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 1052-1055. b) Portalier F., Bourdreux F., Marrot J., Moreau X., Coeffard V., Greck C., *Org. Lett.*, **2013**, 15, 5642-5645.

<sup>5</sup> a) Jiang G., List B., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, 50, 9471-9474. b) Deng Y., Kumar S., Wang H., *Chem. Comm.*, **2014**, 50, 4272-4284.

nombre de degrés de liberté lors de l'état de transition, ce qui peut aller à l'encontre d'une bonne induction de chiralité. De plus, afin de pouvoir fonctionner efficacement, les deux promoteurs doivent être chimiquement compatibles, et idéalement synergique.

Un second processus nécessite la présence d'un seul promoteur pour réaliser la transformation, celui-ci pouvant à la fois activer le partenaire nucléophile et le partenaire électrophile. On parle alors de « *dual-catalysis* » (Schéma 2).<sup>6</sup>



Schéma 2 : Processus assisté par un promoteur en « dual catalysis ».

La présence d'un seul promoteur permet de rapprocher les deux partenaires et donc favoriser la réaction par un mécanisme pouvant être alors intramoléculaire. De plus, la géométrie adoptée par l'ensemble des partenaires est dans ce cas plus contrainte, de manière à pouvoir induire une meilleure asymétrie de la part du catalyseur. Cependant, plusieurs problèmes sont à prendre en compte comme la construction d'une architecture bifonctionnelle permettant d'activer à la fois le nucléophile et l'électrophile, la compatibilité de ces deux fonctions ou encore l'introduction et le placement au sein de la plateforme catalytique de l'inducteur chiral. De plus, dans ce cas il est important de démontrer que le promoteur entier est nécessaire pour la transformation et non un ou plusieurs des motifs présents sur celui-ci.

Enfin un dernier processus consiste en l'utilisation séquentielle de catalyseurs lors de réactions en cascade (Schéma 3). Ce schéma réactionnel consiste à utiliser un catalyseur pour promouvoir la première transformation, puis un second catalyseur servant à réaliser la seconde transformation, suivant *un mode d'introduction séquentiel ou domino*.<sup>7</sup>

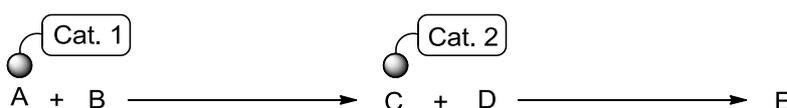


Schéma 3 : Processus en cascade assisté par deux catalyseurs.

<sup>6</sup> Xu Z., Liu L., Wheeler K., Wang H., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 3484-3488.

<sup>7</sup> Enders D., Grondal C., Hüttl M., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, 1570-1581.

Cette stratégie permet d'introduire le bon catalyseur en fonction de la spécificité de chaque étape réactionnelle pour la promouvoir et induire de l'asymétrie. Cependant, le principal problème de ce genre de procédés, et plus généralement sur les procédés en cascade, réside dans le fait que chaque produit des réactions antérieures doit être compatible avec la réaction à venir, catalyseur compris.

Notre projet s'inscrit dans le développement d'un nouveau *processus de catalyse en cascade à l'aide d'une seule et même plateforme multicatalytique polyfonctionnelle asymétrique*. Cette utilisation d'une seule espèce catalytique n'a été réalisée qu'une seule fois lors d'un processus organocatalytique séquencé de cyanation/alkylation allylique en présence de DABCO.<sup>8</sup> Cependant, ce catalyseur ne possédant que des fonctions amines tertiaires et aucun stéréodescripteur, ne permet d'activer que très peu de réactions et ne peut induire de la stéréochimie (Schéma 4).

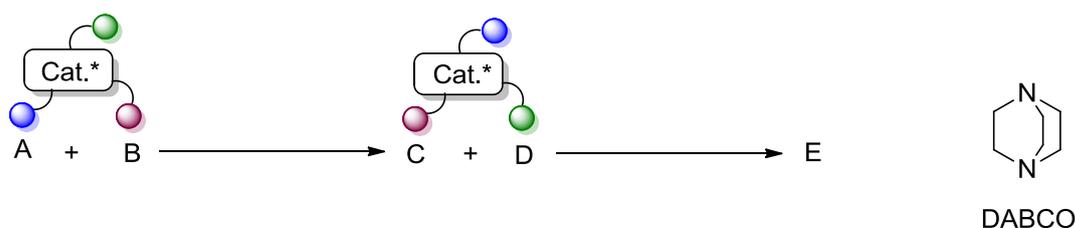


Schéma 4 : Processus de catalyse en cascade assisté par une plateforme de multicatalyse asymétrique.

Nous avons opté pour le squelette pyridylalkylamine déjà connu de l'équipe porteur du projet. Cette architecture s'est avérée être facilement synthétisable, sa diversification est simple et elle donne de bons résultats lors de son utilisation en métallo-catalyse et en organocatalyse (Figure 1).<sup>9</sup>

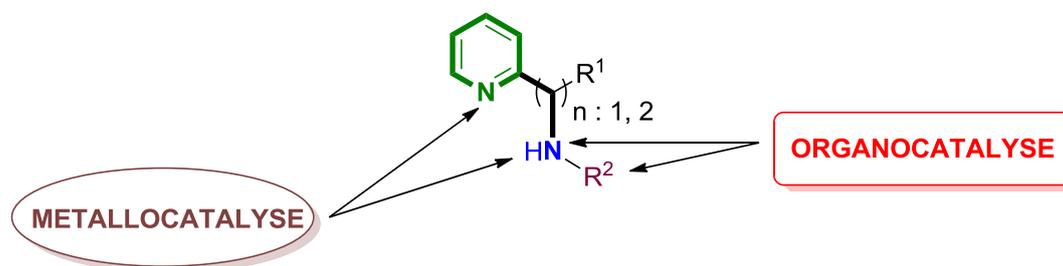


Figure 1 : Plateforme pyridylalkylamine.

<sup>8</sup> Zhuang Z., Fu J.-G., Chen J.-M., Liao W.-W., *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 6164-6167.

<sup>9</sup> a) Grach G., Pieters G., Dinut A., Terrasson V., Medimagh R., Bridoux A., Razafimahaleo V., Gaucher A., Marque S., Marrot J., Prim D., Gil R., Giner Planas J., Vinãs C., Thomas I., Roblin J.-P., Troin Y., *Organometallics*, **2011**, *30*, 4074-4086. b) Marque S., Razafimahaleo V., Dinut A., Grach G., Prim D., Moreau X., Gil R., *New J. Chem.*, **2013**, *37*, 2683-2690.

L'insertion de bras polyfonctionnels et de stéréodescripteurs sur cette architecture pourrait permettre d'induire de la stéréochimie et de réaliser des activations multiples lors de la même transformation (« *dual catalysis* ») ou durant un enchaînement de réactions.

Les travaux décrits dans ce manuscrit traiteront donc de la synthèse de plateformes pyridylméthylamines (pma) polyfonctionnelles, puis successivement de leurs utilisations dans des processus catalytiques simples puis en cascades. Enfin, l'évolution de ce chassis moléculaire vers des plateformes pyridyléthylamines (pea) sera étudiée *via* une stratégie de synthèse amination électrophile organocatalysée/réaction de Prins.



## CHAPITRE I

### Synthèse de plateformes pyridylméthylamines polyfonctionnelles



Cette première partie traitera de la synthèse de plateformes pyridylméthylamines polyfonctionnelles réalisées au laboratoire en prenant appui sur une étude bibliographique préalable traitant du sujet.

## I. Rappels bibliographiques

Afin de pouvoir synthétiser une plateforme pyridylméthylamine polyfonctionnelle pouvant aussi bien être utilisée en métallocatalyse qu'en organocatalyse, il est nécessaire de dresser le bilan des méthodes d'accès aux pma ainsi que d'étudier la diversité structurale des promoteurs dédiés à la métallocatalyse et à l'organocatalyse.

### a. Le motif pma

Cette première partie portera sur la synthèse du motif pyridylméthylamine, où le bras méthylamine est installé sur la position 2 de la pyridine. La description ne sera pas exhaustive car il existe dans la littérature un grand nombre de travaux portant sur cette architecture. Néanmoins, il existe deux grandes stratégies de synthèses du motif pma : la plus couramment utilisée est celle utilisant un intermédiaire clef de type imine **1** (voies 1 à 3, Schéma 5), l'autre méthode consiste en une réaction de type  $S_N2$  sur une pyridine portant un groupe partant **2** (voie 4, Schéma 5).

- La voie 1 consiste en l'addition de composés organométalliques pyridiniques ou aryliques sur un arylnitrile ou la cyanopyridine **3**, suivie d'une réduction de l'imine intermédiaire formée.

Cette voie a été utilisée dans de nombreux brevets, pour la plupart en utilisant la cyanopyridine et en introduisant aussi bien des groupements aromatiques<sup>10</sup> qu'aliphatiques<sup>11</sup> par voie organométallique.

---

<sup>10</sup> a) Berthold M., Crossley R., Ward T., *Brevet, WO 2005/021545 A1, 2005*. b) Ward T., Crossley R., Slater M., *Brevet, WO 2005/080390 A1, 2005*.

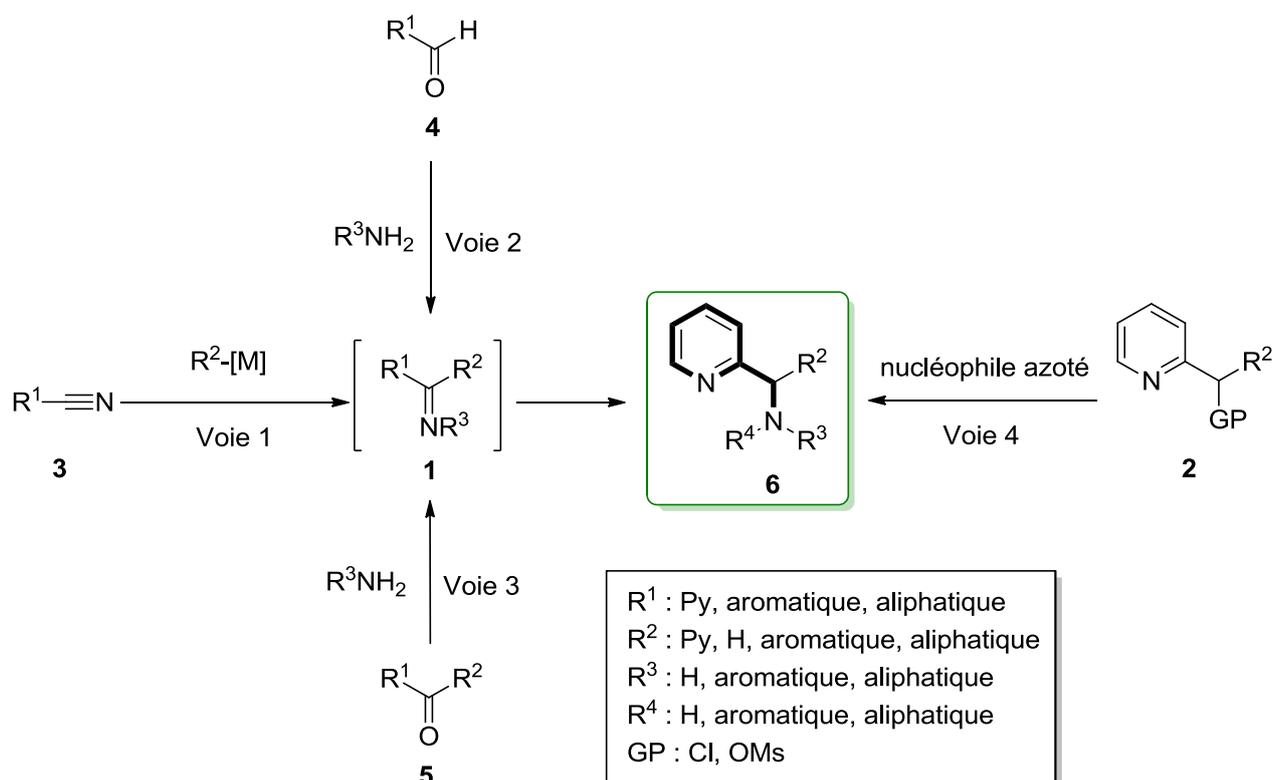


Schéma 5 : Différentes voies menant à la plateforme pma.

Cette stratégie a également été utilisée par notre laboratoire afin d'obtenir des plateformes pma non chirales avec des rendements allant de 45 % à 96 % (composés **7** à **11**, Figure 2).<sup>12</sup> Les résultats ont montré que cette méthodologie était générale mais grandement influencée par le caractère  $\pi$ -donneur ou  $\pi$ -accepteur des composés aromatiques mis en présence. En effet, les meilleurs résultats ne sont pas obtenus exclusivement lorsque la cyanopyridine est utilisée, mais dépend aussi du partenaire de l'addition croisée, comme le montrent les rendements des composés **8** et **10** (Figure 2).

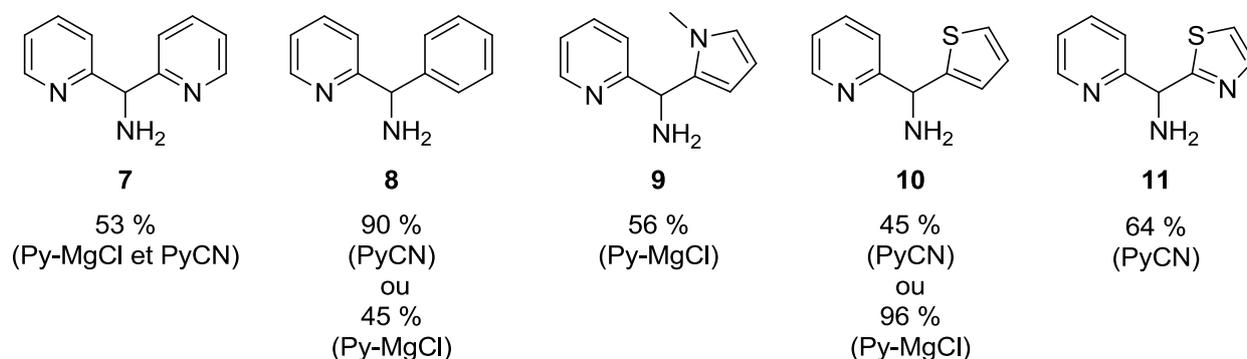


Figure 2 : Pma formées par la voie 1 au laboratoire (réactif employé).

<sup>11</sup> a) Peters S., Fuchs K., Eickmeier C., Stransky W., Dorner-Ciossek C., Handschuh S., Nar H., Klinder K., Kostka M., *Brevet, US 2006/0100158 A1*, **2006**. b) Pauls H., Laufer R., Li S.-W., Ng G., *Brevet, US 2014/0005167 A1*, **2014**.

<sup>12</sup> Terrasson V., Marque S., Scarpacci A., Prim D., *Synthesis*, **2006**, *11*, 1858-1862.

L'atome d'azote nucléophile de ces structures « primaires » peut être fonctionnalisé. Ainsi des réactions d'alkylation sont possibles menant à des amines secondaires ou tertiaires.<sup>13</sup> Il est également possible de transformer cette fonction en amide.<sup>14</sup>

Au vu de ces travaux, la principale limitation est la difficulté de contrôler la configuration du centre asymétrique formé en  $\alpha$  de la pyridine. La principale façon d'introduire de la chiralité d'après la littérature est de l'amener *via* le bras pendant porté par l'amine puis de séparer les diastéréomères formés.<sup>14</sup>

- La voie 2 consiste en la condensation d'un aldéhyde **4**, généralement la 2-pyridinecarboxaldéhyde, avec une amine chirale ou non, suivie de l'addition d'hydrure ou d'un nucléophile.

La plateforme pma a ainsi pu être synthétisée en version achirale, par condensation/réduction d'amines aliphatiques (composés **12** et **13**) ou benzylique (composés **14** et **15**).<sup>15</sup> Une alternative à la réduction consiste en l'addition d'un composé non chargé tel qu'un indole,<sup>16</sup> un composé oxygéné,<sup>17</sup> boré,<sup>18</sup> phosphoré<sup>19</sup> ou de l'addition d'un composé chargé organométallique,<sup>20</sup> menant respectivement aux composés **16** à **20**.

La réaction a aussi pu être réalisée en présence d'éthylènediamine, pour conduire à la double condensation de la pyridinecarbaldéhyde et former le produit **21**. La mono transformation, a quant à elle pu être obtenue à la condition que l'un des atomes d'azote soit protégé par un groupement Boc.<sup>21</sup> Cependant, cette étape de protection alourdit la synthèse de l'architecture **22** (Figure 3).

<sup>13</sup> Terrasson V., Prim D., Marrot J., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2008**, 2739-2745.

<sup>14</sup> Miao C., Sorcek R., Nagel J., *Org. Prep. Proc. Int.*, **1992**, 24, 87-91.

<sup>15</sup> Gunawan M.-A., Qiao C., Abrunhosa-Thomas I., Puget B., Roblin J.-P., Prim D., Troin Y., *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 5392-5394.

<sup>16</sup> Ke S., Shi L., Cao X., Yang Q., Liang Y., Yang Z., *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2012**, 54, 248-254.

<sup>17</sup> Panja A., *Polyhedron*, **2014**, 79, 258-268.

<sup>18</sup> Valpuesta M., Muñoz C., Díaz A., Torres G., Suau R., *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 1934-1942.

<sup>19</sup> Ranu B., Hajra A., Jana U., *Org. Lett.*, **1999**, 1, 1141-1143.

<sup>20</sup> Kimura H., Morita M., Yamamoto K., Ueki T., Azuma K., Hamamoto T., *Brevet, WO 2007/148738*, **2007**.

<sup>21</sup> Fukuoka S., Kida T., Nakajima Y., Tsumagari T., Watanabe W., Inaba Y., Mori A., Matsumura T., Nakano Y., Takeshita K., *Tetrahedron*, **2010**, 66, 1721-1727.

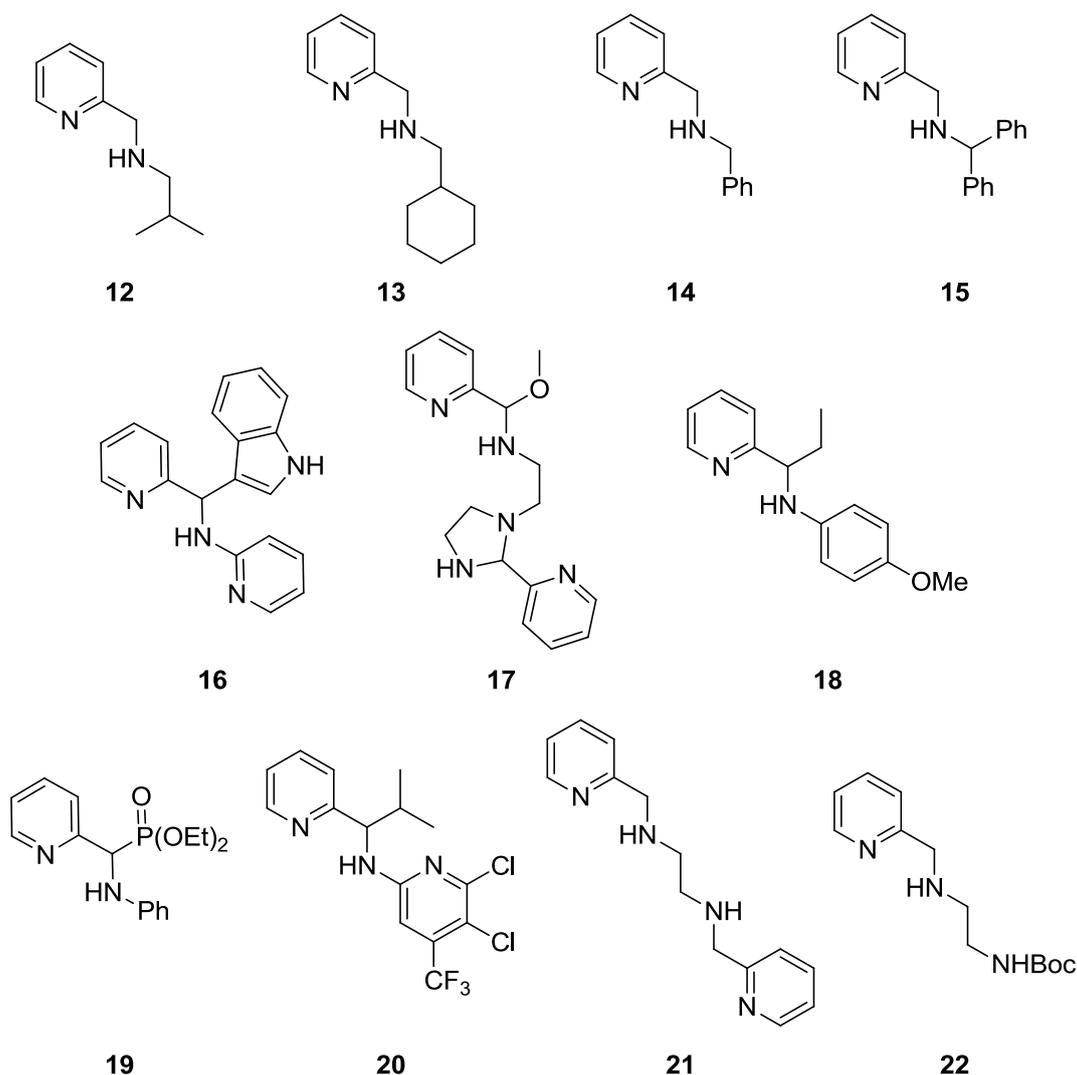


Figure 3 : Plateformes pma non chirales, synthétisées via la voie 2.

La chiralité peut être apportée de la même manière que dans la voie 1, *via* l'utilisation d'amines chirales puis réduction par un hydrure. Des amines commerciales ont ainsi pu être condensées à partir de la 2-pyridinecarboxaldéhyde ou de son dérivé méthylé en position 6, conduisant aux dérivés **23** et **24** respectivement.<sup>22</sup> L'utilisation de dérivés d'acides aminés a aussi beaucoup été décrite. Ces derniers sont aisément accessibles et conduisent à des pma diversement substituées. Cependant, les substituants ne sont pas introduits sous la forme acide carboxylique, car la présence de la pyridine, base de Lewis, rend quasi impossible la transformation. C'est donc avec un partenaire sous forme d'aminoalcools (composés **25** et **26**)

<sup>22</sup> Grach G., Dinut A., Marque S., Marrot J., Gil R., Prim D., *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 497-503.

ou d'esters méthylique (composé **27**) que sont réalisées les condensations.<sup>23</sup> La saponification de **27** permet néanmoins de pouvoir avoir accès à l'acide carboxylique **28** (Figure 4).

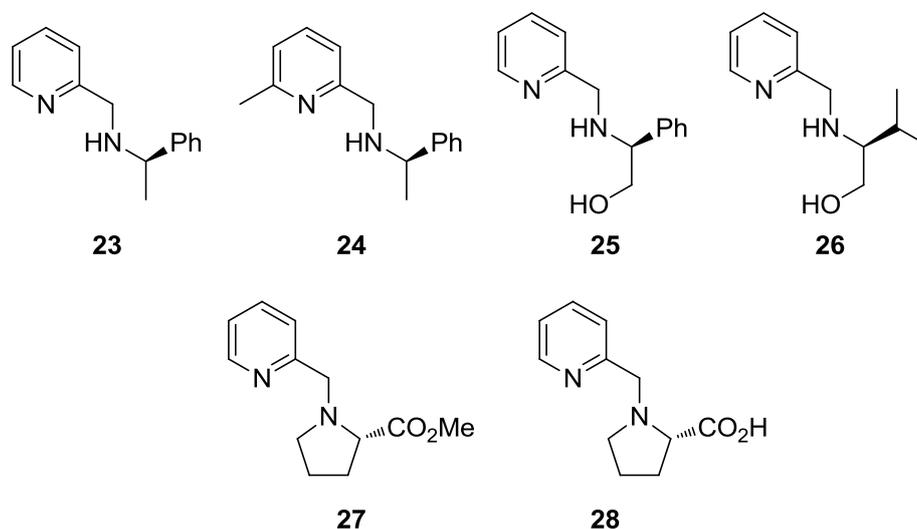


Figure 4 : Exemples de pyridylméthylamines chirales obtenues par la voie 2.

L'autre possibilité d'obtention d'un composé chiral est d'ajouter un nucléophile sur l'imine intermédiairement formée, et ainsi de créer un carbone asymétrique. L'addition d'un réactif organométallique est l'une des stratégies les plus couramment utilisées pour synthétiser des pyridines portant un carbone asymétrique en  $\alpha$  de l'atome d'azote.<sup>24</sup> Cependant, cette solution nécessite bien souvent la présence d'un centre stéréogène sur le bras pendant de l'amine, afin d'induire de l'asymétrie lors de la réaction. Pour réaliser ce travail de « copule chirale », des aminoalcools et des aminoesters tels que le valinol, le phénylglycinol ou l'ester de la valine sont souvent utilisés. Cette voie nécessite l'utilisation d'une fonction alcool protégée ou d'un excès d'organométallique.

Plusieurs groupes ont ainsi pu synthétiser avec de bons rapports diastéréomériques des plateformes pma, possédant respectivement le motif aminoester méthylique **29** et **30**,<sup>25</sup> aminoester éthylique,<sup>26</sup> aminoalcools protégé **31**,<sup>27</sup> ou libre **32** (Figure 5).<sup>22,28</sup>

<sup>23</sup> Paria S., Halder P., Paine T., *Inorg. Chem.*, **2010**, *49*, 4518-4523.

<sup>24</sup> Enders D., Reinhold U., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 1895-1946.

<sup>25</sup> Alvaro G., Savoia D., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 2083-2092.

<sup>26</sup> Alvaro G., Pacioni P., Savoia D., *Chem. Eur. J.*, **1997**, *3*, 726-731.

<sup>27</sup> a) Fiore K., Martelli G., Monari M., Savoia D., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 4803-4810. b) Alvaro G., Martelli G., Savoia D., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.*, **1998**, 775-783.

<sup>28</sup> Miao C., Sorcek R., Jones P.-J., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 2259-2262.

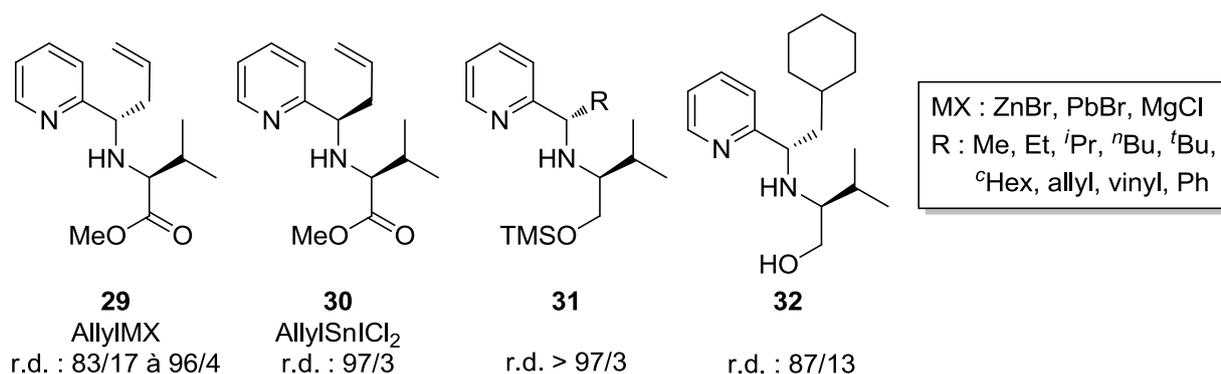


Figure 5 : Pma synthétisées par induction chirale de dérivés d'aminoacides.

Savoia<sup>25</sup> a essayé de rationaliser l'induction chirale, notamment en observant l'inversion de la configuration *trans* (**29**) / *cis* (**30**) entre l'utilisation d'allylzinc, d'allylplomb, d'allylmagnésien et d'allylétain. L'utilisation de composés organométalliques en présence d'un substrat bidente ou tridente permet différents modes de coordination et donc la formation de différents complexes activés. Ainsi il a été montré que le zinc, le plomb et le magnésium préfèrent une coordination tridente (*N,N,O*) et que les hydrogènes H-C=N et H-C\* adoptent une conformation éclipsée (**I**, Figure 6). Cette géométrie permet d'avoir un encombrement d'une face du complexe par le groupement isopropyle et donc d'avoir l'addition du groupement allyle sur la face opposée. Dans le cas de l'allylétain, le métal adopte une coordination (*N,N*) ; la géométrie adoptée par ce dernier et la gêne stérique due à sa sphère de coordination place alors les hydrogènes en *anti*. De cette manière le groupement isopropyle encombrant se retrouve sur la face inverse au cas **I**, permettant après addition *anti* d'obtenir l'autre diastéréomère du pma (**II**, Figure 6). Enfin, lors de l'utilisation d'aminoalcools silylés en présence de magnésium, la même géométrie que **I** a pu être mise en évidence par expérience de type nOe, mais avec une coordination bidente (*N,N*) et les hydrogènes éclipsés (**III**, Figure 6).

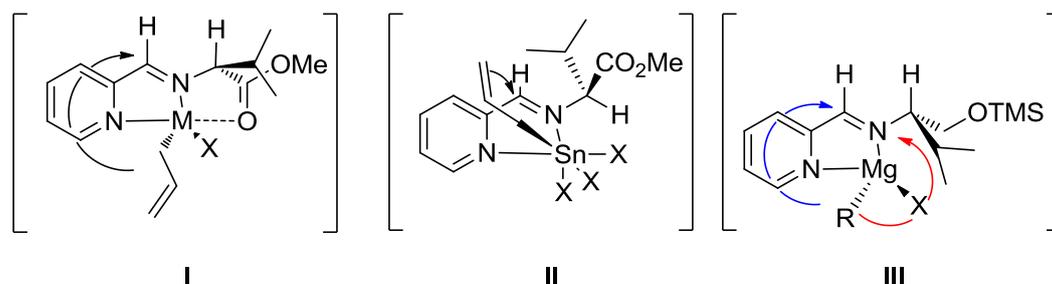


Figure 6 : Géométrie des complexes lors de l'addition d'organométalliques sur l'imine intermédiaire.

Quelque soit le modèle, l'addition du groupement allyle s'effectue toujours en *anti* du groupement isopropyle. Cependant, un sous produit où le groupement alkyle est porté par l'amine et non par le méthyle est observé. Savoia a rationalisé cette observation par la possibilité d'une C-alkylation (flèche bleue, **III**, Figure 6) ou d'une N-alkylation (flèche rouge, **III**, Figure 6).

Une autre alternative est d'utiliser une amine chirale, comme la (*R*)-1-phényléthylamine. Bien que le complexe activé ait une structure identique à celle décrite lors de l'utilisation d'aminoalcools silylés, les rapports diastéréomériques des composés **33** obtenus se sont avérés moins élevés (Figure 7).<sup>9a,22,29</sup>

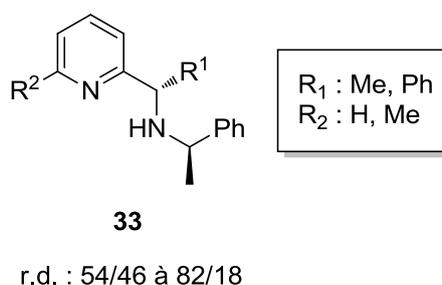


Figure 7 : Pma synthétisées par induction chirale d'amines chirales.

Enfin, une dernière possibilité de stratégie de synthèse associée à la voie 2 consiste à condenser un aldéhyde ne portant pas la fonction pyridine avec une amine, puis d'ajouter un organométallique portant le groupe pyridinyle. Notre laboratoire a ainsi pu réaliser la synthèse de pyridylalkylamines originales, en utilisant la méthode d'« *in situ* quenching » basé sur l'échange rapide halogène-métal entre le lithium et le brome à basse température.<sup>9a</sup> Grâce à cette inversion de l'ordre d'introduction des substituants, la configuration relative de la pma **34** a pu être inversée par rapport à celle obtenue dans **31** et **32**. En effet, bien que le complexe activé reste en tout point le même, le nucléophile est maintenant la pyridine.

Le groupement ferrocényle a également pu être introduit de cette manière pour conduire à **35** (Figure 8).

<sup>29</sup> Alvaro G., Savoia D., Valentinetti M., *Tetrahedron*, **1996**, 52, 12571-12586.

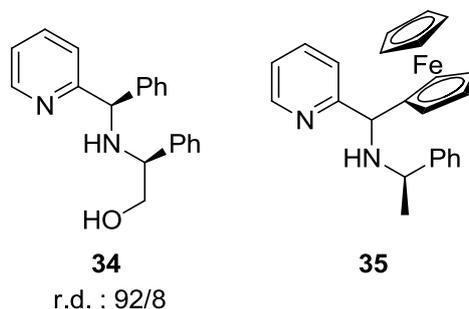


Figure 8 : Pma synthétisés via une pyridine nucléophile.

• La voie 3 consiste en la condensation d'une amine sur une alkyl(2-pyridinyl)cétone, puis en la réduction par un hydrure. Afin de contrôler le centre asymétrique formé, il est nécessaire là encore que l'amine porte un groupement inducteur de chiralité.

La synthèse de **36** a montré que l'utilisation d'amines chirales simples ne donne pas de très bons rapports diastéréomériques lors de la réduction par  $\text{NaBH}_4$ <sup>9a</sup> ou  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ .<sup>22</sup> A l'inverse, l'utilisation de sulfinamides énantiopurs, condensés sur la cétone en sulfinimines puis réduits par le L-sélectride, le DIBAL ou le 9-BBN a permis l'obtention des sulfinamines **37** avec de bons à d'excellents rapports diastéréomériques (Figure 9).<sup>30</sup>

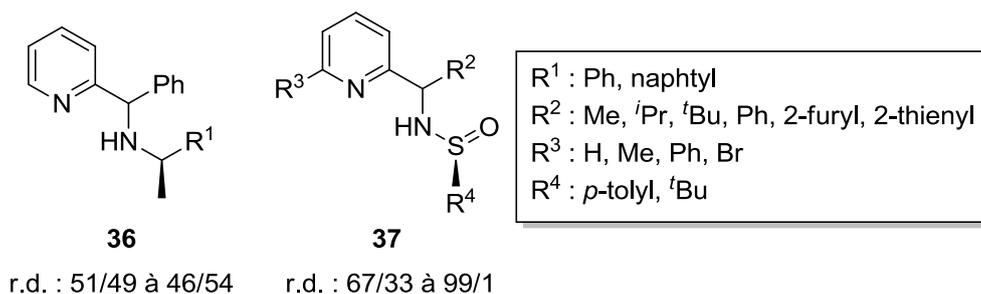


Figure 9 : Synthèses de pyridylméthylamines par la voie 3.

Chelucci a rationalisé l'excellente induction chirale observée dans le cas de la réduction par le DIBAL. Le complexe activé **IV** possède une géométrie cyclique à six centres de type chaise. Le groupement pyridine le plus encombrant porté par l'imine se place alors en

<sup>30</sup> a) Chelucci G., Baldino S., Solinas R., Baratta W., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 5555-5558. b) Chelucci G., Baldino S., Chessa S., Pinna G., Soccolini F., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17, 3163-3169.

position équatoriale et l'attaque du réducteur s'effectue du côté opposé au groupement R de la sulfonimine conduisant principalement au composé de configuration *S* (Figure 10).

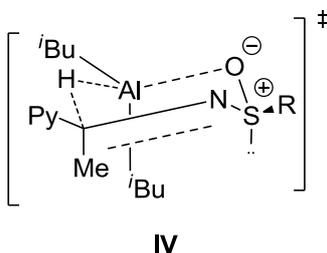


Figure 10 : Complexe activé de la réduction par le DIBAL d'une sulfoniminepyridine.

La copule chirale soufrée peut ensuite être retirée dans des conditions acides afin d'obtenir l'amine primaire avec un excellent excès énantiomérique.

- La voie 4 consiste à substituer un nucléofuge en position benzylique de la pyridine par un nucléophile aminé.

Bien que la réaction de substitution nucléophile en position benzylique se déroule souvent conjointement suivant deux mécanismes limites  $S_N1$  et  $S_N2$  lorsque l'aromatique est un phényle, ce n'est pas le cas lors de l'utilisation de la 2-pyridine. Dans ce cas seul un mécanisme  $S_N2$  est observé. De ce fait, l'information stéréochimique n'est pas perdue lors de la transformation.

Les réactifs généralement utilisés pour ce genre de réaction sont la 2-(chlorométhyl)pyridine conduisant à **38**<sup>31</sup> et le 1-(pyridin-2-yl)éthyl méthanesulfonate<sup>32</sup>. Ainsi les additions d'azotures, d'amines primaires, d'amines secondaires chirales et d'amines secondaires non chirales ont permis l'obtention de **39**, **40**, **41** et **42** respectivement. Cette stratégie a également conduit aux dérivés bipyridinyle **43** et carboranyle **44** (Figure 11).<sup>33</sup>

<sup>31</sup> Chelucci G., Falorni M., Giacomelli G., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1990**, *1*, 843-849.

<sup>32</sup> a) Uenishi J., Hamada M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 2999-3006. b) Uenishi J., Hamada M., Aburatani S., Matsuo K., Yonemitsu O., Tsukube H., *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 6781-6789.

<sup>33</sup> Terrasson V., Planas J., Viñas C., Teixidor F., Prim D., Light M., Hursthouse M., *Organometallics*, **2010**, *29*, 4130-4134.

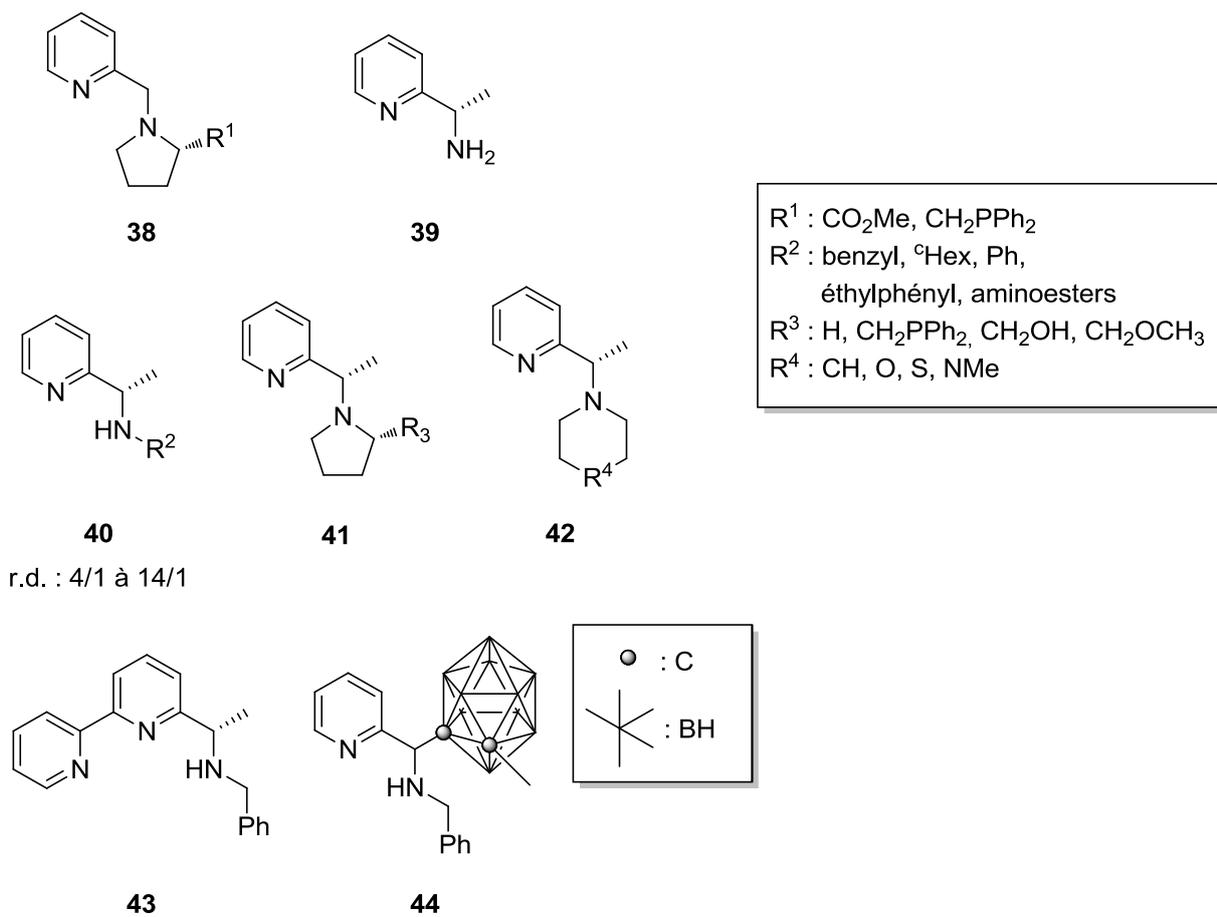


Figure 11 : Motifs pma synthétisés par voie  $S_N2$ .

Après avoir étudié les voies de synthèses de pma, il est important maintenant de faire un bilan de la littérature des ligands utilisés en métallocatalyse.

### b. Les ligands en métallocatalyse asymétrique

Dans cette partie nous nous intéresserons à la structure des ligands en métallocatalyse, avec comme restriction que seules les transformations homogènes stéréosélectives utilisant des ligands chiraux seront étudiées, pour des éléments du bloc p voire du bloc f.

Depuis une quarantaine d'années, le développement de ces ligands s'est accéléré, même si leur mécanisme d'action ou le mécanisme exact de la réaction catalysée ne sont pas connus. Cette partie s'axera sur un développement historique mais non exhaustif de ces socles

et leur évolution afin de comprendre vers quelles structures il est le plus intéressant de se diriger lors de la synthèse de notre plateforme pma.

- Les premiers ligands asymétriques synthétisés ont été des ligands à symétrie  $C_2$ . Cette caractéristique, associée à deux atomes complexants et à une source de chiralité, permet après complexation au centre métallique une simplification des produits réactionnels. En effet, l'arrangement structural autour du métal identique suivant la symétrie axiale d'ordre 2 permet de former moins d'isomères du complexe.

Ainsi Kagan<sup>34</sup> et Knowles<sup>35</sup> furent les premiers à proposer des ligands chiraux à symétrie  $C_2$  phosphorés, les ligands DIOP **45** et DIPAMP **46** (Figure 12). C'est d'ailleurs pour ces travaux que ce dernier a été récompensé du Prix Nobel de Chimie en 2001<sup>36</sup> conjointement à Sharpless et Noyori.

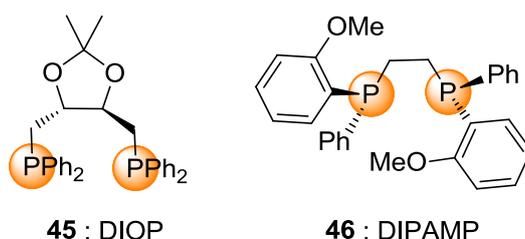


Figure 12 : Premiers ligands chiraux à symétrie  $C_2$ .

Le DIOP est synthétisé en utilisant l'acide tartrique comme source de chiralité. Ces catalyseurs bidentés ( $P,P$ ) **45** et **46**, comme la plupart des catalyseurs  $C_2$  phosphorés se complexent au ruthénium(II) afin de promouvoir des réactions d'hydrogénation.

- Fort de cette découverte, d'autres ligands ont vu le jour en utilisant l'atroposélectivité des biaryles comme dans le BINAP **47**,<sup>37</sup> le SEGPHOS **48**<sup>38</sup> ou encore le MeOBIPhEP **49**,<sup>39</sup> comme source de chiralité. Outre cette chiralité axiale, c'est l'angle de morsure  $\theta$ , compromis

<sup>34</sup> Dang T., Kagan H., *Chem. Comm.*, **1971**, 481.

<sup>35</sup> Knowles W., Sabacky M., *Chem. Comm.*, **1968**, 1445.

<sup>36</sup> Knowles W., *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, 3-13.

<sup>37</sup> Noyori R., *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, 15-32.

<sup>38</sup> a) Saito T., Yokozawa T., Ishizaki T., Moroi T., Sayo N., Miura T., Kumobayashi H., *Adv. Synth. Catal.*, **2001**, 343, 264-267. b) Lipshutz B., Lower A., Kucejko R., Noson K., *Org. Lett.*, **2006**, 8, 2969-2972.

<sup>39</sup> a) Schmid R., Broger E., Cereghetti M., Cramer Y., Foricher J., Lalonde M., Müller R., Scalone M., Schttel G., Zutter U., *Pure & Appl. Chem.*, **1996**, 68, 131-138. b) Schmid R., Foricher J., Cereghetti M., Schönholzer P., *Helv. Chim. Acta*, **1991**, 74, 370-389.

entre la géométrie préférentielle du ligand bidenté et la géométrie du centre métallique,<sup>40</sup> l'angle dièdre que forment les groupements biaryles  $\alpha$  et l'encombrement stérique des groupements portés par le phosphore qui induit le transfert de la stéréosélectivité (V, Figure 13). Ainsi, la modulation d'un seul de ces paramètres change l'architecture et les propriétés électroniques du ligand, ce qui modifie l'induction générée par le complexe lors de la transformation à catalyser.<sup>41</sup>

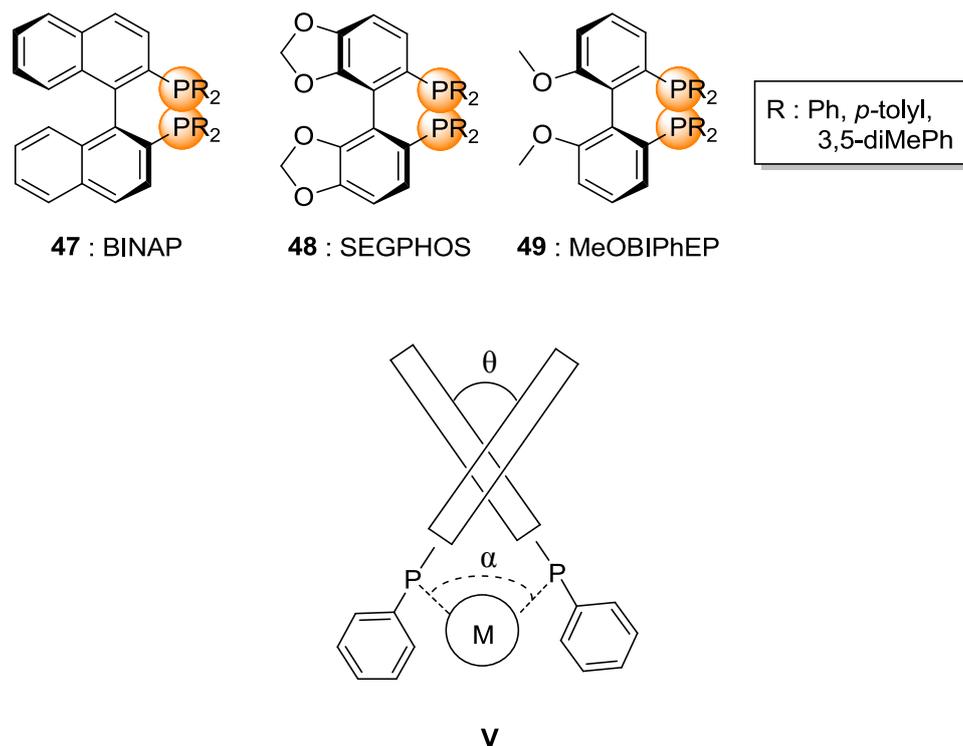


Figure 13 : Ligands phosphorés à chiralité axiale.

Ces catalyseurs ont été largement utilisés lors de réduction asymétrique au ruthénium(II),<sup>39b</sup> au rhodium(I),<sup>39a</sup> dans des réactions d'isomérisation au Rh(I),<sup>39b</sup> ou dans des réactions d'addition au rhodium(I),<sup>42</sup> au cuivre(I) ou (II).<sup>38b</sup>

D'autres ligands à symétrie  $C_2$  phosphoré bidenté ( $P,P$ ) ont été développés, comme les ligands à symétrie  $C_2$  porteur de groupements à symétrie  $C_2$ , type DuPhos **50**,<sup>43</sup> ou des ligands plus exotiques, comme le Phanephos **51** à chiralité planaire (Figure 14).<sup>44</sup>

<sup>40</sup> Dierkes P., van Leeuwen P., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1999**, 1519-1526.

<sup>41</sup> Zhang X., Mashima K., Koyano K., Sayo N., Kumobayashi H., Akutagawa S., Takaya H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1994**, 2309-2322.

<sup>42</sup> Chen G., Tokunaga N., Hayashi T., *Org. Lett.*, **2005**, 7, 2285-2288.

<sup>43</sup> Burk M., Gross M., Harper G., Kalberg C., Lee J., Martinez J., *Pure & Appl. Chem.*, **1996**, 68, 37-44.

Ces ligands sont par exemple utilisés en présence de cuivre(II) et de lanthane(III).<sup>45</sup>

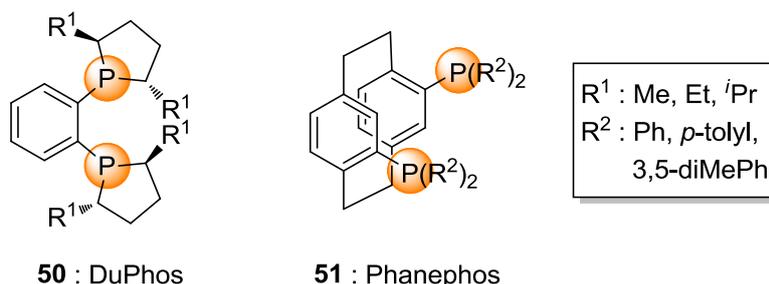


Figure 14 : Autres ligands phosphorés à symétrie C<sub>2</sub>.

• La deuxième catégorie de ligands à symétrie C<sub>2</sub> est celle regroupant les ligands bidentes (O,O), comme le BINOL **52**,<sup>46</sup> le VAPOL **53**<sup>47</sup> ou le TADDOL **54**.<sup>48</sup> Ces derniers ressemblent aux ligands phosphorés du type BINAP, à chiralité axiale pour les deux premiers et du type DIOP, à chiralité introduite *via* l'acide tartrique pour le dernier. Le VAPOL possède un enchaînement de trois cycles aromatiques ortho-condensés, rappelant la base de la structuration des hélicènes (Figure 15).

Le TADDOL est utilisé en présence de titane(IV),<sup>48</sup> alors que les autres ligands sont utilisés en présence d'aluminium(III)<sup>46</sup> ou encore de zirconium(IV).<sup>49</sup>

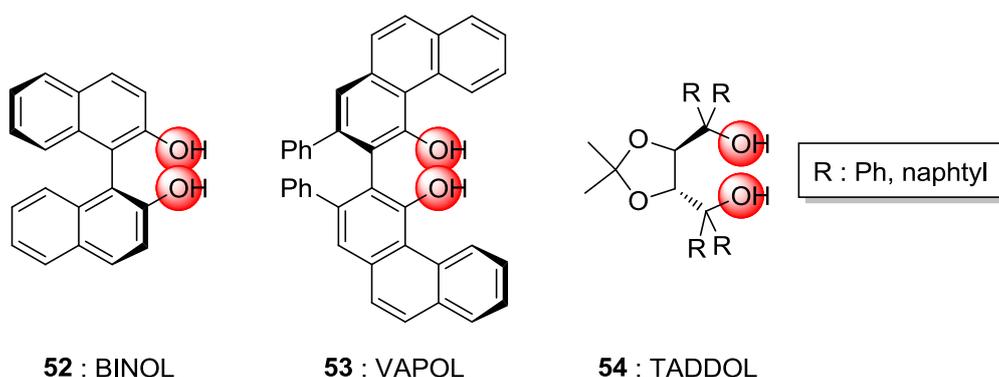


Figure 15 : Ligands à symétrie C<sub>2</sub> bidentes oxygénés.

<sup>44</sup> a) Pye P., Rossen K., Reamer R., Volante R., Reider P., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 4441-4444. b) Pye P., Rossen K., Reamer R., Tsou N., Volante R., Reider P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 6207-6208.

<sup>45</sup> Wada R., Oisaki K., Kanai M., Shibasaki M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 8910-8911.

<sup>46</sup> Xu Y., Ohori K., Ohshima T., Shibasaki M., *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2585-2588.

<sup>47</sup> Bao J., Wulff W., Dominy J., Fumo M., Grant E., Rob A., Whitcomb M., Yeung S.-M., Ostrander R., Rheingold A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 3392-3405.

<sup>48</sup> Seebach D., Beck A., Heckel A., *Angew. Chem, Int. Ed.*, **2001**, 40, 92-138.

<sup>49</sup> Xue S., Yu S., Deng Y., Wulff W., *Angew. Chem, Int. Ed.*, **2001**, 40, 2271-2274.

• Les ligands à symétrie  $C_2$  bidente ( $N,N$ ) correspondent à une troisième catégorie de ligands. Ces derniers peuvent être synthétisés à partir de diamines chirales, comme la cyclohexyldiamine (composés **55** et **56**)<sup>50</sup> ou la diphenyléthylènediamine (composé **57**),<sup>51</sup> aussi bien comme squelette principal du ligand que pour l'induction asymétrique. Une autre possibilité est d'utiliser une diamine non chirale mais d'introduire des bras chiraux (composés **58** et **59**).<sup>52</sup> Enfin la catégorie des ligands BOX **60**, bisoxazolines est celle qui s'est le plus développée, avec des aminoalcools comme inducteur chiraux (Figure 16).<sup>53</sup>

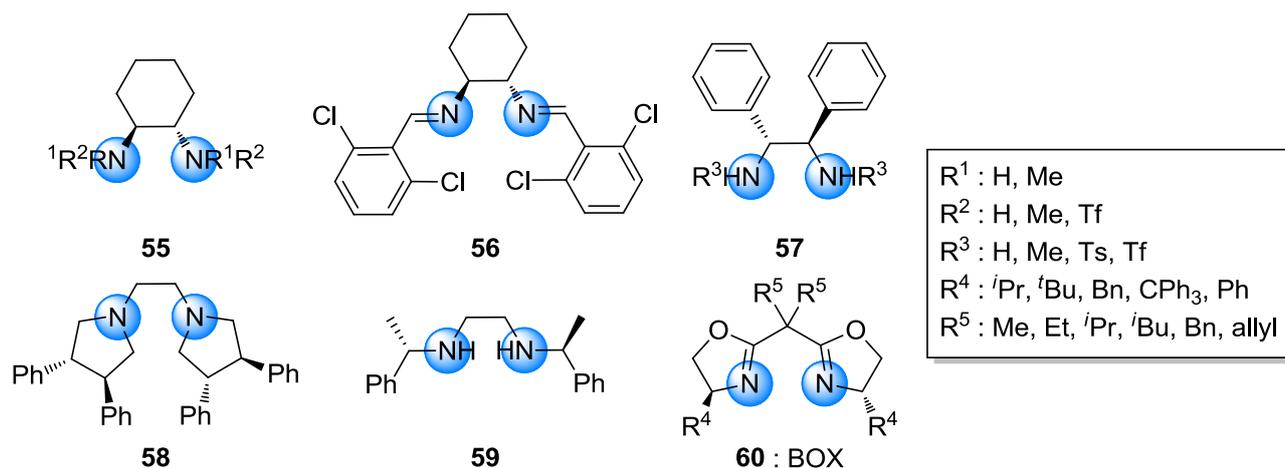


Figure 16 : Ligands ( $N,N$ ) à symétrie  $C_2$ .

Ces ligands ont prouvé leur efficacité dans les réactions de dihydroxylation à l'osmium(VIII),<sup>50a,51</sup> de Diels-Alder au cuivre(II)<sup>50b</sup> ou au fer(III),<sup>53b</sup> de cyclopropanation<sup>53a</sup> et d'aziridination au cuivre(I), au cuivre(II) et au zinc(II) ou encore de réduction au ruthénium(II).<sup>53c</sup>

• Les ligands azotés à symétrie  $C_2$  existent sous la forme de ligands tridentes ( $N,N,N$ ) ou tétridentes ( $N,N,N,N$ ), toujours basés sur l'architecture des ligands ( $N,N$ ) mais le plus souvent en introduisant des motifs pyridines comme nouveau point d'ancrage pour le métal. Ces ligands multidentes permettent de chélater les métaux à coordinance multiple tels que le

<sup>50</sup> a) Tokles M., Snyder J., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 3951-3954. b) Evans D., Lectka T., Miller S., *Tetrahedron Letters*, **1993**, 34, 7027-7030.

<sup>51</sup> Corey E., DaSilva Jardine P., Virgil S., Yuen P.-W., Connell R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 9243-9244.

<sup>52</sup> a) Tomioka K., Nakajima M., Iitaka Y., Koga K., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 573-576. b) Jansen J., Feringa B., *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1989**, 741-742.

<sup>53</sup> a) Evans D., Woerpel K., Hinman M., Faul M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 726-728. b) Corey E., Imai N., Zhang H.-Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 728-729. c) Desimoni G., Faita G., Jørgensen K., *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 3561-3651.

cuivre(I),<sup>54</sup> le fer(II),<sup>55</sup> le rhodium(III),<sup>56</sup> le lanthane (III),<sup>57</sup> le molybdène(I)<sup>58</sup> ou l'indium(III).<sup>59</sup>

L'introduction d'un motif pyridine dans l'architecture BOX conduit au PyBOX **61**, qui est un ligand emblématique de la métallo-catalyse énantiosélective efficace dans un très grand nombre de réactions.<sup>60</sup> Des architectures présentant des bras pyridylamines sur des diamines chirales ont montré leur efficacité en catalyse comme pour les composés **62**<sup>55</sup>, **63**<sup>58</sup> et **64**.<sup>61</sup> Enfin, certains ligands (*N,N,N,N*), comme **65**, inspirés des porphyrines permettent de mimer l'hème de l'hémoglobine et de complexer des métaux comme le fer(III) (Figure 17).<sup>62</sup>

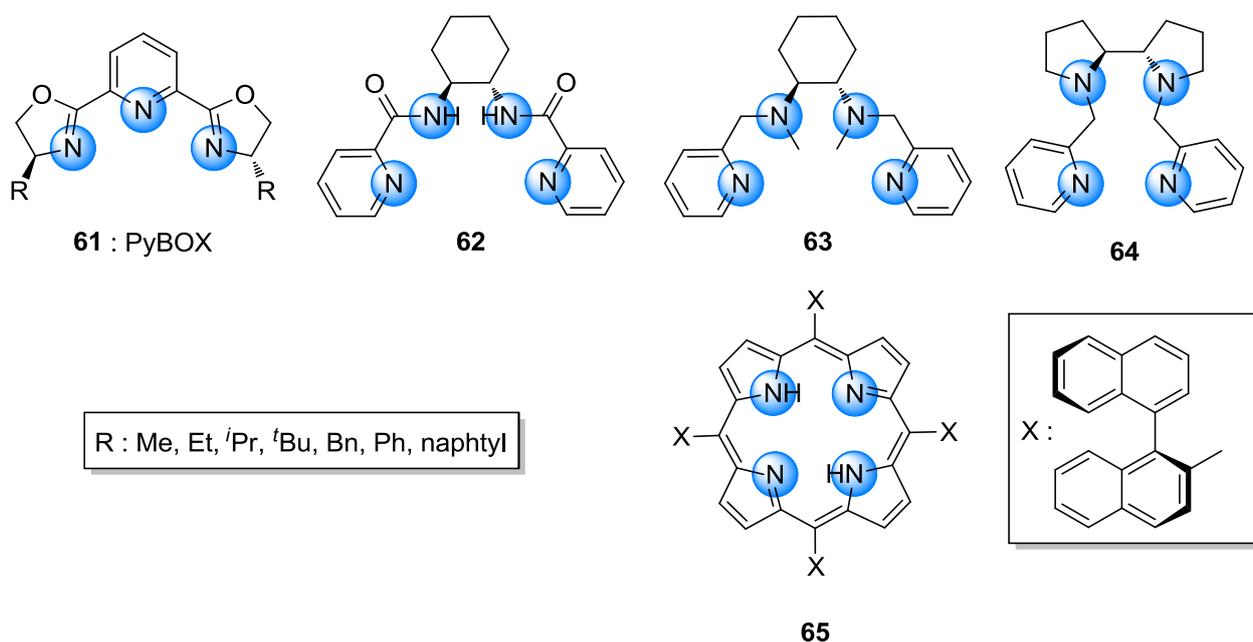


Figure 17 : Ligands (*N,N,N*) et (*N,N,N,N*) à symétrie  $C_2$ .

- La dernière série de ligand à symétrie  $C_2$  concerne les ligands mono-, di- ou polydentés à hétéroatomes mixtes. En effet, afin de moduler les propriétés électroniques et stériques du ligand, il est possible d'utiliser plusieurs bases de Lewis différentes. Le salen **66**

<sup>54</sup> Wei C., Li C.-J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 5638-5639.

<sup>55</sup> Chen M., White M., *Science*, **2007**, *318*, 783-787.

<sup>56</sup> Nishiyama H., Park S.-B., Itoh K., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, *3*, 1029-1034.

<sup>57</sup> Morimoto H., Lu G., Aoyama N., Matsunaga S., Shibasaki M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 9588-9589.

<sup>58</sup> Trost B., Dogra K., *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 861-863.

<sup>59</sup> Lu J., Hong M.-L., Ji S.-J., Loh T.-P., *Chem. Comm.*, **2005**, 1010-1012.

<sup>60</sup> Desmoni G., Faita G., Quadrelli P., *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 3119-3154.

<sup>61</sup> a) Cabanal-Duvillard I., Mangeney P., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 3877-3880. b) Song X.-N., Yao Z.-J., *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 2589-2593.

<sup>62</sup> O'Malley S., Kodadek T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 9116-9117.

(*N,N,O,O*) est représentatif de cette famille de ligands. Il est probablement l'un des plus connu de cette série avec une structure basée sur l'architecture cyclohexyldiamine, qui sert d'inducteur chiral.<sup>63</sup> D'autres comme **67** possèdent un squelette utilisant des bipyridines plus rigides.<sup>64</sup> Des ligands azotés et phosphorés permettent d'avoir un site de complexation faible et donc labile et un site de complexation fort (**68**).<sup>65</sup> Enfin, la formation de ligands possédant des liaisons P-O permet de moduler les effets électroniques du phosphore comme dans la fonction phosphoramidite du MonoPhos **69** (Figure 18).<sup>66</sup>

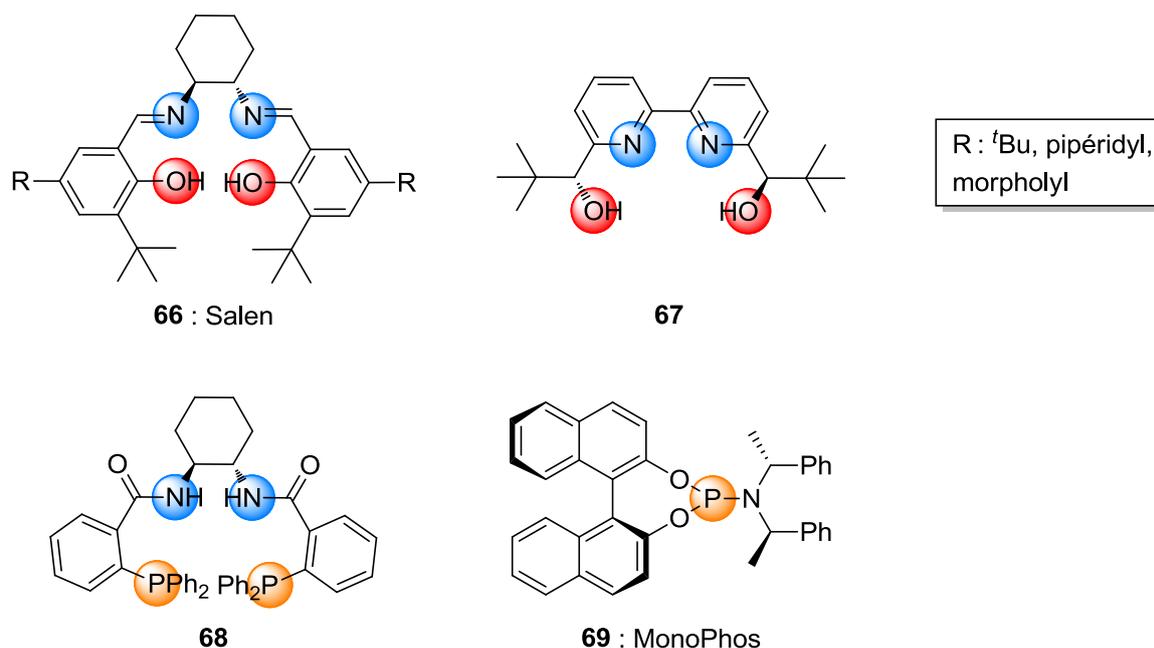


Figure 18 : Ligands à plusieurs hétéroatomes et à symétrie  $C_2$ .

De nombreux métaux ont été utilisés en combinaison avec ces ligands, tels que l'iridium(I),<sup>66</sup> le palladium(II),<sup>65</sup> le zinc(II),<sup>64</sup> le manganèse(II),<sup>63</sup> l'aluminium(III), le chrome(III) ou encore le cobalt(II).<sup>67</sup>

- Les ligands ont ensuite évolué vers une symétrie  $C_1$ . Bien que la symétrie  $C_2$  soit plus aisée pour prévoir les isomères des complexes, la présence de deux sites de coordination avec le même élément chimique mais électroniquement et stériquement différents, peut permettre

<sup>63</sup> a) Zhang W., Loebach J., Wilson S., Jacobsen E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 2801-2803. b) Jacobsen E., Zhang W., Güler M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 6703-6704.

<sup>64</sup> Bolm C., Zehnder M., Bur D., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1990**, *29*, 205-207.

<sup>65</sup> Trost B., Krische M., Radinov R., Zaroni G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 6297-6298.

<sup>66</sup> Ohmura T., Hartwig J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 15164-15165.

<sup>67</sup> Sommer W., Weibel D., *ChemFiles*, **2008**, *8*, 1-92.

un meilleur stéréocontrôle dans les étapes clés du transfert de l'information chirale. En effet, les intermédiaires réactionnels et les complexes activés des cycles catalytiques sont bien souvent désymétrisés.<sup>68</sup>

Achiwa a ainsi pu montrer qu'un catalyseur bidente (*P,P*) était plus efficace dans la réaction d'hydrogénation au rhodium(I) si l'un des atomes de phosphore servait uniquement à réaliser l'énantiosélection lors de la réaction et que l'autre atome de phosphore, plus riche en électrons permettait d'accélérer l'addition oxydante.<sup>69</sup> Au vu de ces considérations théoriques et expérimentales, il a montré que la désymétrisation du ligand DIOP **45** en ligand **70** permettait d'obtenir une meilleure conversion et un meilleur excès énantiomérique lors de la réduction d'une  $\alpha$ -céto lactone en  $\alpha$ -hydroxylactone (Schéma 6).

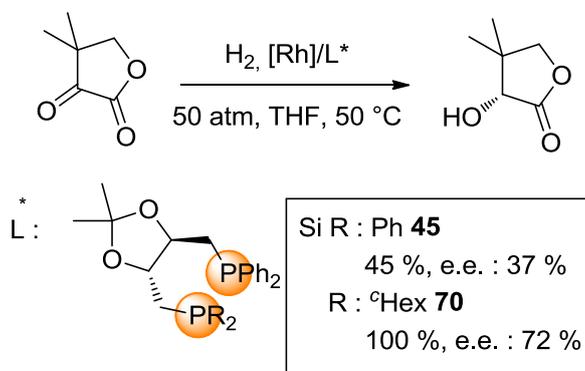


Schéma 6 : Influence d'un ligand dissymétrique sur la réactivité et l'énantiosélectivité.

Une nouvelle série de ligands asymétriques (*P,P*), (*N,N*) et (*N,N,N*) s'est donc développée à partir de ce constat (Figure 19). Les plateformes diphosphorées ont utilisé un squelette de type ferrocène comme pour le josiphos **71**,<sup>70</sup> un des ligands phosphoré le plus utilisé après le BINAP et qui permet la formation d'un métallacycle à six chaînons, ou le walphos **72**<sup>71</sup> qui permet la formation d'un métallacycle à huit chaînons. Outre le bras asymétrique, le ferrocène apporte une chiralité planaire qui augmente encore plus l'aptitude de stéréosélection de l'architecture. Les ligands azotés sont quant à eux basés sur des dérivés aminés de la proline **73**,<sup>72</sup> sur des pyridylalkylamine **74**<sup>9a</sup> ou sur des structures de type pyridine-oxazoline **75**.<sup>3,73</sup>

<sup>68</sup> Pfaltz A., Dury III W., *PNAS*, **2004**, *101*, 5723-5726.

<sup>69</sup> Inoguchi K., Sakuraba S., Achiwa K., *Synlett*, **1992**, 169-178.

<sup>70</sup> Blaser H.-U., Brieden W., Pugin B., Spindler F., Studer M., Togni A., *Topics in Catalysis*, **2002**, *19*, 3-16.

<sup>71</sup> Sturm T., Weissensteiner W., Spindler F., *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, *345*, 160-164.

<sup>72</sup> Ichikawa J., Asami M., Mukaiyama T., *Chem. Lett.*, **1984**, 949-952.

<sup>73</sup> Brunner H., Obermann U., Wimmer P., *Organometallics*, **1989**, *8*, 821-826.

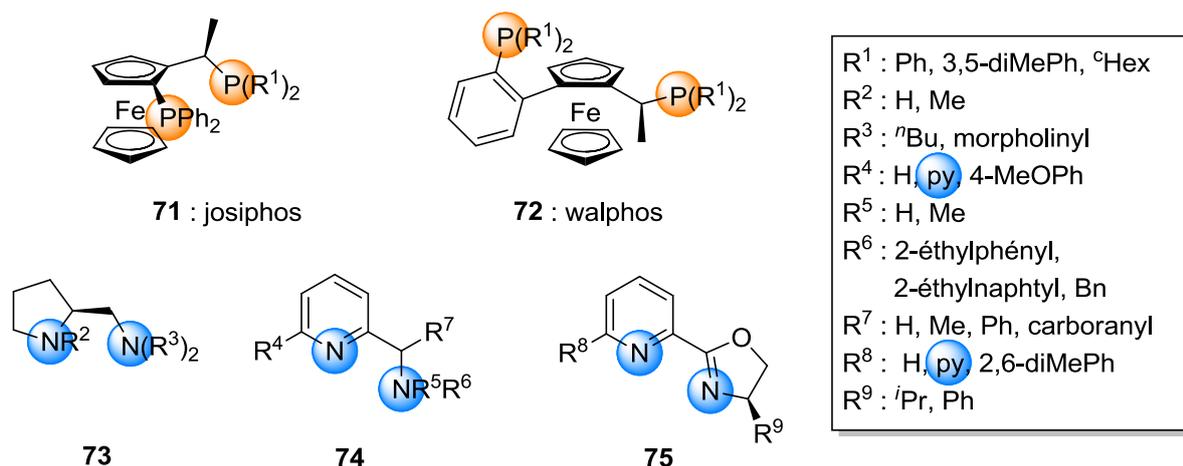


Figure 19 : Ligands dissymétriques (P,P), (N,N) et (N,N,N).

Ces ligands n'étant que peu différents des précédents autant sur la géométrie que sur l'aspect électronique, ils sont très efficaces avec les métaux précédemment cités : le rhodium(I), le ruthénium(II),<sup>71</sup> l'iridium(III),<sup>70</sup> l'étain(II),<sup>72</sup> ou encore le cuivre(II).<sup>73a</sup>

- De nouveaux ligands dissymétriques ont été décrits, faisant apparaître des combinaisons différentes d'hétéroéléments, comme les ligands (N,O), (S,O), (N,N,O), (N,N,S) ou encore (S,O), (S,N) et (P,N). De manière similaire à Achiwa, Williams<sup>74</sup> et Pfaltz<sup>68</sup> ont montré que la présence conjointe d'un site de coordination mou d'après la théorie HSAB, ayant des propriétés  $\pi$ -accepteur comme le soufre ou le phosphore et la présence d'un site de coordination dur, ayant des propriétés  $\sigma$ -donneur comme l'azote ou l'oxygène, permet d'obtenir de très bons résultats lors de la réaction de Tsuji-Trost énantio- et régiosélective sur des allylacétates substitués (Schéma 7a). L'utilisation de l'acétate d'1-(naphthalen-2-yl)allyle ou de son régioisomère l'acétate de 3-(naphthalen-2-yl)allyle en présence d'un ligand diphasphoré à symétrie  $C_2$  conduisent tous les deux au même complexe  $\pi$ -allyle. De ce fait, il s'opère une perte de la régiosélectivité : deux produits régioisomères **A** et **B** sont obtenus. L'utilisation d'un ligand dur/mou de type (P,N) permet, en plus d'induire de l'asymétrie, de discriminer les deux complexes  $\sigma$  associés au  $\pi$ -allyle. En effet, le phosphore plus encombré se positionne en *anti* du groupement méthyle et défavorise l'attaque du nucléophile. Celui-ci va donc s'additionner du côté de l'atome d'azote, ayant pour conséquence de former uniquement le régioisomère **A** (Schéma 7b).

<sup>74</sup> Williams J., *Synlett*, **1996**, 705-710.

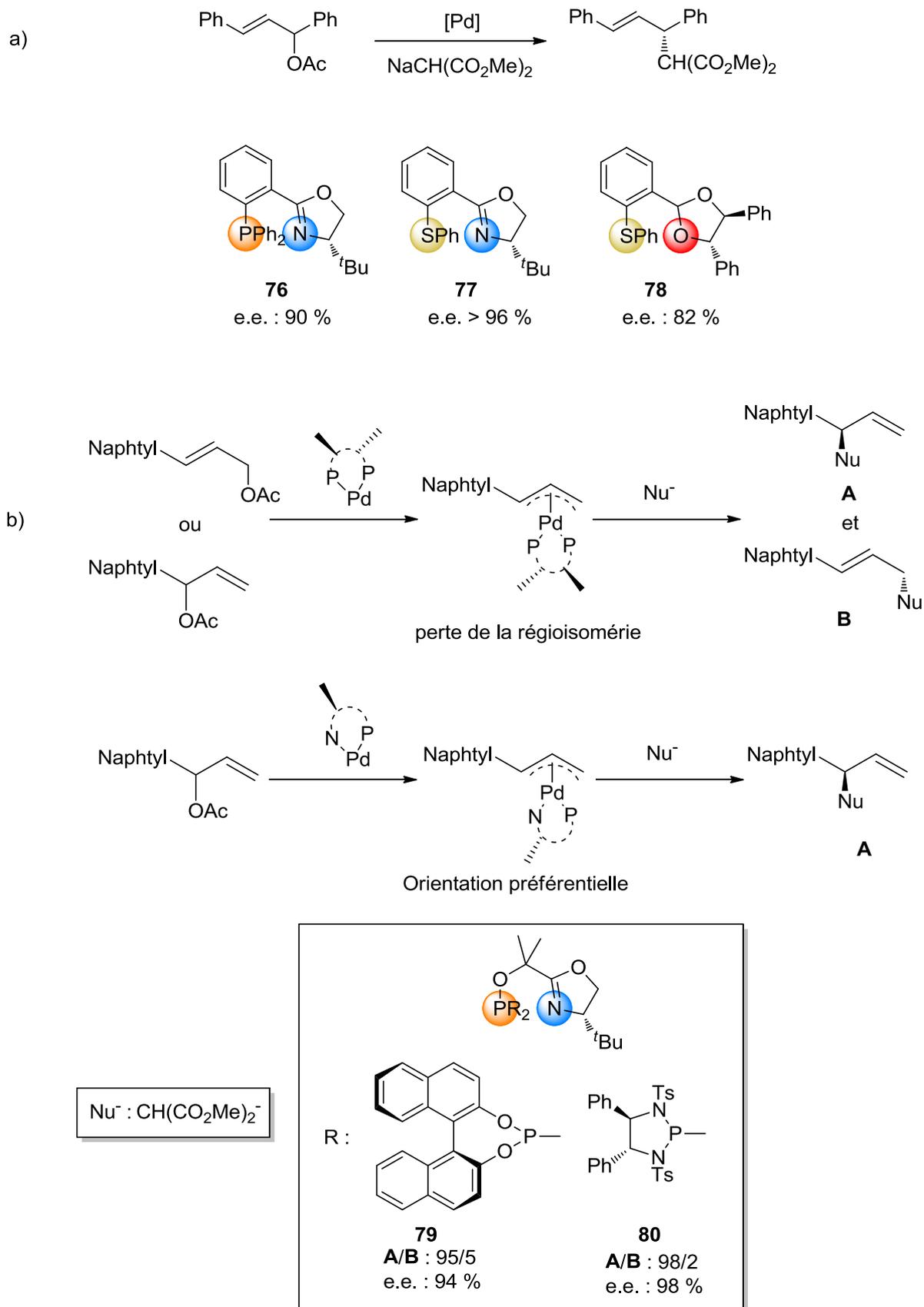


Schéma 7 : Intérêt des ligands dissymétriques à hétéroatomes différents pour la réaction de Tsuji-Trost.

Depuis, un grand nombre de ligands dissymétriques avec plusieurs hétéroatomes différents ont été synthétisés : les TaniaPhos **81**<sup>75</sup> sur la base du Walphos ou les phényloxazolines PHOX **76** et **82**.<sup>76</sup> La modulation des effets électroniques du phosphore peut s'effectuer au moyen de liaisons covalentes avec des atomes très électronégatifs, comme pour **79**, **80** et **83**. Les ligands azotés ont connu un énorme essor, de la plus simple éthanolamine **84**<sup>77</sup> aux pyridineméthylamines substituées par des aminoalcools **25**<sup>9a</sup> ou des oxazolines **85**.<sup>3</sup> D'autres ligands sont basés sur des dérivés de la proline, à l'image de **86** et **87**, ainsi que des ligands soufrés et azotés **88**.<sup>78</sup> Toutes ces plateformes se sont montrées efficaces en combinaison avec les métaux décrits tout au long de cette partie bibliographique (Figure 20).

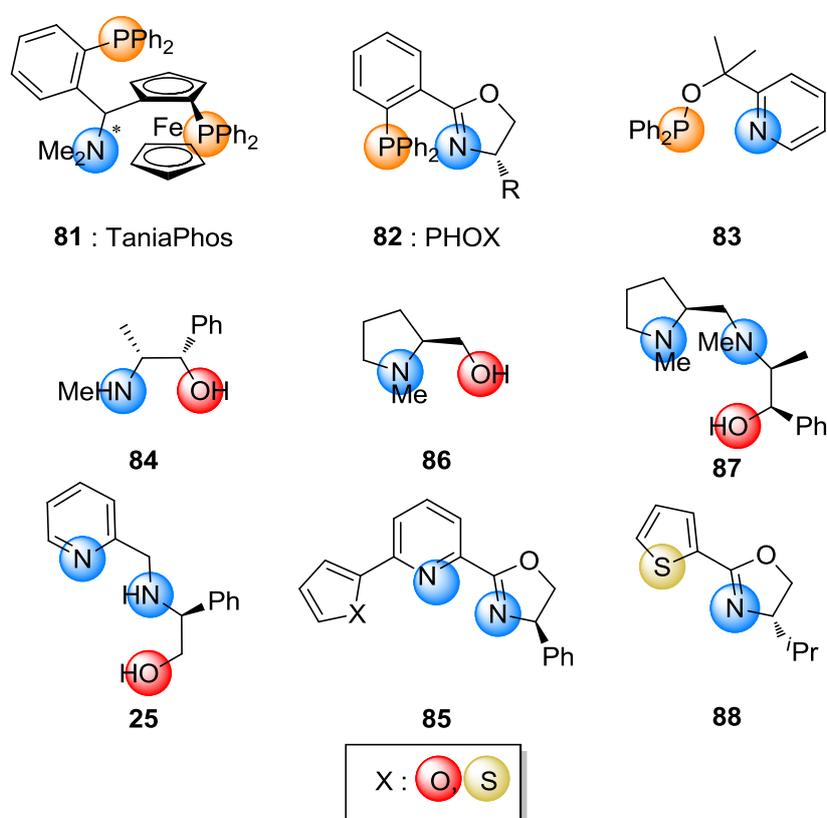


Figure 20 : Ligands dissymétriques à plusieurs types de sites de coordination.

<sup>75</sup> Ireland T., Grossheimann G., Wieser-Jeunesse C., Knochel P., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1999**, *38*, 3212-3215.

<sup>76</sup> von Matt P., Pfaltz A., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1993**, *32*, 566-568.

<sup>77</sup> Bertz S., Dalbagh G., Sundararajan G., *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4953-4959.

<sup>78</sup> a) Leyendecker F., Laucher D., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 3517-3520. b) Corey E., Hannon F., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 5233-5236.

• Dernièrement, des ligands dont le site de coordination est carboné se sont développés et ont montré leur grande efficacité dans des réactions métallocatalysées asymétriques. Ces ligands sont de type L ou X. Les ligands L utilisent soit des carbènes à symétrie  $C_2$ ,<sup>79</sup> soit des carbènes à symétrie  $C_1$  porteur de bras asymétriques,<sup>80</sup> ou encore des dioléfines dont la structure concave en double enveloppe apporte une induction chirale, à l'instar des ligands **89**, **90** et **91** respectivement.<sup>81</sup> Les ligands X se servent d'insertions C-H sur des aromatiques dont la chiralité peut être planaire ou centrale, comme **92** (Figure 21).<sup>82</sup>

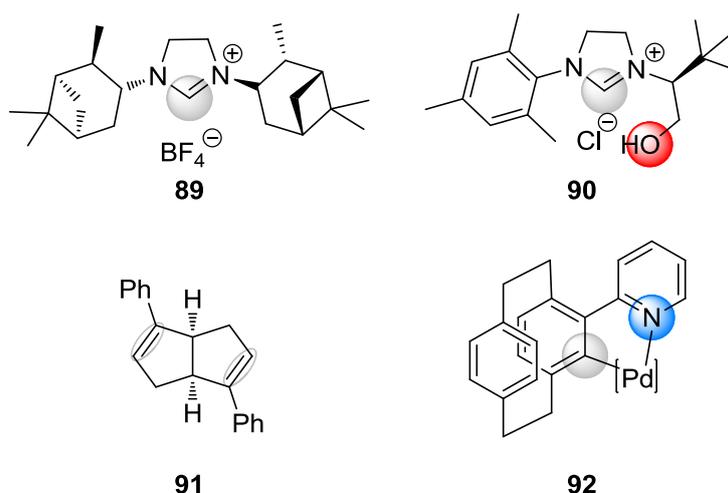


Figure 21 : Ligands carbéniques.

Pour conclure cette partie sur l'architecture des ligands en métallocatalyse, la symétrie  $C_2$  des plateformes n'apparaît pas être un facteur essentiel, voire même peut induire des baisses de stéréosélectivité. Les sites de coordination sont de deux types : dur avec des atomes d'oxygène et d'azote ou mou avec des atomes de soufre ou de phosphore. Il peut être intéressant de combiner un site de chaque nature. Enfin les inducteur chiraux peuvent être aussi bien l'acide tartrique, des dérivés d'aminoacides, des diamines chirales, le ferrocène que des motifs binaphtyles.

Après avoir ciblé les architectures présentes en métallocatalyse, il serait judicieux de faire de même en organocatalyse afin de cibler les fonctions intéressantes à introduire dans notre plateforme pma.

<sup>79</sup> Winn C., Guillen F., Pytkowicz J., Roland S., Mangeney P., Alexakis A., *J. Organomet. Chem.*, **2005**, 690, 5672-5695.

<sup>80</sup> Hénon H., Mauduit M., Alexakis A., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, 47, 9122-9124.

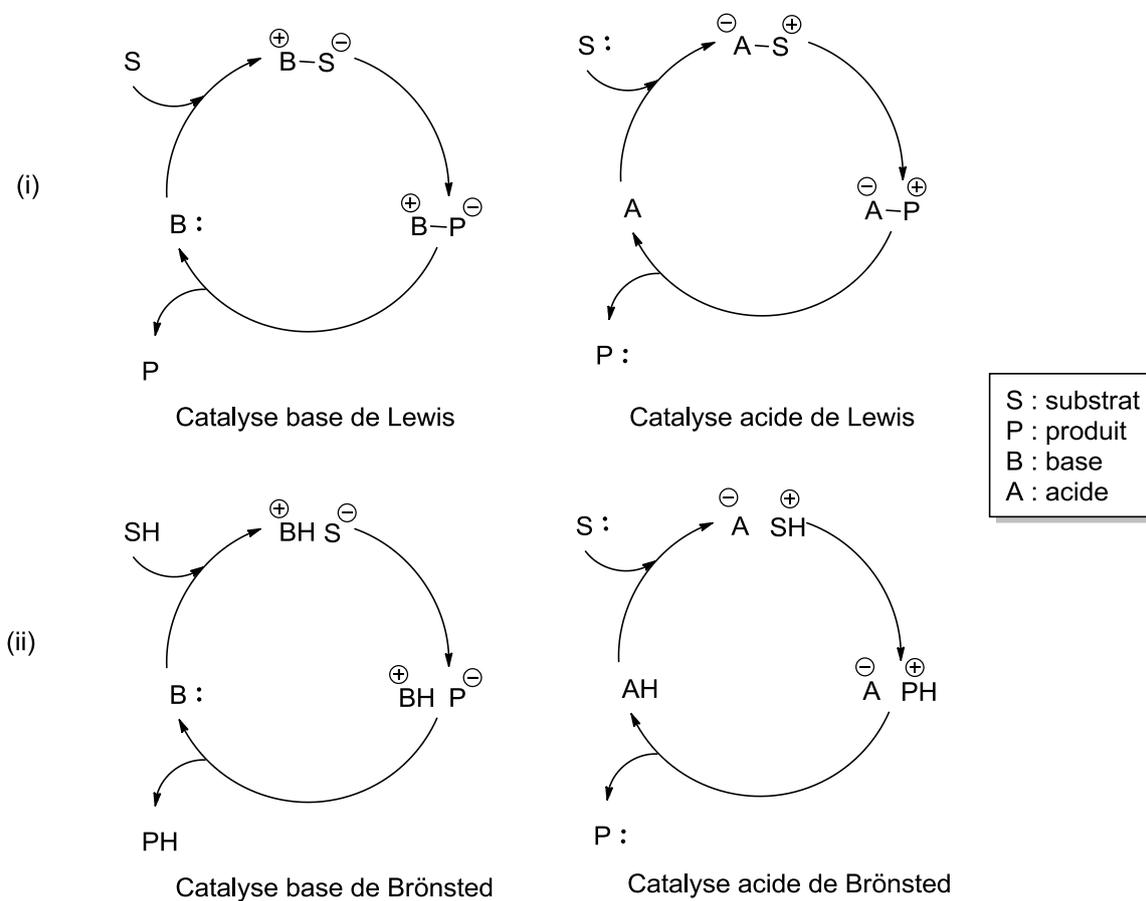
<sup>81</sup> Zhang S.-S., Wang Z.-Q., Xu M.-H., Lin G.-Q., *Org. Lett.*, **2010**, 12, 5546-5549.

<sup>82</sup> Glover J., Plieger P., Rowland G., *Aust. J. Chem.*, **2013**, 67, 374-380.

### c. Les catalyseurs en organocatalyse asymétrique

De manière similaire à la métallocatalyse, nous allons essayer de dresser un portrait non exhaustif des catalyseurs classiquement utilisés en organocatalyse asymétrique. Les fonctions chimiques portées par ces molécules organiques sont très dépendantes du type de réaction qu'elles peuvent catalyser. C'est pourquoi nous nous intéresserons surtout à dresser un bilan de ces fonctions et de trouver celles qu'il est le plus intéressant à placer sur notre plateforme pma de multicatalyse. Ainsi nous pouvons imaginer pouvoir promouvoir le plus de transformations possibles. De plus, il est à noter que beaucoup de fonctions utilisées en organocatalyse sont ambivalentes, elles peuvent à la fois être riches ou pauvres en électrons en fonction des conditions opératoires et donc activer aussi bien un nucléophile qu'un électrophile.

Enfin, il existe plusieurs façons de catalyser une réaction par voie organocatalytique : (i) l'activation d'un nucléophile ou d'un électrophile avec liaisons covalentes, dont l'exemple le plus couramment rencontré est la catalyse type iminium-énamine, (ii) l'activation d'un nucléophile ou d'un électrophile sans liaisons covalentes en formant un intermédiaire réactionnel réactif, (iii) la catalyse par paire d'ions chiraux, (iv) la catalyse par transfert de phase ou encore (v) la photocatalyse (Figure 22).



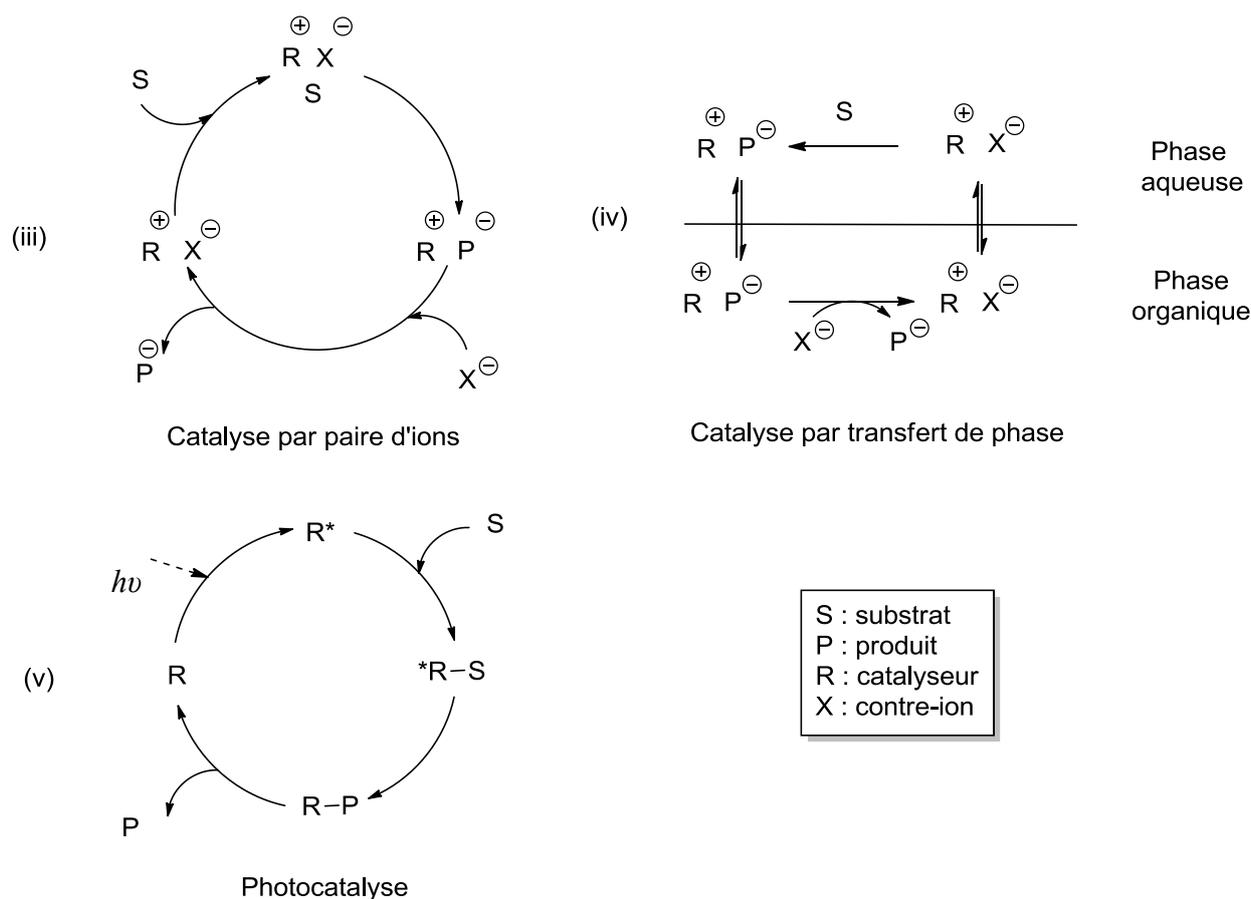


Figure 22 : Modes d'activation en organocatalyse.

Dans ce document nous ciblerons les modes d'activation (i), (ii) et (iii).<sup>83</sup>

- L'organocatalyse s'inspire grandement des processus biocatalysés pour élaborer de bons catalyseurs. Il paraît donc évident que les acides aminés, les oligopeptides et certaines substances naturelles soient des molécules de choix pour promouvoir ces transformations. Ainsi, les pionniers dans ce domaine sont Wiechert<sup>84</sup> et Hajos et Parrish,<sup>85</sup> qui dans les années 70 ont réalisé des annélations de Robinson catalysées par la phénylalanine **89** ou la proline **90** (Figure 23).

Hajos a postulé deux mécanismes de réaction, le mécanisme **VI** permet de transformer la cétone en énamine nucléophile qui vient réagir sur la cétone cyclique. Le mécanisme **VII**, quant à lui, passe par un énol exocyclique qui réagit sur le centre carboné hydroxylamine issu d'une addition *in situ* de la proline sur la cétone cyclique, rendant ce centre plus électrophile.

<sup>83</sup> a) Seayad J., List B., *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 719-724. b) Gaunt M., Johansson C., McNally A., Vo N., *Drug Discovery Today*, **2007**, 12, 8-27.

<sup>84</sup> Eder U., Sauer G., Wiechert R., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1971**, 10, 496-497.

<sup>85</sup> Hajos Z., Parrish D., *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 1615-1621.

Ces deux mécanismes distincts montrent la difficulté de compréhension qu'il peut exister sur le mode d'action des organocatalyseurs. Cependant, dans les deux cas l'induction asymétrique provient du centre stéréogène de l'acide aminé présent sous sa forme zwitterionique et de la géométrie peu triviale qu'adopte la molécule *via* un réseau complexe de liaisons hydrogène intramoléculaires.

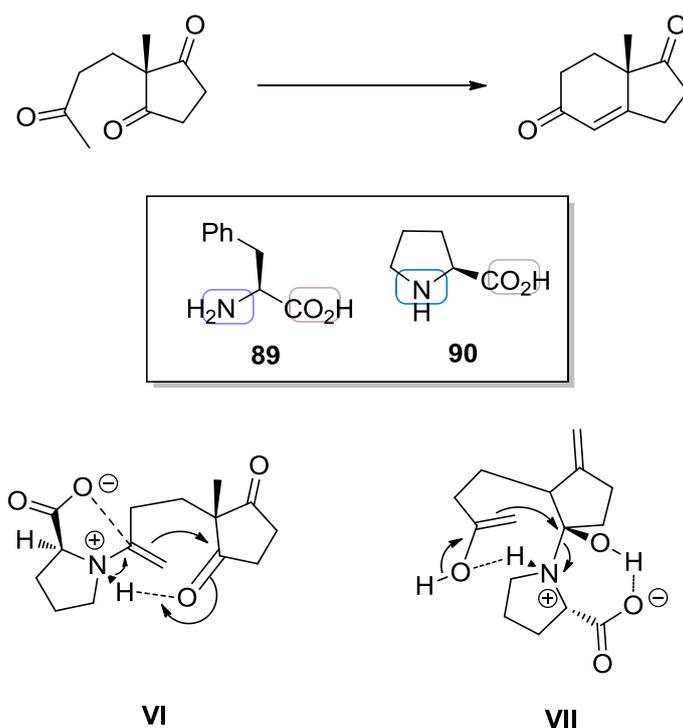


Figure 23 : Premières réactions d'organocatalyse et mécanismes postulés.

- Ces travaux ont donné lieu à un grand nombre de publications utilisant les fonctions amine primaire et amine secondaire. La première est assez peu utilisée en organocatalyse en dehors de son utilisation avec les acides aminés ou leurs dérivés (composés **91**),<sup>86</sup> alors que la seconde a connu un énorme essor. L'utilisation de la proline **90**<sup>87</sup> et de nombre de ses dérivés **92**,<sup>88</sup> de pyrrolidines de symétrie C<sub>2</sub> **93**<sup>89</sup> ou encore de l'imidazolidinone de MacMillan (composé **94**)<sup>90</sup> s'est démocratisée depuis le début du siècle en organocatalyse (Figure 24).

<sup>86</sup> Ramasastry S., Zhang H., Tanaka F., Barbas III C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 288-289.

<sup>87</sup> Northrup A., MacMillan D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6798-6799.

<sup>88</sup> Franzén J., Marigo M., Fielenbach D., Wabnitz T., Kjaersgaard A., Jørgensen K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 18296-18304.

<sup>89</sup> Halland N., Braunton A., Bachmann S., Marigo M., Jørgensen K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 4790-4791.

<sup>90</sup> Austin J., MacMillan D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 1172-1173.

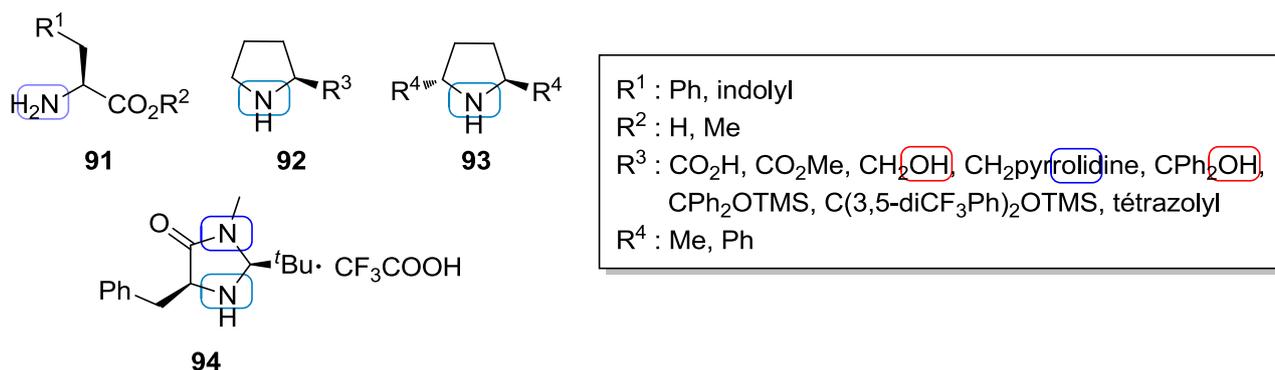


Figure 24 : Catalyseurs à amine primaire ou secondaire.

Bien que la fonction amine primaire ou secondaire soit souvent utilisée comme base de Lewis dans des réactions de formation d'énamine à partir de composés carbonyles,<sup>89</sup> dans des réactions de réductions comme avec le CBS,<sup>91</sup> dans des réactions d'activation par un iminium<sup>90</sup> ou en cascade énamine/iminium,<sup>92</sup> l'architecture de l'organocatalyseur peut tolérer la présence d'autres fonctions. En effet, ceci permet de pouvoir former des liaisons hydrogène afin d'améliorer l'énantiosélectivité des réactions (composé **92** avec R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>OH, pyrrolidine ou CPh<sub>2</sub>OH).

Les amines tertiaires ont aussi leur importance car elles servent bien souvent dans des réactions organocatalysées comme (i) base de Lewis, générant un groupe partant sur le partenaire électrophile,<sup>93</sup> (ii) base de Brønsted, dans la catalyse par paire d'ions chiraux.<sup>94</sup> Ce sont bien souvent des dérivés d'alcaloïdes issu de la quinine, avec ou sans symétrie C<sub>2</sub> (**95** et **96**, Figure 25).

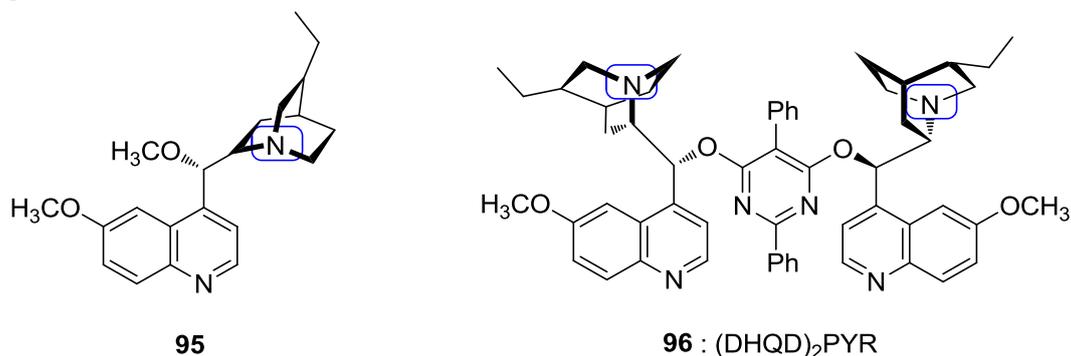


Figure 25 : Organocatalyseurs dérivés de la quinine.

<sup>91</sup> Corey E., Bakshi R., Shibata S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 5551-5553.

<sup>92</sup> Albertshofer K., Anderson K., Barbas III C., *Org. Lett.*, **2012**, 14, 5968-5971.

<sup>93</sup> Bremeyer N., Smith S., Ley S., Gaunt M., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, 43, 2681-2684.

<sup>94</sup> Tian S.-K., Chen Y., Hang J., Tang L., McDaid P., Deng L., *Acc. Chem. Res.*, **2004**, 37, 621-631.

• Les fonctions alcools et sulfures peuvent être utilisées en organocatalyse. Les premières sont des dérivés de BINOL (**97**),<sup>95</sup> de TADDOL (**54**)<sup>96</sup> ou de la quinine (**98**),<sup>97</sup> utilisés comme acides de Brønsted chiraux et permettent d'induire de l'asymétrie par l'intermédiaire de liaisons hydrogène. Les sulfures sont très souvent des tétrahydrothiophènes de symétrie C<sub>2</sub>, comme **99**, et sont utilisés comme bases de Lewis (Figure 26).<sup>98</sup>

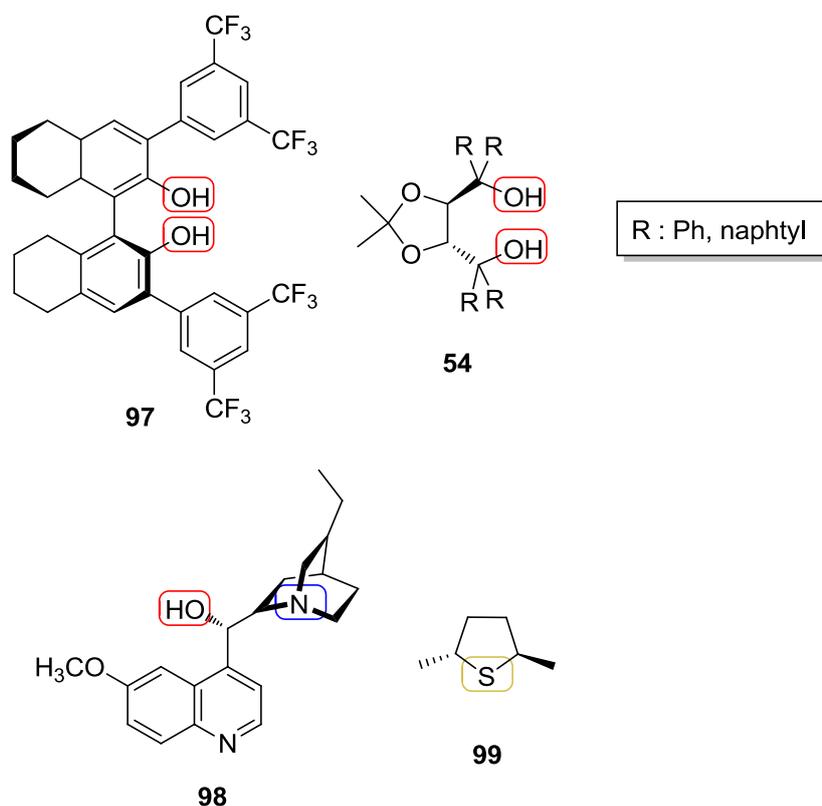


Figure 26 : Organocatalyseurs à base de chalcogène.

• Récemment, les groupes fonctionnels à base d'atome de phosphore ont fait leur apparition comme promoteurs en organocatalyse. Sous sa forme phosphine, le phosphore sert de base de Lewis (**100**),<sup>99</sup> alors que sous sa forme acide phosphorique, forme oxydée, le groupement devient alors base de Lewis par l'oxygène sur la liaison P=O et acide de Brønsted

<sup>95</sup> McDougal N., Schaus S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 12094-12095.

<sup>96</sup> Huang Y., Unni A., Thadani A., Rawal V., *Nature*, **2003**, *424*, 146.

<sup>97</sup> Brunner H., Schmidt P., *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 2119-2133.

<sup>98</sup> Aggarwal V., Winn C., *Acc. Chem. Res.*, **2004**, *37*, 611-620.

<sup>99</sup> Vedejs E., Daugulis O., Diver S., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 430-431.

par l'hydrogène du groupement OH (**101**).<sup>100</sup> Ces derniers sont le plus souvent synthétisés à partir du squelette asymétrique BINOL ou de ses dérivés (Figure 27).<sup>101</sup>

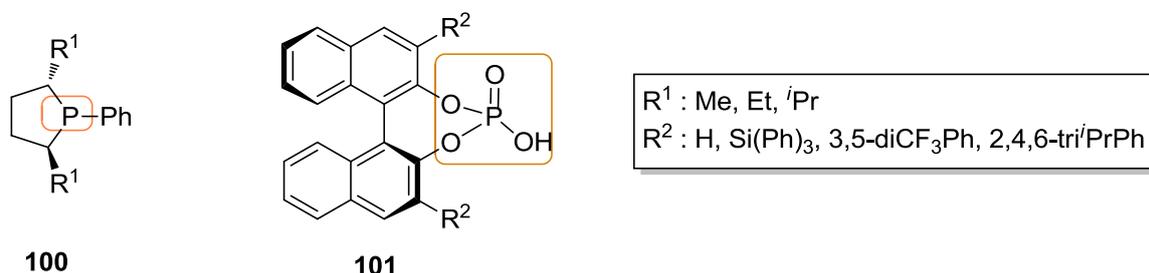


Figure 27 : Organocatalyseurs phosphorés.

- Les carbènes comme **102** et **103** peuvent également être utilisés en organocatalyse. Ils possèdent une réactivité propre qui consiste à s'additionner sur un dérivé carbonyle, exacerbant sa nucléophilie. Les carbènes permettent de catalyser par exemple la synthèse de benzoïnes (**VIII**, Schéma 8).<sup>102</sup>

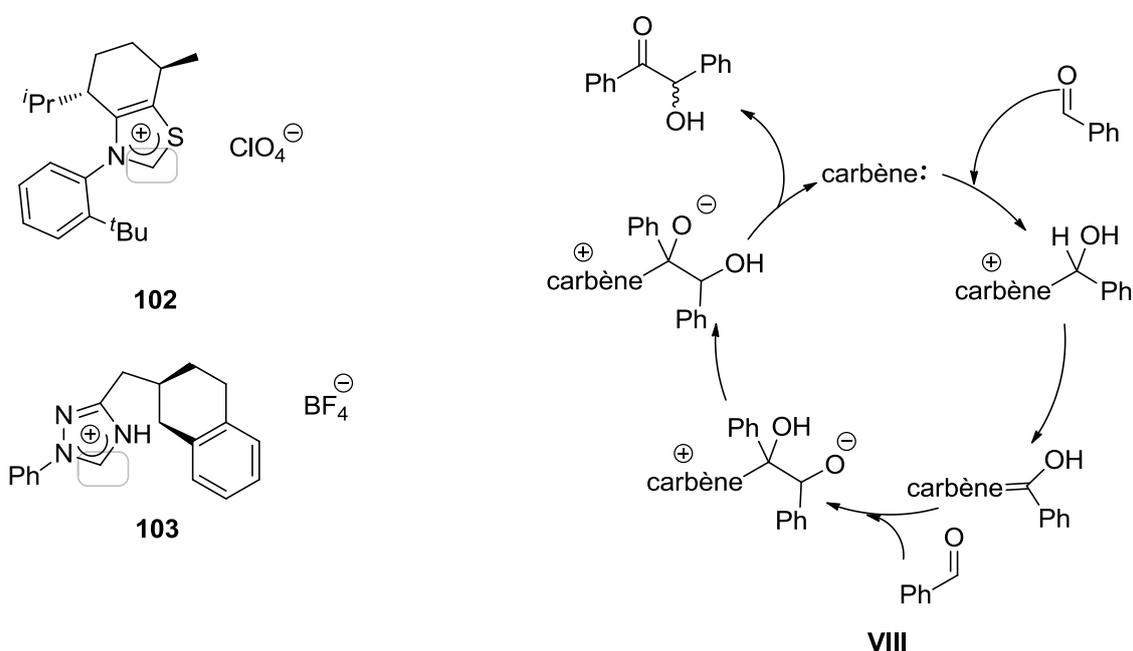


Schéma 8 : Exemples d'organocatalyseurs carbéniques et leur mode d'action.

<sup>100</sup> a) Uraguchi D., Terada M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 5356-5357. b) He L., Bekkaye M., Retailleau P., Masson G., *Org. Lett.*, **2012**, 14, 3158-3161.

<sup>101</sup> Weidel D., *ChemFiles*, **2007**, 7, 1-24.

<sup>102</sup> Marion N., Díez-González S., Nolan S., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, 46, 2988-3000.

• Enfin, une autre fonction utilisée est la fonction urée ou thiourée. Cette fonction non chirale est souvent complétée par un inducteur de chiralité : diamine (**104**),<sup>103</sup> acide aminé (**105**),<sup>104</sup> dérivé de la quinine (**106**)<sup>105</sup> ou dérivé du BINOL (**107**) (Figure 28).<sup>106</sup> Les thiourées sont plus utilisées que les urées car elles donnent bien souvent de meilleurs résultats.<sup>107</sup> Le mode d'activation en organocatalyse des urées est basé sur leur propriété acide de Brønsted. Ainsi elles interagissent avec l'électrophile afin d'abaisser le niveau d'énergie de son orbitale la plus basse vacante (BV) et d'accroître sa réactivité, tout en induisant la sélectivité par la partie chirale.

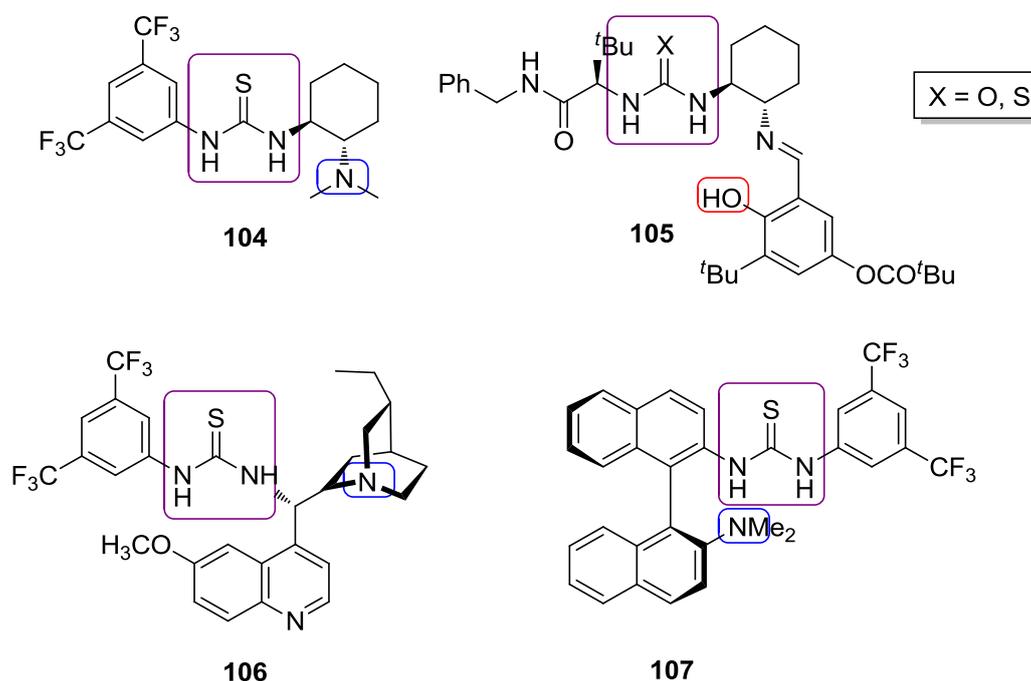


Figure 28 : Catalyseurs à base d'urée.

Il est intéressant de noter que la fonction urée se retrouve très souvent sur des architectures présentant une autre fonction activante azotée ou oxygénée. Ceci est dû à l'évolution des catalyseurs et des ligands vers des plateformes d'activations mixtes permettant de réaliser de la « *dual-catalysis* », c'est-à-dire pouvoir activer plusieurs partenaires d'une séquence réactionnelle organocatalysée/organocatalysée ou organocatalysée/métallo-catalysées.

<sup>103</sup> Okino T., Hoashi Y., Takemoto Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 12672-12673.

<sup>104</sup> Vachal P., Jacobsen E., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 10012-10014.

<sup>105</sup> McCooley S., Connon S., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 6367-6370.

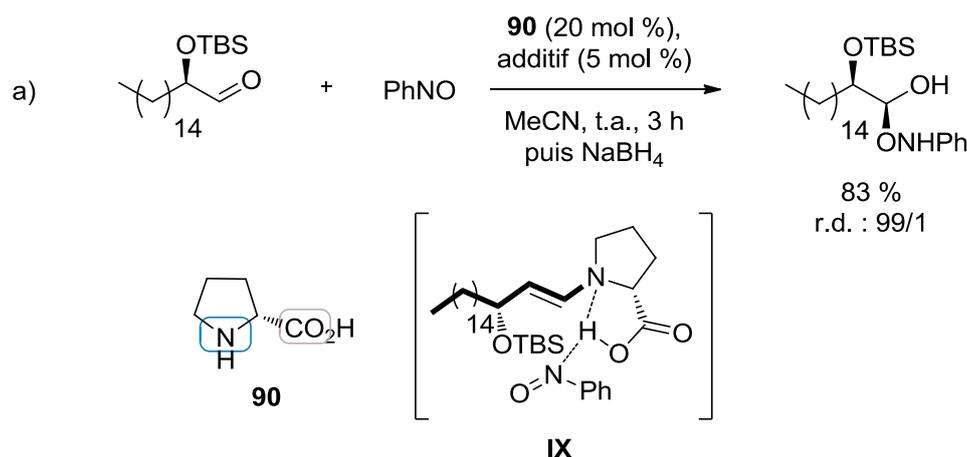
<sup>106</sup> Wang J., Li H., Yu X., Zu L., Wang W., *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4293-4296.

<sup>107</sup> Pellissier H., *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 9267-9331.

## d. Plateforme à activation mixte

Ces plateformes permettent une double activation, à la fois du partenaire nucléophile en augmentant le niveau énergétique de son orbitale la plus haute occupée (HO) et du partenaire électrophile en abaissant le niveau énergétique de sa BV, tout en induisant de l'asymétrie. L'avantage de ce genre de procédé est que le catalyseur permet un rapprochement spatial des deux partenaires, la réaction s'effectuant ainsi de manière quasi intramoléculaire. Ce mode d'activation contribue à une pré-organisation spatiale des réactifs et permet un stéréocontrôle accru. Le point clé de la construction de ce genre d'édifice reste la nécessaire chimiocompatibilité entre les différents fragments activants ou structuraux présents.

L'activation de type organocatalysée/organocatalysée est la plus décrite. Les organocatalyseurs classiques sont très souvent déjà polyfonctionnels. A titre d'exemple la proline **90**, qui par sa fonction amine secondaire est capable d'activer un aldéhyde en énamine et par sa fonction acide carboxylique d'activer et d'orienter l'électrophile. La réaction d'hydroxylation électrophile organocatalysée est un exemple représentatif (**IX**, Schéma 9a).<sup>108</sup> L'utilisation d'urées ou de ses dérivés permet également une pré-organisation spatiale. Dans les réactions d'addition de type Michael, la présence conjointe de fonctions urée et alcool, comme dans l'organocatalyseur **108**, permet une activation de l'électrophile par liaisons hydrogène et une orientation du nucléophile par l'amine tertiaire (**X**, Schéma 9b).<sup>109</sup>



<sup>108</sup> Colin O., Hermange P., Thomassigny C., Greck C., *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 1085-1088.

<sup>109</sup> Fang X., Wang C.-J., *Chem. Comm.*, **2015**, 51, 1185-1197.

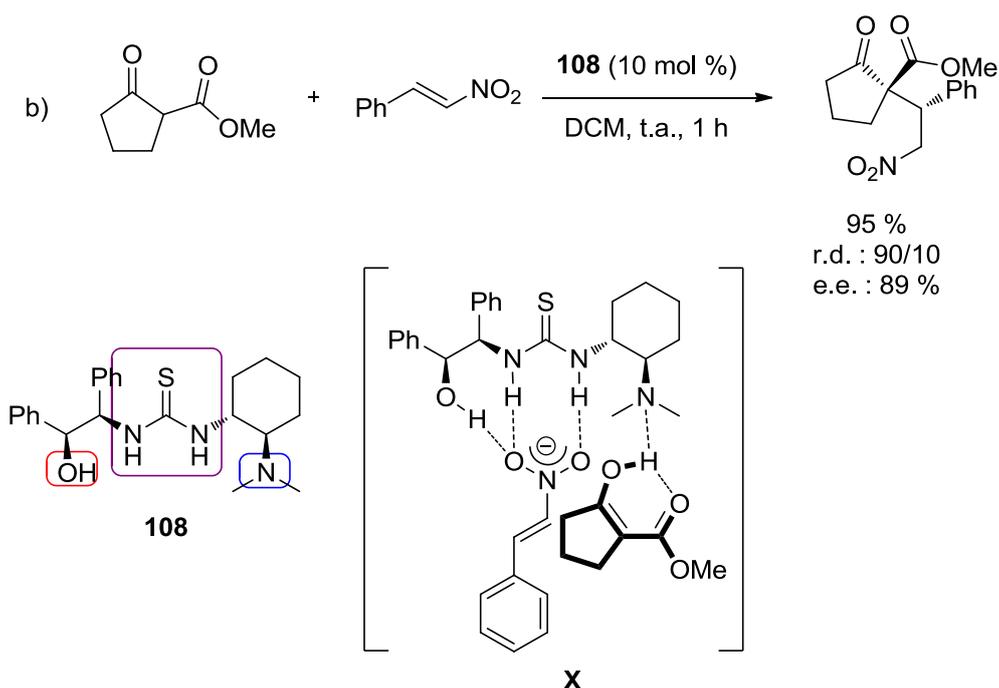


Schéma 9 : Double activation en organocatalyse.

Une tendance émergente concerne le mode de double activation organocatalyse/métalocatalyse. Un des avantages de cette méthode réside dans la modulation des propriétés acide de Lewis accessibles par le simple changement du métal utilisé.<sup>5b</sup>

La réaction de Tsuji-Trost en présence d'une énamine comme nucléophile peut être réalisée avec une plateforme combinant l'acide phosphorique **109** et du palladium. Le doublet de l'oxygène de la liaison P=O a ainsi pu servir de base de Bronsted, activant l'énamine intermédiairement formée. Le palladium, complexé par l'oxygène de la liaison P-O, forme le complexe  $\pi$ -allyl électrophile, afin de former quasi sélectivement le produit de configuration absolue *S* (**XI**, Schéma 10a).<sup>5a</sup> La plateforme pyridylamine **110** s'est révélée performante pour des réactions de Diels-Alder. Le diène est activé par le complexe d'yttrium alors que le diénophile est formé *in situ* par condensation de l'amine primaire du catalyseur sur une cétone (**XII**, Schéma 10b).<sup>6</sup> Ce dernier exemple montre qu'il est possible de réaliser de la double activation grâce aux plateformes à motif pma.

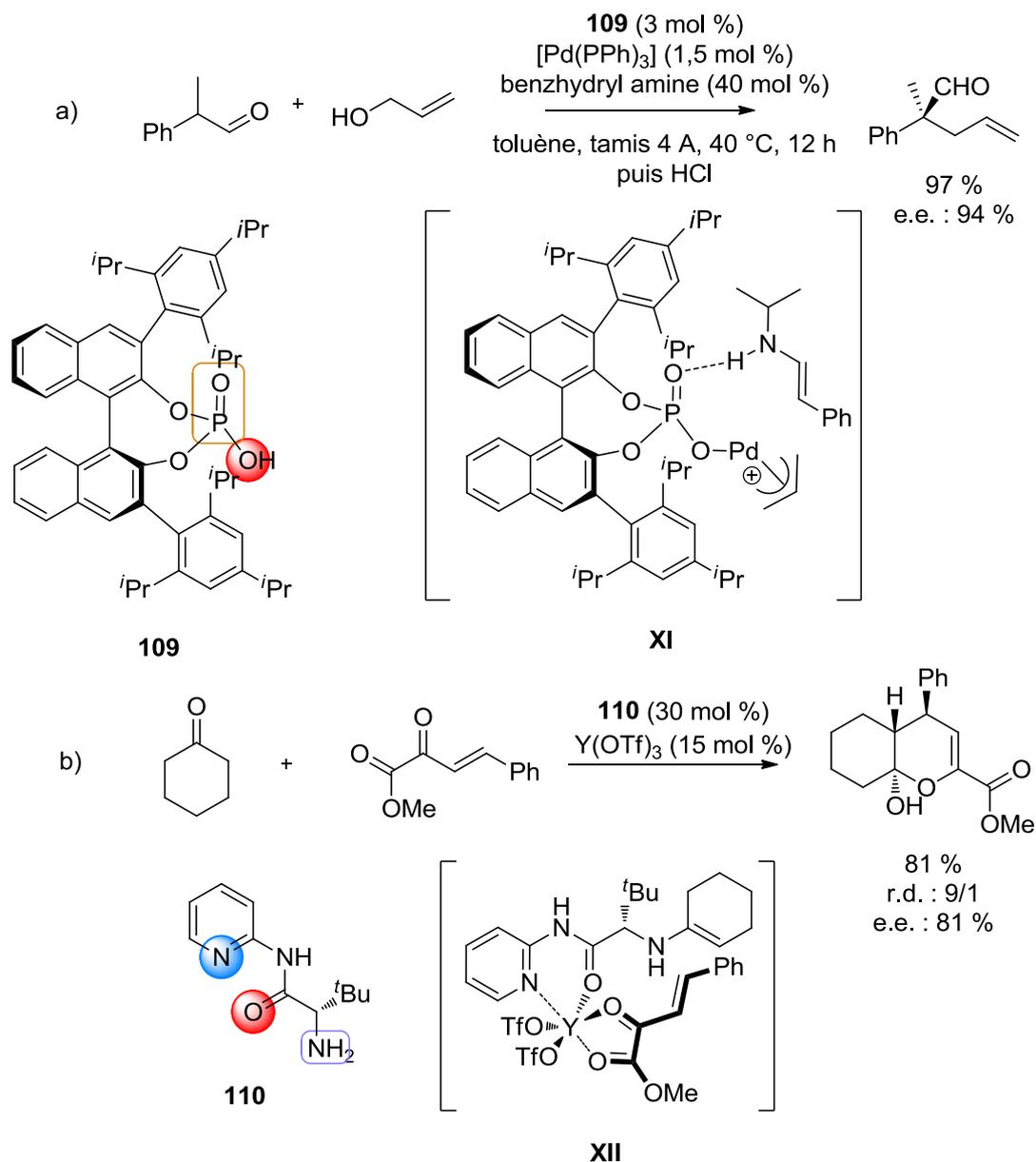


Schéma 10 : Catalyse par double activation organocatalysée/métallocalysée.

En plaçant judicieusement des fonctions amines, hydroxyles, urées ou phosphorées sur le squelette pyridylalkylamine, il paraît donc possible de pouvoir réaliser de la multicatalyse, de la double activation, voire même des réactions en cascade organo- et métallocalysées.

De ce fait et pour pouvoir promouvoir le plus grand nombre de réactions, l'architecture visée possèdera donc une fonction pyridineméthylamine modulable, un bras azoté ou oxygéné et un motif urée (Figure 29).

L'utilisation de la pyridine ou d'autres hétérocycles azotés à six chaînons permettra au promoteur de posséder un ou deux sites de coordination. Le bras méthylamine et l'introduction d'un aminoalcool ou d'une diamine de symétrie  $C_2$  devrait assurer à l'architecture une certaine flexibilité, une induction asymétrique et pourrait posséder des atomes porteurs de doublets non liant, servant de sites de coordination ou de bases de Lewis. Enfin, le motif urée ou thiourée pourrait servir de site de coordination et de donneur de liaisons hydrogène.

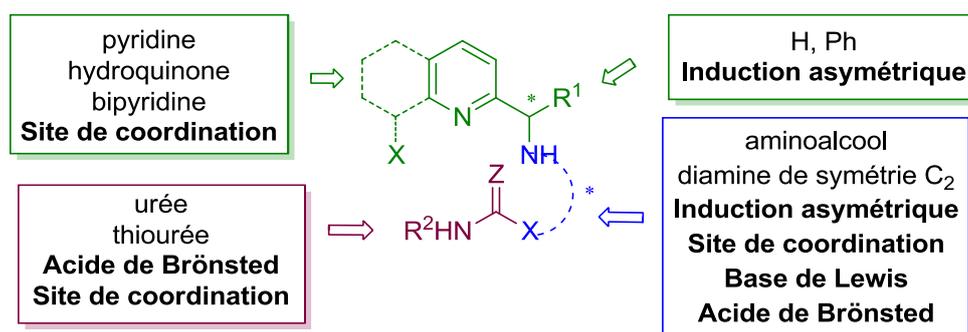


Figure 29 : Profil des architectures de multicatalyse pma visées.

## II. Synthèse de plateformes pma polyfonctionnelles

### a. Introduction du motif urée

Sachant que la synthèse de la phényl(pyridin-2-yl)méthanamine **8** est bien connue au laboratoire, le premier motif que nous avons voulu introduire sur **8** est la fonction urée.

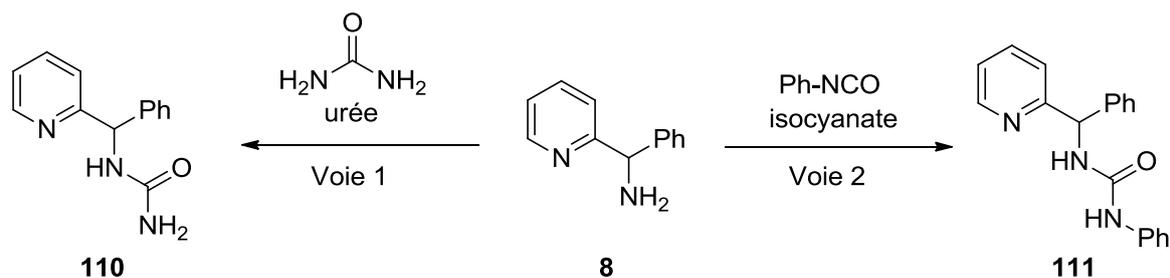
Il existe plusieurs méthodes pour introduire une fonction (thio)urée. Elle peut être insérée au moyen de dioxyde ou de monoxyde de carbone,<sup>110</sup> de sulfure de carbone,<sup>111</sup>

<sup>110</sup> Zheng S., Li F., Liu J., Xia C., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 5883-5886.

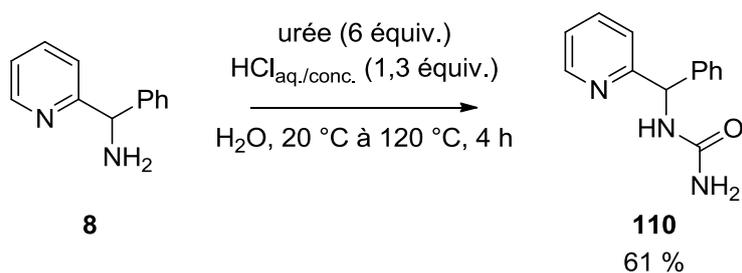
<sup>111</sup> Tripathi L., Kumar P., Singh R., Stables J., *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, 47, 153-166.

d'isocyanates<sup>112</sup> et d'isothiocyanates<sup>113</sup> ou encore de 1,1'-carbonyldiimidazole<sup>114</sup> et d'1,1'-thiocarbonyldiimidazole<sup>115</sup>.

Deux voies de synthèse ont été choisies à partir de **8** (Schéma 11). La première consiste à placer l'amine **8** en présence d'urée solide dans des conditions acides, afin de pouvoir former l'urée monosubstituée **110**. La seconde voie nécessite quant à elle de réaliser l'addition de **8** sur le *N*-phénylisocyanate, afin de former l'urée disubstituée **111**.



La voie 1 est inspirée du travail de Shamshin.<sup>116</sup> Ce dernier a décrit la synthèse d'hétéroarylphénylméthylurée par réaction d'addition-élimination entre l'hétéroarylphénylméthanamine et l'urée. Cette méthodologie a été adaptée à différents régioisomères de la pyridine, et notamment la phényl(pyridin-2-yl)méthanamine **8** afin d'obtenir la 1-(phényl(pyridin-2-yl)méthyl)urée **110** avec un rendement de 61 % (Schéma 12). Cette stratégie paraît donc élégante et simple pour introduire une fonction urée, ou thiourée, sur un motif pyridylméthylamine plus ou moins substitué.



<sup>112</sup> Carnaroglio D., Martina K., Palmisano G., Penoni A., Domini C., Cravotto G., *Beilstein J. Org. Chem.*, **2013**, 9, 2378-2386.

<sup>113</sup> Kumbhare R., Dadmal T., Kosurkar U., Kumar V., *J. Heterocyclic Chem.*, **2012**, 49, 342-348.

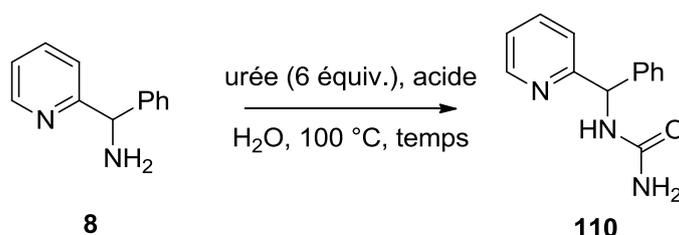
<sup>114</sup> Powers G., Sturgess M., *Brevet*, WO 2005/039494 A2, **2005**.

<sup>115</sup> Shie F.-S., Chern J.-H., Chao Y.-S., *Brevet*, US 2009/0275596 A1, **2009**.

<sup>116</sup> Shamshin V., Aleshina V., Sukhanova S., Kabanova T., *Pharm. Chem. J.*, **2001**, 35, 349-352.

Cependant, lors de la réalisation de la manipulation suivant les mêmes conditions opératoires que celles décrites, seules des traces de produits **110** ont été obtenues. Une optimisation des conditions opératoires a donc été nécessaire pour réaliser la transformation et obtenir la cible (Tableau 1).

Tableau 1 : Optimisation des conditions opératoires – temps de réaction et acide.

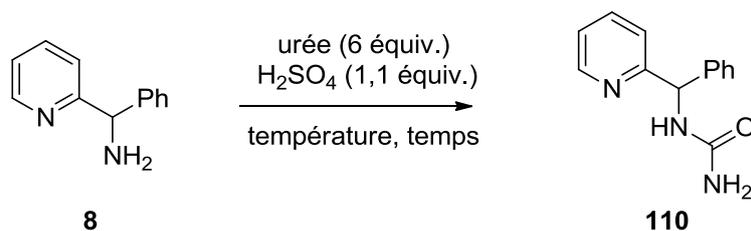


| entrée | acide (équiv.)                       | temps | rendement (%) |
|--------|--------------------------------------|-------|---------------|
| 1      | HCl <sub>aq./conc.</sub> (1,3)       | 4 h   | traces        |
| 2      | HCl <sub>aq./conc.</sub> (1,3)       | 19 h  | 32            |
| 3      | HCl <sub>aq./conc.</sub> (1,3)       | 120 h | 34            |
| 4      | H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (1,1) | 19 h  | 37            |

Le temps de la réaction a été le premier facteur étudié. Si quelques traces du produit **110** ont pu être obtenues en quatre heures (entrée 1), l'augmentation à dix-neuf heures de réaction conduit à 32 % de rendement (entrée 2). Peu d'évolutions sont observées après cent vingt heures de réaction (34 %, entrée 3). L'utilisation d'acide sulfurique concentré à la place d'acide chlorhydrique 37 % conduit à une légère augmentation du rendement (37 %, entrée 4). Cet acide semble donc légèrement plus efficace et a été choisi pour continuer l'étude.

La réaction a ensuite été conduite sans solvant pour pouvoir augmenter la température de chauffage jusqu'à une température de 170 °C. Dans ces conditions, le composé **110** est obtenu avec un rendement de 43 % (Tableau 2, entrée 1). L'utilisation d'un tube vissé ou d'une activation micro-ondes n'ont pas conduit à un meilleur rendement. En effet, un rendement de 26 % est obtenu en dix minutes à 170 °C en milieu confiné (entrée 2) et seuls les réactifs sont visibles après activation sous micro-ondes (entrées 3, 4 et 5).

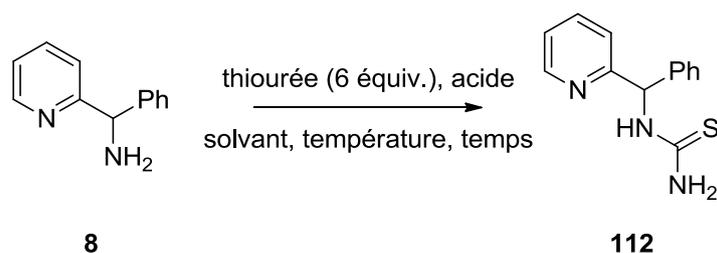
Tableau 2 : Optimisation des conditions opératoires – synthèse sans solvant.



| entrée | condition  | temps (min) | température (°C) | rendement (%) |
|--------|------------|-------------|------------------|---------------|
| 1      | reflux     | 5           | 170              | 43            |
| 2      | tube vissé | 10          | 170              | 26            |
| 3      | micro-onde | 5           | 170              | 0             |
| 4      | micro-onde | 20          | 170              | 0             |
| 5      | micro-onde | 1           | 300              | 0             |

La méthode a ensuite été étendue à l'introduction de la fonction thiourée, afin de former la 1-(phényl(pyridin-2-yl)méthyl)thiourée **112** (Tableau 3).

Tableau 3 : Utilisation de la thiourée.



| entrée | acide (équiv.)                       | solvant          | temps | température (°C) | rendement (%) |
|--------|--------------------------------------|------------------|-------|------------------|---------------|
| 1      | HCl <sub>aq./conc.</sub> (1,3)       | H <sub>2</sub> O | 80 h  | 100              | 0             |
| 2      | H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (1,1) | H <sub>2</sub> O | 120 h | 100              | 0             |
| 3      | H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (1,1) | -                | 5 min | 170              | 0             |

En dépit de l'optimisation des conditions opératoires réalisée sur l'introduction du motif urée, le motif thiourée n'a jamais pu être obtenu, quelque soit l'acide, le temps de réaction (entrées 1 et 2), la température et l'absence de solvant (entrée 3).

Parallèlement, la voie 2 a été réalisée sur la phényl(pyridin-2-yl)méthanamine **8**, suivant des conditions classiques d'utilisation d'isocyanates, en présence d'un motif pyridylméthylamine.<sup>117</sup> La réaction a permis d'obtenir en cinq minutes, à température ambiante et avec un rendement de 67 %, la 1-phényl-3-(phényl(pyridin-2-yl)méthyl)urée **111** (Schéma 13). Cette dernière s'est cependant avérée être instable aussi bien en solution qu'à l'état solide et à froid, rendant difficile son utilisation en catalyse.

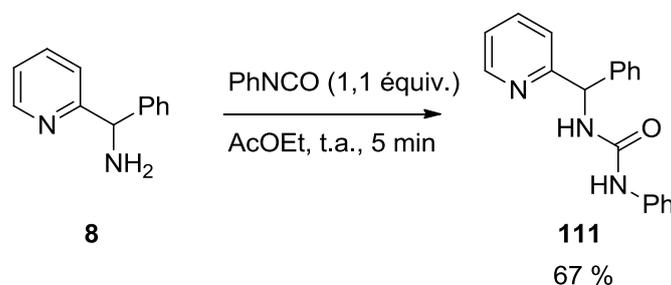


Schéma 13 : Synthèse de la 1-phényl-3-(phényl(pyridin-2-yl)méthyl)urée **111**.

Pour conclure quant à l'introduction d'un motif urée sur la plateforme pyridylméthylamine, la voie de synthèse 1 n'est réalisable qu'avec un faible rendement dans des conditions réactionnelles excessivement dures, ne permettant pas de tolérer la présence de fonctions plus fragiles ou chirales, et ne permettant pas une extension aux thiourées. A l'inverse, la voie de synthèse 2 ne nécessite aucun chauffage, présente un bon rendement et pourrait permettre une modification rapide et simple de la fonction urée de part le nombre important d'isocyanates et thioisocyanates accessibles commercialement. Elle semble donc être une bonne stratégie dans la synthèse de pma polyfonctionnelles.

Bien que la plateforme **111** puisse être utilisée comme organocatalyseur *via* la fonction urée et qu'une étude de complexation au cuivre et au zinc sur une structure similaire ait été

<sup>117</sup> Nájera C., Gil-Moltó J., Karlström S., *Adv. Synth. Cat.*, **2004**, 345, 1798-1811.

réalisée,<sup>118</sup> la tentative de complexation de **111** avec le tétrachloropalladate de sodium n'a pas été concluante.

Afin de pouvoir réaliser l'architecture visée à la fin de l'étude bibliographique (Figure 29), il était nécessaire de trouver une méthodologie d'introduction du bras espaceur entre le motif pma et la fonction urée.

## b. Introduction d'un bras bifonctionnel

Le premier bras polyfonctionnel à avoir été introduit sur le motif pyridylméthylamine est un bras aminoalcool. Bien que plusieurs méthodes aient été développées par le passé dans notre laboratoire, *via* condensation d'un aminoalcool asymétrique sur le 2-pyridylcarboxaldéhyde **113**, suivi d'une réduction (composés **25** et **26**) ou d'ajout de bromure de méthylmagnésium (composé **114**)<sup>22</sup> ou de phényllithium (composé **115**),<sup>9a</sup> c'est la voie de synthèse décrite parallèlement par notre laboratoire<sup>9a</sup> et par Canary<sup>119</sup> et Neelakantan<sup>120</sup> qui a été utilisées dans la suite de nos travaux. Elle consiste à condenser le benzaldéhyde avec un aminoalcool puis d'additionner le 2-pyridyllithium (Prim - composé (2*S*,2'*R*)-**34**) ou de l'iodure de 2-pyridylmagnésium (Canary et Neelakantan - composé (2*R*,2'*S*)-**34**) (Figure 30). Cette dernière réaction permet d'obtenir le pyridylméthylaminoéthanol *cis* **34** avec un rapport diastéréoisomérique de 92/8.

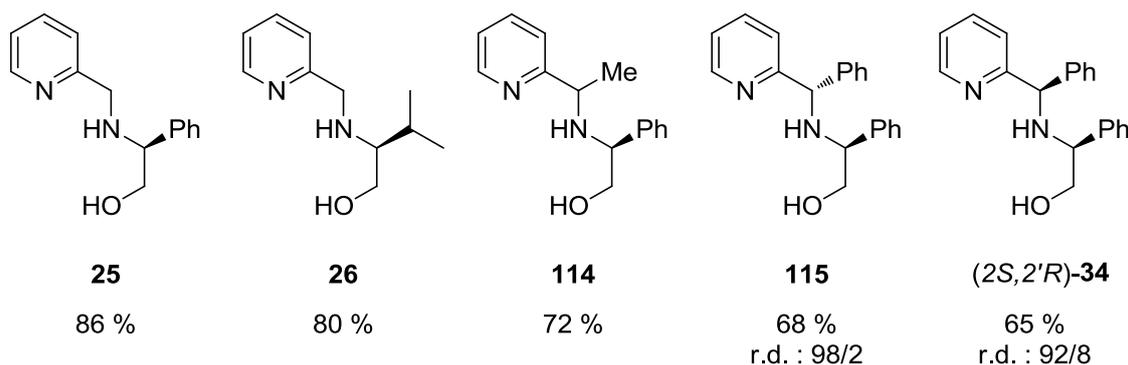


Figure 30 : Pyridylméthylaminoéthanol synthétisées au laboratoire.

<sup>118</sup> Maslak P., Szczepanski J., Parez M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 1062-1063.

<sup>119</sup> Chiu Y.-H., dos Santos O., Canary J., *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 12069-12078.

<sup>120</sup> Neelakantan L., Molin-Case J., *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 2261-2262.

D'après l'exemple décrit par Canary et Neelakantan, la réaction se déroule en deux étapes : la première consiste en la condensation du (*R*)-phénylglycinol **117** sur le benzaldéhyde **116** pour former la 2,4-diphényl-1,3-oxazolidine **118**, en équilibre avec la 2-(benzylidèneamino)-2-phényléthanol **119**. Lors de la seconde étape, l'iodure de 2-pyridylmagnésium formé *in situ* à partir de 2-iodopyridine **120** et de bromure d'éthylmagnésium, permet d'obtenir le (*2R,2'S*)-**34** désiré (Schéma 14).

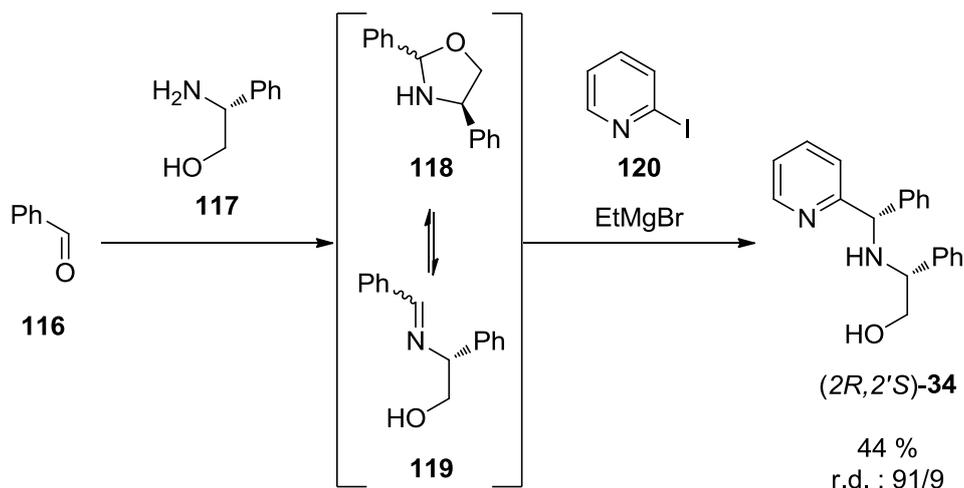


Schéma 14 : Synthèse de Canary et Neelakatan.

L'équilibre oxazolidine-imine a été très décrit<sup>121</sup> et permet d'expliquer l'attaque par la face *Si* de l'espèce organométallique.<sup>122</sup> En effet, Pridgen décrit un complexe activé postulé **XIII** dans lequel seules les formes non cyclique sont présentes et plusieurs molécules de 2-(benzylidèneamino)-2-phényléthanol **119** et de réactif de Grignard sont nécessaires afin de figer la molécule. Ceci permet de réaliser l'attaque de l'iodure de pyridylmagnésium par la face la moins encombrée par le groupement phényle de l'espèce électrophile (Figure 31).

<sup>121</sup> a) Alva Astudillo M., Chokotho N., Jarvis T., Johnson D., Lewis C., McDonnel P., *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 5919-5928. b) Agami C., Rizk T., *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 537-540. c) Fülöp F., Bernáth G., Mattinen J., Pihlaja K., *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 4317-4324.

<sup>122</sup> Wu M.-J., Pridgen L., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1340-1344.

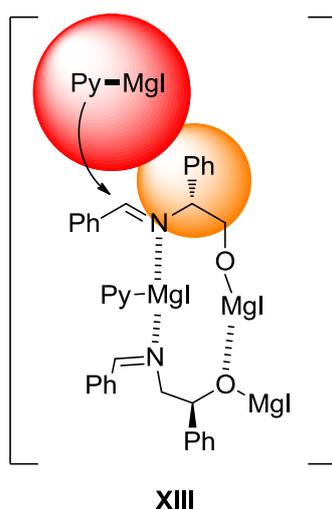


Figure 31 : Mécanisme postulé par Pridgen.

Voulant obtenir le composé le (2*R*,2'*S*)-**34**, nous avons donc synthétisé l'oxazolidine **118** suivant les conditions décrites par Neelakantan. L'oxazolidine s'est montrée trop instable pour être purifiée et a donc été engagée dans la réaction d'addition. Cette dernière a donc été conduite suivant le protocole de Canary pour conduire avec un rendement de 30 % à (2*R*,2'*S*)-**34**.

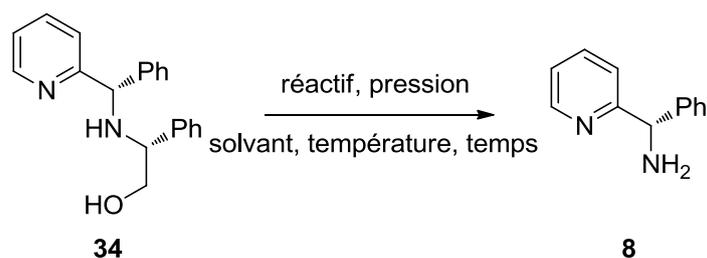
Bien que le rendement de cette synthèse soit faible, l'un des intérêts réside dans le fait que la fonction éthanolamine pourrait subir une coupure oxydante pour obtenir le dérivé aminé correspondant. Ceci serait donc une voie élégante vers la formation du motif phényl(pyridin-2-yl)méthanamine chiral **8**, qui pourrait ensuite être à son tour fonctionnalisé.

Cependant, la coupure oxydante a été très souvent décrite en utilisant  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ ,<sup>119,122</sup> réactif peu éco-compatible et toxique, nous avons tenté de lui trouver une alternative.

Plusieurs méthodes ont été utilisées pour réaliser cette transformation (Tableau 4). Dans un premier temps, parmi les réactifs de coupures oxydantes ni le périodate de sodium (entrée 1),<sup>28</sup> ni le triacétate de manganèse (entrée 2) n'ont permis d'effectuer la réaction. Dans un second temps, une hydrogénéolyse a été tentée. Ces conditions sont très classiquement préconisées lorsque le phénylglycinol est utilisé comme copule chirale.<sup>123</sup> Cependant, le produit de la réaction n'a pas été observé, quels que soient le temps de réaction (entrée 3), la pression (entrée 4) ou la température (entrée 5).

<sup>123</sup> a) Panek J., Masse C., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 2382-2384. b) Marcotte S., Pannecoucke X., Feasson C., Quirion J.-C., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 8461-8464.

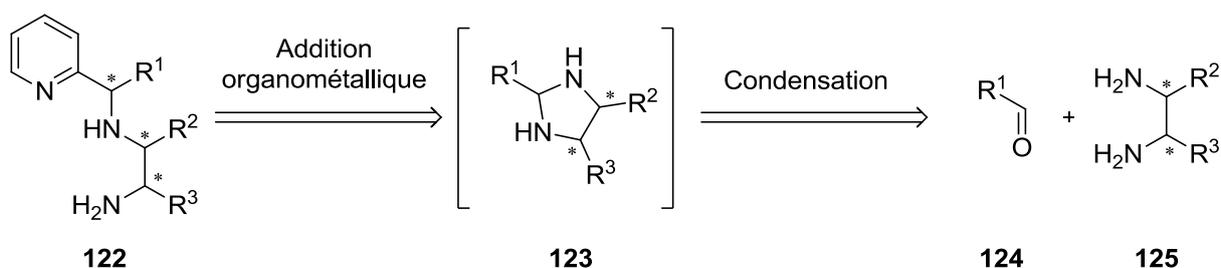
Tableau 4 : Coupure de la liaison C-N.



| entrée | réactif                                | pression (bar) | solvant          | température (°C) | temps (h) | rendement (%) |
|--------|--|----------------|------------------|------------------|-----------|---------------|
| 1      | NaIO <sub>4</sub>                      | -              | H <sub>2</sub> O | 25               | 2         | 0             |
| 2      | Mn(OAc) <sub>3</sub> .H <sub>2</sub> O | -              | H <sub>2</sub> O | 25               | 2         | 0             |
| 3      | H <sub>2</sub> – Pd/C                  | 1              | MeOH             | 25               | 168       | 0             |
| 4      | H <sub>2</sub> – Pd/C                  | 4              | MeOH             | 25               | 15        | 0             |
| 5      | H <sub>2</sub> – Pd/C                  | 4              | MeOH             | 65               | 15        | 0             |

Les méthodes alternatives au plomb ne pouvant pas réaliser la transformation, nous avons cherché une méthodologie plus éco-compatible, en tentant d'introduire un bras éthylènediamine.

L'architecture **122** pourrait provenir de l'addition de l'iodure de 2-pyridylmagnésium **121** sur l'intermédiaire imidazolidine **123**. Ce dernier pourrait être obtenu par la condensation de l'éthylènediamine **125** fonctionnalisée ou non, sur un aldéhyde **124**. Il est possible d'envisager la formation stéréosélective de **122** en fonction de la structure de **125** (Schéma 15).

Schéma 15 : Schéma rétrosynthétique de la synthèse de dérivés de (pyridin-2-ylméthyl)éthane-1,2-diamine **122**.

Cette stratégie de synthèse a été réalisée dans un premier temps sur le benzaldéhyde **116** et l'éthylènediamine **126**, afin de tester cette voie en série racémique. Cependant, la méthode s'est avérée infructueuse. Bien que la condensation de l'aldéhyde sur la diamine soit possible, ce n'est pas la 2-phénylimidazolidine **127** qui est obtenue mais un mélange de (*N*-benzylidène)éthane-1,2-diamine **128** et de (*N,N*-dibenzylidène)éthane-1,2-diamine **129**. Ces produits ont pu être observés en RMN du proton sous forme de deux triplets à 3,05 ppm et 3,69 ppm que nous avons attribués aux protons 1 et 2 de **128** et sous forme d'un singulet à 3,97 ppm qui correspond aux protons CH<sub>2</sub> de **129**. De plus, l'addition d'iodure de pyridinylmagnésium **121** n'a pas conduit au produit **130** escompté mais à un produit de dégradation non identifié (Schéma 16).

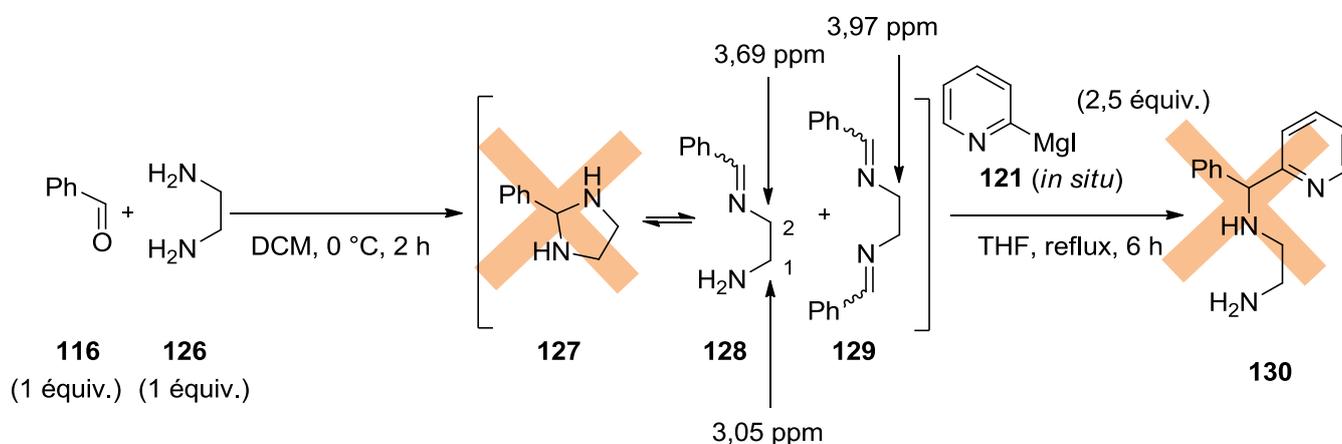


Schéma 16 : Condensation du benzaldéhyde et de l'éthylènediamine.

L'absence de la 2-phénylimidazolidine **127** a déjà été observée par Zelenin,<sup>124</sup> qui a étudié l'équilibre imidazolidine-imine lors de la condensation d'un aldéhyde sur une diamine en fonction des groupements portés par ces derniers. Il a ainsi pu montrer que dans une proportion 1/1 entre le benzaldéhyde **116** et l'éthylènediamine **126**, seul 10 % du composé mono-imine **128** est présent et que le reste du benzaldéhyde génère la formation du composé bis-imine **129**.

Zelenin a ensuite comparé le benzaldéhyde à des aldéhydes aliphatiques moins encombrés. Il a mis en évidence l'existence de l'imidazolidine correspondante exclusivement ou en équilibre avec l'imine en fonction de la gêne stérique du groupement porté par la fonction carbonyle.

<sup>124</sup> Zelenin K., Ukraintzev I., *Org. Proc. Prep. Int.*, **1998**, 30, 109-114.

Il semble donc que la seule manière d'obtenir le cycle à cinq chaînons **127** soit de déplacer le très faible équilibre imidazolidine/imine par oxydation de la liaison carbone-azote de l'imidazolidine **127**, pour former l'imidazole correspondant.<sup>125</sup> Malheureusement, cette méthode est au détriment de l'ouverture ultérieure du cycle par addition d'un nucléophile organométallique.

Les résultats peu concluants ont donc remis en cause la stratégie de synthèse d'addition de la pyridine sur une espèce cyclique réactive. Nous avons montré qu'il est possible de s'affranchir de la double condensation de l'aldéhyde sur l'éthylènediamine en augmentant le rapport amine/composé carbonylé<sup>124</sup> et qu'une optimisation de la réaction d'addition devrait permettre d'obtenir le composé souhaité.

Il est néanmoins possible de prévoir que la formation sélective de l'espèce imine et au détriment de l'espèce imidazolidine provoquera une baisse de la diastéréosélectivité lors de l'addition de l'iodure de pyridylmagnésium. En effet, l'espèce ouverte possède plus de degrés de liberté, et sera donc moins encline à transmettre efficacement une sélectivité.

De ce fait, une nouvelle stratégie de synthèse a été mise en place, dans laquelle le motif pyridine serait déjà présent sur le substrat, et aucun centre asymétrique ne serait installé sur le bras méthylamine de la pma. La chiralité sera alors introduite ultérieurement et uniquement *via* le bras bifonctionnel diamine.

Ainsi, la (pyridin-2-ylméthyl)éthane-1,2-diamine **130** pourrait être obtenue par réduction de la 2-(imidazolidin-2-yl)pyridine **131** et de la (pyridin-2-ylméthylène)éthane-1,2-diamine **132** de manière indifférente. Ces derniers pourraient être synthétisés par condensation entre la 2-pyridinecarboxaldéhyde **113** et l'éthylènediamine **126** (Schéma 17).

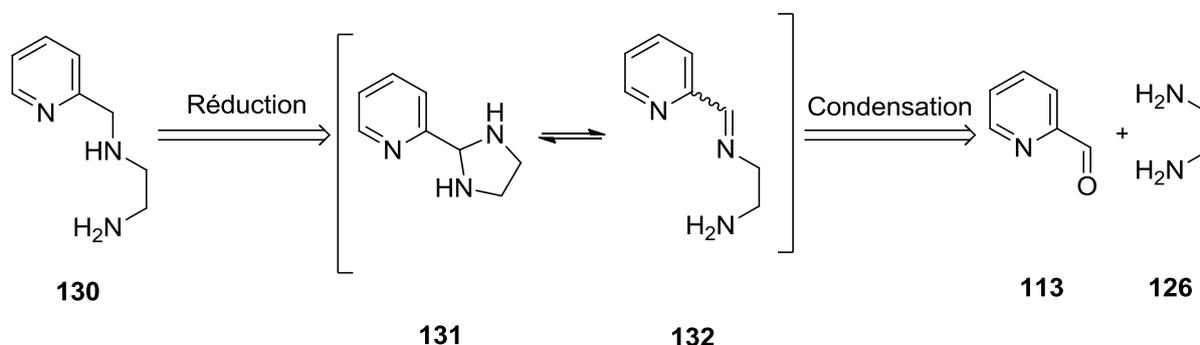


Schéma 17 : Schéma rétrosynthétique de la (pyridin-2-ylméthyl)éthane-1,2-diamine **130**.

<sup>125</sup> a) Fujioka H., Murai K., Ohba Y., Hiramatsu A., Kita Y., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 2197-2199. b) Fujioka H., Murai K., Kubo O., Ohba Y., Hiramatsu A., Kita Y., *Tetrahedron*, **2007**, 63, 638-643. c) Ishihara M., Togo H., *Tetrahedron*, **2007**, 63, 1474-1480.

La réaction de condensation a été réalisée avec un équivalent d'aldéhyde **113** et deux équivalents de diamine **126**, car cet excès d'amine permet de diminuer la formation du produit *bisimine* **133**.<sup>124</sup> Elle a été conduite en présence de tamis moléculaire à 0 °C, afin d'éviter la formation d'un équilibre de condensation et de rétro-condensation qui conduirait à former **133**, produit thermodynamique de la réaction.

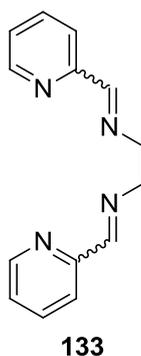


Figure 32 : Bisimine **133**.

Après évaporation du solvant et en supposant que l'équilibre imidazolidine/imine est lent, la formation conjointe de 2-(imidazolidin-2-yl)pyridine **131** et de (pyridin-2-ylméthylène)-éthane-1,2-diamine **132** a été observée par RMN du proton. Deux sets de signaux peuvent être mis en évidence. Certains permettent de quantifier la proportion imine et imidazolidine : comme ceux à 8,36 ppm et 3,69 ppm qui correspondent respectivement au proton de l'imine et aux protons du groupement CH<sub>2</sub>, en α de l'azote de l'imine de la (pyridin-2-ylméthylène)éthane-1,2-diamine **132** et celui à 4,72 ppm qui correspond au proton entre les deux azotes de l'imidazolidine de la 2-(imidazolidin-2-yl)pyridine **131** (Figure 33).

En accord avec les travaux de Zelenin, cette analyse a montré que quel que soit le solvant (DCM ou MeOH), le rapport imine/imidazolidine ne varie que très peu (d'un rapport 1/1 à 1/2),<sup>124</sup> alors que la quantité de produit issu de la double condensation **133**, lui est favorisé par le chauffage.

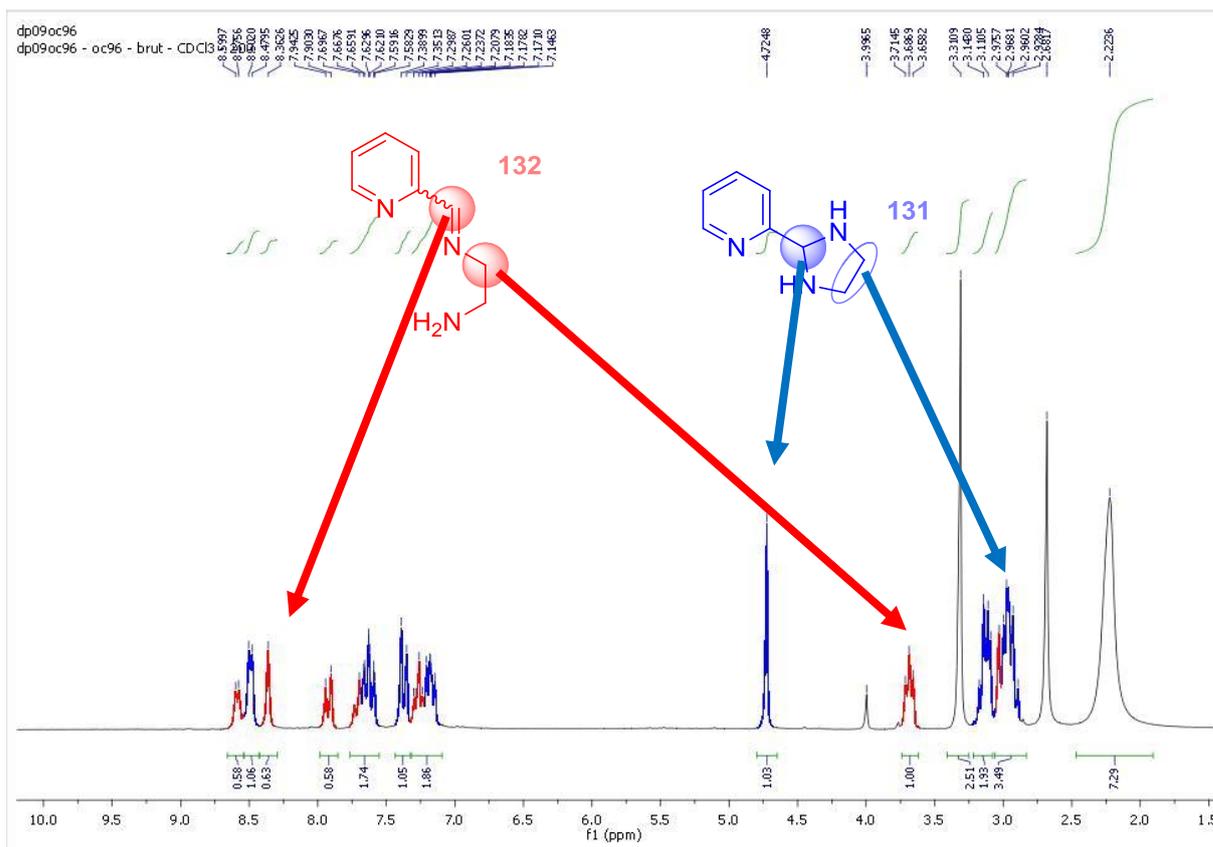
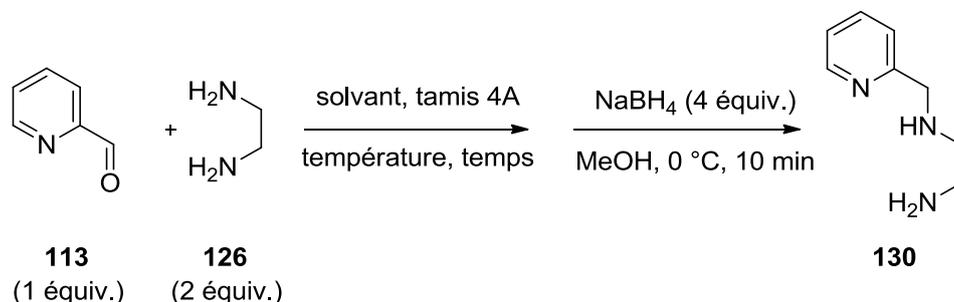


Figure 33 : Spectre de RMN du proton du mélange **131/132**.

Les produits formés étant trop instables pour permettre une purification sur colonne chromatographique, une réduction par  $\text{NaBH}_4$  a été réalisée sur le brut réactionnel.

Diverses conditions opératoires ont été testées sur cette étape de réduction (Tableau 5). La réaction de condensation a été réalisée suivant les conditions décrites précédemment, puis le milieu réactionnel a été concentré sous vide. L'huile jaune obtenue a été mise en réaction suivant des conditions classiques de réduction au  $\text{NaBH}_4$  afin d'obtenir après extraction de la phase aqueuse la (pyridin-2-ylméthyl)éthane-1,2-diamine **130** avec un rendement de 10 % (entrée 1). Ce faible rendement est dû à la forte solubilité de la cible dans l'eau. Le traitement de la réaction de réduction a donc été remplacé par une simple filtration, afin de retirer l'excès de borohydrure de sodium avant purification du brut réactionnel sur colonne chromatographique. Dans ces conditions, le rendement de la réaction est de 51 % (entrée 2). Lorsque la réaction de condensation et la réaction de réduction sont réalisées suivant une cascade réactionnelle monotape, le rendement total de la cascade réactionnelle est nul, quels

que soient le solvant (entrées 3 et 4) ou la température utilisée (entrée 5). Le produit obtenu est alors le pyridin-2-ylméthanol **134**, issu de la réduction du 2-pyridinecarboxaldéhyde **113**.

Tableau 5 : Enchaînement condensation-réduction par le NaBH<sub>4</sub>.

| entrée         | solvant            | température (°C) | temps | condition      | traitement réduction | rendement (%)  |
|----------------|--------------------|------------------|-------|----------------|----------------------|----------------|
| 1              | DCM                | 0                | 2 h   | 2 étapes       | extraction           | 10             |
| 2              | DCM                | -40              | 3 h   | 2 étapes       | filtration           | 51             |
| 3              | DCM                | -40              | 3 h   | <i>in situ</i> | filtration           | 0 <sup>a</sup> |
| 4              | CH <sub>3</sub> CN | -40              | 2 h   | <i>in situ</i> | filtration           | 0 <sup>a</sup> |
| 5              | DCM                | -78              | 2 h   | <i>in situ</i> | filtration           | 0 <sup>a</sup> |
| 6 <sup>b</sup> | DCM                | 40               | 5 min | <i>in situ</i> | filtration           | > 50           |
| 7              | -                  | 20               | 5 min | <i>in situ</i> | filtration           | 74             |

<sup>a</sup> Obtention quantitative de 2-pyridinylméthanol. <sup>b</sup> La réaction de condensation a été réalisée dans l'évaporateur rotatif.

Nous avons alors suspecté que la condensation s'effectuait pendant la concentration sous vide à l'évaporateur rotatif. En effet, cette hypothèse permet d'expliquer la formation de **130** selon un processus en deux étapes et d'expliquer l'obtention de 2-pyridinylméthanol lorsque la réduction est effectuée *in situ*.

Afin de valider cette hypothèse, la condensation a été réalisée directement à l'évaporateur rotatif, pendant cinq minutes à 40 °C, pour conduire après réduction à un rendement supérieur à 50 % en amine **130** (entrée 6). La synthèse a même été réalisée sans solvant, à température ambiante, pour conduire à 74 % de rendement et une quasi-absence de produit issu de la double condensation en dix minutes (entrée 7).

Pour conclure, nous avons réussi à réaliser la synthèse en quinze minutes, de manière monotopie et séquentielle, sans solvant pour la condensation, sans chauffage et sans précaution particulière, de la (pyridin-2-ylméthyl)éthane-1,2-diamine **130** avec un rendement de 74 %.

Notre voie de synthèse offre un meilleur compromis que celle décrite en 2014 dans un brevet,<sup>126</sup> dans lequel la condensation est réalisée dans le méthanol à reflux durant 3 h, suivie d'une réduction par NaBH<sub>4</sub> pendant deux heures, avant extraction et distillation, pour obtenir le composé **130** avec un rendement de 57 %.

L'introduction d'un bras aminé et d'un groupement urée ayant été étudié séparément (voie a et b), un processus convergent issu de ces deux méthodes pourrait permettre de synthétiser la plateforme 1-phényl-3-(2-((pyridin-2-ylméthyl)amino)éthyl)urée **135** (Schéma 18).

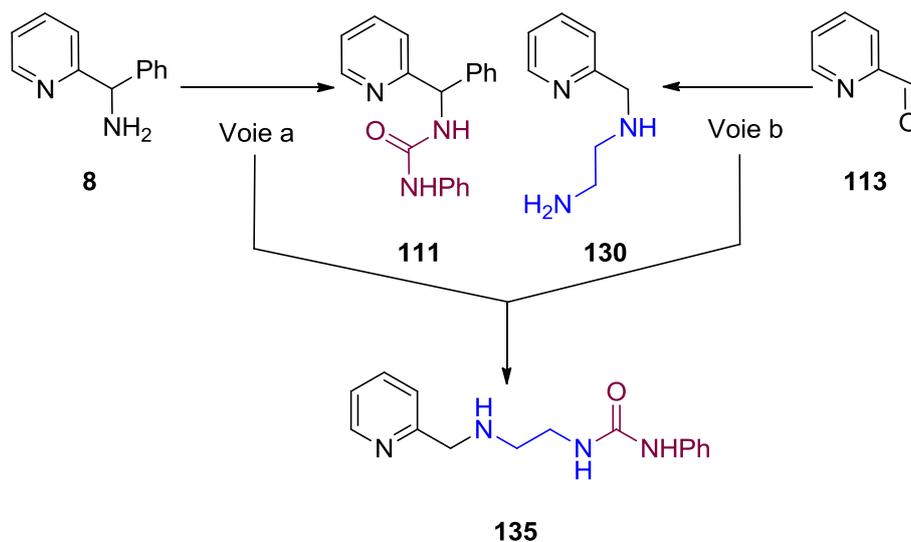


Schéma 18 : Introduction du bras aminé et du groupement urée sur une pyridylméthylamine.

<sup>126</sup> Goussev D., Spasyuk D., *Brevet, WO 2014/139030 A1, 2014.*

## c. Vers la synthèse monoïpe séquentielle de la plateforme pma

La stratégie de synthèse de la plateforme **135** que nous avons envisagée est basée sur une étape d'addition d'isocyanate de phényle sur l'intermédiaire **130**. Ce dernier serait issu de la séquence monoïpe condensation-réduction à partir de la 2-pyridinecarboxaldéhyde **113** (Schéma 19).

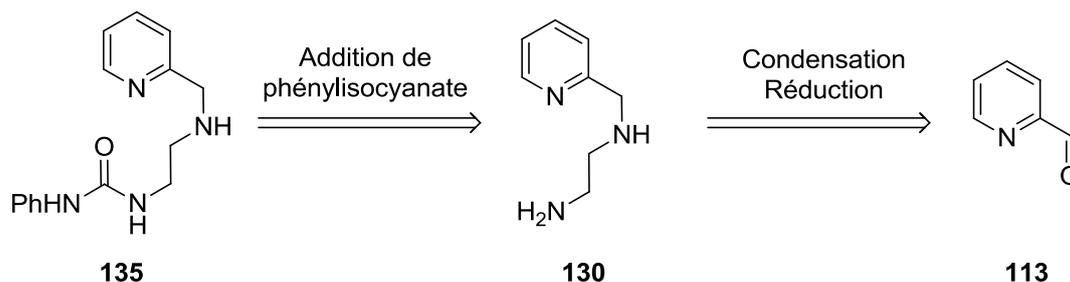
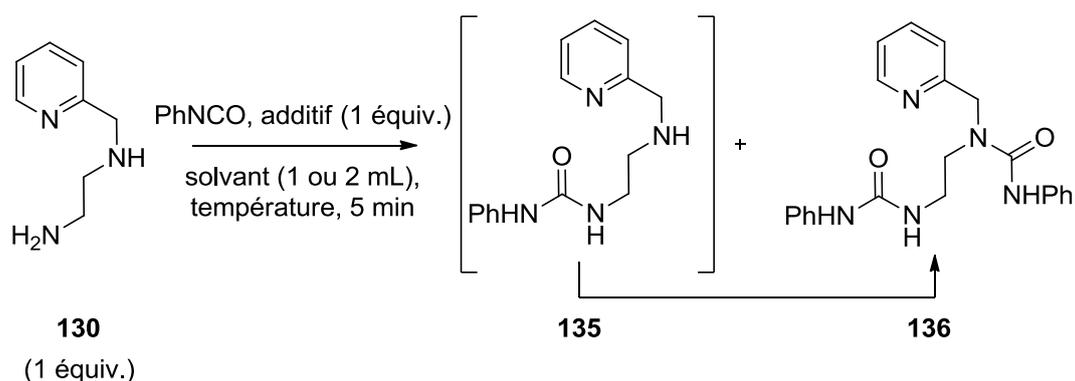


Schéma 19 : Schéma rétrosynthétique de **135**.

La réaction d'addition de phénylisocyanate a été réalisée suivant selon le Schéma 18 à partir de (pyridin-2-ylméthyl)éthane-1,2-diamine **130** (voie b). Bien que cette dernière possède deux fonctions amines, il est à prévoir que l'amine primaire, légèrement moins enrichie en électrons mais bien plus accessible que l'amine secondaire, réagisse préférentiellement avec l'isocyanate. Cependant le produit obtenu après réaction et extraction est la 3-phényl-1-(2-(3-phénylurée)éthyl)-1-(pyridin-2-ylméthyl)urée **136**, issue de la double addition de phénylisocyanate. La plateforme **130** n'ayant pas réagi est récupérée en phase aqueuse (Tableau 6, entrée 1).

Les conditions de réaction ont donc été modifiées et seuls les bruts réactionnels ont été analysés en RMN du proton. La première optimisation a été de diluer le milieu, en se plaçant en condition substœchiométrique en isocyanate à  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  pour ralentir la réaction. Malheureusement, seule la double addition est observée (entrée 2). Le rôle et la nature du solvant ont été examinés à différentes températures (entrée 3 à 12) mais le produit de monoaddition **135** n'a été identifié qu'en faible quantité.

Tableau 6 : Addition de phenylisocyanate sur **130**.

| entrée                                      | équiv. PhNCO | solvant | additif | température (°C) | rapport <b>135/136</b> |
|---|--------------|---------|---------|------------------|------------------------|
| 1   | 1            | AcOEt   | -       | 20               | 0/1                    |
| 2 <sup>a</sup>                              | 0,8          | AcOEt   | -       | -40              | 0/1                    |
| 3   | 0,8          | AcOEt   | -       | -40              | 0/1                    |
| 4   | 0,4          | AcOEt   | -       | -40              | 0/1                    |
| 5   | 0,2          | AcOEt   | -       | -40              | 0/1                    |
| 6   | 0,8          | DCM     | -       | -40              | 0/1                    |
| 7   | 0,8          | THF     | -       | -40              | 0/1                    |
| 8   | 0,8          | pentane | -       | -40              | 0/1                    |
| 9   | 0,8          | pentane | -       | 20               | 0,3/1                  |
| 10  | 0,8          | DMF     | -       | 20               | 0/1                    |
| 11  | 0,8          | -       | -       | 20               | 0/1                    |
| 12  | 0,8          | toluène | -       | 110              | 0/1                    |
| <hr style="border-top: 1px dashed black;"/> |              |         |         |                  |                        |
| 13  | 0,8          | AcOEt   | TFA     | 20               | 0/1                    |
| 14  | 0,8          | AcOEt   | PPTS    | 20               | 0/1                    |
| 15  | 0,8          | AcOEt   | LiCl    | 20               | 0,2/1                  |
| 16  | 0,8          | AcOEt   | CsF     | 20               | 0,4/1                  |

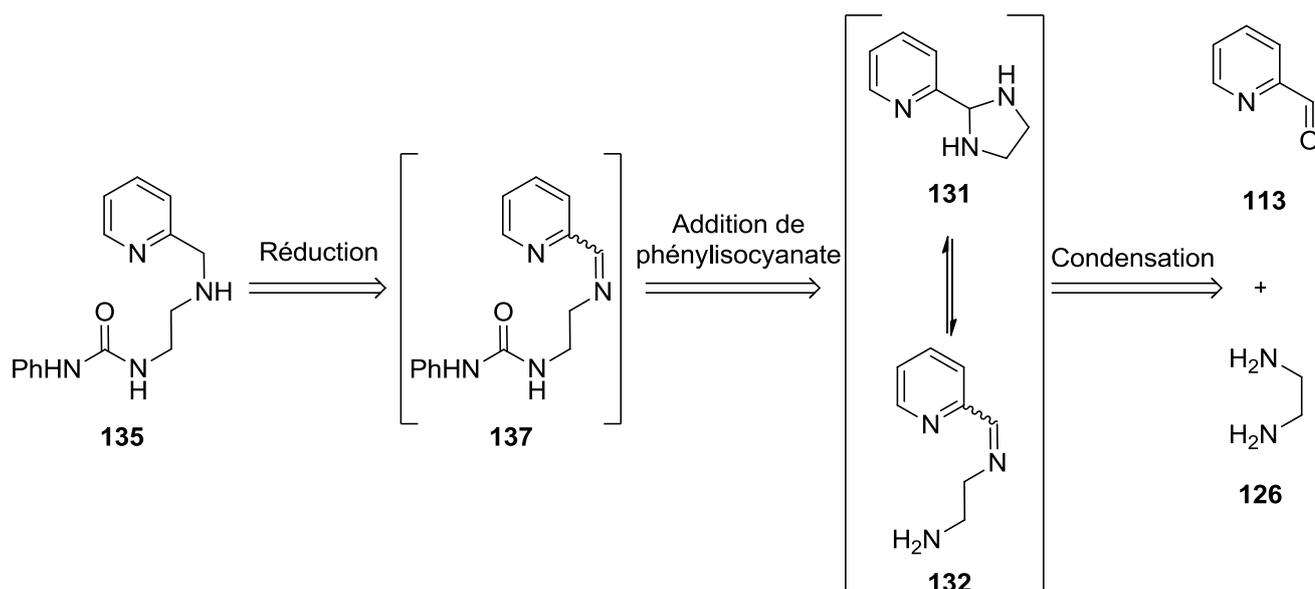
<sup>a</sup> Réaction réalisée avec 10 mL de solvant.

Il semble donc que la réaction s'effectue trop rapidement pour pouvoir jouer sur les conditions opératoires. Même lorsque la réaction est réalisée à  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , lentement au pousse-seringue et à forte dilution, le produit **135** n'est pas obtenu. L'hypothèse la plus vraisemblable est que l'amine primaire de la (pyridin-2-ylméthyl)éthane-1,2-diamine **130** soit bien la plus réactive, car le produit de la monoaddition **135** est observé. Lorsque l'urée est formée, la molécule **135** adopte une conformation où l'atome d'azote de la pyridine forme une liaison hydrogène avec un des hydrogènes de l'urée, exaltant alors la nucléophilie de l'amine secondaire. Cette dernière étant alors plus réactive que l'amine primaire de la molécule de départ, génère uniquement des doubles additions, jusqu'à épuisement du phenylisocyanate.

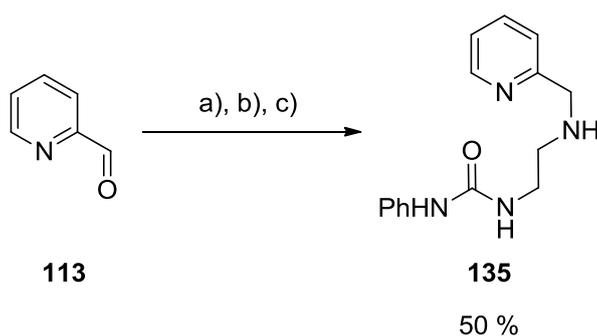
Pour palier ce problème, l'utilisation d'additifs acides de Brønsted ou de Lewis a été envisagée. L'objectif était de complexer l'atome d'azote de la pyridine, diminuant l'aptitude de la molécule à générer une liaison hydrogène intramoléculaire, et diminuant de ce fait la nucléophilie de l'amine secondaire. Les acides de Brønsted n'ont pas donné de résultats concluant, puisque ni l'acide trifluoroacétique (entrée 13), ni le pyridinium *p*-toluènesulfonate (entrée 14) n'ont permis l'accès au produit de monoaddition **135**. Les cations  $\text{Li}^+$  ou de  $\text{Cs}^+$  issus des additifs  $\text{LiCl}$  et  $\text{CsF}$  ont été plus efficaces, car le composé **135** est observé en quantité modérée (entrées 15 et 16).

Bien que la plateforme visée ait été obtenue, une autre stratégie de synthèse a été imaginée. Le problème résidant dans le fait que deux fonctions nucléophiles soient présents sur le substrat, une double addition peut être évitée en masquant la nucléophilie de l'un des atomes d'azote de manière temporaire.

Ainsi la plateforme **135** pourrait provenir de la réduction de la 1-phényl-3-(2-((pyridin-2-ylméthylène)amino)éthyl)urée **137**. Cette dernière serait obtenue par addition de phenylisocyanate l'imine **132** de manière indifférente. Enfin, les composés **131** et **132** en équilibre seraient issus de la condensation de la 2-pyridinecarboxaldéhyde **113** sur l'éthylènediamine **126** (Schéma 20).

Schéma 20 : Autre schéma rétrosynthétique de **135**.

La réaction de condensation nécessitant deux équivalents d'éthylènediamine, le milieu réactionnel est concentré sous vide entre la première et la seconde étape. De ce fait, la suite réactionnelle est considérée comme *pseudo*-monotope séquentielle, car aucune purification des produits intermédiaires n'est réalisée. La 1-phényl-3-(2-((pyridin-2-ylméthyl)amino)éthyl)urée **135** a ainsi pu être obtenue avec un rendement de 50 % sur les trois étapes (Schéma 21).



- a) éthylènediamine (2 équiv.), tamis 4 Å broyé, 20 °C, 5 min.  
 b) phénylisocyanate (1 équiv.), AcOEt, 20 °C, 5 min.  
 c) NaBH<sub>4</sub> (2 équiv.), AcOEt/MeOH, 0 °C, 10 min.

Schéma 21 : Synthèse de la 1-phényl-3-(2-((pyridin-2-ylméthyl)amino)éthyl)urée **135**.

La stratégie étant convaincante, elle a été transposée à la synthèse de thiourées, grâce à l'utilisation de phénylthioisocyanate et de 3,5-bis(trifluorométhyl)-phénylthioisocyanate, afin de former respectivement la 1-phényl-3-(2-((pyridin-2-ylméthyl)amino)éthyl)thiourée **137** avec un rendement de 57 % et la 1-(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)-3-(2-((pyridin-2-ylméthyl)amino)-éthyl)thiourée **138** avec un rendement de 63 % (Figure 34).

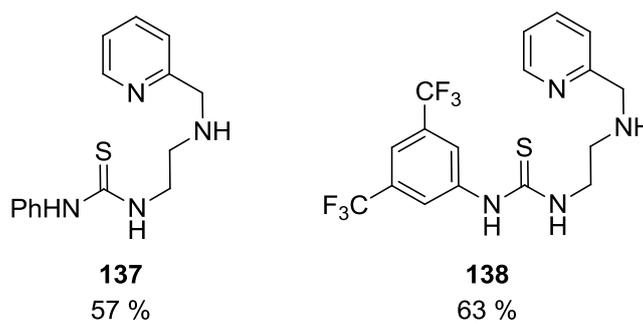


Figure 34 : Combinaisons pma/thiourées synthétisées.

Comme il a été présenté plus en amont dans ce manuscrit, les thiourées sont très efficaces en organocatalyse, pour ce qui est d'activer des électrophiles *via* des liaisons hydrogènes. Les motifs phénylthiourée et 3,5-bis(trifluorométhyl)phénylthiourée sont très souvent rencontrés dans ce domaine. La présence des groupements trifluorométhyles diminue la densité électronique de la liaison azote-hydrogène, ce qui favorise la formation de liaisons hydrogène.

La molécule **137** ayant une structure cristalline, une analyse par diffraction des rayons X a permis de confirmer la structure du composé et de visualiser l'assemblage de plusieurs motifs par réseaux de liaisons hydrogène. C'est l'analyse de la densité électronique qui a pu mettre en évidence ces liaisons. Elles stabilisent l'édifice, et sont situées entre l'hydrogène porté par l'azote N(11) d'une molécule et l'azote de l'amine N(8) d'une autre, ainsi qu'entre l'hydrogène porté par l'azote N(13) d'une molécule et l'azote N(1) de la pyridine d'une autre (Figure 35).

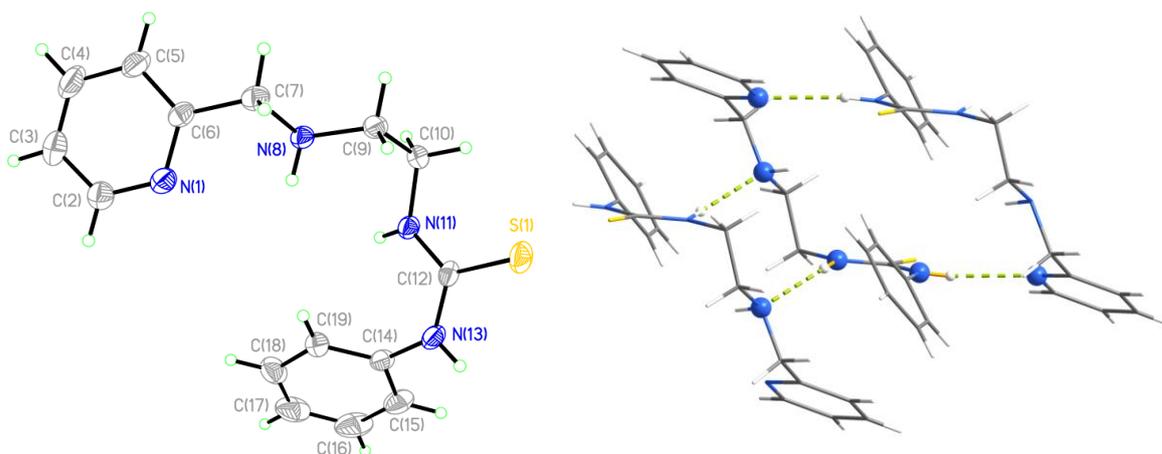


Figure 35 : Analyse par diffraction des rayons X de **137**.

Il est à noter que des plateformes similaires ont été synthétisées dans un brevet de Durant pour la société Smith Kline & French Laboratories.<sup>127</sup>

Cependant la voie de synthèse de **139** diffère pour l'introduction du bras diamine. Ce dernier peut être introduit par substitution nucléophile d'éthylènediamine avec ou sans protection sur une des fonctions amines **141** sur la bromométhylpyridine **140** (Schéma 22).

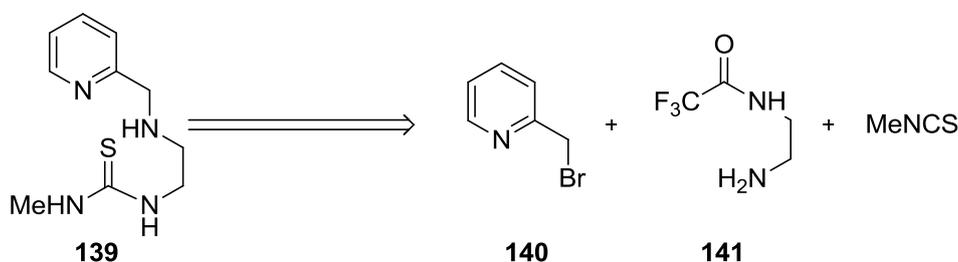


Schéma 22 : Schéma rétrosynthétique décrit dans le brevet de la société Smith Kline & French Laboratories.

Aucun rendement n'étant communiqué, nous ne pouvons comparer l'efficacité de notre méthode avec celle de Durant. Cependant leur substitution nucléophile nécessitant généralement une nuit et l'addition de méthylthioisocyanate se déroulant à reflux du solvant pendant trente minutes, notre méthode est plus simple à mettre en œuvre, plus rapide, généralisable et présente donc un excellent compromis.

<sup>127</sup> Durant G., Emmett J., Ganellin C., *Brevet*, 3,932,427, **1976**.

La méthode de synthèse des plateformes étant simple, rapide, modulable, quasi-monotope, présentant une très grande économie d'atomes, car deux des trois réactions sont des réactions d'additions, et donnant de bons rendements (50 à 63 %), elle a été appliquée à la synthèse de pma chiraux en changeant la diamine utilisée par une diamine chirale.

#### d. Plateforme pma chirale

Afin de pouvoir réaliser des réactions de catalyse asymétrique, il est impératif que la plateforme catalytique soit chirale. Au vu de l'étude sur les ligands et les organocatalyseurs, le motif diamine semble être un choix judicieux car il existe plusieurs diamines chirales accessibles commercialement.<sup>128</sup> La stratégie de synthèse des pma que nous envisageons utilise des diamines à symétrie C<sub>2</sub> car ces dernières ne nécessiteront pas d'étape de monoprotection. Notre choix s'est initialement porté sur la [1,1'-binaphthalène]-2,2'-diamine, en s'inspirant des architectures type BINAP et BINOL (Figure 36) mais malheureusement la stratégie de synthèse n'a pas conduit au produit de la réaction **142** mais à un mélange complexe de sous-produits non identifiables.

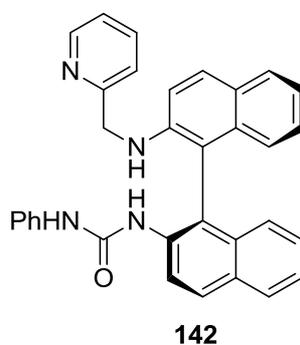


Figure 36 : Plateforme pma binaphtylique initialement envisagée.

Notre choix s'est donc porté sur la synthèse de **143** pouvant provenir de la 1,2-cyclohexyldiamine **144** commerciale, d'un coût abordable et dont les deux énantiomères sont disponibles.

La cascade réactionnelle pour la synthèse de cette plateforme reste donc en tout point similaire à celle utilisée avec l'éthylènediamine (Schéma 23).

<sup>128</sup> a) Bennani Y., Hanessian S., *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 3161-3195. b) Lucet D., Le Gall T., Mioskowski C., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1998**, 37, 2580-2627.

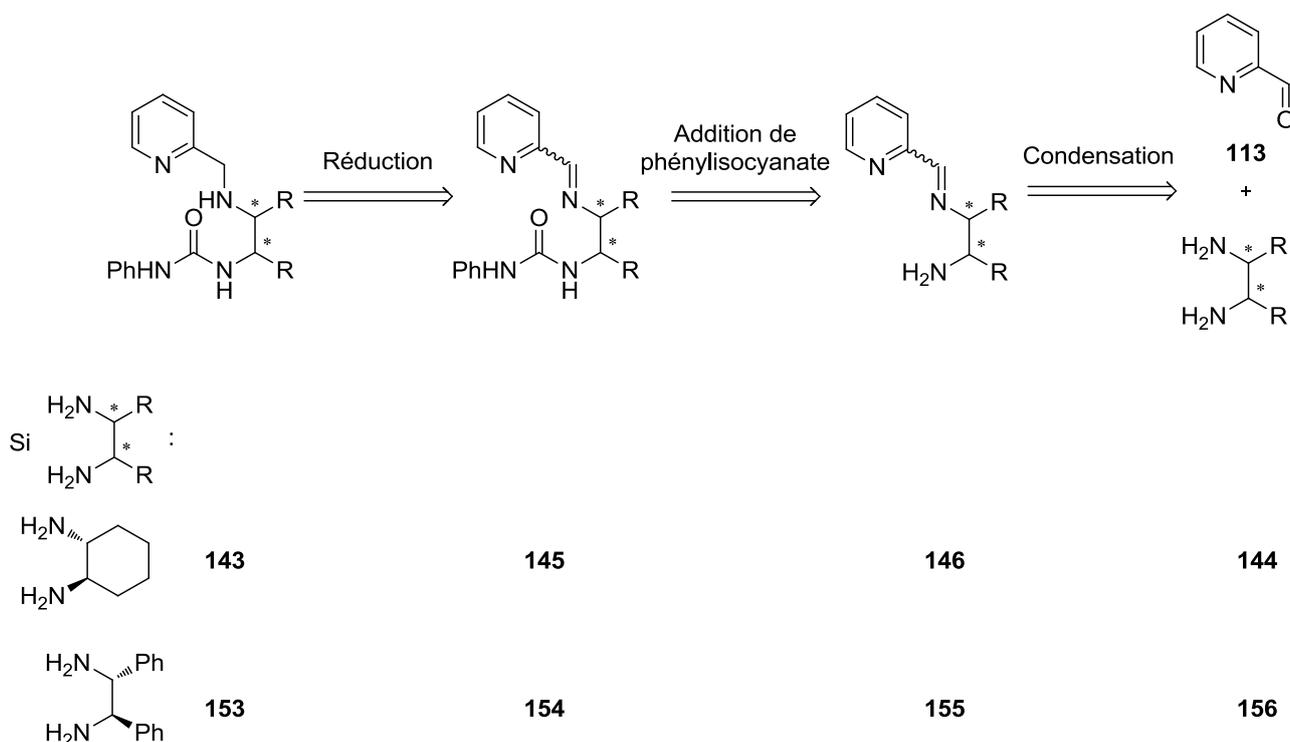


Schéma 23 : Schéma rétrosynthétique de la plateforme pma polyfonctionnelle.

L'urée **143** pourrait être synthétisée à partir de l'imine **145**, qui pourrait elle-même provenir de l'addition du phénylisocyanate sur l'amine **146**. Cette dernière serait obtenue par condensation entre le 2-pyridinecarboxaldéhyde **113** et la (*1R,2R*)-cyclohexyldiamine **144**.

Le seul changement par rapport à la préparation de la pma **135** réside dans l'utilisation d'une diamine cyclique qui ne peut être retirée à l'évaporateur rotatif. Ceci implique l'utilisation d'un seul équivalent de diamine lors de la condensation pour ne pas avoir d'interférences avec les réactions suivantes.

Au vu de la littérature sur cette condensation, il est possible de réaliser aussi bien la *monoaddition*<sup>129</sup> ou la *bisaddition*,<sup>130</sup> même si les conditions réactionnelles décrites sont bien souvent les mêmes. La réaction de condensation a été initialement réalisée sans solvant bien que la diamine **144** soit solide à température ambiante. Une étude de RMN du proton de la condensation a été réalisée.

La formation du *monoadduit* **146** et du *bisadduit* **147** de la réaction dans un rapport 1/1 est constaté mais en revanche aucun signal caractéristique de la présence de l'imidazolidine **148** n'est observé sur la zone 4 – 6,5 ppm (Figure 37).

<sup>129</sup> a) Zhang G., Yashima E., Woggon W.-D., *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 351, 1255-1262. b) Zgonnik V., Gonella S., Mazières M.-R., Guillen F., Coquerel G., Saffon N., Plaquet J.-C., *Org. Process Res. Dev.*, **2012**, 16, 277-285.

<sup>130</sup> a) Park W., Shin M., Chung J., Park J., Lah M., Lim D., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 8841-8845. b) Zaman T., Frauenlob R., McCarthy R., Walsh C., Bergin E., *J. Organomet. Chem.*, **2012**, 716, 159-166.

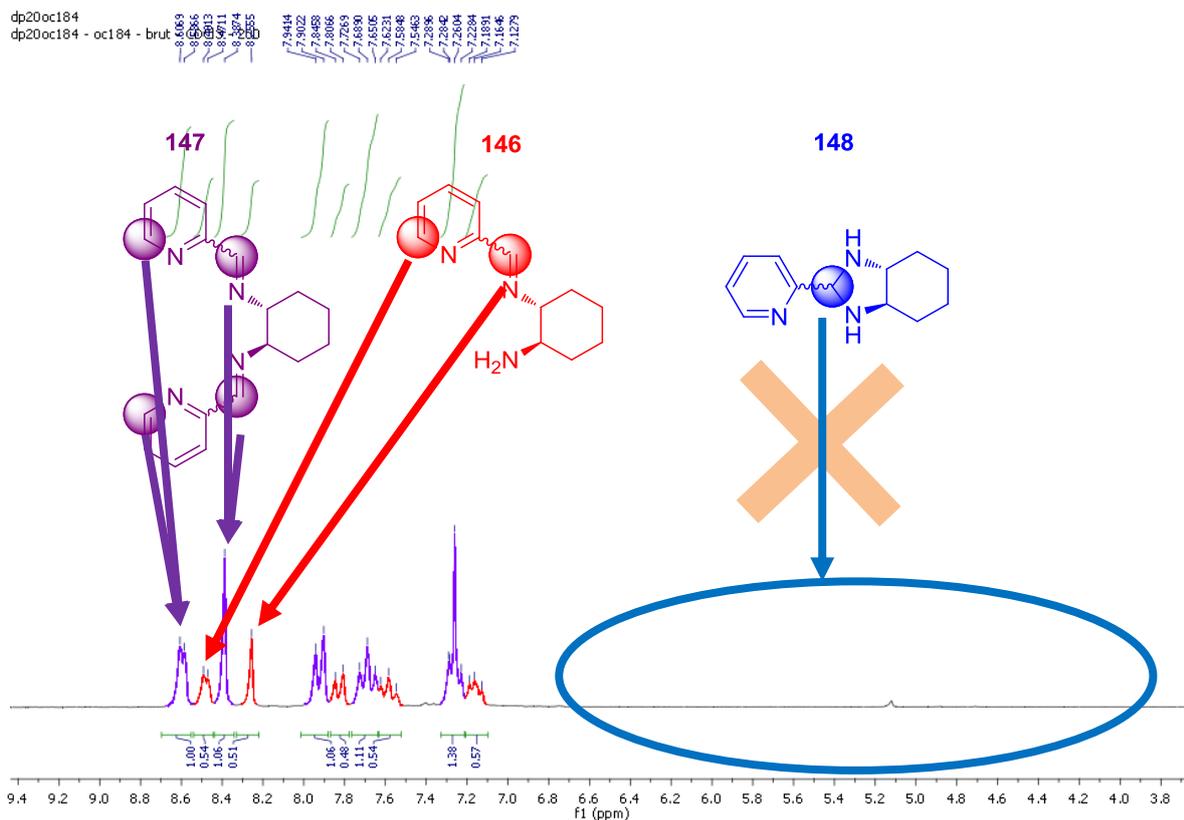
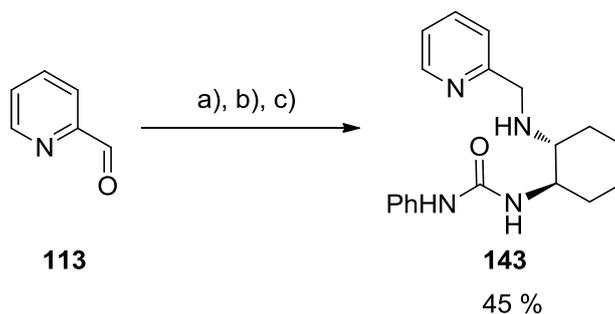


Figure 37 : Spectre de RMN du proton issu de la condensation de **113** et **144**.

La synthèse a ensuite été réalisée en présence d'acétate d'éthyle, afin de diluer le milieu et solubiliser les partenaires. Le monoadduit a été obtenu sélectivement (74 % de rendement après réduction *in situ*). De ce fait, la cascade réactionnelle de construction de la plateforme pma a été réalisée de manière monotopée, peu conduire à l'architecture **143** avec un rendement de 45 % en trois étapes (Schéma 24).



- a) (1*R*,2*R*)-cyclohexyldiamine **144** (1 équiv.), tamis 4 Å broyé, AcOEt, 20 °C, 5 min.  
b) phénylisocyanate (1 équiv.), AcOEt, 20 °C, 5 min.  
c) NaBH<sub>4</sub> (2 équiv.), AcOEt/MeOH, 0 °C, 10 min.

Schéma 24 : Synthèse de **143**.

La méthode a été généralisée à la synthèse d'une autre urée ainsi que de thiourées afin de former la 3,5-bis(trifluorométhyl)phénylurée **149** avec un rendement de 50 %, la phénylthiourée **150** avec un rendement de 25 %, car cette dernière est très instable et la (3,5-bis(trifluorométhyl)phényl thiourée **151** avec un rendement de 42 % (Figure 38).

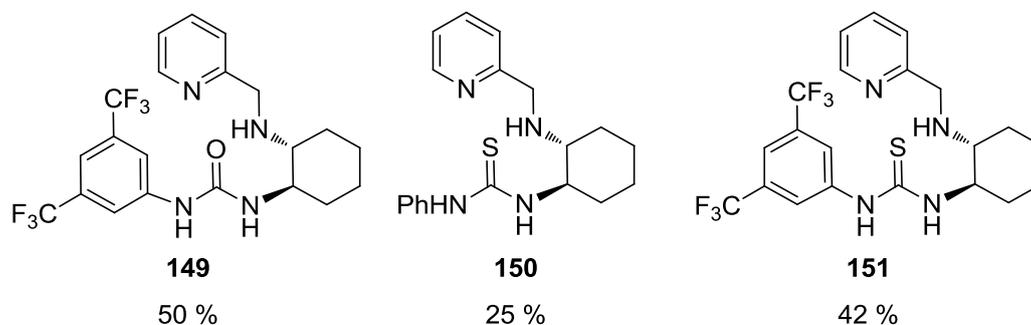


Figure 38 : Structures de l'urée **149** et des thiourées **150** et **151**.

Enfin, le spectre de RMN du proton de **143** présente nombre de signaux mal définis entre 1 ppm et 2,5 ppm et entre 3 ppm et 4 ppm, zones correspondantes aux protons du fragment cyclohexane. Ceci pourrait être dû à l'existence de plusieurs conformères de la molécule. Afin de confirmer cette hypothèse, une étude d'enregistrement de spectres de RMN du proton à différentes températures a été réalisée.

Cette étude consiste en l'acquisition de spectres à des températures allant de -55 °C à 75 °C, afin d'observer la modification de signaux caractéristiques, puis de revenir à température ambiante pour vérifier que la molécule n'a pas été dégradée par ces conditions d'analyse. La Figure 39 est une représentation de l'ensemble des spectres de RMN du proton, à différentes températures. L'affinement des signaux à moins de 2,5 ppm, signaux des protons du motif cyclohexane, lorsque la température est augmentée, montre qu'un équilibre conformationnel rapide est atteint, moyennant les signaux. A l'inverse, lorsque la température est diminuée, l'aspect peu défini de ces mêmes signaux tend à prouver le ralentissement de cet équilibre conformationnel, les différentes conformations commencent alors à être visibles. L'observation de deux sets de signaux bien définis aurait nécessité de réaliser l'enregistrement du spectre à plus basse température.

A température ambiante, le spectre de RMN du proton montre des signaux mal définis, qui résulte de l'existence en solution dans du  $\text{CDCl}_3$  d'au moins deux conformères. Cette constatation peut potentiellement être au détriment d'une bonne induction asymétrique pour des applications en catalyse.

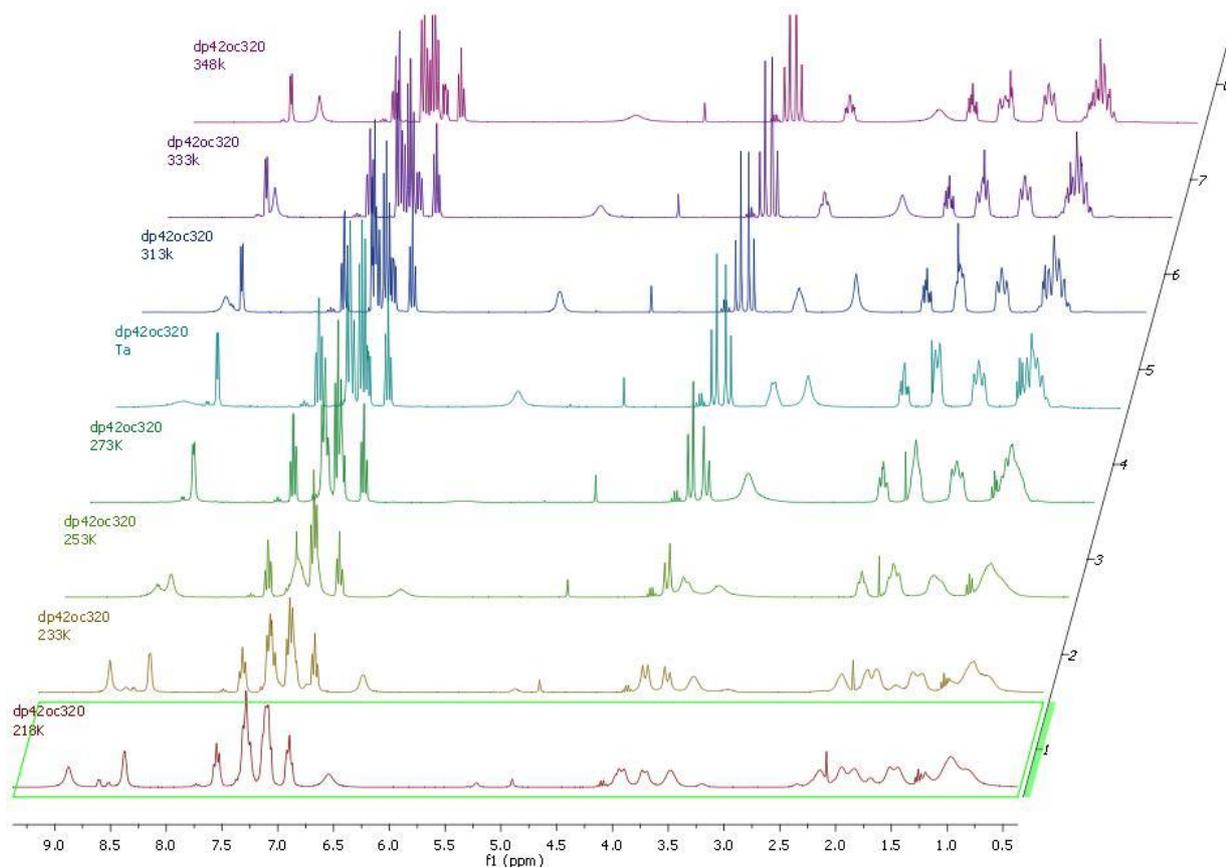


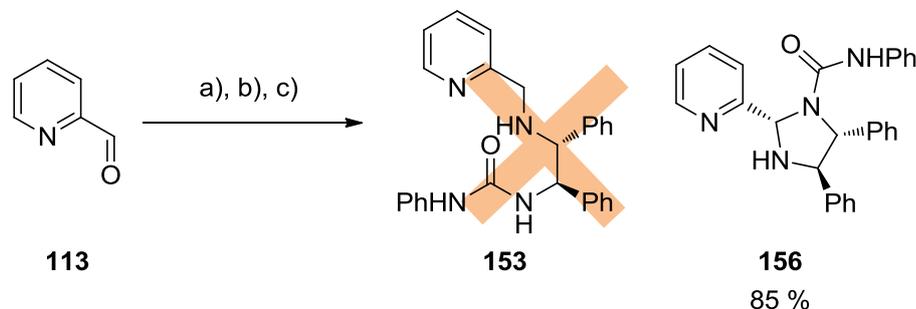
Figure 39 : Analyse de l'effet de la température sur le spectre de RMN du proton de **143**.

La généralisation de cette synthèse à d'autres diamines peut permettre de comparer les comportements en fonction de la nature et de la structure des diamines vicinales utilisées.

### e. Plateforme pma imidazolidine

Notre choix s'est alors porté sur la 1,2-diphényléthylènediamine **152**, diamine à symétrie  $C_2$ , chirale et facilement accessible. Ainsi la pma **153** pourrait provenir de la réduction de l'imine **154**, qui pourrait être obtenue à partir de l'amine **155**. Celle-ci pourrait être construite par condensation de la 2-pyridinecarboxaldéhyde **113** avec la (1*R*,2*R*)-diphényléthylènediamine **152** (Schéma 23).

La réaction a donc été conduite de manière monotope séquentielle. Le produit escompté **153** n'a pas été obtenu. Par contre, nous avons isolé uniquement l'imidazolidine **156** avec un rendement de 85 %, sous forme d'un seul stéréomère (Schéma 25).



a) (1R,2R)-diphényléthylènediamine **152** (1 équiv.), tamis 4 Å broyé, AcOEt, 20 °C, 5 min.

b) phénylisocyanate (1 équiv.), AcOEt, 20 °C, 5 min.

c) NaBH<sub>4</sub> (2 équiv.), AcOEt/MeOH, 0 °C, 10 min.

Schéma 25 : Synthèse de la (2S,4R,5R)-N,4,5-triphényl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidine-1-carboxamide **156**.

L'imidazolidine obtenue lors de la mise en réaction de la 2-pyridinecarboxaldéhyde **113** et de la diphényléthylènediamine **152** a déjà été observée par les groupes de Pfaltz (**161**),<sup>131</sup> Whilhem (**160**),<sup>132</sup> Arai (**158** et **162**)<sup>133,134</sup> et Xiao (**159** et **163**),<sup>135</sup> qui avaient réalisé cette même condensation mais en introduisant un ou plusieurs substituants sur la diamine en amont de la condensation. De ce fait, l'introduction d'un substituant suite à la condensation sur le motif 2-(4,5-diphénylimidazolidin-2-yl)pyridine **157** est inédite et permet d'envisager un panel large de substituants décorant le motif imidazolidine (Figure 40).

<sup>131</sup> Bohnen F., Goddard R., Mindis A., Alexakis A., Pfaltz A., *Acta Cryst.*, **1997**, C53, 1236-1238.

<sup>132</sup> Jurčík V., Wilhem R., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17, 801-810.

<sup>133</sup> a) Arai T., Mishihiro A., Yokoyama N., Suzuki K., Sato H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 5338-5339. b) Arai T., Matsumura E., Masu H., *Org. Lett.*, **2014**, 16, 2768-2771.

<sup>134</sup> Arai T., Suzuki K., *Synlett*, **2009**, 19, 3167-3170.

<sup>135</sup> Gonzalez-de-Castro A., Robertson C., Xiao J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, 8350-8360.

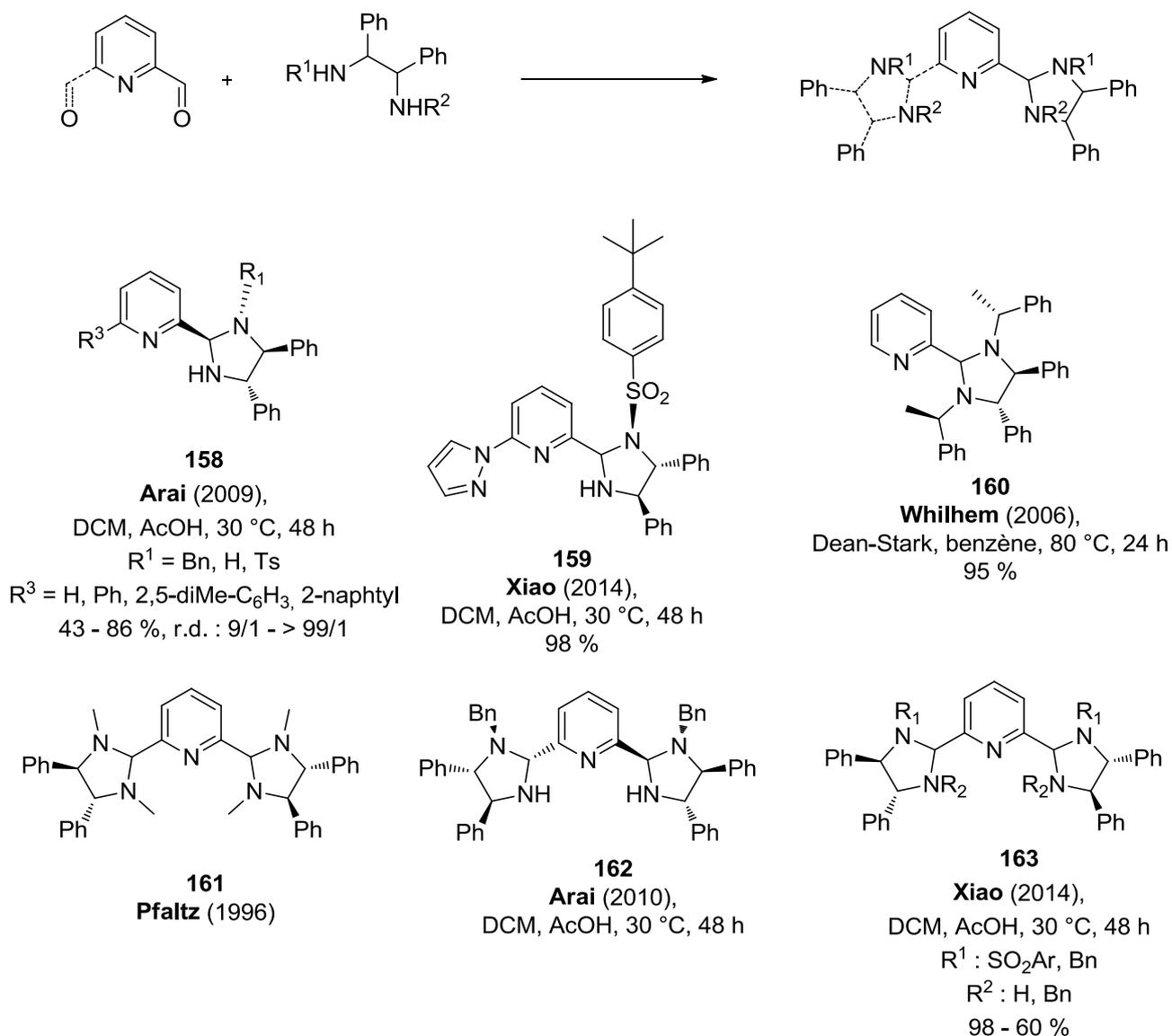


Figure 40 : Bilan de la littérature sur les 2-(4,5-diphénylimidazolidin-2-yl)pyridine.

La structure de **156** et sa formule moléculaire C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O ont été confirmées par spectrométrie de masse, présentant un ion pseudo-moléculaire M+H<sup>+</sup> à 421,2024 Da. L'analyse en RMN du proton est en cohérence avec la structure proposée car elle présente un signal à 6,21 ppm, caractéristique du proton α aux deux atomes azotes géminés des imidazolidines. De plus, nous avons obtenu des cristaux d'une qualité appropriée pour réaliser de la diffraction des rayons X (Figure 41).

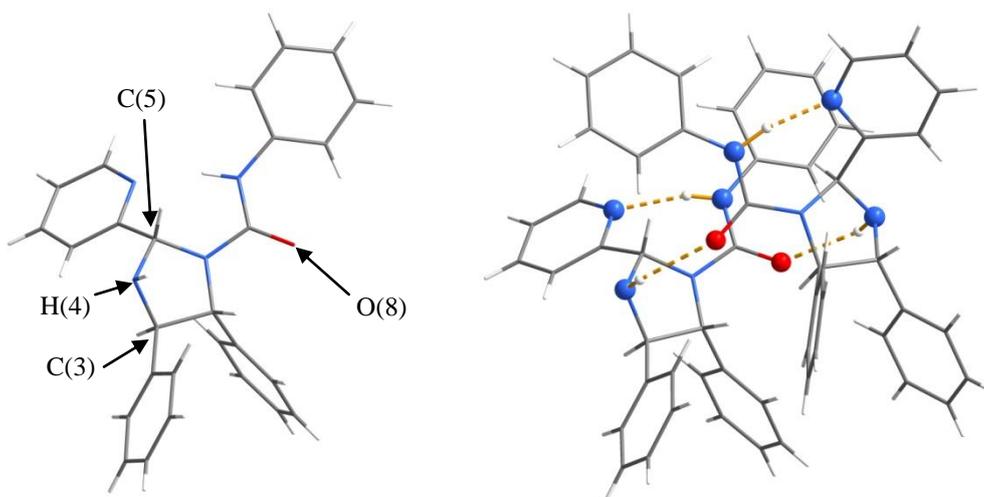


Figure 41 : Analyse par diffraction des rayons X de **156**.

Etant donné qu'aucun atome « lourd » n'est présent sur la molécule, la valeur du paramètre de Flack présente une marge d'erreur trop importante, rendant impossible la détermination de la configuration absolue. En revanche, la configuration relative entre les centres asymétriques C(3) et C(5) a quant à elle pu être déterminée comme étant *trans*.

Enfin, l'assemblage de deux molécules à l'état solide est dû à la présence d'un réseau de liaisons hydrogène, entre l'hydrogène H(4) d'une des molécules avec l'oxygène O(8) de l'autre et inversement.

Afin de comprendre la structure **156** sous forme imidazolidine, il est nécessaire de s'intéresser à l'étape de condensation. Là encore une étude en RMN du proton de cette réaction a été réalisée et a montré que la condensation entre la 2-pyridinecarboxaldehyde **113** et la 1,2-diphényléthylendiamine **152** conduit à la formation unique du composé imidazolidine **157**. L'imine **155** n'est pas observée (Figure 42).

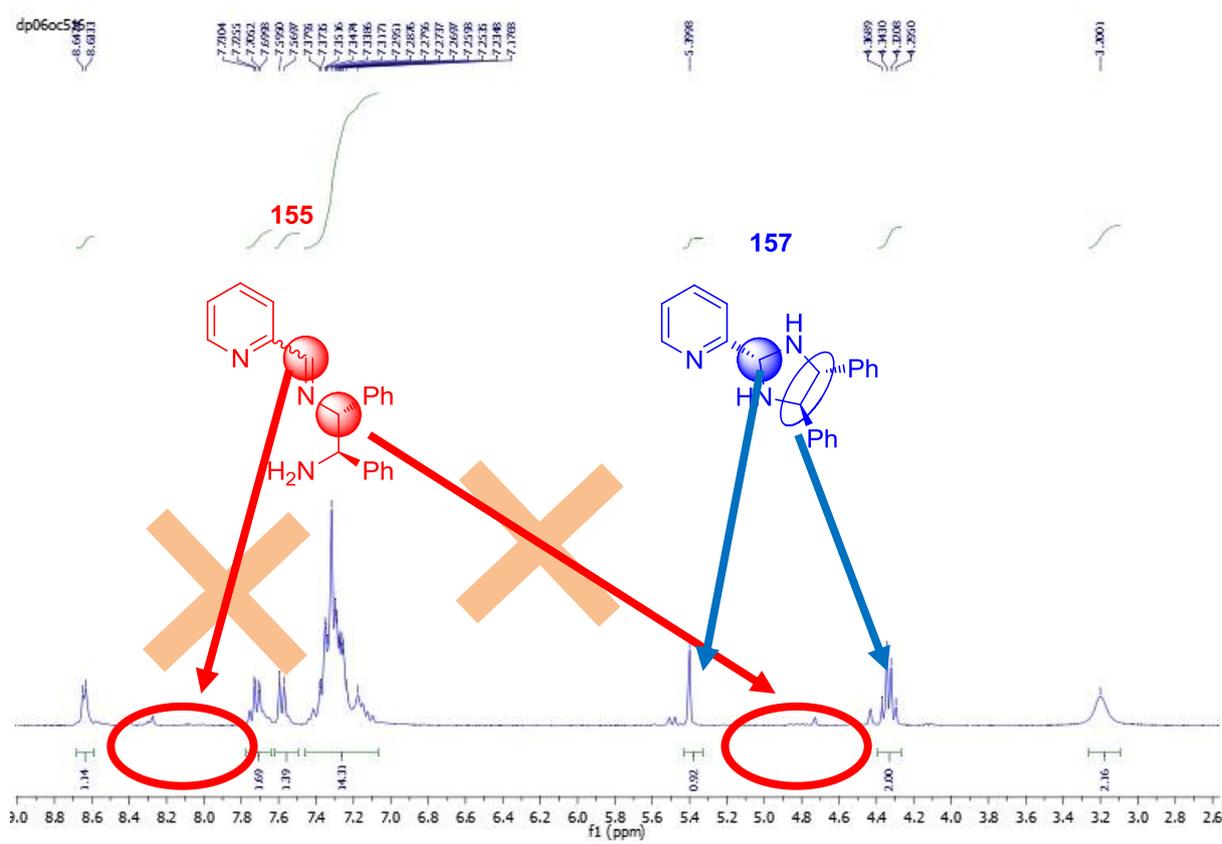


Figure 42 : Spectre de RMN du proton brut de **157**.

Il est à noter que la condensation du benzaldéhyde **116** et de la 1,2-diphényléthylènediamine **152** conduit un mélange imidazolidine/imine en proportion 1/1.<sup>136</sup> Ceci montre que globalement la pyridine tend plus à former l'imidazolidine **157** que l'imine **155** lors d'une condensation avec une diamine, par rapport au groupement phényle (Tableau 7).

<sup>136</sup> Dalko P., Moisan L., Cossy J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 625-628.

Tableau 7 : Comparaison des condensations sur le benzaldéhyde et la 2-pyridinecarboxaldéhyde d'une diamine.

| entrée | diamine                 | R  | produit(s)          |
|--------|-------------------------|----|---------------------|
| 1      | éthylènediamine         | Ph | imine               |
| 2      | éthylènediamine         | Py | imine/imidazolidine |
| 3      | cyclohexyldiamine       | Ph | imine               |
| 4      | cyclohexyldiamine       | Py | imine               |
| 5      | diphényléthylènediamine | Ph | imine/imidazolidine |
| 6      | diphényléthylènediamine | Py | imidazolidine       |

La diastéréosélectivité totale de la réaction d'addition du phénylisocyanate provient de la discrimination des deux atomes azotes pseudoéquivalents sur l'imidazolidine intermédiaire **157**. Bien que chimiquement équivalents, ils ne sont pas spatialement équivalents car l'un est *proR* et l'autre *proS* par rapport au centre stéréogène en  $\alpha$  de la pyridine (Schéma 26).

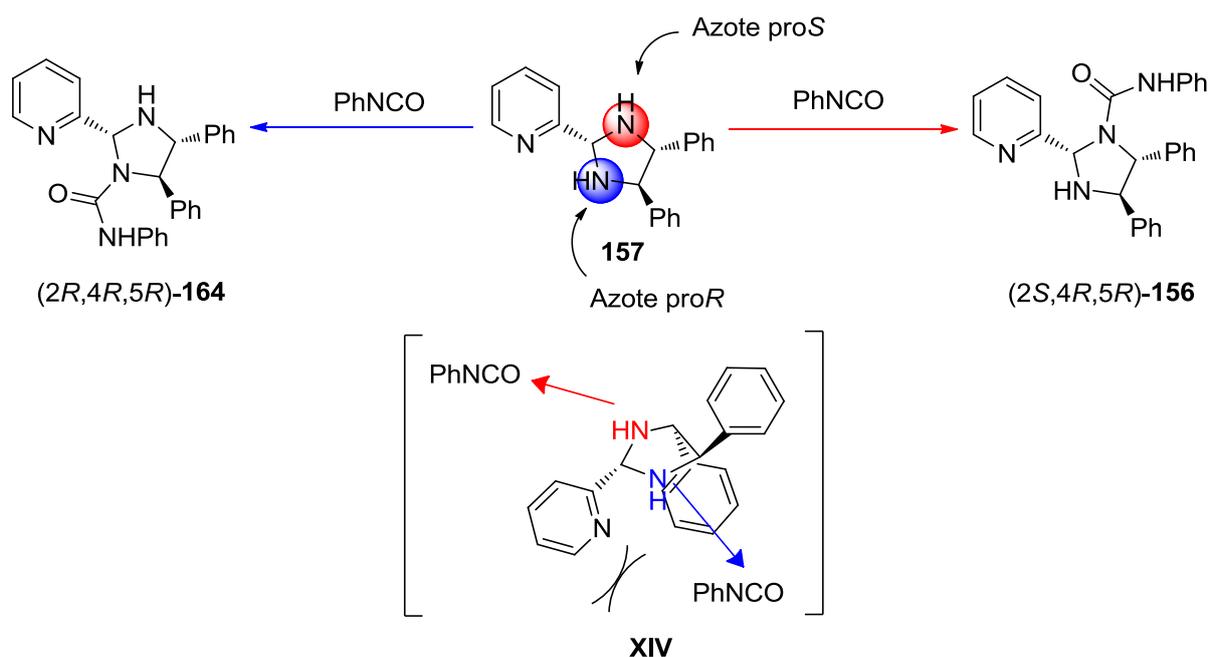


Schéma 26 : Addition du phénylisocyanate.

Or seul l'atome d'azote *proS* s'additionne sur le phénylisocyanate. En effet, les positions 1,3-*cis* des substituants phényle et pyridinyle laissent une face sans contrainte stérique. L'atome d'azote *pro-R* subit une congestion stérique bien plus importante puisque les substituants pyridinyle et phényle sont installés en 1,3-*anti* sur chacune des faces, rendant une fonctionnalisation de l'atome d'azote plus difficile (**XIV**).

Un résultat similaire avait été prévu par Arai.<sup>134</sup> Ce dernier avait réalisé des calculs théoriques DFT sur une structure similaire **XV** et avait conclu que chaque centre asymétrique doit avoir ses substituants en *anti* avec les centres adjacents pour avoir une enthalpie libre molaire la plus petite possible minimisant les répulsions stériques. Ce composé totalement *anti* possède une enthalpie libre molaire  $\Delta_m G$  inférieure de 5,7 kcal/mol par rapport au composé épimère au niveau du carbone  $sp^3$  entre les deux azotes (Figure 43).

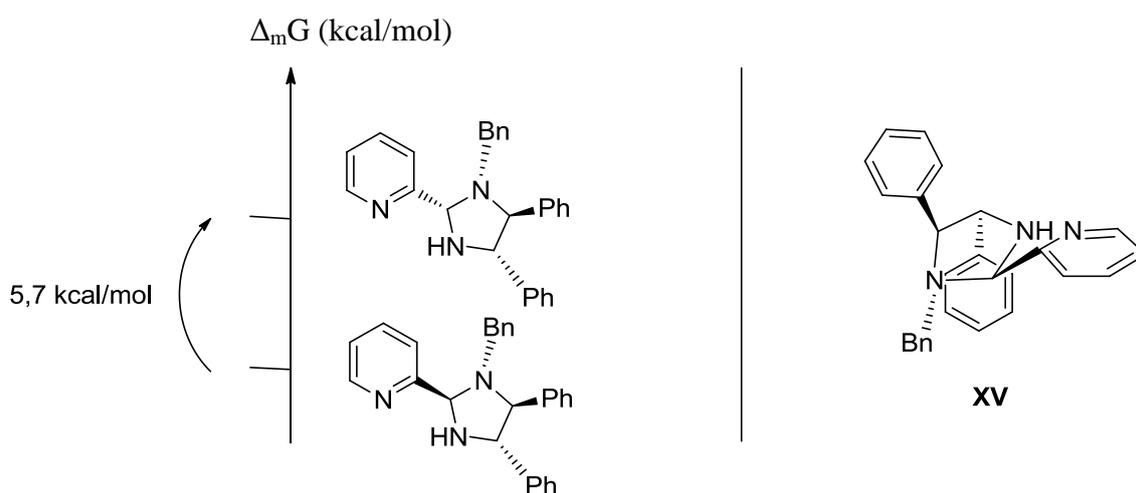


Figure 43 : Niveaux d'énergie et optimisation de géométrie de l'imidazolidine par Arai. Calcul DFT (B3LYP/6-31G\*).

La très grande stabilité de **156** permet aussi d'expliquer son obtention, en effet ce dernier est peu sensible à l'air, peut être conservé sans aucune précaution et est surtout insensible à la réduction par  $NaBH_4$  ce qui explique que la forme cyclique soit obtenue. De ce fait, des analogues du composé **156** ont ensuite été synthétisés *via* le même mode opératoire (Figure 44).

L'énantiomère de la première imidazolidine obtenue (*2R,4S,5S*)-**156** a été synthétisée avec un rendement de 77 % en partant de la diamine de configuration absolue (*1S,2S*).

Le 3,5-bis(trifluorométhyl)phénylcarboxamide **165** et le 3,5-bis(trifluorométhyl)phénylcarbothioamide (2*S*,4*R*,5*R*)-**166** ont été obtenus avec un rendement de 63 % et 84 % respectivement. De la même façon, l'énantiomère de ce dernier (2*R*,4*S*,5*S*)-**166** a été synthétisé avec un rendement de 65 %.

Enfin, en utilisant comme aldéhyde de départ le 8-hydroxyquinoline-2-carbaldéhyde commercial ou le [2,2'-bipyridine]-6-carbaldéhyde **169**, 66 % de **167** et 65 % de **168** ont été obtenus.

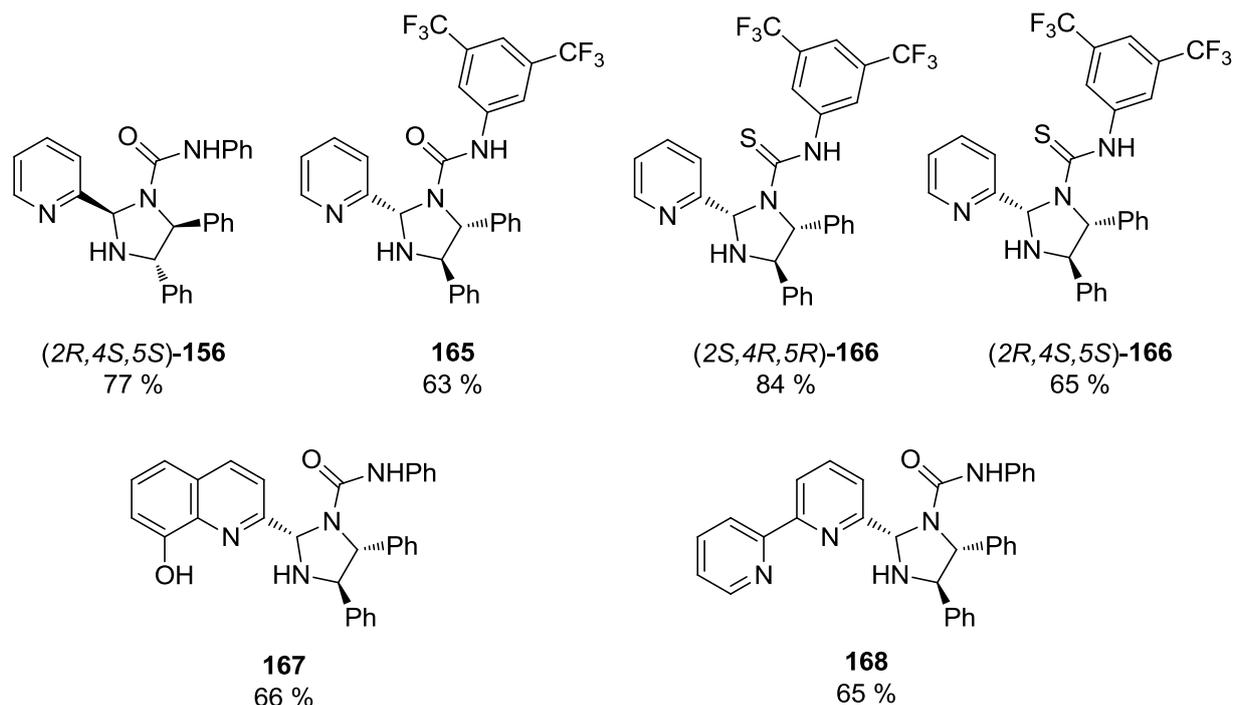


Figure 44 : Structures dérivées de (2*R*,4*S*,5*S*)-**156**.

Les réactifs nécessaires à la construction de **156**, **165**, **166** et **167** sont accessible commercialement. Seul **168** a nécessité la formation préalable du motif bipyridine. Le [2,2'-bipyridine]-6-carbaldéhyde **169** est synthétisé suivant une méthode mise au point dans notre laboratoire,<sup>3</sup> qui consiste à réaliser un couplage de Stille entre la 2-(tributylstannyl)pyridine **170** et le 6-bromopyridine-2-carbaldéhyde **171** sous activation micro-ondes (Schéma 27).

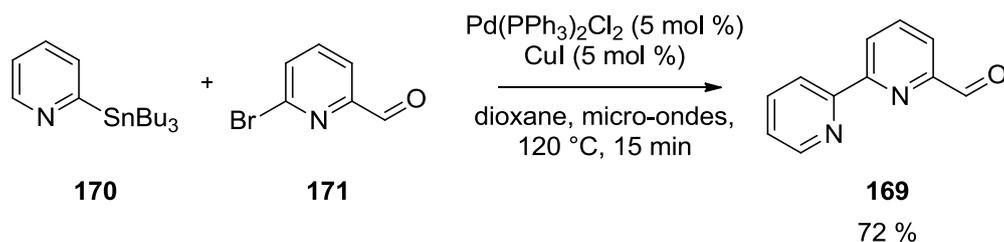


Schéma 27 : Synthèse de la [2,2'-bipyridine]-6-carbaldéhyde.

Afin de vérifier la relation de stéréochimie entre (2*S*,4*R*,5*R*)-**156** et (2*R*,4*S*,5*S*)-**156**, plusieurs analyses ont été conjointement réalisées.

Une analyse UPLC-masse a permis de trouver un même temps de rétention de 3,63 min pour les deux composés.

Les spectres en RMN du proton, du carbone et les spectres infrarouge étant identiques, les propriétés physico-chimiques des composés sont similaires.

Une analyse par HPLC chirale (colonne AS-H, éluant heptane/*i*PrOH 80/20, débit 1 mL.min<sup>-1</sup>) a permis d'observer un signal pour chaque composé à un temps de rétention de 9,345 min pour l'énantiomère (2*S*,2*R*,5*R*) et de 18,083 min pour l'énantiomère (2*R*,4*S*,5*S*) (Figure 45)

Enfin l'analyse du pouvoir rotatoire spécifique  $[\alpha]_{578}$  a permis de mesurer une valeur de +186 °.dm<sup>-1</sup>.g<sup>-1</sup>.cm<sup>3</sup> pour l'énantiomère (2*S*,2*R*,5*R*) et de -186 °.dm<sup>-1</sup>.g<sup>-1</sup>.cm<sup>3</sup> pour l'énantiomère (2*R*,4*S*,5*S*), ce qui confirme la relation d'énantiomérisme.

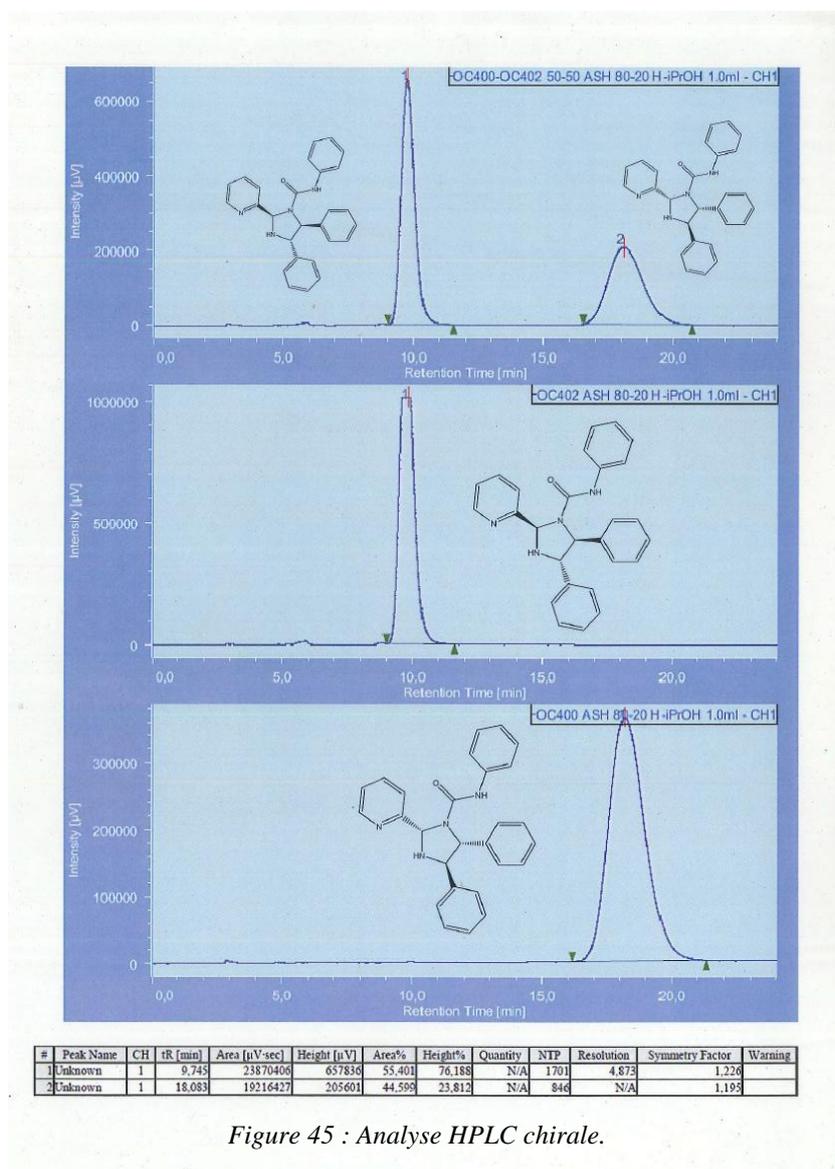


Figure 45 : Analyse HPLC chirale.

En ce qui concerne la structure pyridineméthylamine-bras diphényléthylènediamine, cette architecture est très rarement décrite dans la littérature. Elle est accessible par deux méthodes. La première est d'effectuer une double condensation de pyridinecarboxaldéhyde, afin de forcer l'imidazolidine à s'ouvrir (**172**).<sup>137</sup> La seconde consiste à condenser sur l'aldéhyde la diamine monotosylée puis d'ajouter  $\text{NaBH}_4$  (**173**).<sup>138</sup> (Figure 46)

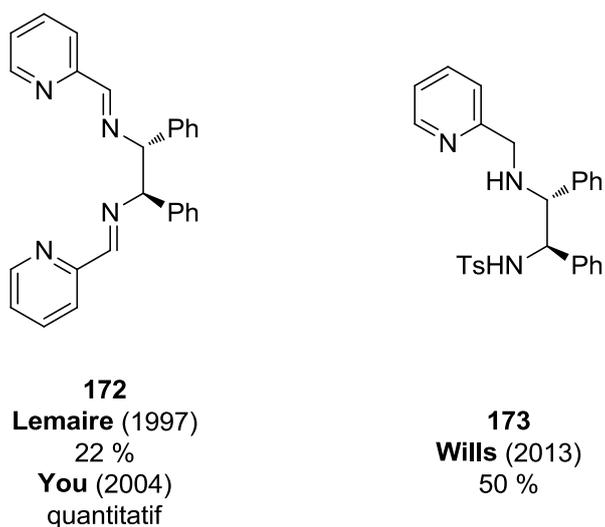


Figure 46 : Architectures décrites dans la littérature dérivées de la **153**.

Nous avons voulu utiliser une méthode alternative afin d'obtenir la molécule non cyclique initialement ciblée **153**, en utilisant une stratégie d'hydrolyse-condensation (Schéma 28).

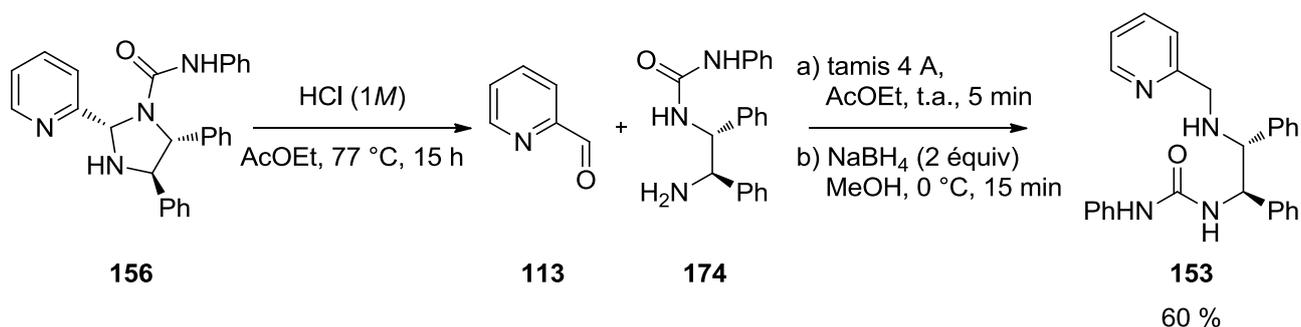


Schéma 28 : Synthèse de la **153**.

<sup>137</sup> a) Halle R., Brégéret A., Schulz E., Pinel C., Lemaire M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 2101-2108. b) Li, Y.-G., Tian Q.-S., Zhao J., Feng Y., Li M.-J., You T.-P., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, 15, 1707-1710.

<sup>138</sup> Darwish M., Wallace A., Clarkson G., Wills M., *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 4250-4253.

Pour ce faire, la pma **156** a été hydrolysée en milieu acide, afin d'obtenir la 2-pyridinecarboxaldéhyde **113** et la 1-((1*R*,2*R*)-2-amino-1,2-diphényléthyl)-3-phénylurée **174** après simple filtration sur NaHCO<sub>3</sub> et évaporation du solvant. Cette dernière ne présentant plus qu'un seul atome d'azote nucléophile, la forme imidazolidine ne peut plus être obtenue lors de la condensation. Ainsi après réduction seule **153** est obtenu avec un rendement global de 60 % sur trois étapes.

L'analyse par UPLC-masse de l'échantillon a permis de mettre en évidence la trace d'un autre composé présentant le même ion pseudo-moléculaire M+H<sup>+</sup>, probablement dû à une très faible épimérisation d'un des centres en alpha des azotes lors de la réaction d'hydrolyse. Ceci conduit donc à l'obtention de deux diastéréomères dans des proportions 99/1.

Nous avons donc réussi à synthétiser facilement un grand nombre de plateformes pma chirales, possédant un bras aminé et une urée ou une thiourée (Figure 47). Ces composés ont été ensuite utilisés lors de réactions organocatalysées et métallo-catalysées.

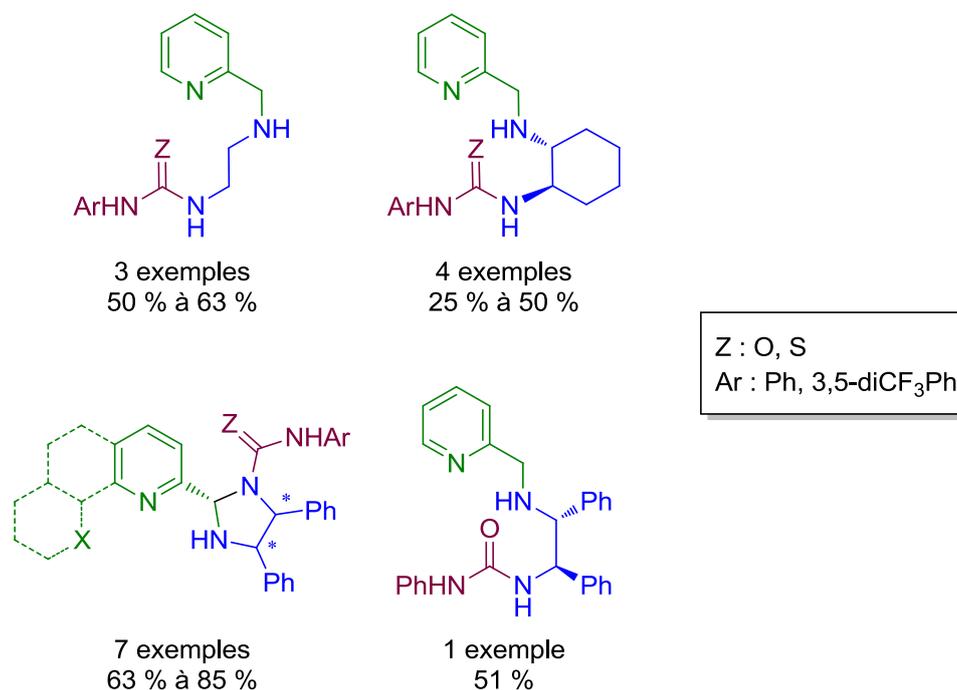


Figure 47 : Architectures pma synthétisées.

### III. Partie expérimentale

#### a. Materials and Equipments

Solvents and reagents were purchased from Aldrich, Alfa Aesar, Acros or TCI and used without further purification except for DCM who was freshly distilled from calcium hydride and stored under Ar. Reaction progress was carried out using E. Merck silica gel 60 F245 precoated aluminum plates (0.25 mm), which were visualized by UV fluorescence quenching or vanillin staining. Gerudan Si 60 silica gel 60 (40-63  $\mu\text{m}$ ) was used for flash chromatography.  $^1\text{H}$  NMR spectra were recorded with Bruker AV-I 300 MHz spectrometer at 298 K, referenced to TMS signal and were calibrated using residual  $\text{CHCl}_3$  ( $\delta = 7.26$  ppm),  $\text{DMSO-d}^6$  ( $\delta = 2.50$  ppm) or  $\text{MeOD}$  ( $\delta = 3.31$  ppm).  $^{19}\text{F}$  NMR spectra were recorded with Bruker AV-I 300 MHz spectrometer at 298 K, and were calibrated using  $\text{CFCl}_3$  ( $\delta = 0.00$  ppm).  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded with a Bruker AV-I 300 MHz spectrometer at 75 MHz and 298 K, and were calibrated using  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta = 77.16$  ppm)  $\text{DMSO-d}^6$  ( $\delta = 39.52$  ppm) or  $\text{MeOD}$  ( $\delta = 49.00$  ppm).  $^1\text{H}$  NMR spectroscopic data are reported as follows: chemical shift  $\delta$  [ppm] (multiplicity, coupling constant [Hz], integration). Multiplicities are reported as follows: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, sext = sextuplet, hept = heptuplet, dd = doublet of doublets, td = triplet of doublets, tt = triplet of triplets, ddd = doublet of doublet of doublets, m = multiplet.  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopic data are reported in terms of chemical shifts  $\delta$  [ppm] and when it's necessary multiplicity and coupling constant [Hz]. IR spectra were obtained with a Nicolet 6700 FITR spectrometer using the attenuated total reflectance method, and are reported in wavenumbers ( $\text{cm}^{-1}$ ). High-resolution mass spectra (HRMS) were obtained with a Waters Xevo QTOF instrument with an electrospray ionization source ( $\text{ESI}^+$ ), using enkephaline leucine as internal calibrant. UPLC/ $\text{ESI}^+$  analyses were performed on a Waters Xevo QTOF instrument with  $\text{ESI}^+$  detector and the achiral stationary-phase Waters UPLC  $\text{C}_{18}$ . The eluant is : solvent A -  $\text{H}_2\text{O}$  + 0.1 %  $\text{HCOOH}$ , solvent B -  $\text{ACN}$  + 0.1 %  $\text{HCOOH}$ , A/B 95/5 during 0.5 min then gradient A/B 95/5 to 0/100 during 4.5 min,  $0.450 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ . Optical rotations were measured by using Perkin-Elmer 241 polarimeter, using sodium D radiation (589 nm) or mercury radiation (578 nm) at 25 °C and are reported as follow  $[\alpha]_{\lambda}$  (c in  $\text{g}/100 \text{ mL}$ , solvent). HPLC analyses were performed on a Thermo Separation Product Pump P100 instrument with UV detector and a chiral stationary-phase column and reported as follow (column, solvent, flow, temperature,  $\lambda$  UV detector).

## b. General procedures

**Urea addition procedure:** The urea (6 equiv.), the amine (1 equiv.) and sulfuric acid (1.1 equiv.) were introduced in an Ace pressure tube (diameter: 1.3 cm, height: 10.5 cm). The reaction mixture was stirred at 170 °C for 5 minutes. The reaction was then quenched with sodium hydrogen carbonate (saturated aq.; 2 mL), and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4 x 2 mL). The combined organics extracts were dried with magnesium sulfate, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (AcOEt/MeOH, 1/1) to give the expected product.

**Condensation with ethylenediamine procedure:** The ethylenediamine (2 equiv.) was introduced in a round bottom flask with molecular sieves 4 Å crush. 2-Pyridinecarboxaldehyde (1 equiv.) was next added, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 5 minutes. The mixture was filtered through a pad of Celite, and the solvent was removed *in vacuo* to give the expected product.

**Condensation procedure:** The diamine compound (1 equiv., 0.3 mol.L<sup>-1</sup>) was dissolved in AcOEt in a round bottom flask with molecular sieves 4 Å crush. The 2-pyridinecarboxaldehyde (1 equiv.) was added, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 5 minutes. The mixture was filtered through a pad of Celite, and the solvent was removed *in vacuo* to give the expected product.

**Reduction procedure:** The imine/imidazolidine compound (1 equiv.) was added to a NaBH<sub>4</sub>/MeOH suspension (2 equiv., 0.2 mol.L<sup>-1</sup>). The reaction mixture was stirred at room temperature for 20 minutes, the mixture was filtered through a pad of Celite, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (DCM/MeOH/NH<sub>3</sub>(30 % in water), 100/5/2) to give the expected product.

**Isocyanate addition procedure:** The amine (1 equiv., 0.3 mol.L<sup>-1</sup>) was dissolved in AcOEt in a round bottom flask and isocyanate (1 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 minutes. The reaction was quenched with a solution of saturated aq. sodium hydrogen carbonate (5 mL), and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4 x 5 mL). The combined organic extracts were dried with magnesium sulfate, and the solvent

was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (pentane/AcOEt, 4/1) to give the expected product.

**Ligand synthesis with ethylenediamine procedure:** The ethylenediamine precursor (2 equiv.) was introduced in a round bottom flask with molecular sieves 4 Å crush. 2-Pyridinecarboxaldehyde (1 equiv.) was added, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 5 minutes. The mixture was filtered through a pad of Celite, and the solvent was removed *in vacuo*.

The residue was dissolved in AcOEt (0,3 mol.L<sup>-1</sup>) and the isocyanate (1 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 minutes. Then was transferred to a NaBH<sub>4</sub>/MeOH suspension (2 equiv., 0,2 mol.L<sup>-1</sup>). The overall was stirred at room temperature for 20 minutes, and then was filtered through a pad of Celite, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (DCM/MeOH/NH<sub>3</sub>(30 % in water), 100/0.1/2) to give the expected product.

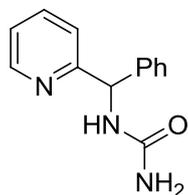
**Ligand synthesis procedure:** The diamine (1 equiv., 0.3 mol.L<sup>-1</sup>) was dissolved in AcOEt in a round bottom flask with molecular sieves 4 Å crush. 2-Pyridinecarboxaldehyde (1 equiv.) was added, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 5 minutes. Further isocyanate (1 equiv.) was next added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 minutes. Then was transferred to a NaBH<sub>4</sub>/MeOH suspension (2 equiv., 0,2 mol.L<sup>-1</sup>). The reaction mixture was stirred at room temperature for 20 minutes, and then was filtered through a pad of Celite, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (DCM/MeOH/NH<sub>3</sub>(30 % in water), 100/0.1/2) to give expected product

**Imidazolidine opening procedure:** The imidazolidine compound (1 equiv., 0.3 mol.L<sup>-1</sup>) was dissolved in AcOEt. Hydrochloric acid (2 mL, 1M) was introduced and the reaction mixture was stirred at reflux for 15 hours.

The mixture was filtered through a pad of NaHCO<sub>3</sub>, and molecular sieves 4 Å crush was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 10 minutes.

Then was transferred to a NaBH<sub>4</sub>/MeOH suspension (2 equiv., 0,2 mol.L<sup>-1</sup>). The reaction mixture was stirred at room temperature for 20 minutes, and then was filtered through a pad of Celite, and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> (30 % in water), 100/0.1/2) to give expected product.

## c. Product descriptions

1-(phenyl(pyridin-2-yl)methyl)urea **110**Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O

Molecular Weight: 227,26

Following *urea addition procedure* with phenyl(pyridin-2-yl)methanamine **8** and urea, the compound **110** was obtained as a yellow oil with a yield of 43 %.

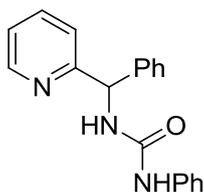
R<sub>f</sub> = 0.12 (AcOEt).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.40 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.54 (td, *J* = 7.7 and 1.6 Hz, 1H), 7.26-7.14 (m, 7H), 6.92 (d, *J* = 6.8, 1H), 5.91 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.7 (C<sub>q</sub>), 158.4 (C<sub>q</sub>), 148.8 (CH), 142.4 (C<sub>q</sub>), 137.2 (CH), 128.8 (CH), 127.6 (CH), 127.3 (CH), 122.9 (CH), 122.6 (CH), 58.7 (CH) ppm.

IR 3306, 3179, 3057, 2922, 1646, 1589, 1528, 1430, 1144, 905, 728, 689 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O [M + H]<sup>+</sup>: 228.1133; found: 228.1137.

1-phenyl-3-(phenyl(pyridin-2-yl)methyl)urea **111**Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O

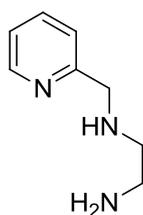
Molecular Weight: 303,36

Following *isocyanate addition procedure* with phenyl(pyridin-2-yl)methanamine **8** and phenylisocyanate, the compound **111** was obtained as a yellow oil with a yield of 67 %.

$R_f = 0.53$  (AcOEt/pentane 1/1).

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.45 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 7.64 (td,  $J = 7.7$  and 1.7 Hz, 1H), 7.38-7.14 (m, 12H), 7.06-6.98 (m, 1H), 7.16 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 2.91 (s, 1H) ppm.

$\text{HRMS}$  (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O [M + H]<sup>+</sup>: 304.1450; found: 304.1456.

*N*-(pyridin-2-ylmethyl)ethane-1,2-diamine **130**Chemical Formula: C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>

Molecular Weight: 151,21

Following *reduction procedure* with *N*-(pyridin-2-ylmethylene)ethane-1,2-diamine **132** and 2-(imidazolidin-2-yl)pyridine **131** mixture, the compound **130** was obtained as a yellow oil with a yield of 74 %.

$R_f = 0.21$  (DCM/MeOH/NH<sub>3</sub>(30 % in water) 100/10/2) or 0.12 (AcOEt/MeOH 1/1).

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.52 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.61 (td,  $J = 6.1$  and 1.6 Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.13 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.82 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 2.71 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 1.98 (s, 3H) ppm.

$\text{HRMS}$  ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 152.1188; found: 152.1188.

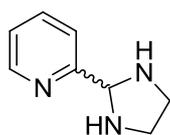
Data were in concordance with literature. See Goussev D., Spasyuk D., *Brevet*, WO 2014/139030 A1, **2014**.

---

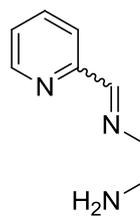
2-(imidazolidin-2-yl)pyridine **131**

*N*-(pyridin-2-ylmethylene)ethane-1,2-diamine **132**

---



Chemical Formula:  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3$   
Molecular Weight: 149,19



Chemical Formula:  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3$   
Molecular Weight: 149,19

The compound **131** and **132** were obtained following *condensation with ethylenediamine procedure* with 2-pyridinecarboxaldehyde **113** and ethylenediamine **126**.

Compound **131**

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.49 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.62 (td,  $J = 7.6$  and 1.3 Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.16 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.17-3.09 (m, 2H), 3.02-2.89 (m, 2H), 2.67 (s, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.9 ( $\text{C}_q$ ), 149.1 (CH), 136.5 (CH), 123.0 (CH), 122.7 (CH), 77.8 (CH), 46.7 ( $\text{CH}_2$ ) ppm.

**Compound 132**

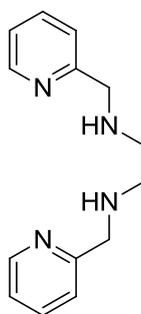
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.59 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.92 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.69 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 7.26 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 3.68 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.02-2.89 (m, 2H), 2.67 (s, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.8 ( $\text{C}_q$ ), 154.2 ( $\text{C}_q$ ), 149.3 (CH), 136.4 (CH), 124.6 (CH), 121.2 (CH), 64.4 ( $\text{CH}_2$ ), 42.4 ( $\text{CH}_2$ ) ppm.

---

***N,N*-bis(pyridin-2-ylmethyl)ethane-1,2-diamine 133**

---



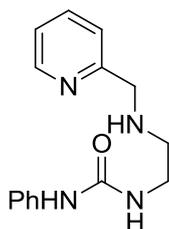
Chemical Formula:  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4$   
Molecular Weight: 242,32

Following *reduction procedure* with *N*-(pyridin-2-ylmethylene)ethane-1,2-diamine **132** and 2-(imidazolidin-2-yl)pyridine **131** mixture, the compound **133** was obtained as a byproduct.

$R_f = 0.30$  (AcOEt/MeOH 1/1).

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.54 (d,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 7.63 (td,  $J = 7.6$  and 1.6 Hz, 2H), 7.32 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.15 (t,  $J = 4.4$  Hz, 2H), 3.93 (s, 4H), 2.84 (s, 4H), 2.40 (s, 2H) ppm.

$\text{HRMS}$  (ESI $^+$ )  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_4$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 243.1602; found: 243.1610.

1-phenyl-3-(2-((pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)urea **135**Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O

Molecular Weight: 270,33

Following *ligand synthesis with ethylenediamine procedure* with 2-pyridinecarboxaldehyde **113**, ethylenediamine **126** and phenylisocyanate, the compound **135** was obtained as yellow oil with a yield of 50 %.

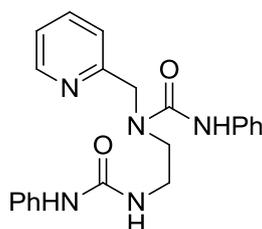
R<sub>f</sub> = 0.46 (DCM/MeOH/NH<sub>3</sub>(30 % in water) 100/10/2).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.50 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.59 (td, *J* = 7.7 and 1.8 Hz, 1H), 7.28-7.13 (m, 6H), 6.97 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.32 (q, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.78 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.28 (s, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.1 (C<sub>q</sub>), 156.8 (C<sub>q</sub>), 149.4 (CH), 139.4 (C<sub>q</sub>), 139.5 (CH), 136.8 (CH), 129.1 (CH), 122.8 (CH), 122.6 (CH), 122.3 (CH), 120.0 (CH), 54.7 (CH<sub>2</sub>), 49.4 (CH<sub>2</sub>), 40.4 (CH<sub>2</sub>) ppm.

IR 3306, 3051, 2929, 2839, 1656, 1593, 1547, 1497, 1435, 1309, 1231, 751, 693 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O [M + H]<sup>+</sup>: 271.1559; found: 271.1562.

3-phenyl-1-(2-(3-phenylureido)ethyl)-1-(pyridin-2-ylmethyl)urea **136**Chemical Formula: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

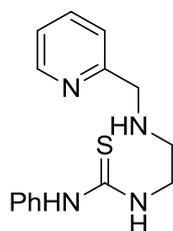
Molecular Weight: 389,45

Following *isocyanate addition procedure* with *N*-(pyridin-2-ylmethyl)ethane-1,2-diamine **130** and phenylisocyanate, the compound **136** was obtained as a byproduct.

$R_f = 0.48$  (DCM/MeOH/NH<sub>3</sub>(30 % in water) 100/10/2).

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.65 (s, 1H), 8.54 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.80 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.36-7.18 (m, 8H), 7.00 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.54 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.42 (s, 2H) ppm.

HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 390.1930; found: 390.1927.

1-phenyl-3-(2-((pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)thiourea **137**Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>S

Molecular Weight: 286,40

Following *ligand synthesis* with ethylenediamine procedure with 2-pyridinecarboxaldehyde **113**, ethylenediamine **126** and phenylthioisocyanate, the compound **137** was obtained as white needles with a yield of 57 %.

R<sub>f</sub> = 0.53 (DCM/MeOH/NH<sub>3</sub>(30 % in water) 100/10/2).

Melting point 84.6 °C - 85.6 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.67 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.28-7.04 (m, 8H), 3.79 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.81 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.16 (s, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 180.1 (C<sub>q</sub>), 159.2 (C<sub>q</sub>), 149.2 (CH), 139.7 (C<sub>q</sub>), 136.5 (CH), 129.7 (CH), 126.4 (CH), 125.5 (CH), 124.6 (CH), 122.2 (CH), 54.2 (CH<sub>2</sub>), 47.4 (CH<sub>2</sub>), 44.8 (CH<sub>2</sub>) ppm.

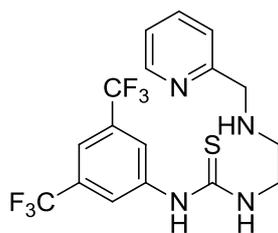
IR 3158, 3012, 2942, 2844, 1594, 1514, 1424, 1310, 1300, 1240, 1168, 1041, 845, 754, 729, 690, 609 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>S [M + H]<sup>+</sup>: 287.1330; found: 287.1336.

---

1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-((pyridin-2-ylmethyl)amino)-ethyl)thiourea **138**

---



Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>S  
Molecular Weight: 422,39

Following *ligand synthesis with ethylenediamine procedure* with 2-pyridine-carboxaldehyde **113**, ethylenediamine **126** and 3,5-bis(trifluoromethyl)-phenylisothiocyanate, the compound **138** was obtained as a brown oil with a yield of 63 % under multiple rotamers form.

R<sub>f</sub> = 0.49 (DCM/MeOH/NH<sub>3</sub>(30 % in water) 100/10/2).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.40 (m, 2H), 8.12-7.74 (m, 3H), 7.58 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.13 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.97 (s, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  182.9 ( $\text{C}_q$ ), 181.2 ( $\text{C}_q$ ), 157.5 ( $\text{C}_q$ ), 156.5 ( $\text{C}_q$ ), 149.3 (CH), 141.8 ( $\text{C}_q$ ), 140.4 ( $\text{C}_q$ ), 136.9 (CH), 131.7 ( $\text{C}_q$ ), 128.5 ( $\text{C}_q$ ), 124.9 (CH), 122.7 (CH), 121.2 (CH), 117.5 (CH), 54.1 ( $\text{CH}_2$ ), 51.0 ( $\text{CH}_2$ ), 48.0 ( $\text{CH}_2$ ), 45.8 ( $\text{CH}_2$ ) ppm.

$^{19}\text{F NMR}$  (188 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CHF}_3$ )  $\delta$  -63.42 ppm.

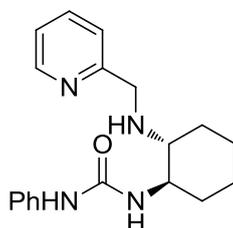
$\text{IR}$  3236, 3045, 2929, 2847, 1594, 1544, 1472, 1381, 1273, 1168, 1121, 1106, 882, 847, 755, 727, 699, 680  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{HRMS}$  ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{N}_4\text{S}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 423.1078; found: 423.1082.

---

1-phenyl-3-((*1R,2R*)-2-((pyridin-2-ylmethyl)amino)cyclohexyl)urea **143**

---



Chemical Formula:  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$   
Molecular Weight: 324,42

Following *ligand synthesis procedure* with 2-pyridinecarboxaldehyde **113**, (*1R,2R*)-cyclohexane-1,2-diamine **144** and phenylisocyanate, the compound **143** was obtained as a yellow oil with a yield of 45 %.

$R_f = 0.27$  (DCM/MeOH/ $\text{NH}_3$ (30 % in water) 100/10/2).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.84 (s, 1H), 8.54 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 7.62 (td,  $J = 7.7$  and 1.7 Hz, 1H), 7.33-7.18 (m, 6H), 7.00 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.09 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H),

3.96 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 3.49 (s, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.38 (td,  $J = 10.3$  and 4.0 Hz, 1H), 2.09 (t,  $J = 11.8$  Hz, 2H), 1.73 (t,  $J = 1.73$  Hz, 2H), 1.34-1.11 (m, 4H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.1 ( $\text{C}_q$ ), 157.1 ( $\text{C}_q$ ), 149.1 (CH), 139.7 ( $\text{C}_q$ ), 136.9 (CH), 128.9 (CH), 122.9 (CH), 122.4 (CH), 122.3 (CH), 119.5 (CH), 62.2 (CH), 56.0 (CH), 52.7 ( $\text{CH}_2$ ), 33.2 ( $\text{CH}_2$ ), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 24.9 ( $\text{CH}_2$ ) ppm.

IR 3307, 3051, 2927, 2854, 1650, 1594, 1546, 1498, 1438, 1314, 1224, 749, 729, 693, 631  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 325.2028; found: 325.2029.

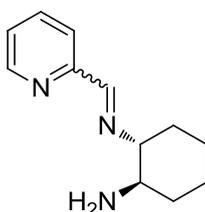
$[\alpha]_{\text{D}} -7.4$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

$[\alpha]_{578} -7.9$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

---

(1*R*,2*R*)-*N*-(pyridin-2-ylmethylene)cyclohexane-1,2-diamine **146**

---



Chemical Formula:  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3$   
Molecular Weight: 203,28

Following *condensation procedure* with 2-pyridinecarboxaldehyde **113** and (1*R*,2*R*)-cyclohexane-1,2-diamine **144**, the compound **146** was obtained.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.48 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.83 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.58 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.16 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.48 (s, 1H), 2.22-2.18 (m, 1H), 1.92-1.04 (m, 8H) ppm.

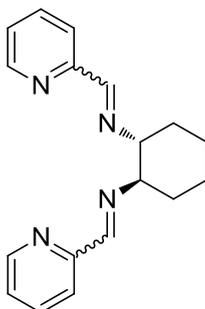
HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 204.1501; found: 204.1497.

Product was not isolated and was solely used for NMR<sup>1</sup>H analysis.

---

(1*R*,2*R*)-*N,N*-bis(pyridin-2-ylmethylene)cyclohexane-1,2-diamine **147**

---



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>  
Molecular Weight: 292,38

Following *condensation procedure* with 2-pyridinecarboxaldehyde **113** and (1*R*,2*R*)-cyclohexane-1,2-diamine **144**, the compound **147** was obtained as a byproduct.

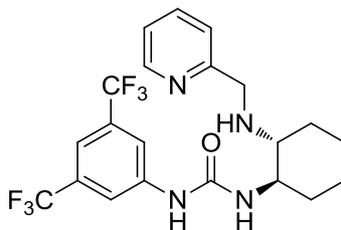
<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.60 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 8.39 (s, 2H), 7.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.69 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.89-2.85 (m, 4H), 1.92-1.04 (m, 6H) ppm.

Product was not isolated and was solely used for NMR<sup>1</sup>H analysis.

---

1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-((1*R*,2*R*)-2-((pyridin-2-ylmethyl)amino)cyclohexyl)-urea **149**

---



Chemical Formula: C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O  
Molecular Weight: 460,42

Following *ligand synthesis procedure* with 2-pyridinecarboxaldehyde **113**, (*1R,2R*)-cyclohexane-1,2-diamine **144** and 3,5-bis(trifluoromethyl)phenylisocyanate, the compound **149** was obtained as a yellow oil with a yield of 50 % under multiple rotamers form.

$R_f = 0.39$  (DCM/MeOH/NH<sub>3</sub>(30 % in water) 100/10/2).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.47 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.54 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 4.10 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 3.95 (d,  $J = 14.9$  Hz, 1H), 3.68-3.28 (m, 2H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.20-1.96 (m, 2H), 1.82-1.60 (m, 2H), 1.39-1.03 (m, 4H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  157.5 (C<sub>q</sub>), 149.2 (CH), 141.6 (C<sub>q</sub>), 137.0 (CH), 132.0 (C<sub>q</sub>), 131.5 (C<sub>q</sub>), 125.2 (C<sub>q</sub>), 122.8 (CH), 121.6 (C<sub>q</sub>), 118.2 (CH), 114.9 (CH), 33.2 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>) ppm.

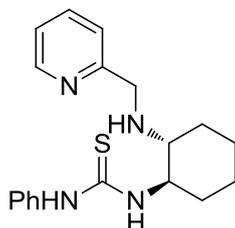
$^{19}\text{F NMR}$  (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CHF<sub>3</sub>)  $\delta$  -63.44 ppm.

$\text{IR}$  3296, 2934, 2859, 1663, 1560, 1473, 1436, 1386, 1274, 1169, 1122, 1027, 999, 879, 755, 730, 702, 681 cm<sup>-1</sup>.

$\text{HRMS}$  (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O [M + H]<sup>+</sup>: 461.1776; found: 461.1776.

$[\alpha]_D +7.9$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

$[\alpha]_{578} +7.1$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

1-phenyl-3-((1*R*,2*R*)-2-((pyridin-2-ylmethyl)amino)cyclohexyl)thiourea **150**

Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>S  
Molecular Weight: 340,49

Following *ligand synthesis procedure* with 2-pyridinecarboxaldehyde **113**, (1*R*,2*R*)-cyclohexane-1,2-diamine **144** and phenylthioisocyanate, the compound **150** was obtained as a yellow oil with a yield of 25 % yield under multiple rotamers form.

$R_f = 0.53$  (DCM/MeOH/NH<sub>3</sub>(30 % in water) 100/10/2).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.52-8.32 (m, 2H), 7.55 (td,  $J = 7.7$  and 1.6 Hz, 1H), 7.26-7.16 (m, 6H), 6.51 (s, 1H), 4.03-3.91 (m, 2H), 2.61 (s, 1H), 2.38 (s, 1H), 2.03 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 1.70 (d,  $J = 10.6$  Hz, 2H), 1.27-1.13 (m, 4H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  149.1 (CH), 136.7 (CH), 129.1 (CH), 122.2 (CH), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>) ppm.

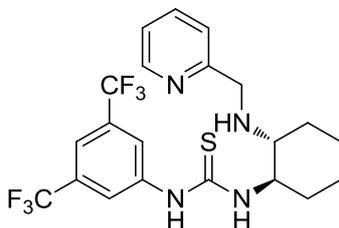
IR 3208, 3045, 2926, 2854, 1526, 1496, 1317, 1258, 750, 716, 692 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>S [M + H]<sup>+</sup>: 341.1800; found: 341.1797.

$[\alpha]_D +47.5$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

$[\alpha]_{578} +48.6$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-((1*R*,2*R*)-2-((pyridin-2-ylmethyl)amino)cyclohexyl)-thiourea **151**



Chemical Formula: C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>S  
Molecular Weight: 476,48

Following *ligand synthesis procedure* with 2-pyridinecarboxaldehyde **113**, (1*R*,2*R*)-cyclohexane-1,2-diamine **144** and 3,5-bis(trifluoromethyl)-phenylisothiocyanate, the compound **151** was obtained as a white powder with a yield of 52 % under multiple rotamers form.

R<sub>f</sub> = 0.79 (DCM/MeOH/NH<sub>3</sub>(30 % in water) 100/10/2).

Melting point 64.2 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.55 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 4.12-4.01 (m, 2H), 3.50 (s, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.10 (s, 2H), 1.80 (s, 2H), 1.37-1.22 (m, 4H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 183.3 (C<sub>q</sub>), 156.9 (C<sub>q</sub>), 149.9 (CH), 137.0 (CH), 131.6 (C<sub>q</sub>), 131.1 (C<sub>q</sub>), 125.0 (C<sub>q</sub>), 123.0 (CH), 122.6 (CH), 122.4 (CH), 121.4 (C<sub>q</sub>), 117.0 (CH), 64.7 (CH), 62.6 (CH), 54.4 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>) ppm.

<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CHF<sub>3</sub>) δ -63.32 ppm.

IR 3219, 3013, 2933, 2858, 1594, 1542, 1473, 1383, 1274, 1169, 1122, 881, 755, 730, 700, 680, 645 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>S [M + H]<sup>+</sup>: 477.1548; found: 477.1552.

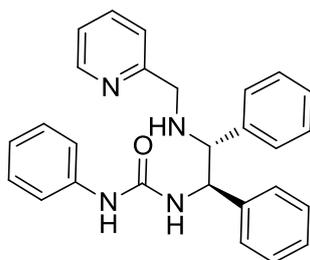
$[\alpha]_D +31.8$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

$[\alpha]_{578} +32.2$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

---

1-((1*R*,2*R*)-1,2-diphenyl-2-((pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)-3-phenylurea **153**

---



Chemical Formula: C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O  
Molecular Weight: 422,52

Following *imidazolidine opening procedure* with (2*S*,4*R*,5*R*)-*N*,4,5-triphenyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidine-1-carboxamide (2*S*,4*R*,5*R*)-**156**, the compound **153** was obtained as a yellow oil with a yield of 60 %.

$R_f = 0.32$  (AcOEt).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.40 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 7.54 (td,  $J = 7.7$  and 1.7 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.26-7.10 (m, 16H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.67 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.96 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 3.88 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.71 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 3.56 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  159.1 (C<sub>q</sub>), 156.0 (C<sub>q</sub>), 149.1 (CH), 140.8 (C<sub>q</sub>), 139.9 (C<sub>q</sub>), 139.1 (C<sub>q</sub>), 136.7 (CH), 129.1 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 127.4 (CH), 126.9 (CH), 123.2 (CH), 122.6 (CH), 122.2 (CH), 120.4 (CH), 67.4 (CH), 60.3 (CH), 52.3 (CH<sub>2</sub>) ppm.

HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O [M + H]<sup>+</sup>: 423.2185; found: 423.2186.

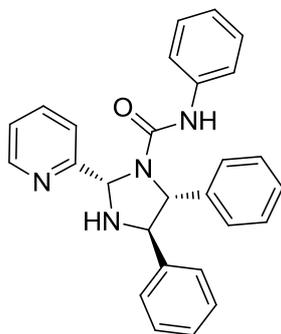
Diastereomeric excess was determined by UPLC/ESI<sup>+</sup>: major diastereomer  $t_r = 2.68$  min, minor diastereomer  $t_r = 2.96$  min (99/1 d.r.).

---

(2*S*,4*R*,5*R*)-*N*,4,5-triphenyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidine-1-carboxamide

(2*S*,4*R*,5*R*)-**156**

---



Chemical Formula: C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O  
Molecular Weight: 420,51

Following *ligand synthesis procedure* with 2-pyridinecarboxaldehyde **113**, (*1R,2R*)-diphenyl-1,2-diamine **152** and phenylisocyanate, the compound (2*S*,4*R*,5*R*)-**156** was obtained as a white powder with a yield of 85 %.

R<sub>f</sub> = 0.75 (AcOEt).

Melting point 102.6 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.94 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.44-7.33 (m, 8H), 7.25 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 7.17-7.13 (m, 3H), 7.00-6.97 (m, 3H), 6.21 (s, 1H), 5.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.31 (s, 1H) ppm.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sup>6</sup>) δ 10.67 (s, 1H), 8.88 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.00 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 3H), 7.40-7.36 (m, 5H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.12-7.10 (m, 3H), 6.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.80-6.83 (m, 2H), 6.16 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.61 (dd, *J* = 12.5 and 7.5 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 12.3 and 9.1 Hz, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.7 (C<sub>q</sub>), 155.7 (C<sub>q</sub>), 149.0 (CH), 140.1 (C<sub>q</sub>), 139.9 (C<sub>q</sub>), 137.9 (CH), 137.8 (C<sub>q</sub>), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 126.7 (CH), 123.3 (CH), 122.4 (CH), 120.7 (CH), 119.1 (CH), 76.7 (CH), 70.7 (CH), 69.6 (CH) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  160.8 (C<sub>q</sub>), 154.9 (C<sub>q</sub>), 149.0 (CH), 141.0 (C<sub>q</sub>), 140.2 (C<sub>q</sub>), 138.3 (CH), 137.9 (C<sub>q</sub>), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 127.6 (CH), 126.8 (CH), 126.2 (CH), 123.3 (CH), 121.7 (CH), 120.0 (CH), 118.4 (CH), 76.8 (CH), 70.6 (CH), 69.0 (CH) ppm.

IR 3307, 3022, 2908, 2844, 2806, 1670, 1622, 1593, 1561, 1498, 1446, 1364, 1330, 1257, 1133, 1005, 911, 748, 690, 556, 507  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O [M + H]<sup>+</sup>: 421.2028; found: 421.2024.

HPLC (Chiralpak AS-H column, heptane/2-propanol 80/20, 1.0 mL.min<sup>-1</sup>, 30 °C, 230 nm) major enantiomer  $t_r$  = 18.1 min, minor enantiomer  $t_r$  = 9.7 min (> 99 % ee).

$[\alpha]_D +178.2$  (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>).

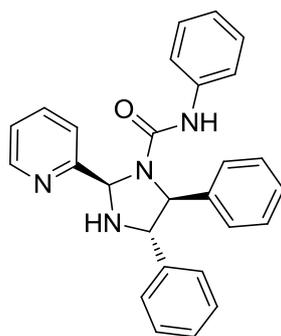
$[\alpha]_{578} +186.3$  (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>).

---

(2*R*,4*S*,5*S*)-*N*,4,5-triphenyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidine-1-carboxamide

(2*R*,4*S*,5*S*)-**156**

---



Chemical Formula: C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O  
Molecular Weight: 420,51

Following *ligand synthesis procedure* with 2-pyridinecarboxaldehyde **113**, (1*S*,2*S*)-diphenyl-1,2-diamine **152** and phenylisocyanate, the compound (2*R*,4*S*,5*S*)-**156** was obtained as a white powder with a yield of 77 %.

$R_f = 0.75$  (AcOEt).

Melting point 102.8 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.83 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 8H), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.19-7.13 (m, 3H), 7.02-6.93 (m, 3H), 6.22 (s, 1H), 5.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.30 (s, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.7 (C<sub>q</sub>), 155.7 (C<sub>q</sub>), 149.0 (CH), 140.1 (C<sub>q</sub>), 139.9 (C<sub>q</sub>), 137.9 (CH), 137.9 (C<sub>q</sub>), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 126.8 (CH), 123.3 (CH), 122.4 (CH), 120.8 (CH), 119.1 (CH), 76.8 (CH), 70.7 (CH), 69.7 (CH) ppm.

IR 3294, 3059, 3021, 2898, 1666, 1593, 1553, 1498, 1444, 1321, 1254, 1135, 1002, 904, 748, 695, 618, 533, 506 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O [M + H]<sup>+</sup>: 421.2028; found: 421.2022.

HPLC (Chiralpak AS-H column, heptane/2-propanol 80/20, 1,0 mL.min<sup>-1</sup>, 30 °C, 230 nm) major enantiomer *t<sub>r</sub>* = 9.7 min, minor enantiomer *t<sub>r</sub>* = 18.1 min (> 99 % ee).

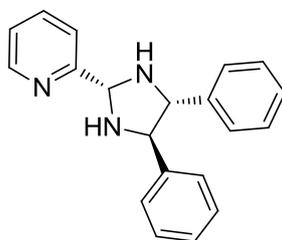
[α]<sub>D</sub> -181.1 (c 0.9, CHCl<sub>3</sub>).

[α]<sub>578</sub> -185.8 (c 0.9, CHCl<sub>3</sub>).

---

2-((4*R*,5*R*)-4,5-diphenylimidazolidin-2-yl)pyridine **157**

---



Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 301,38

Following *condensation procedure* with 2-pyridinecarboxaldehyde **113** and (*1R,2R*)-diphenyl-1,2-diamine **152**, the compound **157** was obtained as a yellow oil.

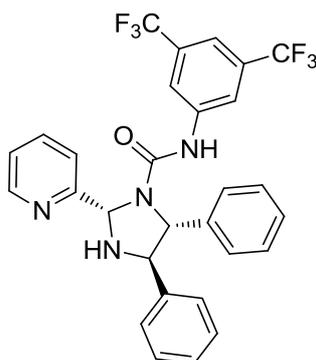
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.66 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 7.75 (td,  $J = 7.6$  and 5.0 Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.40-7.18 (m, 11H), 5.43 (s, 1H), 4.38 (d,  $J = 7.77$  Hz, 1H), 4.33 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 3.23 (s, 2H) ppm.

Product was not isolated and was solely used for NMR $^1\text{H}$  analysis.

---

(*2S,4R,5R*)-*N*-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-4,5-diphenyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidine-1-carboxamide **165**

---



Chemical Formula:  $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$   
Molecular Weight: 556,50

Following *ligand synthesis procedure* with 2-pyridinecarboxaldehyde **113**, (*1R,2R*)-diphenyl-1,2-diamine **152** and 3,5-bis(trifluoromethyl)-phenylisocyanate, the compound **165** was obtained as a white powder with 63 % yield.

$R_f = 0.44$  (AcOEt/pentane 1/4).

Melting point 111.5 °C.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.49 (s, 1H), 8.80 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 7.96-7.89 (m, 4H), 7.45 (s, 2H), 7.38-7.33 (m, 5H), 7.13 (d,  $J = 3.0$  Hz, 3H), 6.86 (s, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.11 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.32 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.22 (s, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.4 ( $\text{C}_q$ ), 155.4 ( $\text{C}_q$ ), 149.0 (CH), 141.7 ( $\text{C}_q$ ), 139.7 ( $\text{C}_q$ ), 138.5 (CH), 137.1 ( $\text{C}_q$ ), 132.1 (q,  $J = 33$  Hz,  $\text{C}_q$ ), 129.1 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 126.4 (CH), 123.7 (CH), 123.5 (q,  $J = 271$  Hz,  $\text{C}_q$ ), 120.3 (CH), 118.9 (q,  $J = 3.1$  Hz, CH), 115.3 (hept,  $J = 3.4$  Hz, CH), 76.9 (CH), 70.8 (CH), 69.6 (CH) ppm.

$^{19}\text{F}$  NMR (188 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CHF}_3$ )  $\delta$  -63.45 ppm.

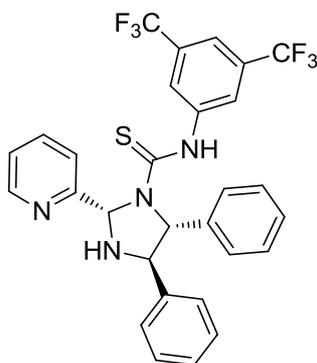
IR 3304, 3064, 3032, 2905, 1676, 1588, 1473, 1447, 1337, 1318, 1275, 1170, 1124, 946, 879, 843, 754, 697, 681, 619  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{N}_4\text{S}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>: 557.1776; found: 557.1774.

$[\alpha]_{\text{D}} +160.8$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

$[\alpha]_{578} +169.2$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

(2*S*,4*R*,5*R*)-*N*-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-4,5-diphenyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidine-1-carbothioamide (2*S*,4*R*,5*R*)-**166**



Chemical Formula:  $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{N}_4\text{S}$   
Molecular Weight: 572,57

Following *ligand synthesis procedure* with 2-pyridinecarboxaldehyde **113**, (*1R,2R*)-diphenyl-1,2-diamine **152** and 3,5-bis(trifluoromethyl)-phenylisothiocyanate, the compound (2*S*,4*R*,5*R*)-**166** was obtained as a white powder with a yield of 84 %.

$R_f = 0.50$  (AcOEt/pentane 1/4).

Melting point 142.8 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.91 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 5H), 7.13 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.56 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.42 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 181.1 (C<sub>q</sub>), 159.3 (C<sub>q</sub>), 148.6 (CH), 142.0 (C<sub>q</sub>), 139.6 (CH), 138.9 (CH), 136.8 (C<sub>q</sub>), 131.4 (q, *J* = 33 Hz, C<sub>q</sub>), 129.1 (CH), 128.8 (CH), 128.4 (CH), 127.5 (CH), 127.1 (CH), 126.7 (CH), 123.9 (CH), 123.4 (q, *J* = 275 Hz, C<sub>q</sub>), 122.4 (q, *J* = 3.0 Hz, CH), 121.0 (CH), 116.8 (hept, *J* = 3.6 Hz, CH), 80.4 (CH), 72.7 (CH), 70.9 (CH) ppm.

<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CHF<sub>3</sub>) δ -63.41 ppm.

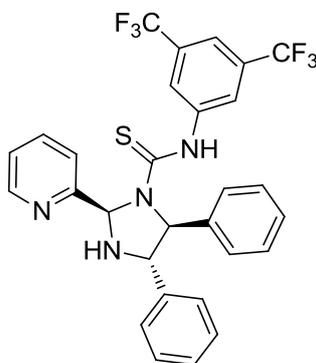
IR 3270, 3247, 3034, 2914, 1588, 1471, 1456, 1369, 1339, 1273, 1173, 1128, 1008, 977, 899, 882, 759, 740, 697, 680, 629, 529 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* calcd. for C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>S [M + H]<sup>+</sup>: 573.1548; found: 573.1542.

[α]<sub>D</sub> +326.3 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

[α]<sub>578</sub> +341.7 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

(2*R*,4*S*,5*S*)-*N*-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-4,5-diphenyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidine-1-carbothioamide (2*R*,4*S*,5*S*)-**166**



Chemical Formula: C<sub>29</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>S  
Molecular Weight: 572,57

Following *ligand synthesis procedure* with 2-pyridinecarboxaldehyde **113**, (1*S*,2*S*)-diphenyl-1,2-diamine **152** and 3,5-bis(trifluoromethyl)-phenylisothiocyanate, the compound (2*R*,4*S*,5*S*)-**166** was obtained as a white powder with a yield of 65 %.

R<sub>f</sub> = 0.50 (AcOEt/pentane 1/4).

Melting point 148.9 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.85 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.98-7.94 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 5H), 7.12 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.62 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.35 (s, 1H) ppm.

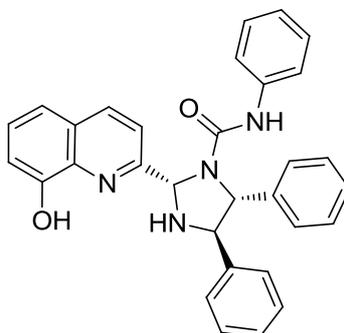
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 181.2 (C<sub>q</sub>), 159.4 (C<sub>q</sub>), 148.7 (CH), 142.1 (C<sub>q</sub>), 139.6 (CH), 138.9 (CH), 136.9 (C<sub>q</sub>), 131.3 (q, *J* = 33 Hz, C<sub>q</sub>), 129.1 (CH), 128.8 (CH), 128.4 (CH), 127.5 (CH), 127.1 (CH), 126.8 (CH), 124.0 (CH), 123.4 (q, *J* = 271 Hz, C<sub>q</sub>), 122.6 (q, *J* = 3.0 Hz, CH), 121.1 (CH), 116.9 (hept, *J* = 3.6 Hz, CH), 80.4 (CH), 72.7 (CH), 71.0 (CH) ppm.

<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CHF<sub>3</sub>) δ -63.40 ppm.

IR 3260, 3061, 3033, 2896, 1591, 1471, 1456, 1367, 1342, 1272, 1169, 1127, 1026, 1007, 977, 882, 845, 758, 740, 697, 680, 641, 552, 529 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* calcd. for C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>S [M + H]<sup>+</sup>: 573.1548; found: 573.1550.

(2*S*,4*R*,5*R*)-2-(8-hydroxyquinolin-2-yl)-*N*,4,5-triphenylimid-azolidine-1-carboxamide **167**



Chemical Formula: C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 486,56

Following *ligand synthesis procedure* with 8-hydroxyquinoline-2-carbaldehyde **169**, (*1R,2R*)-diphenyl-1,2-diamine **152** and phenylisocyanate, the compound **167** was obtained as a white powder with a yield of 66 %.

R<sub>f</sub> = 0.71 (AcOEt).

Melting point 91.7 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.36-6.37 (m, 20H), 6.55 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.81 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.8 (C<sub>q</sub>), 155.0 (C<sub>q</sub>), 152.1 (C<sub>q</sub>), 138.7 (C<sub>q</sub>), 138.5 (C<sub>q</sub>), 138.2 (C<sub>q</sub>), 137.7 (CH), 137.4 (C<sub>q</sub>), 129.5 (CH), 128.9 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 119.5 (CH), 118.2 (CH), 111.0 (CH), 76.3 (CH), 71.2 (CH), 70.1 (CH) ppm.

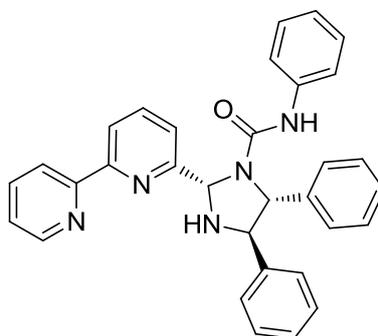
IR 3395, 3291, 3053, 3028, 2892, 1651, 1596, 1529, 1498, 1441, 1318, 1237, 1156, 1084, 1028, 896, 837, 748, 691, 533, 502 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* calcd. for C<sub>31</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 487.2134; found: 487.2139.

[α]<sub>D</sub> +185.2 (c 1.5, CHCl<sub>3</sub>).

[α]<sub>578</sub> +190.1 (c 1.5, CHCl<sub>3</sub>).

(2*S*,4*R*,5*R*)-2-([2,2'-bipyridin]-6-yl)-*N*,4,5-triphenylimid-azolidine-1-carboxamide **168**



Chemical Formula: C<sub>32</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O  
Molecular Weight: 497,59

Following *ligand synthesis procedure* with [2,2'-bipyridine]-6-carbaldehyde **170**, (*1R,2R*)-diphenyl-1,2-diamine **152** and phenylisocyanate, the compound **168** was obtained as a white powder with a yield of 65 % yield.

R<sub>f</sub> = 0.72 (AcOEt).

Melting point 171.2 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.75 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.01-7.91 (m, 2H), 7.75 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 6H), 7.28-7.10 (m, 10H), 6.95 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.50 (s, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.0 (C<sub>q</sub>), 155.8 (C<sub>q</sub>), 155.5 (C<sub>q</sub>), 149.6 (CH), 139.9 (C<sub>q</sub>), 139.4 (C<sub>q</sub>), 138.8 (CH), 138.1 (C<sub>q</sub>), 137.3 (C<sub>q</sub>), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.4 (CH), 126.9 (CH), 124.2 (CH), 122.7 (CH), 121.6 (CH), 121.1 (CH), 119.3 (CH), 76.9 (CH), 70.9 (CH), 16.8 (CH) ppm.

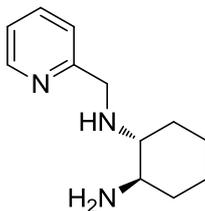
IR 3288, 3240, 3056, 3029, 2892, 1665, 1596, 1581, 1536, 1498, 1442, 1428, 1318, 1245, 1146, 1072, 992, 903, 748, 695, 632, 618, 554, 532, 506 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* calcd. for C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O [M + H]<sup>+</sup>: 498.2294; found: 498.2291.

---

**(1*R*,2*R*)-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)cyclohexane-1,2-diamine 175**

---



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 205,30

Following *reduction procedure* with (1*R*,2*R*)-*N*-(pyridin-2-ylmethylene)cyclohexane-1,2-diamine **146**, the compound **175** was obtained as a brown oil with a yield of 67 %.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.54 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.64 (td, *J* = 7.6 and 1.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 14.0, 1H), 2.44 (td, *J* = 10.2 and 4.0 Hz, 1H), 2.10 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 2.85 (s, 4H), 1.61 (t, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.31-1.02 (m, 4H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.5 (C<sub>q</sub>), 149.3 (CH), 136.5 (CH), 122.4 (CH), 121.9 (CH), 63.8(CH), 55.5 (CH), 52.7 (CH<sub>2</sub>), 36.1 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>) ppm.

IR 3282, 2922, 2853, 1591, 1569, 1447, 1433, 1258, 1090, 1047, 994, 858, 754 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 206.1657; found: 206.1656.

## CHAPITRE II

### Utilisation de la plateforme pyridylméthylamine polyfonctionnelle en catalyse



Ce second chapitre portera sur l'utilisation des plateformes pma dans des réactions d'organocatalyse et de métallo-catalyse classiques, ainsi que lors de catalyses en cascade.

## I. Organocatalyse

Les réactions d'organocatalyse ciblées sont l'addition de Michael sur la *N*-phénylmaléimide ainsi que la réaction de Friedel-Crafts sur des architectures indoliques.

### a. Addition de Michael sur la *N*-phénylmaléimide

- Rappels de la littérature

La première réaction à avoir été étudiée est l'addition d'aldéhydes  $\alpha,\alpha$ -disubstitués sur des maléimides *N*-substitués. Cette réaction nécessite l'activation de l'aldéhyde sous forme énamine par une amine primaire ou secondaire et l'activation de la fonction carboxylique par un acide de Lewis ou de Brønsted.

La mise à l'épreuve des catalyseurs est généralement réalisée avec l'addition de l'isobutyraldéhyde **176** sur le *N*-phénylmaléimide **177** pour former l'adduit **178**. C'est pourquoi notre étude bibliographique sera centrée sur cette transformation (Schéma 29).

Córdova<sup>139</sup> est le premier à avoir réalisé l'étude de cette transformation en présence d'un dérivé d'acide aminé, le prolinol silylé **179**. Il a ainsi montré que l'utilisation d'une amine secondaire pouvait permettre la formation d'une énamine et promouvoir la transformation. Cependant, l'encombrement stérique de la fonction amine secondaire et l'absence de groupement activant sur le *N*-phénylmaléimide ne permet d'obtenir que 40 % de rendement après 24 h de réaction. De plus, l'absence d'un deuxième point d'ancrage a pour conséquence un excès énantiomérique moyen de 51 %.

Kokotos<sup>140</sup> a quant à lui utilisé les  $\beta$ -aminoacides **180** et **181** sous forme anionique par le biais d'une base. Il a ainsi pu décrire un processus de « *dual catalysis* » hautement

---

<sup>139</sup> Zhao G.-L., Xu Y., Sundén H., Eriksson L., Sayah M., Córdova A., *Chem. Comm.*, **2007**, 734-735.

<sup>140</sup> Kokotos C., *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 2406-2409.

stéréosélectif grâce à la fonction amine primaire activant le nucléophile et la fonction carboxylate activant l'électrophile. De plus, d'excellents rendements (87 % et 96 %) ont été obtenus en 24 h. Outre la bonne activation et l'excellente induction asymétrique, les aminoacides à fonction amine primaire présentent l'avantage d'être peu coûteux et accessibles sous forme de deux énantiomères pour un large panel de composés diversement fonctionnalisés.

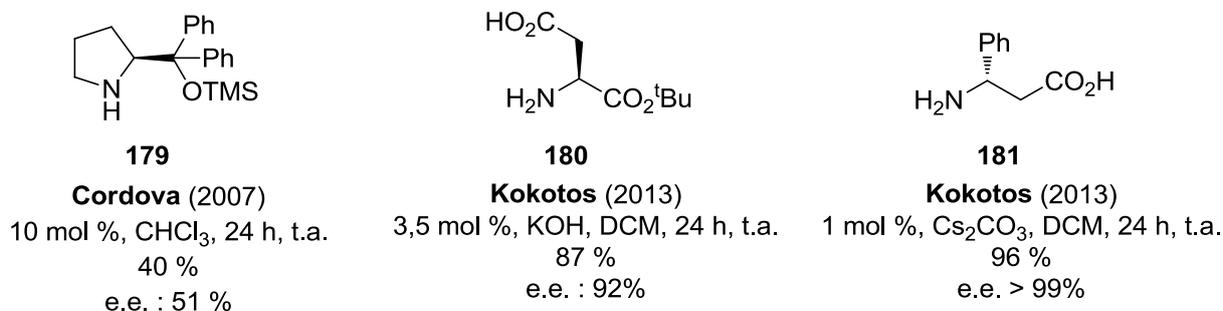
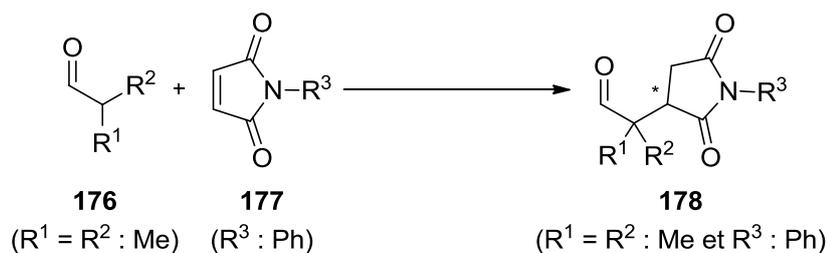


Schéma 29 : Addition d'aldéhydes  $\alpha,\alpha$ -disubstitués sur des maléimides N-substitués et catalyseurs à base d'aminoacides de la littérature.

Kokotos a également montré qu'il était possible de synthétiser les lactones **182** et des lactames **183** respectivement *via* des réactions de réduction par BH<sub>3</sub> ou d'amination réductrice (NaCNBH<sub>3</sub>) de l'adduit de Michael (Schéma 30). L'utilisation de NaBH<sub>4</sub> comme agent de réduction n'a pas été retenu car il permet de réaliser la cyclisation avec un haut rendement mais avec une faible énantiosélectivité (20 %).

Afin d'augmenter le pouvoir activant des aminoacides, Nugent<sup>141</sup> ajoute à ces derniers une thiourée ou un sulfamide et de la DMAP en quantité catalytique (5 mol %). Il a ainsi mis à profit l'effet synergique coopératif des ces structures qui s'auto-assemblent selon un réseau complexe de liaisons hydrogène.

<sup>141</sup> Nugent T., Sadiq A., Bibi A., Heine T., Zeonjuk L., Vankova N., Bassil B., *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 4088-4098.

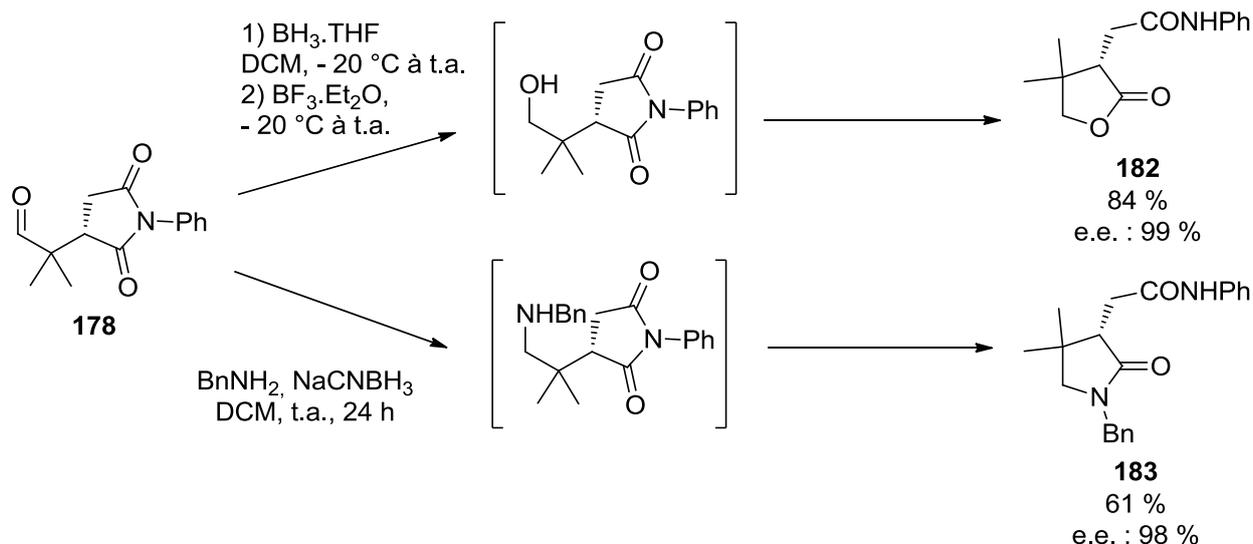


Schéma 30 : Formation de lactone et de lactame par cyclisation intramoléculaire.

Le produit de la réaction **178** a été obtenu avec un temps de réaction réduit à six heures dans du DCM avec un rendement de 81 % et un excès de 94 % en présence de thiourée et un rendement de 91 % et un excès de 96 % en présence de sulfamide.

Cette transformation peut également être catalysée par une combinaison amine-thiourée. Miura<sup>142</sup> a utilisé le promoteur **184** combinant le dérivé aminé de la phénylalanine et la thiourée. Une charge catalytique de 0,05 mol % a permis l'obtention d'un excès énantiomérique de 88 %. Duang et Wang,<sup>143</sup> Liang et Ye<sup>144</sup> et Wang et Xu<sup>145</sup> se sont quant à eux servis d'une combinaison [thiourée-cyclohexyldiamine à symétrie  $\text{C}_2$ ] **185** ou **186**. Cette combinaison s'est révélée plus efficace que celles utilisant la diphenyléthylendiamine et un fragment sulfamide ou thiourée (Figure 48).

Duang et Wang ont utilisé de l'eau en quantité catalytique (15 mol %) probablement afin de faciliter l'hydrolyse de l'imine dans le cycle catalytique pour obtenir 87 % de rendement et 97 % d'excès énantiomérique après 22 h. Liang et Ye ont quant à eux utilisé 10 mol % d'acide benzoïque pour faciliter la formation de l'énamine intermédiaire et isoler la cible quasi énantiomériquement pure en seulement une heure avec 96 % de rendement. Wang

<sup>142</sup> Miura T., Masuda A., Ina M., Nakashima K., Nishida S., Tada N., Itoh A., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, 22, 1605-1609.

<sup>143</sup> Xue F., Liu L., Zhang S., Duan W., Wang W., *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16, 7979-7982.

<sup>144</sup> Yu F., Jin Z., Huang H., Ye T., Liang X., Ye J., *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 4767-4774.

<sup>145</sup> Bai J.-F., Peng L., Wang L.-I., Wang L.-X., Xu X.-Y., *Tetrahedron*, **2010**, 66, 8928-8932.

et Xu n'ont utilisé aucun additif et ont obtenu des résultats similaires à Liang et Ye mais en six heures de temps de réaction.

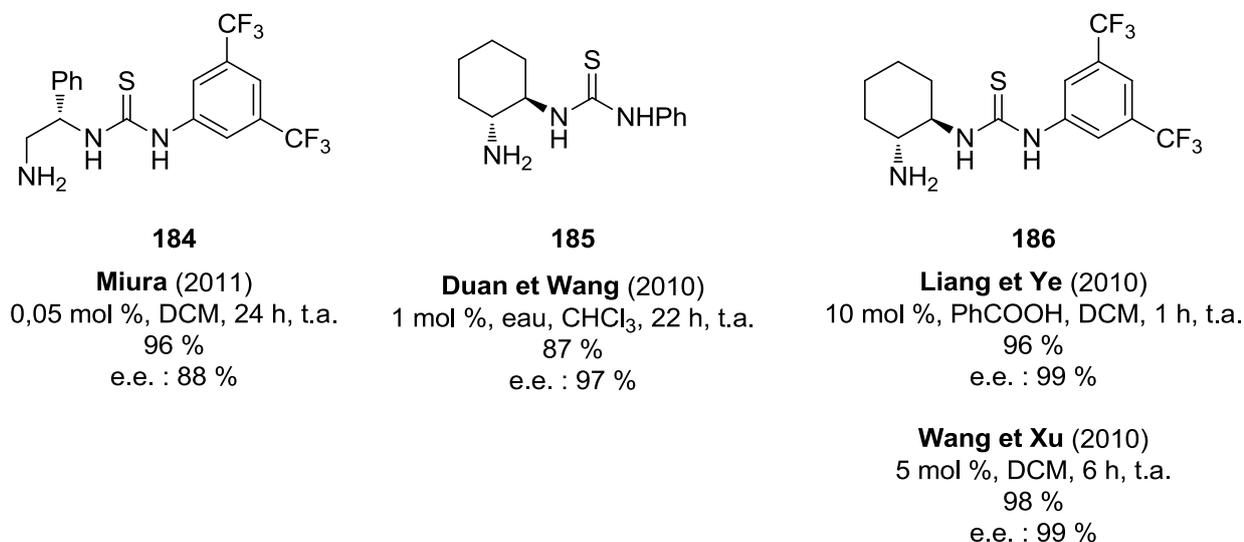


Figure 48 : Résultats de la littérature en fonction des organocatalyseurs aminés porteur d'une fonction thiourée.

Dans un but de recyclage du catalyseur, des chaînes perfluorées ont été introduites sur **186**. Miura<sup>146</sup> a ainsi pu montrer que l'organocatalyseur était réutilisable sur deux cycles sans perte d'efficacité (86 % de rendement et 99 % excès énantiomérique en 24 h). Les cycles suivants nécessitent le double du temps de réaction pour conduire à des résultats similaires. Pozzi et Benaglia<sup>147</sup> ont quant à eux pu observer la présence d'un sous produit issu de l'absence d'hydrolyse de l'intermédiaire imine. Ce résultat peut expliquer une partie de la perte de l'efficacité du catalyseur sur plusieurs cycles de réactions.

Chinchilla a synthétisé une cyclohexyldiamine porteuse d'une fonction Boc<sup>148</sup> ou d'une fonction guanidine<sup>149</sup> à la place de la thiourée. Pour la première diamine, un temps de 20 h et une charge catalytique de 10 mol % ont permis de synthétiser le composé **178** avec un rendement de 97 % et un excès de 86 %. Lors de l'utilisation de la diamine à motif guanidine, deux jours de réaction et une charge catalytique de 20 mol % sont nécessaire en plus de la présence d'imidazole. Dans ces conditions 99 % du produit est obtenu avec un excès énantiomérique de 91 %.

<sup>146</sup> Miura T., Nishida S., Masuda A., Tada N., Itoh A., *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 4158-4160.

<sup>147</sup> Orlandi S., Pozzi G., Ghisetti M., Benaglia M., *New. J. Chem.*, **2013**, 37, 4140-4147.

<sup>148</sup> Flores-Ferrández J., Chinchilla R., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2014**, 25, 1091-1094.

<sup>149</sup> Avila A., Chinchilla R., Gómez-Bengoa E., Nájera C., *Eur. J. Org. Chem.*, **20133**, 5085-5092.

Enfin Tao a utilisé des organocatalyseurs basés sur un double architecture chirale autour du motif thiourée (Figure 49).<sup>150</sup> Il s'est ainsi servi de la cyclohexyldiamine comme architecture porteuse d'une fonction amine primaire, et d'un dérivé terpénique chirale. Ce dernier motif permet d'augmenter la lipophilie du composé et ainsi favoriser l'approche de l'accepteur de Michael. Les structures **187** et **188** ont permis d'obtenir avec une faible charge catalytique (0,5-1 mol %) et sur un temps de réaction court (6-10 h) des rendements quasi quantitatifs et des excès d'environ 89 %.

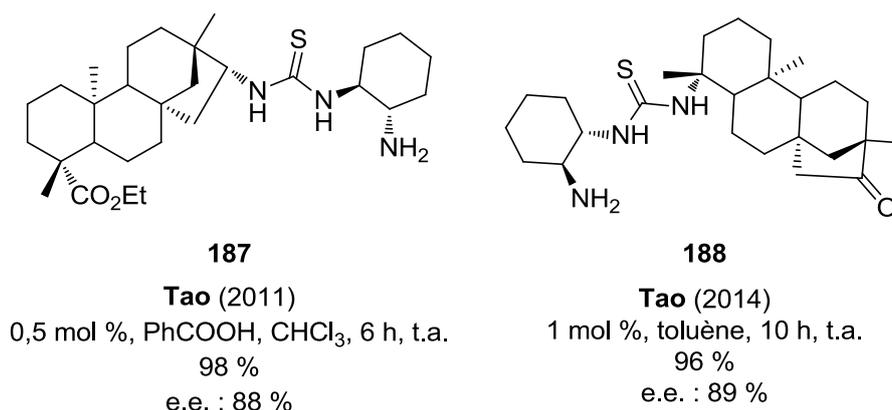


Figure 49 : Résultats obtenus avec les organocatalyseurs à double induction chirale de Tao.

Après ce court aperçu de la littérature montrant l'utilité d'utiliser un organocatalyseur portant un motif thiourée, il est important de prendre en compte que toutes ces réactions sont réalisées avec deux équivalents d'aldéhyde. Cependant, notre projet étant de réaliser des réactions en cascade, la présence de cet excès d'aldéhyde peut être gênante pour l'enchaînement ultérieur de transformations chimique. Un des premiers défis qu'il sera nécessaire de relever sera donc d'utiliser nos plateformes pma tout en réduisant la quantité d'aldéhyde utilisée.

- Résultats expérimentaux et discussion

Les plateformes pma **143** et **156** et leurs dérivés combinent une fonction amine secondaire et une urée. Ce sont de ce fait d'excellents candidats à une « *dual catalysis* » (Figure 50).

<sup>150</sup> a) Ma Z.-W., Liu Y.-X., Li P.-L., Ren H., Zhu Y., Tao J.-C., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, 22, 1740-1748. b) Song Z.-T., Zhang T., Du H.-L., Ma Z.-W., Zhang C.-H., Tao J.-C., *Chirality*, **2014**, 26, 121-127.

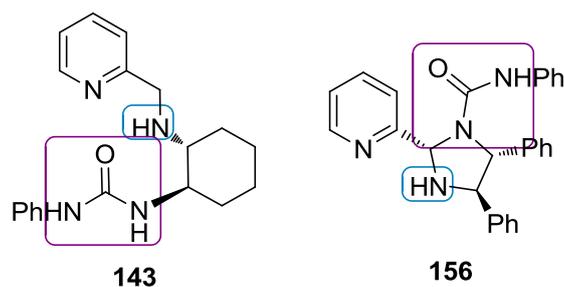
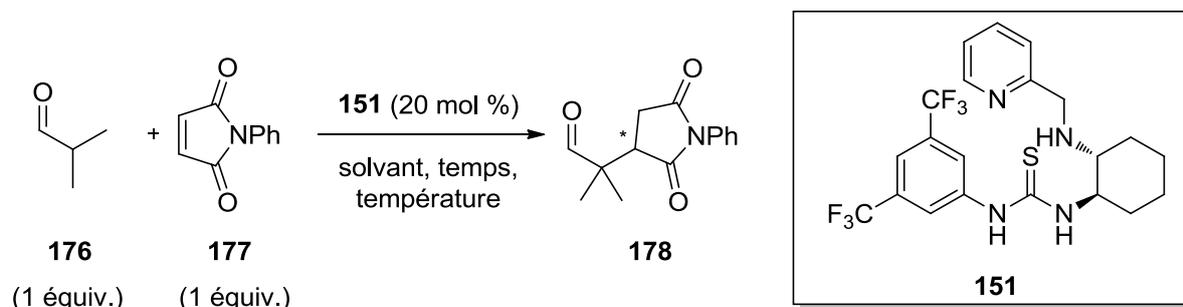


Figure 50 : Fonctions activantes de notre plateforme pma.

Initialement les conditions opératoires ont été étudiées en utilisant la plateforme qui nous paraissait la plus réactive, c'est-à-dire **151**, moins encombrée et substituée par une fonction 3,5-diCF<sub>3</sub>Ph-thiourée (Tableau 8). Le premier essai a été réalisé suivant les conditions décrites par Wang et Xu,<sup>145</sup> mais seulement quelques traces du produit ont pu être détectées (entrée 1). La même transformation a donc été mise en réaction pendant 24 h pour conduire à 49 % de rendement et un excès énantiomérique de 60 % (entrée 2). Enfin, lorsque la transformation s'effectue à reflux du DCE, la conversion observée en RMN est de 72 % (entrée 3). Il semble donc que le temps et la température interviennent de manière prédominante dans cette réaction.

Tableau 8 : Optimisation des conditions opératoires de la réaction d'addition de Michael sur **177**.

| entrée | solvant | temps (h) | température (°C) | conversion (%) | rendement (%) | e.e. (%) |
|--------|---------|-----------|------------------|----------------|---------------|----------|
| 1      | DCM     | 6         | 35               | traces         | -             | -        |
| 2      | DCM     | 24        | 35               | 48             | 49            | 60 (R)   |
| 3      | DCE     | 24        | 85               | 72             | n.d.          | n.d.     |

Le suivi de la réaction est facilement réalisé par spectroscopie de RMN du proton. Nous avons attribué les signaux à 9,61 et 2,40 ppm dans le DCM-d<sub>2</sub> respectivement au proton aldéhydique, au proton en  $\alpha$  du carbonyle de **176** et celui à 6,84 ppm aux protons éthyléniques de **177**. Les protons résonnant à 9,52, 3,19, 2,95 et 2,62 ppm dans le DCM-d<sub>2</sub> peuvent être attribués au proton aldéhydique et aux protons en  $\alpha$  des groupements carboxyles de **178**. La Figure 51 montre l'évolution du milieu réactionnel par suivi par RMN du proton en fonction du temps, en présence de deux équivalents d'isobutyraldéhyde et d'un équivalent de *N*-phénylmaléimide.

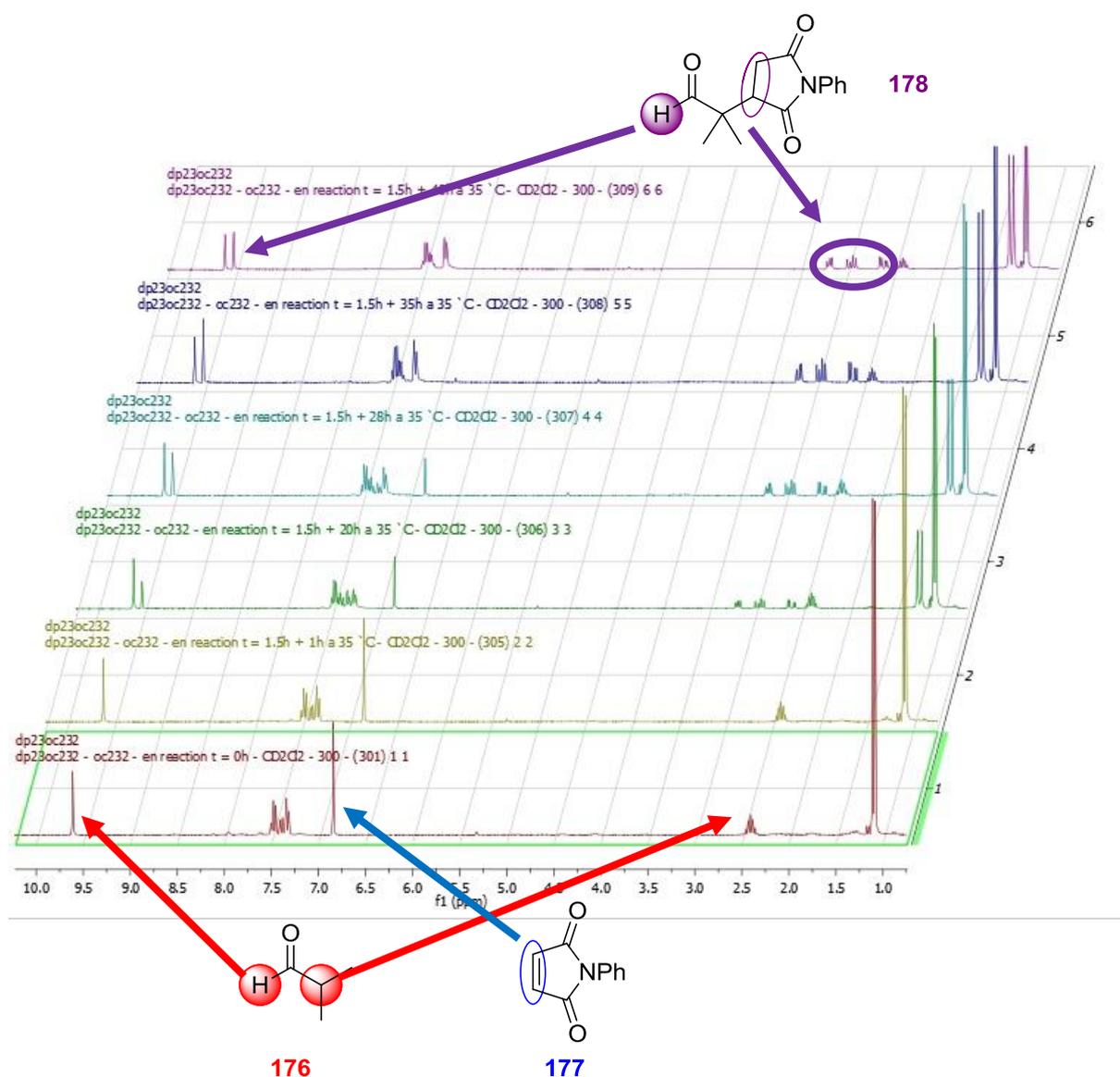


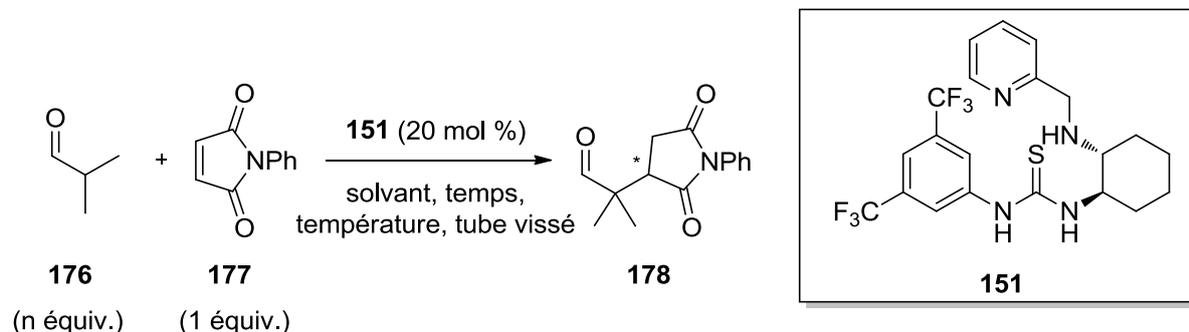
Figure 51 : Suivi par RMN du proton de la réaction d'addition de Michael sur la *N*-phénylmaléimide.

La concentration sous vide du milieu réactionnel permettant le retrait du solvant et de l'isobutyraldéhyde résiduel, l'étude du spectre de RMN du proton du brut réactionnel permet de comparer la quantité de substrat restante et la quantité de **178** formé et d'en déduire une conversion.

Cette réaction est utilisée afin de pouvoir jauger l'efficacité de l'ensemble des plateformes pma synthétisées, tant au niveau rendement qu'au niveau induction chirale.

Afin de pouvoir augmenter encore un peu plus la température et afin d'éviter la vaporisation de l'isobutyraldéhyde, la réaction a été effectuée en tube vissé (Tableau 9). Ici encore, l'utilisation du DCM diminue la cinétique de la réaction puisqu'il faut 42 h pour avoir une conversion complète (entrées 1 et 2) là où l'utilisation du DCE ne nécessite que 15 h (entrées 3 et 4). Cependant, ceci s'avère au détriment de l'excès énantiomérique qui diminue de 56 % à 37 %. Enfin, la diminution de la quantité d'aldéhyde à un seul équivalent ne semble aller ni à l'encontre de la réactivité, ni à l'encontre de la sélectivité (entrée 5).

Tableau 9 : Optimisation des conditions opératoires en tube vissé.



| entrée         | n équiv. | solvant | temps (h) | température (°C) | conversion (%) | rendement (%) | e.e. (%)        |
|----------------|----------|---------|-----------|------------------|----------------|---------------|-----------------|
| 1              | 2        | DCM     | 15        | 40               | n.d.           | 39            | 56 ( <i>R</i> ) |
| 2 <sup>a</sup> | 2        | DCM     | 42        | 35               | 100            | n.d.          | n.d.            |
| 3              | 2        | DCE     | 6         | 85               | 90             | 65            | 43 ( <i>R</i> ) |
| 4              | 2        | DCE     | 15        | 85               | 99             | 61            | 37 ( <i>R</i> ) |
| 5              | 1        | DCE     | 15        | 85               | 95             | 74            | 42 ( <i>R</i> ) |

<sup>a</sup> Manipulation réalisée en tube RMN fermé dans du DCM-d<sub>2</sub>.

Il était d'une importance cruciale de vérifier que l'ensemble de la plateforme était nécessaire à la transformation, afin de justifier de sa construction et de son utilisation. Pour ce faire trois parties du catalyseur ont été étudiées : la partie pyridylméthylamine avec la 2-méthyl-*N*-(pyridin-2-ylméthyl)propan-1-amine **189**, la partie diamine à symétrie C<sub>2</sub> avec la (*1R,2R*)-*N,N*-diisobutylcyclohexane-1,2-diamine **190** et la thiourée avec la 1-(3,5-bis(trifluorométhyl)phényl)-3-isopropylthiourée **191** (Figure 52). Les squelettes **189** et **190** ont été synthétisés par condensation de la 2-pyridineméthylamine<sup>22</sup> et de la (*1R,2R*)-cyclohexyldiamine<sup>151</sup> respectivement avec l'isobutyraldéhyde. **191** a quant à lui été obtenu quantitativement par addition de la 2-propylamine sur la 3,5-bis(trifluorométhyl)phénylisocyanate.

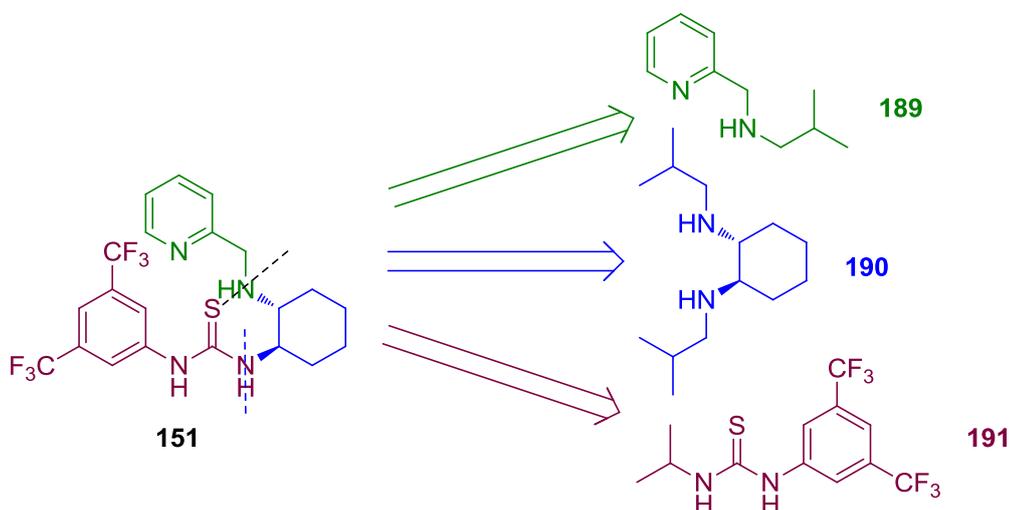


Figure 52 : Fragments correspondant à la pma **151**.

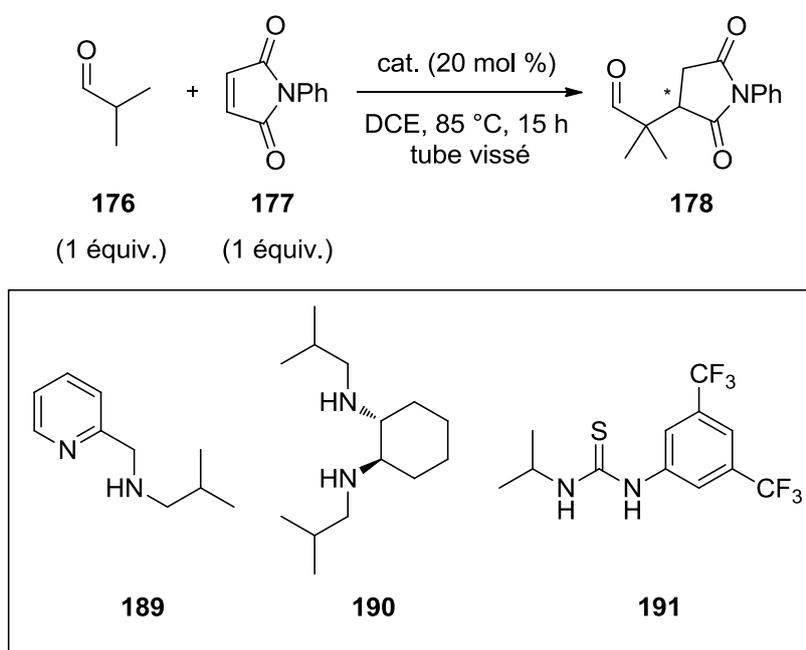
La réaction a été initialement testée sans aucun catalyseur pour ne récupérer que les réactifs **176** et **177** inchangés (Tableau 10, entrée 1). Chaque fragment a ensuite été testé seul : **189** peut potentiellement activer le nucléophile mais ne comporte pas de centre stéréogène. Son utilisation comme promoteur dans la réaction ciblée a permis d'isoler l'adduit **178** avec un rendement de 50 % (entrée 2). **190** peut également activer le nucléophile et comporte une source d'information chirale. Dans les mêmes conditions que précédemment, le fragment **190** permet d'isoler la cible avec un rendement faible de 8 % mais avec un excès énantiomérique de 43 % (entrée 3). Le dernier fragment **191** est un activateur potentiel de

<sup>151</sup> Chunhong Z., Liu F., Gou S., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2014**, 25, 278-283.

l'électrophile. Dans ce cas également un rendement de 55 % est obtenu après 15 h de réaction (entrée 4).

Ces premiers essais montrent que chacun des fragments a un rôle bien défini : **189** active le nucléophile, **191** active l'électrophile et **190** transfère l'information chirale. **189** et **191** permettent d'obtenir de bonnes conversions alors que **190** semble moins efficace dans ce contexte.

Tableau 10 : Réaction de Michael en présence des fragments de la plateforme **151**.



| entrée | catalyseur             | conversion (%) | rendement (%) | e.e. (%)        |
|--------|------------------------|----------------|---------------|-----------------|
| 1      | -                      | 0              | -             | -               |
| 2      | <b>189</b>             | 48             | 50            | 0               |
| 3      | <b>190</b>             | 7              | 8             | 43 ( <i>R</i> ) |
| 4      | <b>191</b>             | 64             | 55            | 0               |
| 5      | <b>189 + 190 + 191</b> | 87             | 81            | 2 ( <i>R</i> )  |

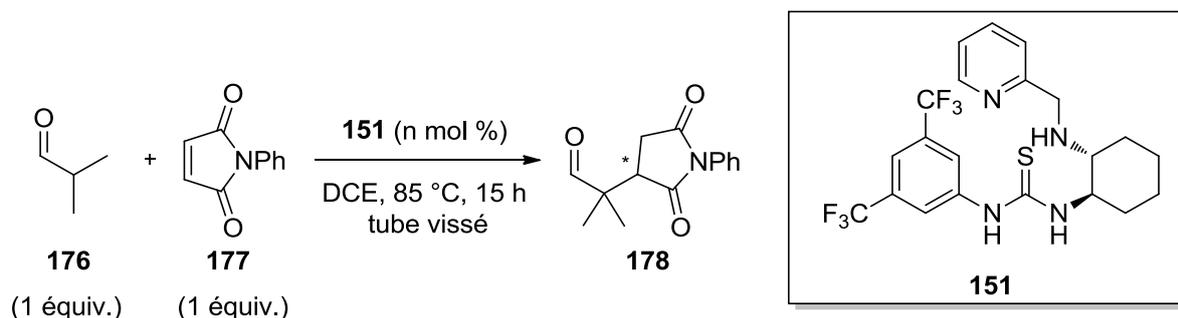
L'essai suivant utilise les trois fragments **189**, **190** et **191** au cours de la même transformation (entrée 5). Un effet bénéfique est observé sur la conversion puisque les activations conjointes du nucléophile et de l'électrophile conduisent à un rendement élevé de

81 %. L'excès énantiomérique chute drastiquement mais reste non nul. Ceci résulte de la contribution de conversions rapides achirales obtenues avec les fragments **189** et **191** et de celle plus lente mais qui permet le transfert de l'information chirale à partir du fragment **190**. Ce dernier essai montre de manière indéniable un bénéfice en termes de rendement et d'excès énantiomérique lorsque les trois fragments sont reliés au sein du même promoteur.

La quantité de catalyseur a ensuite été optimisée (Tableau 11). Lorsque la quantité de catalyseur diminue de 20 mol % à 10 mol %, la conversion diminue aussi avec une légère augmentation de l'excès énantiomérique (entrée 1 et 2). La réaction a également été réalisée avec 5 mol % mais le rendement en **178** devient alors faible (entrée 3).

La réaction d'addition de Michael pourrait donc être lancée avec 10 mol % de catalyseur, mais pour faciliter l'étude des catalyseurs nous avons décidé de continuer avec 20 mol %.

Tableau 11 : Etude sur la quantité de catalyseur utilisée.



| entrée | n mol % | conversion (%) | rendement (%) | e.e. (%) |
|--------|---------|----------------|---------------|----------|
| 1      | 20      | 95             | 74            | 42 (R)   |
| 2      | 10      | 82             | 83            | 50 (R)   |
| 3      | 5       | 45             | 41            | 47 (R)   |

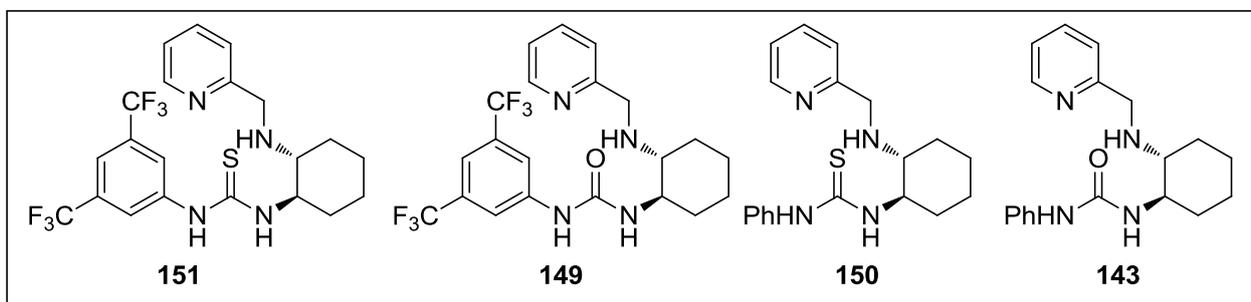
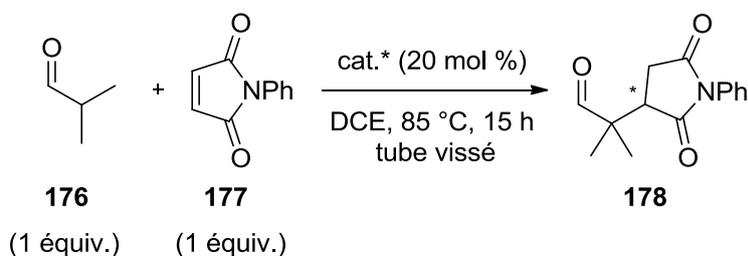
Les essais suivants ont porté sur l'aspect structural du catalyseur utilisé. La première étude de l'organocatalyseur a porté sur le motif thiourée et son dérivé aromatique (Tableau 12).

Le passage de la fonction 3,5-diCF<sub>3</sub>Ph-thiourée de **151** à la fonction 3,5-diCF<sub>3</sub>Ph-urée de **149**, permet de voir une baisse de la réactivité au profit d'une augmentation de 12 % de

l'excès énantiomérique (entrées 1 et 2). La comparaison de **151** à **150**, porteur du groupement phénylthiourée, permet de tirer les mêmes conclusions, c'est-à-dire qu'une baisse de la réactivité conduisant à une baisse de la conversion de 6 %, augmente l'excès de 14 % (entrée 3). Les résultats obtenus par le promoteur **143** (86 % de rendement et excès énantiomérique de 61 %) sont donc tout à fait cohérents et font de ce catalyseur le meilleur candidat (entrée 4).

Etant donné que l'augmentation du rendement est proportionnelle au temps de la réaction, nous avons privilégié l'utilisation de catalyseur portant un groupement phénylurée pour continuer l'étude, afin d'obtenir le meilleur excès énantiomérique possible.

Tableau 12 : Influence du motif urée du catalyseur sur la réaction.



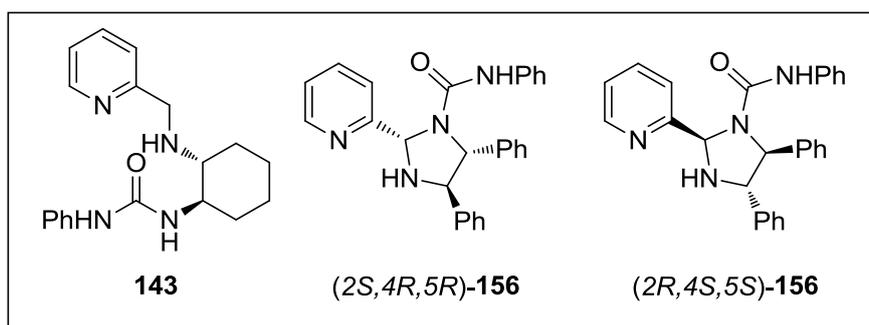
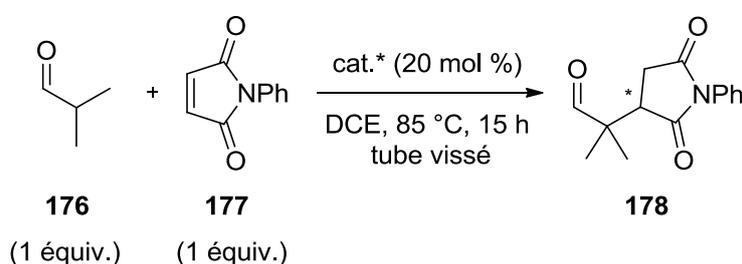
| entrée | catalyseur | conversion (%) | rendement (%) | e.e. (%) |
|--------|------------|----------------|---------------|----------|
| 1      | <b>151</b> | 95             | 74            | 42 (R)   |
| 2      | <b>149</b> | 86             | 80            | 54 (R)   |
| 3      | <b>150</b> | 89             | 78            | 56 (R)   |
| 4      | <b>143</b> | 91             | 86            | 61 (R)   |

La seconde étude structurale a porté sur la diamine chirale, en gardant la pyridine et la phénylurée (Tableau 13).

Le catalyseur  $(2S,4R,5R)$ -**156** s'est avéré induire beaucoup mieux la sélectivité que **143**, probablement grâce à son centre asymétrique additionnel, au détriment de la conversion (entrée 1 et 2). L'utilisation de l'énantiomère  $(2R,4S,5S)$ -**156** a permis de confirmer une réactivité similaire tout en obtenant l'énantiomère attendu  $S$  de **178** avec 93 % d'excès énantiomérique (entrée 3).

La plus faible réactivité de **156** a pu être palliée grâce à un temps de réaction de 40 h, et conduit à une conversion totale lors la réaction de Michael.

Tableau 13 : Influence de la diamine chirale du catalyseur.

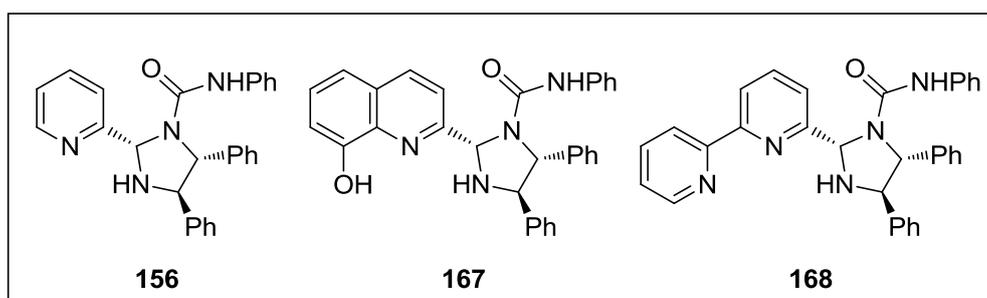
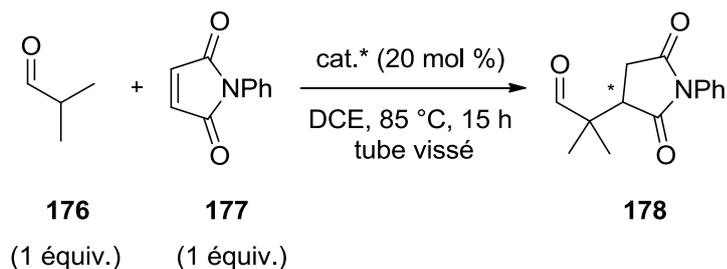


| entrée | catalyseur                | conversion (%) | rendement (%) | e.e. (%)   |
|--------|---------------------------|----------------|---------------|------------|
| 1      | <b>143</b>                | 91             | 86            | 61 ( $R$ ) |
| 2      | $(2S,4R,5R)$ - <b>156</b> | n.d.           | 49            | 94 ( $R$ ) |
| 3      | $(2R,4S,5S)$ - <b>156</b> | n.d.           | 49            | 93 ( $S$ ) |

La dernière étude structurale a porté sur la pyridine et ses dérivés (Tableau 14). L'introduction d'un groupement en position 5 et 6 ou 6 de la pyridine et d'un nouvel atome base de Lewis n'a cependant montré aucune influence. Ni l'hydroxyquinoléine (entrée 2), ni la bipyridine (entrée 3), n'ont modifié le rendement et l'excès énantiomérique.

L'ensemble de ces résultats montre que le groupement pyridine n'a que peu d'influence sur la réaction de Michael avec la *N*-phénylmaléimide. Son intérêt est donc purement structural, puisqu'elle permet d'obtenir le motif imidazolidine comme nous l'avons montré dans le chapitre I. De plus, ce motif pourrait avoir un intérêt ultérieur en cas de réaction en cascade organocatalysée/métallocatalysée.

Tableau 14 : Influence de la partie pyridinique sur la réaction de Michael.



| entrée | catalyseur | rendement (%) | e.e. (%)        |
|--------|------------|---------------|-----------------|
| 1      | <b>156</b> | 49            | 94 ( <i>R</i> ) |
| 2      | <b>167</b> | 46            | 96 ( <i>R</i> ) |
| 3      | <b>168</b> | 50            | 96 ( <i>R</i> ) |

Au vu de ces résultats, nous pouvons proposer deux complexes activés : pour le pma possédant la cyclohexyldiamine, la structure est basée sur les travaux de Wang et Zhu.<sup>145</sup> L'énamine et le *N*-phénylmaléimide étant placés sur des plans parallèles, le groupe maléimide se positionnerait entre les deux hydrogènes de l'urée, avec son groupement phényle du côté du cyclohexyle (Figure 53, **XVI**).

Pour ce qui est du pma basé sur la diphenylethylènediamine **156**, le complexe activé postulé est basé sur sa structuration à l'état solide et sur l'existence de liaisons hydrogène

entre l'azote de la pyridine et l'hydrogène de l'urée. Il est plausible que l'énamine formée se positionne de manière à minimiser l'encombrement stérique du groupement phényle en  $\alpha$ . Le *N*-phénylmaléimide pourrait se placer également au dessus du plan, interagissant avec l'hydrogène  $H_a$  de l'urée activé par la pyridine. Il est probable que cette interaction triple bloque complètement la conformation de l'architecture et serait l'une des origines de la sélectivité observée. Il est également raisonnable de penser que le maléimide soit sur un plan parallèle à celui de l'urée, afin de favoriser des interactions orbitales secondaires avec cette dernière, de manière à n'avoir qu'une seule approche possible de l'électrophile (Figure 53, **XVII**).

Ces deux complexes activés permettent de conduire à la formation de l'énantiomère *R* de **178**.

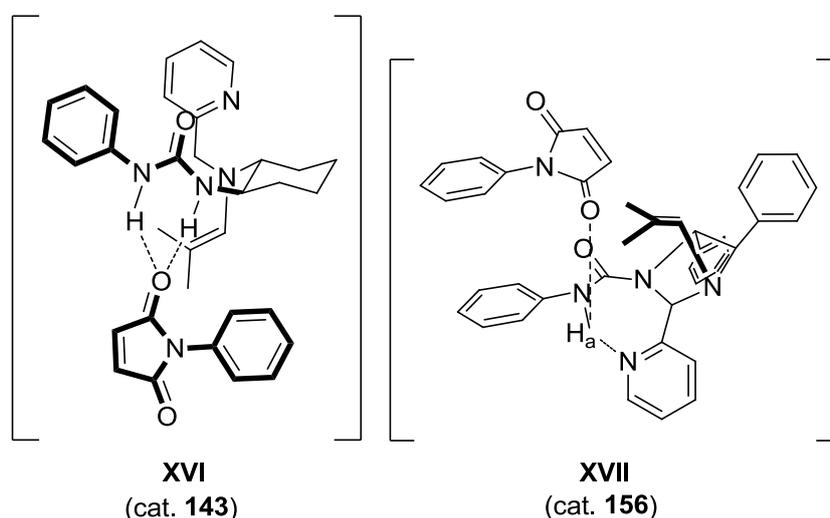
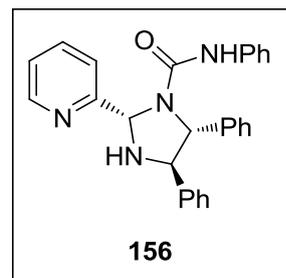
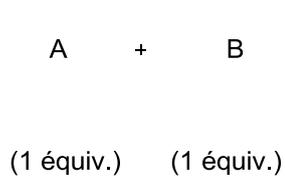


Figure 53 : Complexes activés postulés de la réaction de Michael.

La réaction a ensuite été étendue avec le promoteur **156** à divers substrats (Tableau 15). Cependant, seul le cyclohexylcarboxaldéhyde a permis de réaliser la transformation avec un rendement faible de 15 % et un excès énantiomérique de 78 % (entrée 2). Le propionaldéhyde (entrée 3) et les autres combinaisons accepteur de Michael-aldéhyde n'ont pas donné de résultats (entrées 4 à 7). Même le trifluoropyruvate d'éthyle, généralement considéré comme un bon électrophile, n'a pas conduit au produit attendu, mais à des sous produits non identifiants (entrée 8).

Tableau 15 : Exemplification de la réaction.



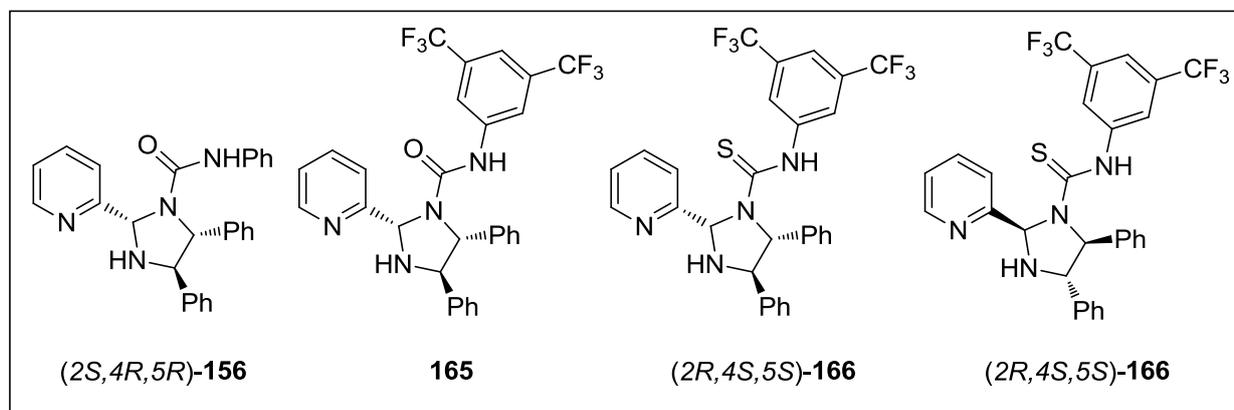
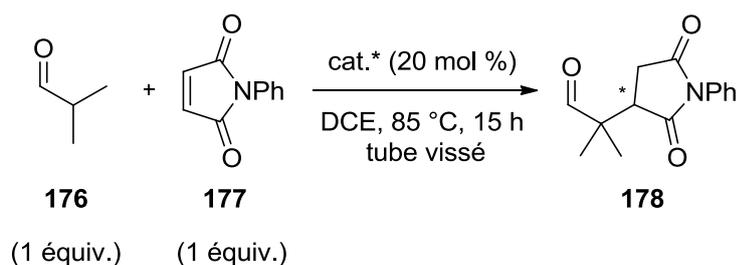
| entrée | A | B | conversion (%) | rendement (%) | e.e. (%)        |
|--------|---|---|----------------|---------------|-----------------|
| 1      |   |   | n.d.           | 49            | 94 ( <i>R</i> ) |
| 2      |   |   | 19             | 15            | 78 ( <i>R</i> ) |
| 3      |   |   | 0              | -             | -               |
| 4      |   |   | traces         | -             | -               |
| 5      |   |   | 0              | -             | -               |
| 6      |   |   | 0              | -             | -               |
| 7      |   |   | 0              | -             | -               |
| 8      |   |   | sous produits  | -             | -               |

Enfin, pour palier le manque de réactivité de **156**, des structures dont le motif urée a été modifié ont été testées.

En effet, la structure de l'édifice semblant avoir un fort potentiel d'induction asymétrique, il était raisonnable de penser que de bons rendements et de bon excès puissent être obtenus avec des groupements 3,5-diCF<sub>3</sub>Ph-urée et 3,5-diCF<sub>3</sub>Ph-thiourée (Tableau 16). L'utilisation du ligand **165** a bien permis l'obtention de l'adduit **178** avec 68 % de rendement et un aussi bon excès (entrée 2). Quant à (2*S*,4*R*,5*R*)-**166**, il permet d'avoir quantitativement le produit de la réaction avec un excès de 97 % (entrée 3). Il est à noter que l'utilisation de (2*R*,4*S*,5*S*)-**166**, permet bien d'obtenir l'énantiomère *S* de **178** (entrée 4).

De plus, l'utilisation du (2*S*,4*R*,5*R*)-**166** avec le cyclohexylcaraldéhyde et le *N*-phénylmaléimide permet d'obtenir le produit de l'addition de Michael avec une conversion de 32 %.

Tableau 16 : Modification de la fonction urée sur **156**.



| entrée | catalyseur  | conversion (%) | rendement (%) | e.e. (%)        |
|--------|---|----------------|---------------|-----------------|
| 1      | (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )- <b>156</b> | n.d.           | 49            | 94 ( <i>R</i> ) |
| 2      | <b>165</b>  | n.d.           | 68            | 98 ( <i>R</i> ) |
| 3      | (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )- <b>166</b> | 100            | 89            | 97 ( <i>R</i> ) |
| 4      | (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )- <b>166</b> | n.d.           | 56            | 72 ( <i>S</i> ) |

Cette étude a permis de réaliser la transformation ciblée avec des rendements et des excès similaires à ceux décrits dans la littérature. Afin de prouver l'aspect multicatalyse de la plateforme pma, une autre réaction organocatalysée a ensuite été testée.

## b. Réaction de Friedel-Crafts

- Rappels de la littérature

La seconde réaction à avoir été étudiée est l'alkylation de type Friedel-Crafts d'architectures indoliques sur des trifluoropyruvates d'alkyle. Cette réaction nécessite l'activation du pyruvate par métallocatalyse ou organocatalyse *via* un acide de Lewis ou de Brønsted. Notre étude se limitera aux indoles substitués ou non par un groupement méthyle en position 1 (**193** ou **192**) ainsi qu'aux fonctions ester méthylé et éthylé du trifluoropyruvate d'alkyle (**194**), pour former respectivement les composés **196** ou **195** (Schéma 31).

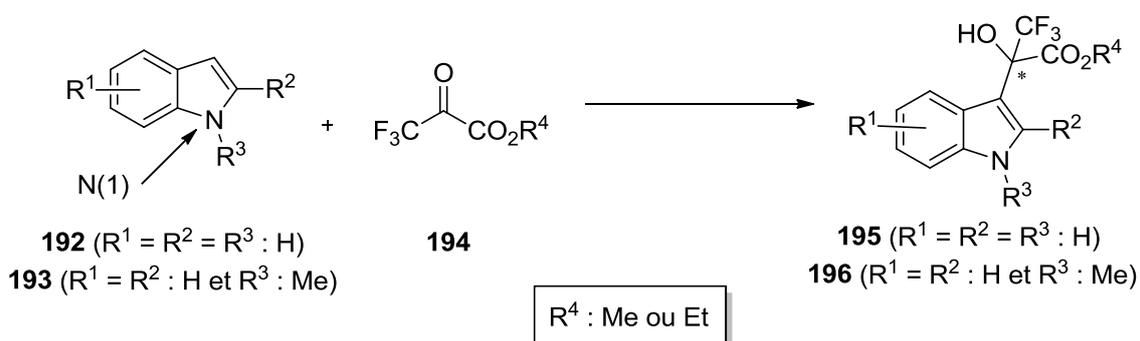


Schéma 31 : Addition d'indole sur le trifluoropyruvate d'alkyle par réaction de Friedel-Crafts.

Prakash et Olah ont montré qu'il était possible de réaliser cette transformation de manière racémique avec un rendement de 99 % en deux heures à température ambiante en présence de 10 mol % de Ga(OTf)<sub>3</sub>.<sup>152</sup>

L'utilisation de métaux et de ligands chiraux s'est ensuite démocratisée afin d'obtenir des produits énanti enrichis ou énantiopurs.

<sup>152</sup> Prakash S., Yan P., Török B., Olah G., *Synlett*, **2003**, 4, 527-531.

La littérature fait état de quelques complexes porteur de ligands phosphorés chiraux comme celui de Carmona et Masera à base d'iridium(II) et de propane-1,2-diylbis(diphényl phosphane) **197**<sup>153</sup> ou celui de Rueping à base de calcium et d'acide phosphorique **198**.<sup>154</sup>

Le premier complexe possède un ligand *aqua* qui sert d'acide de Brønsted pour catalyser la réaction. En effet, l'hydrogène porté par l'oxygène est alors très acide grâce à l'effet inductif attracteur de l'iridium *via* la liaison de coordination. L'utilisation d'indole ou de 1-méthylindole permet d'obtenir quantitativement la cible avec des excès de 65 % et 47 % respectivement. Le second complexe utilise un complexe de calcium afin d'obtenir **195** avec un rendement de 92 % et un excès énantiomérique de 83 % (Figure 54).

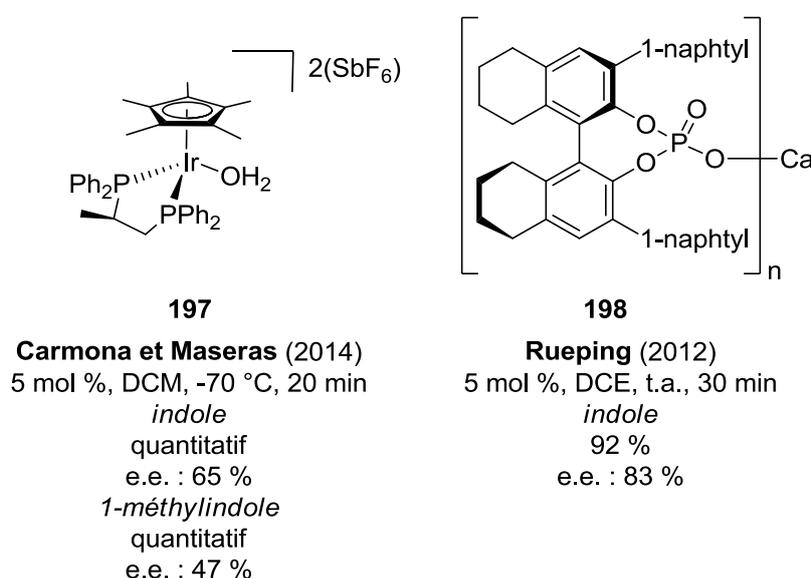


Figure 54 : Résultats de la littérature en présence de catalyseurs à base de ligands chiraux phosphorés.

Les ligands pma ont aussi été utilisés conjointement à de l'ytterbium(III) pour réaliser cette transformation.<sup>22</sup> L'utilisation de 10 mol % de complexe à base de **199** à -20 °C pendant 72 h permet une transformation quantitative et un excès de 74 % lorsque le substrat est l'indole **192** et un rendement de 88 % et un excès énantiomérique de 82 % lorsque le réactif est le 1-méthylindole **193**.

Le ligand oxygéné *N,N*-dioxide de symétrie C<sub>2</sub> basé sur le squelette de la proline **200** a été utilisé conjointement à un complexe de zinc(II) afin de former un nouveau complexe octaédrique avec le pyruvate.<sup>155</sup> L'architecture obtenue présente un fort encombrement

<sup>153</sup> Carmona D., Lamata P., Sánchez A., Viguri F., Rodríguez R., Oro L., Liu C., Díez-González S., Masera F., *Dalton Trans.*, **2014**, 43, 11260-11268.

<sup>154</sup> Rueping M., Bootwicha T., Kambutong S., Sugiono E., *Chem. Asian J.*, **2012**, 7, 1195-1198.

<sup>155</sup> Hui Y., Chen W., Wang W., Jing J., Cai Y., Lin L., Liu X., Feng X., *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, 352, 3174-3178.

stérique de la part des groupements adamantyles et favorise la formation de manière quasi quantitative et avec 90 % d'excès énantiomérique l'isomère du produit recherché (Figure 55).

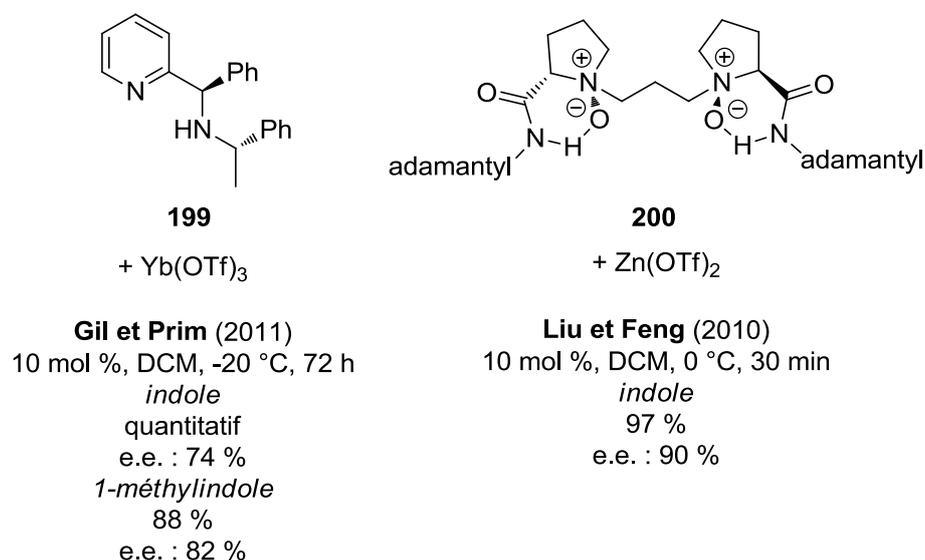


Figure 55 : Autres exemples de ligands dans la littérature pour la réaction d'alkylation de type Friedel-Crafts.

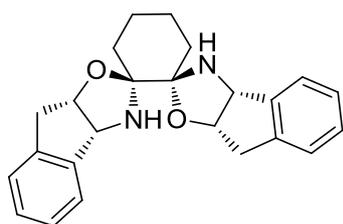
En dehors des métaux précédemment cités, la réaction d'alkylation de type Friedel-Crafts s'effectue beaucoup en présence de cuivre(II). Ainsi Wolf,<sup>156</sup> Jørgensen,<sup>157</sup> Nakamura et Toru<sup>158</sup> ainsi que Wilson<sup>159</sup> ont utilisé ce métal avec des ligands azotés à symétrie C<sub>2</sub>, respectivement la bisoxazolidine **201**, la bisoxazoline **202**, la bisimidazoline **203** et la bipyridine **204**. L'ensemble de ces travaux est réalisé avec 5 ou 10 mol % de catalyseur à basse température et permet d'obtenir après des temps de réaction allant de 30 min à 24 h, des rendements variant de 74 % à 95 % et des excès de 82 % à 90 %. Seul le 1-méthylindole en présence de la bipyridine **204** donne un excès énantiomérique faible de 18 %. Ceci peut s'expliquer par l'établissement d'une liaison hydrogène avec l'hydrogène en position 1 de l'indole lors de l'état de transition qui ne peut s'établir avec le 1-méthylindole ou alors à cause d'un encombrement stérique du groupement méthyle de **193** (Figure 56).

<sup>156</sup> Wolf C., Zhang P., *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, 353, 760-766.

<sup>157</sup> Zhuang W., Gathergood N., Hazell R., Jørgensen K., *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 1009-1013.

<sup>158</sup> Nakamura S., Hyodo K., Nakamura Y., Shibata N., Toru T., *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, 350, 1443-1448.

<sup>159</sup> Lyle M., Draper N., Wilson P., *Org. Lett.*, **2005**, 7, 901-904.

**201**+ Cu(OTf)<sub>2</sub>**Wolf (2011)**

5 mol %, toluène, -60 °C, 30 min

*indole*

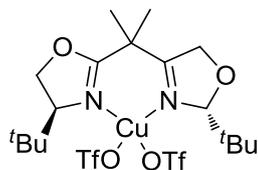
95 %

e.e. : 82 %

*1-méthylindole*

95 %

e.e. : 89 %

**202****Jorgensen (2001)**10 mol %, Et<sub>2</sub>O, 0 °C, 1 j.*indole*

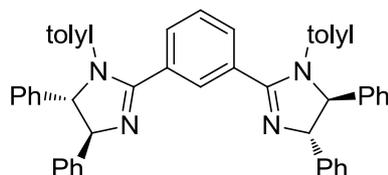
93 %

e.e. : 83 %

*1-méthylindole*

94 %

e.e. : 89 %

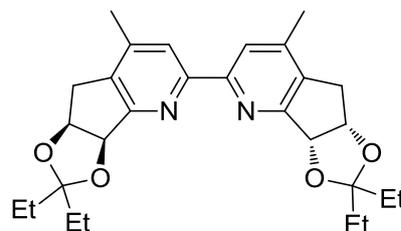
**203**+ Cu(OTf)<sub>2</sub>**Nakamura et Toru (2008)**

5 mol %, DCM, -78 °C, 3 h, tamis 4A

*indole*

95%

e.e. : 95 %

**204**+ Cu(OTf)<sub>2</sub>**Wilson (2005)**10 mol %, Et<sub>2</sub>O, 0 °C, 16 h.*indole*

77 %

e.e. : 90 %

*1-méthylindole*

74 %

e.e. : 18 %

 Figure 56 : Résultats de la littérature en présence de ligands (N,N) à symétrie C<sub>2</sub>.

Wilson<sup>159</sup> a postulé la géométrie du complexe de cuivre **205** permettant d'expliquer ses résultats. Ainsi le cuivre(II) adopterait une géométrie plan-carré, en se coordinant à la bipyridine et au trifluoropyruvate de méthyle en conformation *s-cis*. L'une des deux faces de la fonction cétone étant encombrée stériquement par le groupement acétal du ligand, l'indole pourrait alors s'additionner *via* la face opposée et former le **195** ou **196** avec une configuration *S* (Figure 57).

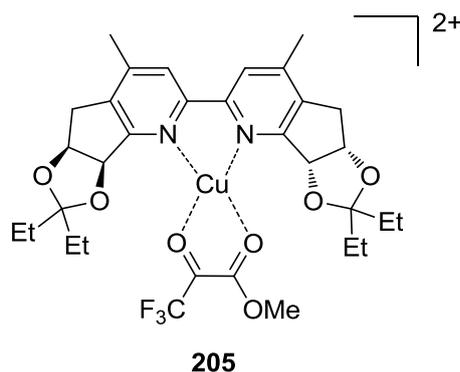


Figure 57 : Complexe plan-carré de cuivre(II) décrit par Wilson.

Outre l'utilisation de la métallocatalyse, l'organocatalyse permet aussi de réaliser de manière efficace la transformation. Il existe deux grandes méthodes : la première consiste en l'addition sur le précatalyseur d'un proton permettant d'activer le pyruvate, la seconde réside dans la formation de liaisons hydrogène abaissant l'énergie de l'orbitale la plus basse vacante du pyruvate.

Török a ainsi réalisé la réaction en version racémique suivant un processus de catalyse hétérogène *via* l'utilisation de Montmorillonite K-10 pour obtenir après seulement quatre minutes dans le toluène à 60 °C un rendement de 98 %.<sup>160</sup>

Notre équipe a montré qu'il était possible de conférer un environnement chiral à un proton en se servant d'un motif pma et d'induire de la sélectivité dans le contexte de l'alkylation de type Friedel-Crafts.<sup>9b</sup> De cette manière, l'utilisation d'acide trifluorométhane sulfonique et de la pma **199** à hauteur de 10 mol % permet en trente minutes à température ambiante et avec l'indole comme substrat d'obtenir 59 % de rendement et 51 % d'excès. Lorsque le 1-méthylindole est utilisé, 80 % de produit est obtenu avec un excès de 68 %.

Des calculs DFT (B3LYP/6-31+G(d)) permettent de postuler l'existence de deux formes protonnées, pyridinium (**XVIII**) et ammonium (**XIX**), du pma en équilibre (Figure 58).

<sup>160</sup> Abid M., Török B., *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, 347, 1797-1803.

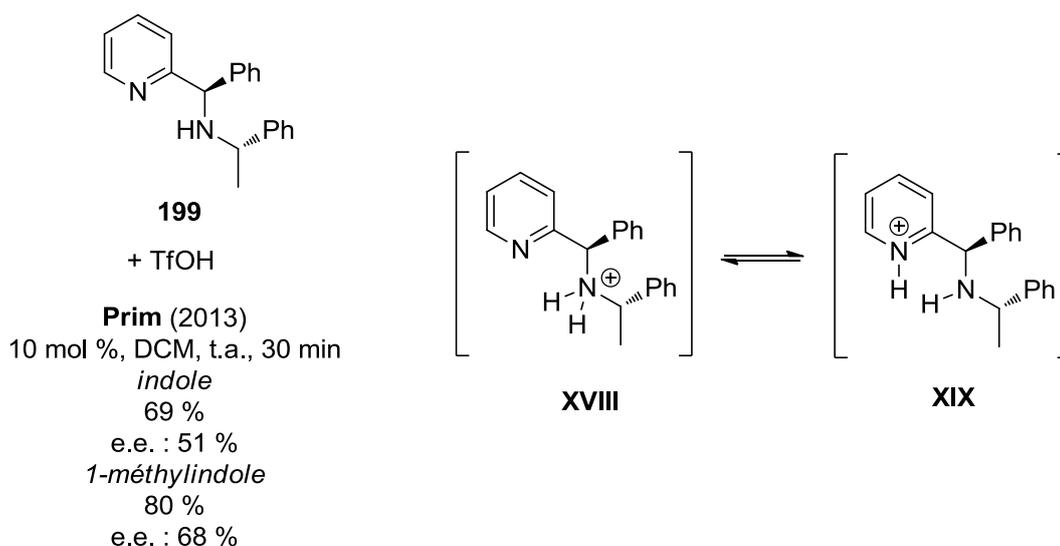


Figure 58 : Conditions réactionnelles mise en place dans notre laboratoire et résultats des calculs DFT (B3LYP/6-31+G(d)).

La seconde méthode organocatalysée a été décrite par Akiyama<sup>161</sup> et par Ma<sup>162</sup> en utilisant des acides phosphoriques chiraux. Ces derniers ne sont utilisés qu'en présence d'indole afin de réaliser de la « *dual catalysis* » par activation du pyruvate *via* deux liaisons hydrogène entre l'acide phosphorique et le pyruvate d'une part et l'indole d'autre part (**XX**, Figure 59).

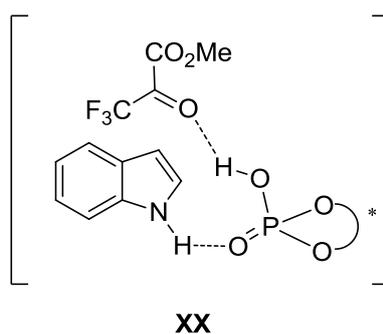


Figure 59 : Géométrie adoptée lors de la transformation catalysée par les acides phosphoriques.

Ces travaux ont permis d'obtenir des rendements quantitatifs et un excès de 80 % pour Akiyama (5 mol % de catalyseur, toluène, -78 °C, 30 min) et de 34 % pour Ma (5 mol % de catalyseur, DCM, t.a., 10 h).

<sup>161</sup> Kashikura W., Itoh J., Mori K., Akiyama T., *Chem. Asian J.*, **2010**, 5, 470-472.

<sup>162</sup> Nie J., Zhang G.-W., Wang L., Zheng D.-H., Zheng Y., Ma J.-A., *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 3145-3149.

Toujours dans l'activation par acide de Brønsted, l'utilisation de dérivés de quinine comme inducteur chiral s'est avéré être un choix judicieux pour obtenir une bonne énantiosélectivité. Török et Prakash<sup>163</sup> ont ainsi montré que l'utilisation de la cinchonidine **206** seule suffit à activer le pyruvate par liaisons hydrogène avec la fonction alcool secondaire et former quantitativement et avec 96 % d'excès le produit désiré. Enfin, Dong a construit l'architecture **207** à symétrie C<sub>3</sub>, possédant des motifs de type cinchonidine comme inducteur chiral et des motifs squaramides pour l'activation par liaisons hydrogène.<sup>164</sup> Cette structure complexe permet de réaliser l'addition d'indole sur le trifluoropyruvate d'éthyle à -20 °C en 12 h, afin d'obtenir un rendement quantitatif et un excès de 93 %. Un travail sur le recyclage de l'organocatalyseur a été effectué et a montré qu'il était possible de réaliser jusqu'à cinq cycles sans perte d'efficacité (Figure 60).

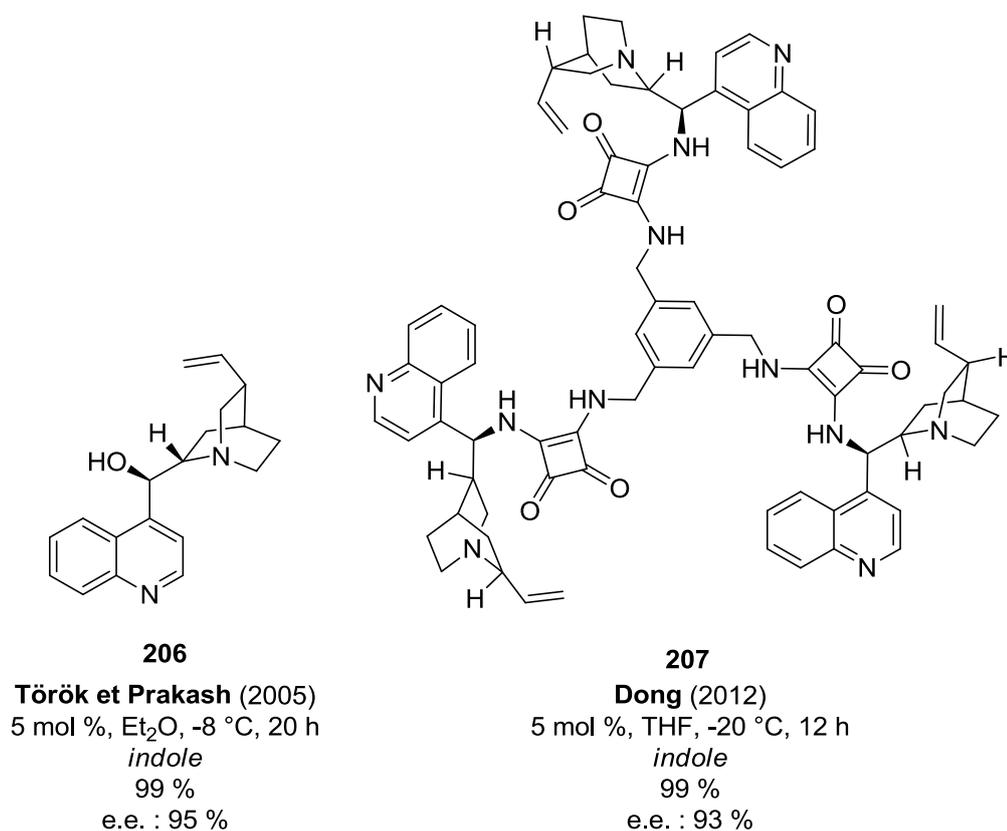


Figure 60 : Catalyseurs de type cinchonine.

<sup>163</sup> Török B., Abid M., London G., Esquibel J., Török M., Mhadgut S., Yan P., Prakash S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 3086-3089.

<sup>164</sup> Han X., Liu B., Zhou H.-B., Dong C., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2012**, *23*, 1332-1337.

L'utilisation de squaramide comme donneur de liaisons hydrogène permet de penser que les motifs urées pourront catalyser l'addition de Friedel-Crafts de manière organocatalysée.

- Résultats expérimentaux et discussion

La réaction mise en œuvre consiste initialement en l'addition du 1-méthylindole **193** sur le trifluoropyruvate d'éthyle **194**.

L'avancement de la réaction peut être suivi en RMN du proton dans du chloroforme deutéré, en effet le groupement méthyle et les protons en position C(3) et C(2) de **193** sont observables à 3,82 ppm, 6,52 ppm et 7,67 ppm respectivement. Les signaux à 3,80 ppm et à 7,89 ppm sont quant à eux attribuables au groupement méthyle et au proton en position C(2) de la cible **196**.

Une conversion est donc facilement calculable grâce au rapport d'intégration des signaux méthyles entre **196** et la somme (**193** + **196**) (Tableau 17).

La RMN du  $^{19}\text{F}$  quant à elle ne peut être utilisée car les deux groupements  $\text{CF}_3$  du produit et du réactif résonnent tous les deux à  $-77,2$  ppm.

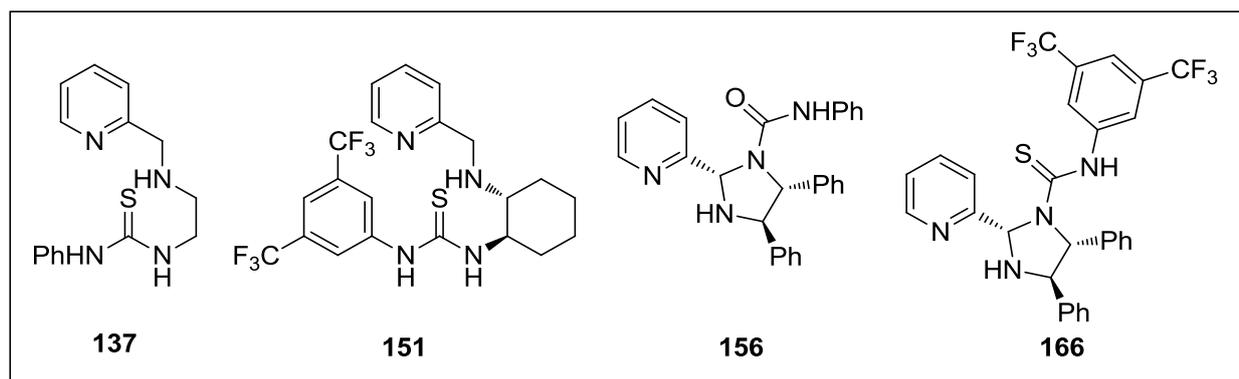
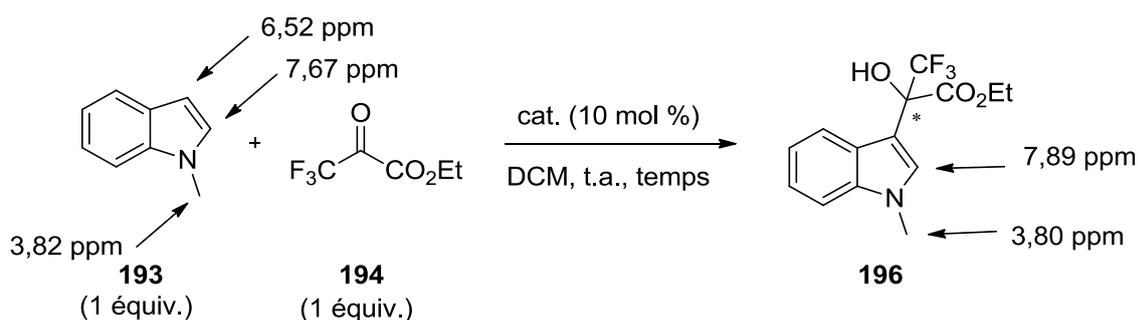
Différentes conditions réactionnelles ont été testées (Tableau 17). La réaction sans promoteur possède une cinétique très lente puisqu'il faut deux semaines pour que la conversion soit complète (entrée 1).

Le premier catalyseur utilisé est **137**. Ce dernier est flexible et peu encombré, il conduit à une conversion totale en 24 h (entrée 2 et 3), confirmant que la plateforme pma peut catalyser la réaction. L'utilisation de l'organocatalyseur plus encombré **151** comprenant une thiourée plus réactive a permis d'observer une augmentation de la réactivité. En effet, une heure de réaction conduit à l'augmentation de la conversion en présence de **151** par rapport à **137**. Cependant l'excès énantiomérique n'est que de 6 % (entrée 4). La plateforme **156** qui était un meilleur inducteur chiral pour la réaction de Michael, ne s'est pas avéré meilleur dans le cas de la réaction de Friedel-Crafts, puisque seuls 4 % d'excès sont obtenus (entrée 5). **166** quant à lui a permis d'obtenir une conversion complète quasi instantanément et avec un excès énantiomérique de 13 % (entrée 6), probablement grâce à une liaison hydrogène plus forte et moins longue permettant de rapprocher spatialement le pyruvate du catalyseur asymétrique.

L'ajout d'acide triflique permettant de créer un nouveau centre acide de Brønsted n'est pas au détriment de la cinétique de la réaction, mais ne se révèle pas bénéfique pour l'excès énantiomérique (entrée 7).

Enfin la même transformation a été réalisée en métallo-catalyse au palladium, avec formation *in situ* du complexe, mais le rendement a diminué et le produit a été obtenu sous forme d'un mélange racémique (entrée 8).

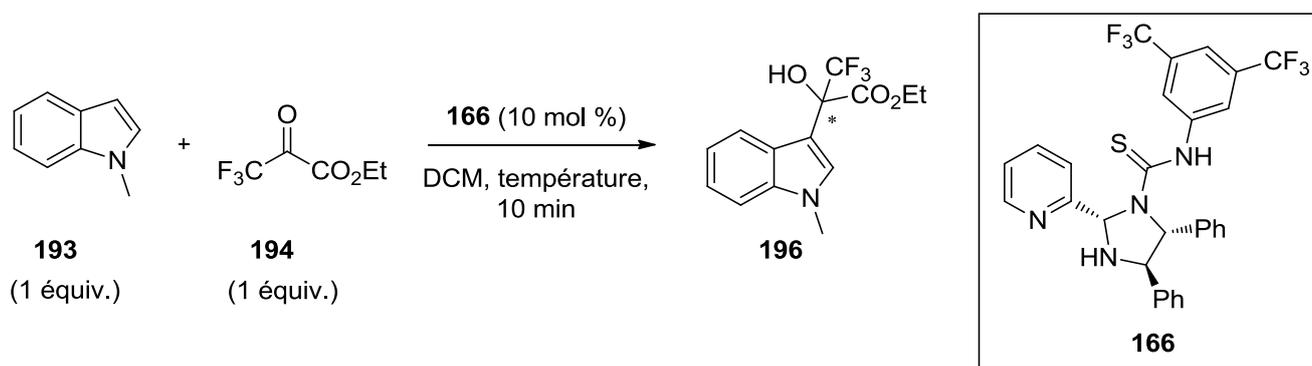
Tableau 17: Réaction de Friedel-Crafts et déplacements en RMN du proton.



| entrée | catalyseur                                  | temps  | conversion (%) | rendement (%) | e.e. (%)        |
|--------|---|--------|----------------|---------------|-----------------|
| 1      | -   | 360 h  | n.d.           | 100           | -               |
| 2      | <b>137</b>                                  | 1 h    | 31             | n.d.          | -               |
| 3      | <b>137</b>                                  | 24 h   | 100            | n.d.          | -               |
| 4      | <b>151</b>                                  | 1 h    | 45             | 38            | 6 ( <i>R</i> )  |
| 5      | <b>156</b>                                  | 20 h   | n.d.           | 61            | 4 ( <i>R</i> )  |
| 6      | <b>166</b>                                  | 1 min  | 100            | n.d.          | 13 ( <i>R</i> ) |
| 7      | <b>166 + TfOH</b>                           | 10 min | 90             | 78            | 18 ( <i>R</i> ) |
| 8      | <b>166 + Na<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub></b> | 10 min | 60             | 61            | 0               |

Afin d'essayer d'améliorer l'excès, la transformation a été réalisée à différentes températures (Tableau 18), mais aucune amélioration n'a été observée aussi bien à -78 °C qu'à 40 °C (entrées 1 et 3). Il est cependant surprenant qu'à -78 °C, nous observons une inversion de la sélectivité puisque l'énantiomère *S* est obtenu majoritairement.

Tableau 18 : Influence de la température sur la réaction de Friedel-Crafts.



| entrée | température (°C) | conversion (%) | rendement (%) | e.e. (%)        |
|--------|------------------|----------------|---------------|-----------------|
| 1      | -78              | 100            | 98            | 5 ( <i>S</i> )  |
| 2      | 25               | 100            | n.d.          | 13 ( <i>R</i> ) |
| 3      | 40               | 100            | 84            | 2 ( <i>R</i> )  |

L'indole a aussi été utilisé dans le cadre de la réaction de Friedel-Crafts. Comme il a été vu précédemment, cet hétérocycle peut favoriser la formation d'une liaison hydrogène *via* l'hydrogène en position 1 et induire une meilleure stéréochimie lors de la transformation. Malheureusement ni l'utilisation de **156**, ni l'utilisation de **166** dans les conditions décrites dans le Tableau 17 ne se sont avérées donner de meilleurs résultats puisque 27 % de rendement est obtenu pour **156** et 49 % de rendements avec **166**, toujours sous la forme d'un mélange racémique.

Après avoir utilisé la plateforme pma en organocatalyse, nous avons envisagé son utilisation comme ligand en métallocatalyse.

## II. Métallocatalyse

### a. Réaction de Suzuki-Miyaura

- Rappels de la littérature

La première réaction métallocatalysée à avoir été étudiée est la réaction de Suzuki-Miyaura atroposélective en présence d'halogénure de naphthyle et d'acide naphthylboronique. Cette transformation considérée comme difficile à cause de la contrainte stérique importante et de la difficulté à induire de la chiralité axiale, nécessite la présence d'un complexe de palladium chiral.

Une des réactions classiquement étudiées servant de modèle est le couplage entre le 1-bromo-2-méthoxynaphtalène **208** et l'acide naphthalèn-1-ylboronique **209**, pour conduire au binaphtyle **210**. C'est pourquoi c'est sur cette transformation que sera basée notre étude bibliographique (Schéma 32).

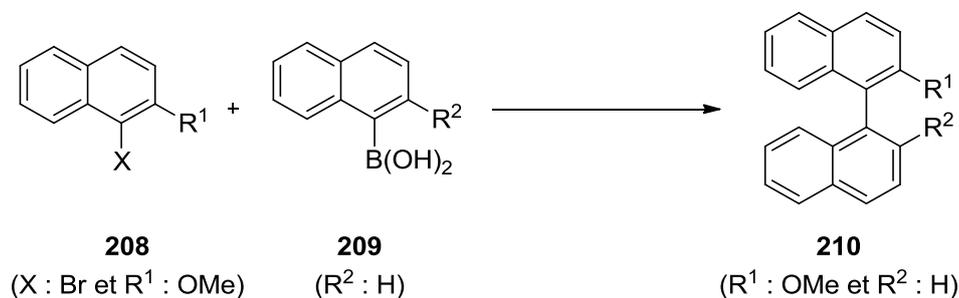


Schéma 32 : Réaction de Suzuki-Miyaura entre deux dérivés naphtyliques.

Cette réaction a été réalisée avec plusieurs types de ligands, en présence de différentes bases et dans divers solvants.

Les ligands phosphorés sont généralement basés sur l'architecture du BINAP. C'est dans ce cadre que Godar et Claver<sup>165</sup> ont utilisé le ligand monodente phosphoré donneur **211**. Bien que le ligand possède de nombreux stéréodescripteurs et que le temps de la réaction soit faible, l'excès énantiomérique obtenu n'est que de 10 %. A l'inverse l'utilisation de Cy-

<sup>165</sup> Balanta Castillo A., Perandones B., Zangrando E., Gladiali S., Godard C., Claver C., *J. Organomet. Chem.*, **2013**, 743, 31-36.

BINAP par Mikami<sup>166</sup> pour former le complexe cationique de palladium **212** permet de former en une heure la cible avec un excès de 70 % et un rendement de 92 % (Figure 61).

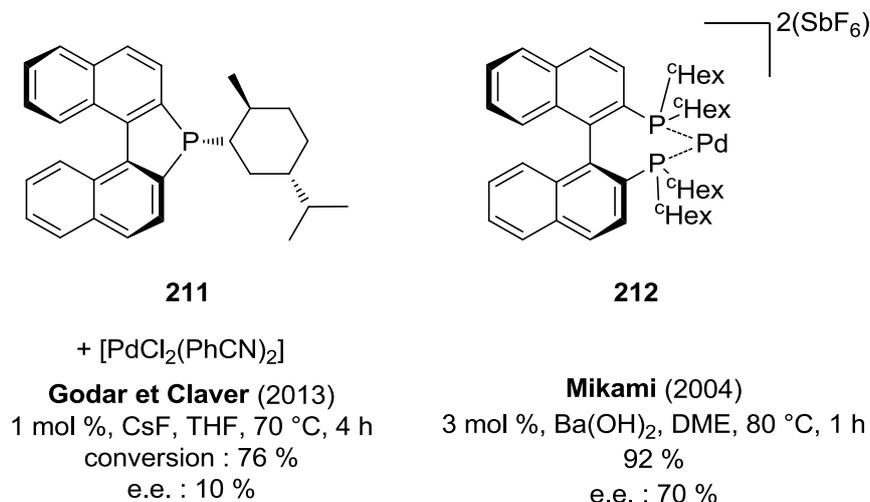


Figure 61 : Résultats de l'utilisation de ligands phosphorés à base de BINAP de la littérature.

Des ligands bidentes (*P,N*) ou (*P,O*) ont aussi été utilisées. Weng<sup>167</sup> a synthétisé et utilisé la ferrocényliminophosphine **213**. Ce ligand asymétrique possède un site de coordination faible (imine) et un site de coordination fort (phosphine), reliés par un ferrocène conformationnellement flexible. Cette hémilabilité permet de faciliter l'équilibre de coordination monodente-bidente et aussi de favoriser l'étape d'addition oxydante, étape clef du cycle catalytique. Ainsi, le produit de couplage croisé a pu être obtenu quantitativement au bout de quinze heures à température ambiante. Fernández et Lassaletta<sup>168</sup> ont quant à eux utilisé le ligand **214**, dérivé du PHOX. La phosphinohydrazone **214** décrite possède un bras à symétrie C<sub>2</sub> permettant de palier l'éventuelle rotation de la liaison N-N lors de l'induction chirale durant la transformation. De cette manière le 2-méthoxy-1,1'-binaphtalène **210** a pu être synthétisé avec 90 % de rendement et avec un excès énantiomérique de 80 %. Xiao<sup>169</sup> a utilisé le ligand bidente (*P,O*) **215**, riche en électrons pour obtenir en quatre heures un rendement de 98 %. Enfin, Gong et Song<sup>170</sup> ont décrit l'utilisation d'un ligand pincer tridente (*P,C,N*) **216**. Cette architecture est issue d'une réaction d'insertion C-H afin de créer la liaison Pd-C et le mode de coordination (*P,C,N*). Cette structure encombrée a conduit à synthétiser la cible avec un rendement de 92 % et un excès faible de 26 %.

<sup>166</sup> Mikami K., Miyamoto T., Hatano M., *Chem. Comm.*, **2004**, 2082-2083.

<sup>167</sup> Teo S., Weng Z., Hor A., *J. Organomet. Chem.*, **2011**, 696, 2928-2934.

<sup>168</sup> Ros A., Estepa B., Bermejo A., Alvarez E., Fernández R., Lassaletta J., *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 4740-4750.

<sup>169</sup> Vinci D., Martins N., Saïdi O., Bacsa J., Brigas A., Xiao J., *Can. J. Chem.*, **2009**, 87, 171-175.

<sup>170</sup> Zhang B.-S., Wang W., Shao D.-D., Hao X.-Q., Gong J.-F., Song M.-P., *Organometallics*, **2010**, 29, 2579-2587.

Les auteurs ont postulé que la liaison Pd-C ne se rompait pas durant le cycle catalytique ce qui signifie que le mécanisme de la réaction de Suzyki-Miyaura passe transitoirement par un Pd(II) et un Pd(IV) et non uniquement un Pd(0) et un Pd(II) (Figure 62).

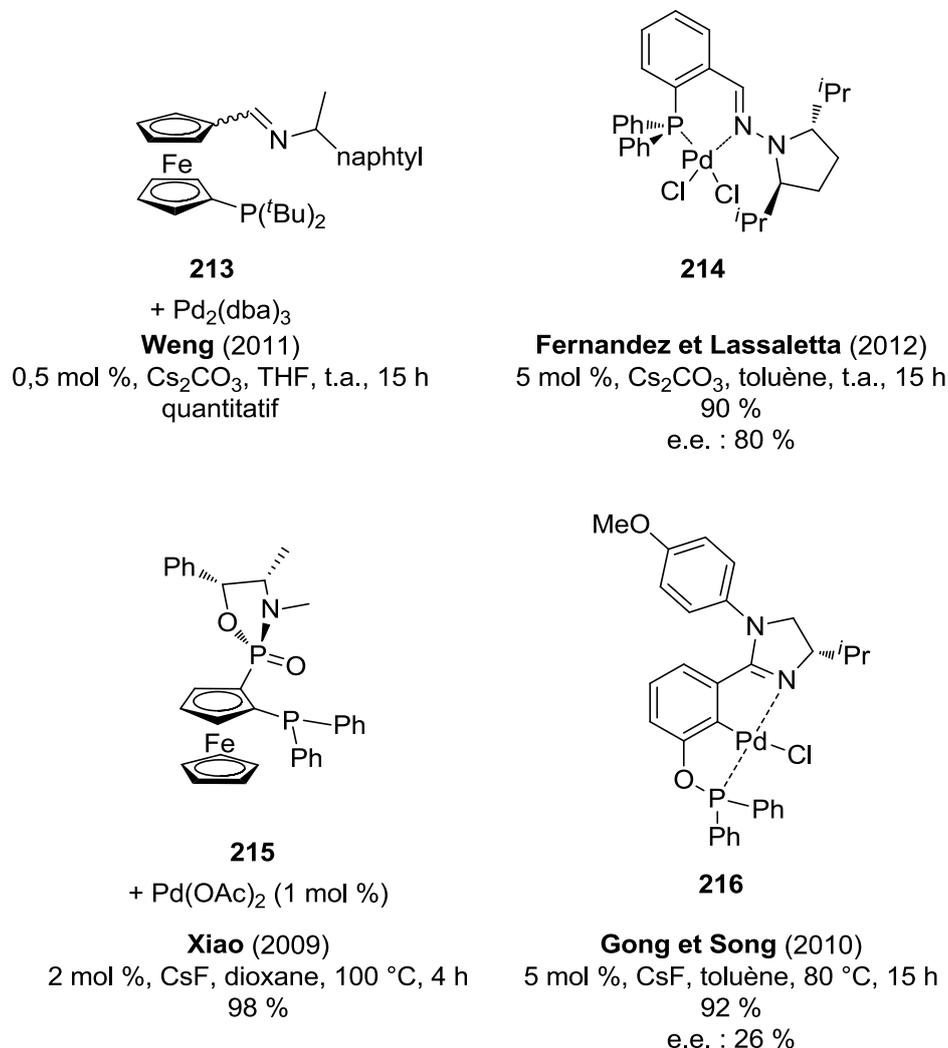


Figure 62 : Quelques complexes et ligands bidentes et tridentes phosphorés de la littérature.

Outre les ligands phosphorés, les ligands azotés se sont aussi avérés très efficaces dans la formation de **210**. Le complexe **217** basé sur le ligand (*N,N*) bishydrazone à symétrie C<sub>2</sub> portant des bras également à symétrie C<sub>2</sub> et de conformation *s-cis* s'est avéré très efficace aussi bien du point de vue du rendement (99 %) que de l'excès énantiomérique (75 %).<sup>171</sup> Ceci peut s'expliquer par le fort encombrement stérique et la grande rigidité de l'architecture favorisant l'étape élémentaire d'élimination réductrice du cycle catalytique. Notre laboratoire a réalisé cette même réaction avec le complexe **218**, structure π-déficiente, malheureusement

<sup>171</sup> Bermejo A., Ros A., Fernández R., Lassaletta J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 15798-15799.

l'excès est dans ce cas moindre (40 %).<sup>9a</sup> Enfin des complexes issus de ligands pincers (*N,C,N*) à symétrie  $C_2$  **219**<sup>172</sup> et (*N,N,C*) **220**<sup>173</sup> ont eux aussi été testés dans le couplage croisé de structures naphtyliques par réaction de Suzuki-Miyaura pour donner des rendements similaires de 71 % et des excès énantiomériques proches (40 % et 50 % respectivement) (Figure 63).

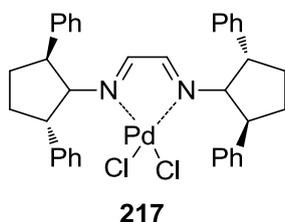
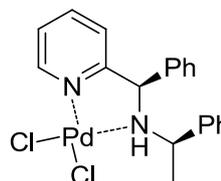
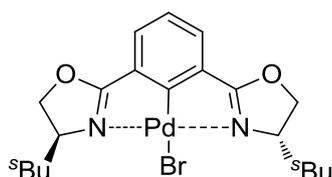
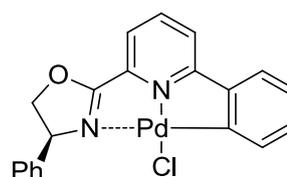
**217****Fernandez et Lassaleta (2008)**5 mol %,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , toluène, 80 °C, 15 h  
99 %  
e.e. : 75 %**218****Prim (2011)**5 mol %,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , toluène/EtOH/eau 2/2/1, 80 °C, 24 h  
75 %  
e.e. : 40 %**219****Iwasa (2007)**0,5 mol %,  $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , DCE, 50 °C, 24 h  
71 %  
e.e. : 40 %**220****Gong et Song (2014)**5 mol %,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DCE, 80 °C, 48 h  
71 %  
e.e. : 50 %

Figure 63 : Complexes à ligands azotés de la littérature.

Ces dernières années s'est développé l'utilisation de ligands carbène *N*-hétérocycle (NHC) dans des réactions de Suzuki-Miyaura pour leur caractère  $\sigma$ -donneur fort, leur grande stabilité thermique et leur stabilité vis-à-vis de l'oxydation. A titre d'exemple, le complexe provenant du PEPSSI chiral à symétrie  $C_2$  (pyridine-enhanced precatalyst preparation stabilization and initiation) **221** de Künding,<sup>174</sup> le complexe *bis*NHC à symétrie  $C_2$  **222** de Sun et Zhang<sup>175</sup> ou le complexe possédant le ligand ferrocénylNHC **223** de Labande<sup>176</sup> ont

<sup>172</sup> Takemoto T., Iwasa S., Hamada H., Shibatomi K., Kameyama M., Motoyama Y., Nishiyama H., *Tetrahedron. Lett.*, **2007**, 48, 3397-3401.

<sup>173</sup> Wang T., Hao X.-Q., Huang J.-J., Wang K., Gong J.-F., Song M.-P., *Organometallics*, **2013**, 33, 194-205.

<sup>174</sup> Benhamou L., Besnard C., Künding P., *Organometallics*, **2014**, 33, 260-266.

<sup>175</sup> Li Y., Tang J., Gu J., Wang Q., Sun P., Zhang D., *Organometallics*, **2014**, 33, 876-884.

<sup>176</sup> Debono N., Labande A., Manoury E., Daran J.-C., Poli R., *Organometallics*, **2010**, 29, 1879-1882.

permis de réaliser la transformation avec des rendements variant de 83 % à 90 % et des excès énantiomériques de 62 %, 45 % et 33 % respectivement. Ce dernier excès, plus faible que les autres peut-être dû à la difficulté d'induire de la sélectivité axiale par un ligand à chiralité planaire (Figure 64).

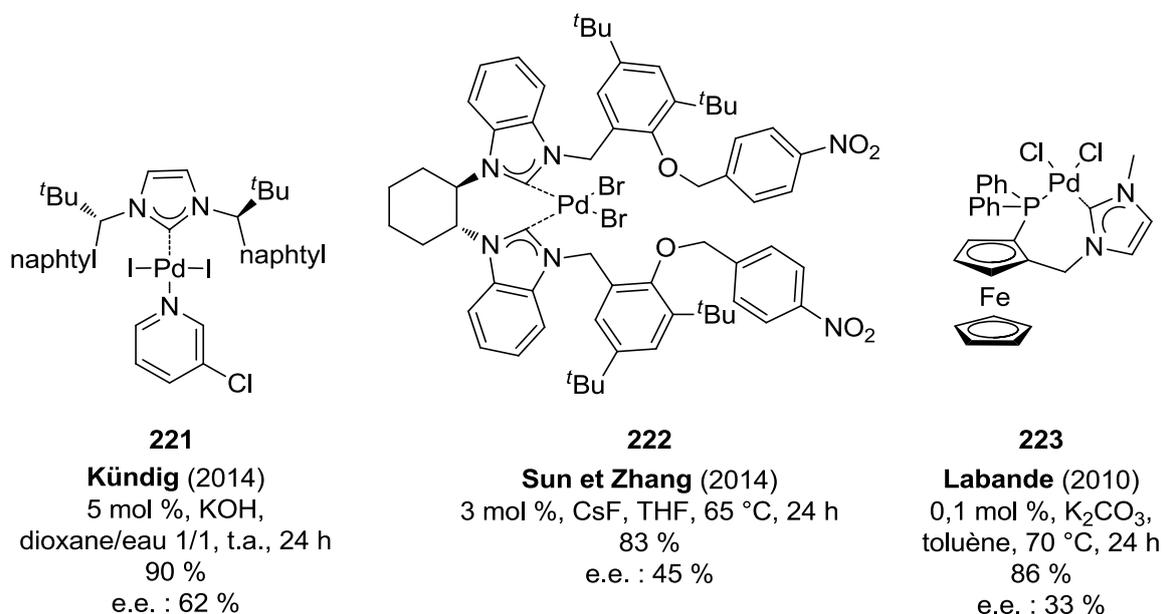


Figure 64 : Complexes basés sur des ligands NHC dans la littérature.

Au vu des structures étudiées, l'encombrement stérique et l'environnement électronique jouent des rôles très importants pour la formation d'architectures naphtyliques par réaction de Suzuki-Miyaura.

- Résultats expérimentaux et discussion

Nos pma synthétisés possèdent des motifs proches de certains observés lors du bilan de la littérature, ils ont donc été utilisés pour réaliser la formation de **210** à partir du 1-bromo-2-méthoxynaphtalène **208** et de l'acide naphthalèn-1-ylboronique **209**. Initialement, les complexes de palladium ont été préformés par addition de tétrachloropalladate de sodium sur les ligands pma **156** et **165**, afin de former les complexes visés **224** et **225** (Figure 65). La structure de **224** a même pu être confirmée par diffraction des rayons X, permettant dans le même temps de confirmer la configuration absolue des centres asymétriques.

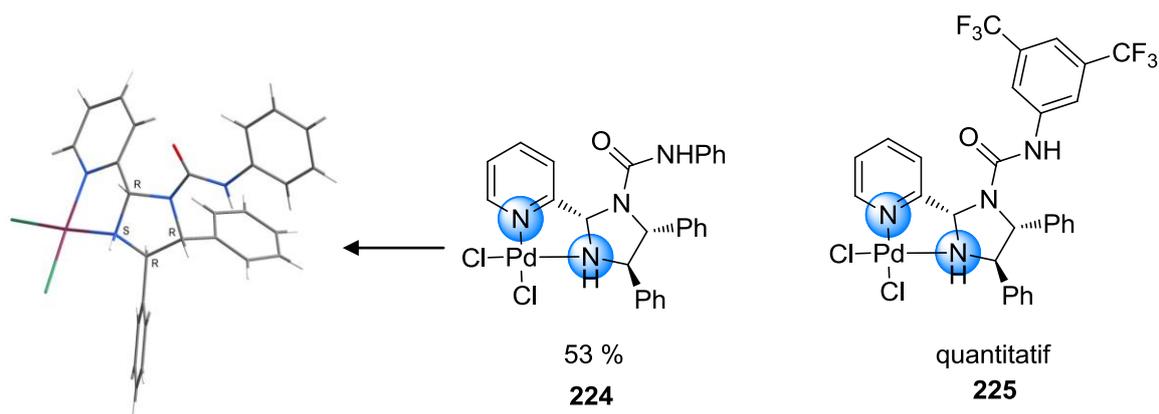


Figure 65 : Complexes de palladium.

Conjointement à l'analyse par diffraction des rayons X, diverses analyses de RMN ont été réalisées. En effet, la complexation impacte fortement les spectres de RMN du proton,<sup>177</sup> de RMN du carbone  $^{13}$ <sup>178</sup> et de RMN de l'azote  $^{15}$ <sup>179</sup> du ligand.

Basé sur ces noyaux visualisables en RMN, Szłyk a montré qu'il était possible de réaliser des spectres de RMN 2D par corrélation hétéronucléaire  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ , afin de montrer la complexation de purine ou de 1,2,4-triazolo-[1,5 $\alpha$ ]-pyrimidine à du zinc(II)<sup>180</sup> et de l'or(III).<sup>181</sup>

Ces techniques GHMQC (gradient heteronuclear multiple-quantum coherence) et GHMBC (gradient heteronuclear multiple-bond coherence) permettent de transmettre l'aimantation par couplage scalaire de protons à l'azote voisin afin d'avoir un signal en RMN de l'azote  $^{15}$  bien plus intense. En effet, le principal défaut de l'analyse RMN 1D de ce noyau est la faible abondance isotopique en azote  $^{15}\text{N}$  (0,364 %), un temps de relaxation élevé et un faible rapport gyromagnétique ( $\gamma_{\text{N}} = -2,711 \cdot 10^7 \text{ rad} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{T}^{-1}$ ).

Un autre intérêt de cette technique de RMN 2D réside dans l'attribution de manière non ambiguë des déplacements de chaque atome d'azote d'une molécule et par conséquent leur discrimination lors d'une complexation.

<sup>177</sup> Zhu T., Guang-Yi Z., Xue-Qiang L., Sai-Feng X., Qian-Jiang Z., Jackson G., Zhan-Bing W., La-Sheng L., *Inorganica Chimica Acta*, **2004**, 357, 953-964.

<sup>178</sup> Svhimid W., Zorbas-Seifried S., John R., Arion V., Jakupec M., Roller A., Galanski M., Chiorescu I., Zorbas H., Keppler B., *Inorg. Chem.*, **2007**, 46, 3645-3656.

<sup>179</sup> a) Cornago P., Claramunt R., Cano M., Heras J., Gallego L., *ARKIVOC*, **2005**, ix, 21-29. b) Pazderski L., *Magn. Res. Chem*, **2008**, 46, S3-S15.

<sup>180</sup> a) Szłyk E., Grodzicki A., Pazderski L., Bednarek E., Kamiński B., *Polyhedron*, **2000**, 19, 965-969. b) Szłyk E., Pazderski L., Łakomska I., Wojtczak A., Kozerski L., Sitkowski J., Kamiński B., Günther H., *Polyhedron*, **2003**, 22, 391-396.

<sup>181</sup> Szłyk E., Pazderski L., Łakomska I., Kozerski L., Sitkowski J., *Magn. Reson. Chem.*, **2002**, 40, 529-532.

C'est donc dans ce cadre qu'une collaboration entre notre laboratoire, l'équipe du Dr. Farjon de l'université d'Orsay et l'équipe du Pr. Campagne de l'institut Charles Gerhardt de l'Ecole Nationale de Chimie de Montpellier, que cette technique a été utilisée. Cette dernière a servi à comprendre et à rationaliser le mode de complexation des pyrimidylméthylamines avec du palladium.<sup>182</sup>

De plus, nous avons montré que le  $\Delta\delta_N$  entre le déplacement chimique d'un atome d'azote du complexe par rapport au déplacement chimique du ligand seul était directement relié à la distance métal-azote, l'enrichissement électronique et l'encombrement stérique autour de l'azote.<sup>183</sup> Il est ressorti de cette étude que le  $\Delta\delta_N$  de l'atome d'azote porté par le bras de la pyridine pourrait être un indicateur de la réactivité et de la sélectivité lors de la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura entre le 1-bromo-2-méthoxynaphtalène **208** et l'acide naphthalèn-1-ylboronique **209** dans le cadre de l'expérience (Figure 66).

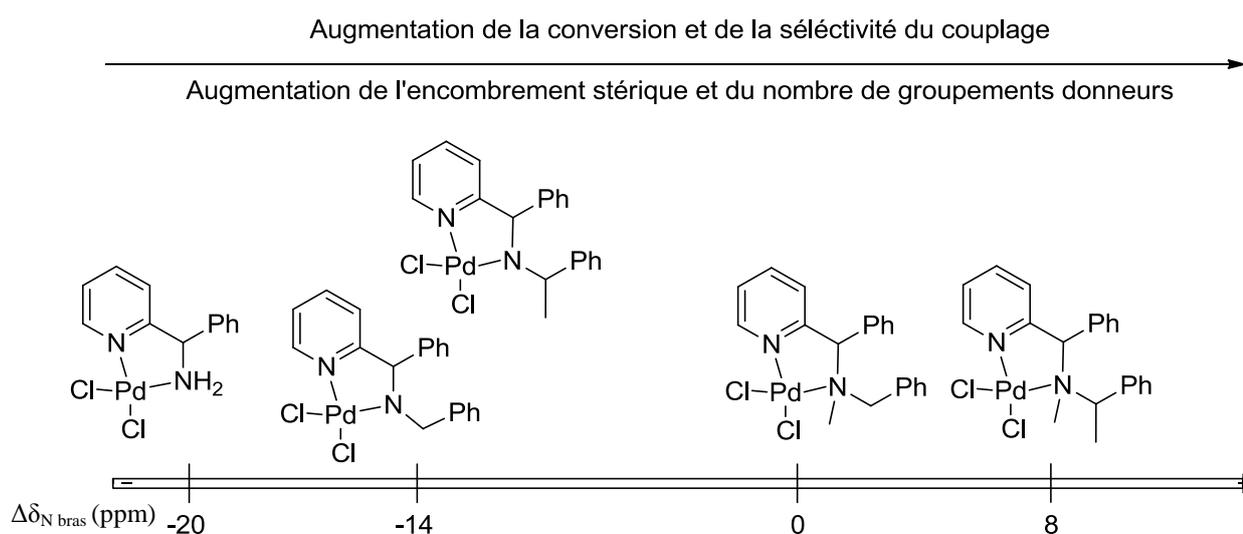


Figure 66 : Relation structure, activité et déplacement chimique.

Les spectres de RMN 2D de corrélations hétéronucléaires proton-azote du ligand **156** et du complexe associé **224** ont été réalisés et superposés dans la Figure 67. Une différence de déplacement chimique  $\Delta\delta_N$  pour l'atome d'azote de la pyridine de -84 ppm est caractéristique de la complexation de la pyridine avec le palladium et une différence de déplacement

<sup>182</sup> Herbert Pucheta J., Candy M., Colin O., Requet A., Bourdreux F., Galmiche-Loire E., Gaucher A., Thomassigny C., Prim D., Mahfoudh M., Leclerc E., Campagne J.-M., Farjon J., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2015**, 7, 8740-8749.

<sup>183</sup> Requet A., Colin O., Bourdreux F., Salim S., Marque S., Thomassigny C., Greck C., Farjon J., Prim D., *Magn. Reson. Chem.*, **2014**, 52, 273-278.

chimique  $\Delta\delta_N$  pour l'atome d'azote du bras pendent de la pyridine de -13 ppm est là aussi caractéristique d'un atome d'azote secondaire complexé. En comparant ce résultat à ceux de la Figure 66, il est possible d'anticiper le taux de conversion et la sélectivité de la réaction de Suzuki-Miyaura en présence de **224**. Ces derniers devraient être faibles. L'azote tertiaire de l'urée est lui aussi déblindé de 10 ppm et l'azote secondaire de l'urée lui ne subit presque aucun changement, signe d'aucune complexation avec cette partie de l'architecture.

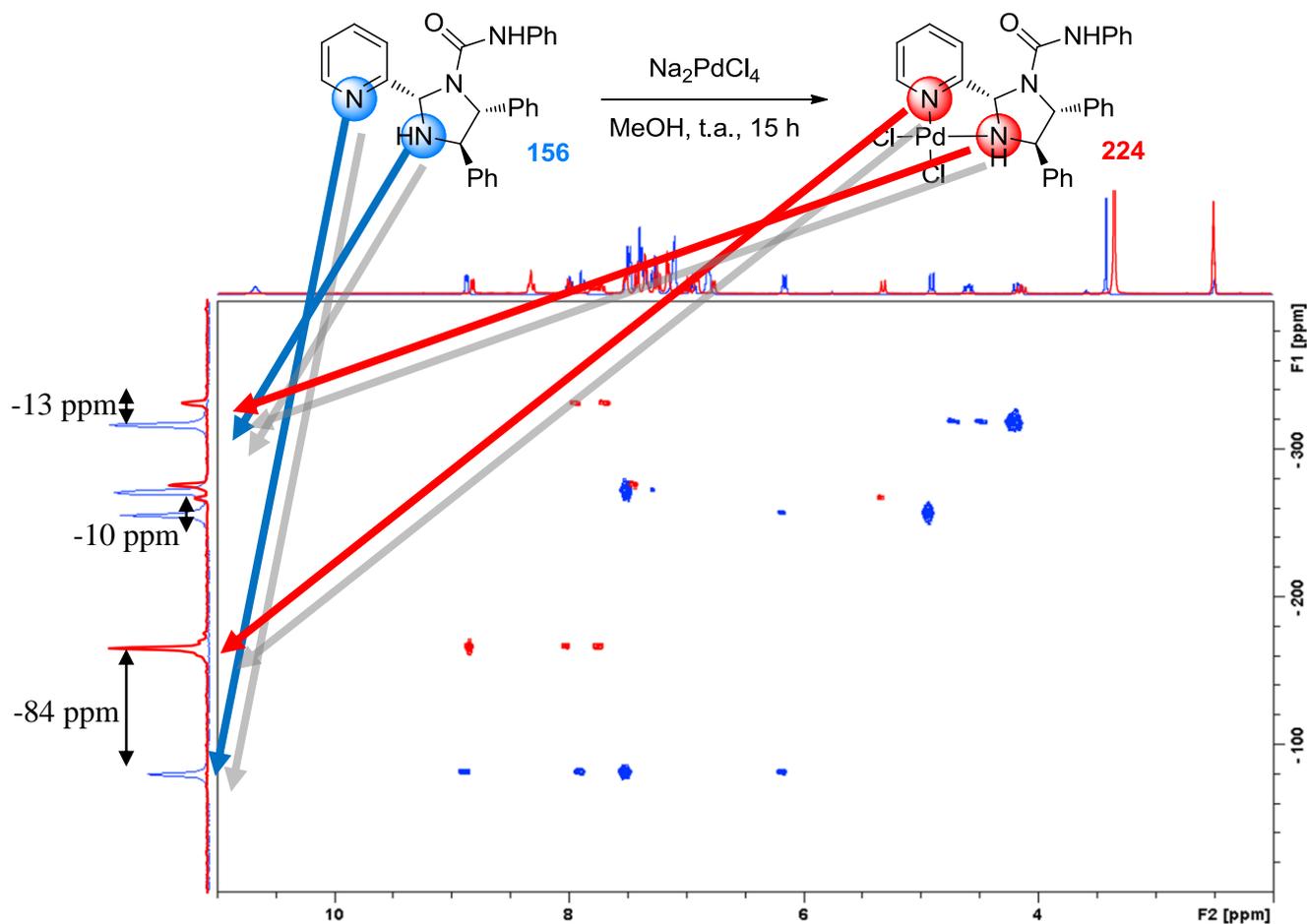


Figure 67 : Superposition des spectres HMBC  $^1\text{H}-^{15}\text{N}$  de **151** et de **224**. Etalonnage avec le signal de l'atome d'azote du nitrométhane.

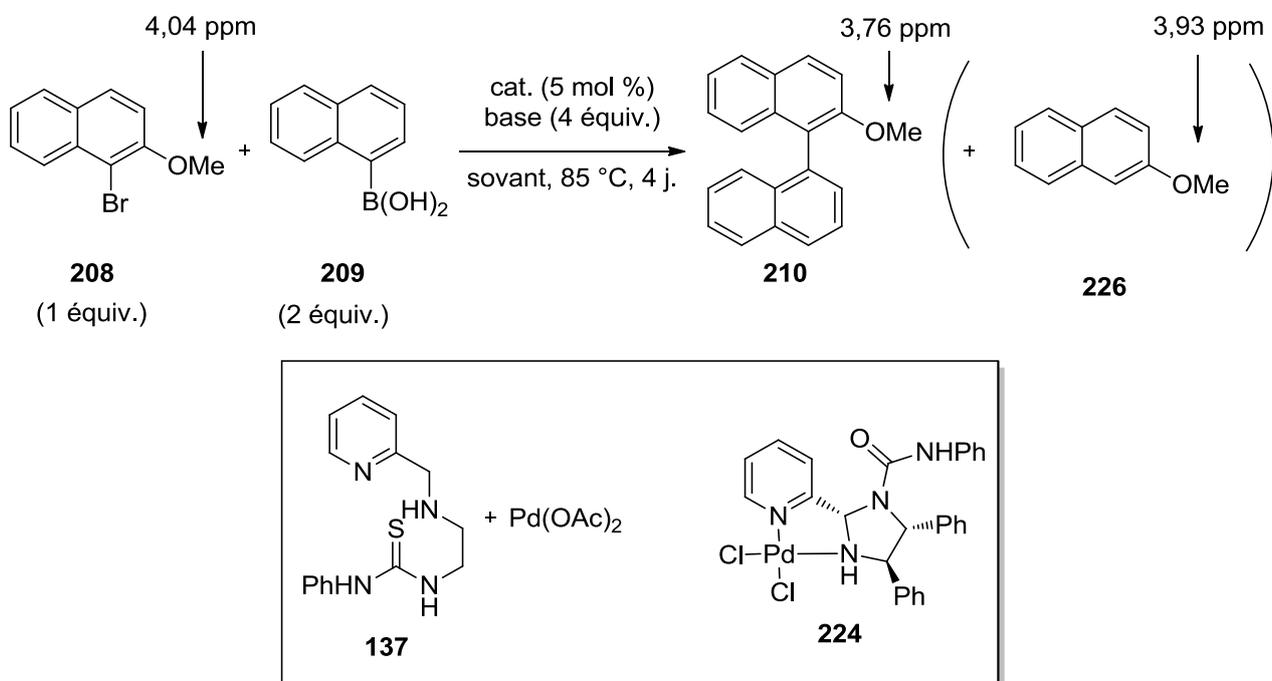
Le besoin de validation de cette hypothèse nous a conduit à réaliser le couplage de Suzuki-Miyaura dans ces conditions.

L'avancement de la réaction peut être facilement suivi en RMN du proton dans du  $\text{CDCl}_3$  grâce aux groupements méthoxy clairement identifiables. En effet, le réactif **208** est caractérisé par un singulet à 4,04 ppm, le produit de couplage **210** est visualisable par un

signal à 3,76 ppm et le sous produit **226** issu de la déshalogénéation de **208** est observable à 3,93 ppm (Tableau 19). La conversion peut ainsi être calculée par le biais du rapport des intégrations  $210 + 226 / (210 + 226 + 208)$  des signaux méthyles.

Les premiers essais ont concerné les catalyseurs. Le catalyseur formé *in situ* à partir du ligand **137** et de l'acétate de palladium n'a pas permis d'obtenir la cible (Tableau 19, entrée 1). L'utilisation du complexe isolé **224** permet une conversion de 30 %, un rendement isolé de 6 % et un excès énantiomérique de 7 % (Tableau 19, entrée 2). La faible conversion et le faible excès font écho à la prévision réalisée par HMBC  $^1\text{H}-^{15}\text{N}$ .

Tableau 19 : Influence du catalyseur dans la réaction de Suzuki-Miyaura et déplacements en RMN du proton.



| entrée | catalyseur           | base                     | solvant                   | conversion (%) | rendement <b>210</b> (%) | e.e. (%) |
|--------|----------------------|--------------------------|---------------------------|----------------|--------------------------|----------|
| 1      | <b>137</b> +<br>[Pd] | $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ | toluène/EtOH/eau<br>2/1/1 | 0              | -                        | -        |
| 2      | <b>224</b>           | $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ | toluène/EtOH/eau<br>2/1/1 | 30             | 6                        | 7 (S)    |
| 3      | <b>224</b>           | CsF                      | dioxane                   | 33             | 6                        | 0        |
| 4      | <b>224</b>           | $\text{Ba}(\text{OH})_2$ | EtOH                      | 27             | 0                        | -        |

Afin d'améliorer ces résultats, les conditions réactionnelles ont été modifiées.<sup>184</sup> La combinaison base/solvant Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-toluène/EtOH/eau est remplacée par CsF-dioxane (Tableau 19, entrée 3). Dans ces nouvelles conditions, une conversion similaire est observée, cependant la cible binaphtylique est obtenue en version racémique. Une autre alternative est l'utilisation d'hydroxyde de baryum dans l'éthanol, mais dans ce cas aucune trace du produit de couplage n'est observée (Tableau 19, entrée 4).

Des faibles résultats ayant été obtenus (6 % de rendement, 7 % d'excès énantiomérique), probablement dû à un mauvais compromis encombrement stérique /enrichissement électronique. Au vu des meilleurs résultats précédents de notre laboratoire (75 % de rendement et 40 % d'excès énantiomérique),<sup>9a</sup> nous avons arrêté notre étude de la réaction de Suzuki-Miyaura et nous nous sommes intéressés à un autre métal, pour une autre réaction métallocatalysée.

## b. Couplage oxydant de naphthols catalysé par l'atome de cuivre

- Rappels bibliographiques

Le couplage oxydant de naphthols a été la seconde réaction métallocatalysée testée. Bien que comme pour la réaction de Suzuki-Miyaura les réactifs soient encore des dérivés naphtyliques, l'utilisation de cuivre(II) de géométrie tétraédrique peut se différencier de l'utilisation de palladium(II) de géométrie carré plan et donc moduler l'aspect encombrement stérique. La réaction consiste à coupler par voie radicalaire, en milieu oxydant, deux naphthols pour former un motif binaphtol. Nous limiterons l'étude bibliographique au couplage de 3-hydroxy-2-naphtoate de méthyle **227** pour former le 2,2'-dihydroxy-[1,1'-binaphtalène]-3,3'-dicarboxylate de diméthyle **228** (Schéma 33).

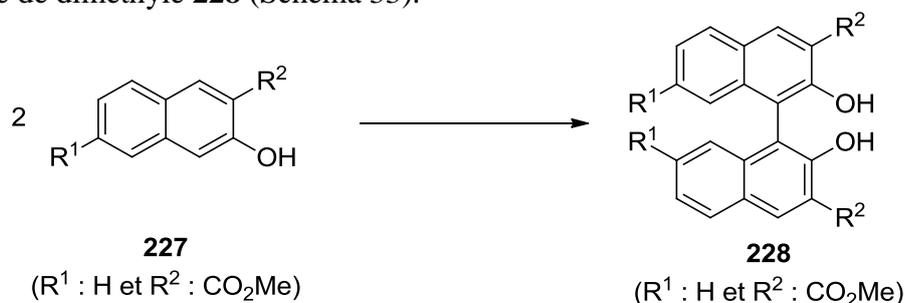


Schéma 33 : Couplage oxydant de naphthol par catalyse au cuivre.

<sup>184</sup> Li H., Wu Y., Yan W., *J. Organomet. Chem.*, **2006**, 691, 5688-5696.

La bibliographie fait état de plusieurs types de ligands autour du cuivre(I), mais tous sont des ligands polydentes azotés.

Nakajima et Koga<sup>185</sup> ont été les premiers à réaliser cette transformation en présence de cuivre(I) et de ligand, en milieu aérobie oxydant. L'utilisation de tétraméthyléthylènediamine comme ligand bidente (*N,N*) permet d'obtenir après 8,5 heures à 0 °C dans du DCM, un mélange racémique du binaphtol avec un rendement de 90 %.

Afin de réaliser cette transformation de manière atroposélective, Nakajima (**229**)<sup>186</sup> et Cui et Wu (**230**)<sup>187</sup> se sont servis de l'architecture de la proline afin de former le binaphtol **228** avec 85 et 79 % de rendement respectivement. L'utilisation d'un édifice ferrocényle a permis une meilleure induction chirale du ligand puisque l'excès énantiomérique est alors de 92 % (Figure 68).

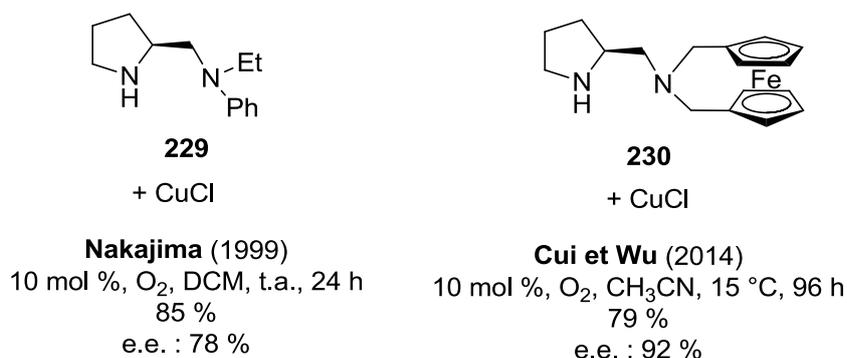


Figure 68 : Ligands basé sur l'architecture de la proline dans la littérature.

Nakajima a postulé un mécanisme au couplage oxydant de naphthols par le cuivre(II) en présence de pyrrolidine amine et plus généralement de ligands chiraux azotés (Schéma 34). Dans un premier temps, le cuivre(I) se complexe au ligand **229** puis s'oxyde en cuivre(II) *via* l'oxygène de l'air, formant ainsi l'espèce active du cycle catalytique **231**. Cette dernière peut dans un second temps réaliser une métathèse des ligands, libérant un groupement hydroxyle au profit de la coordination nouvelle *via* l'oxygène du naphthol et du groupement ester de **227**, conduisant à l'intermédiaire **232**. Le cuivre pentavalent **232** peut dans un troisième temps réaliser le couplage oxydant radicalaire, étape élémentaire clef dans l'induction de l'asymétrie par transfert de chiralité centrale à chiralité axiale. Lors de l'étape de couplage, les

<sup>185</sup> Noji M., Nakajima M., Koga K., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 7983-7984.

<sup>186</sup> Nakajima M., Miyoshi I., Kanayama K., Hashimoto S.-I., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 2264-2271.

<sup>187</sup> Zhang Q., Cui X., Chen L., Liu H., Wu Y., *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 7823-7829.

groupements naphhtols se positionnent en *anti* des fragments pyrrolidines pour minimiser la gêne stérique (**XXI**). Le binaphhtol **228** est ensuite libéré et l'espèce active du cuivre est régénérée.

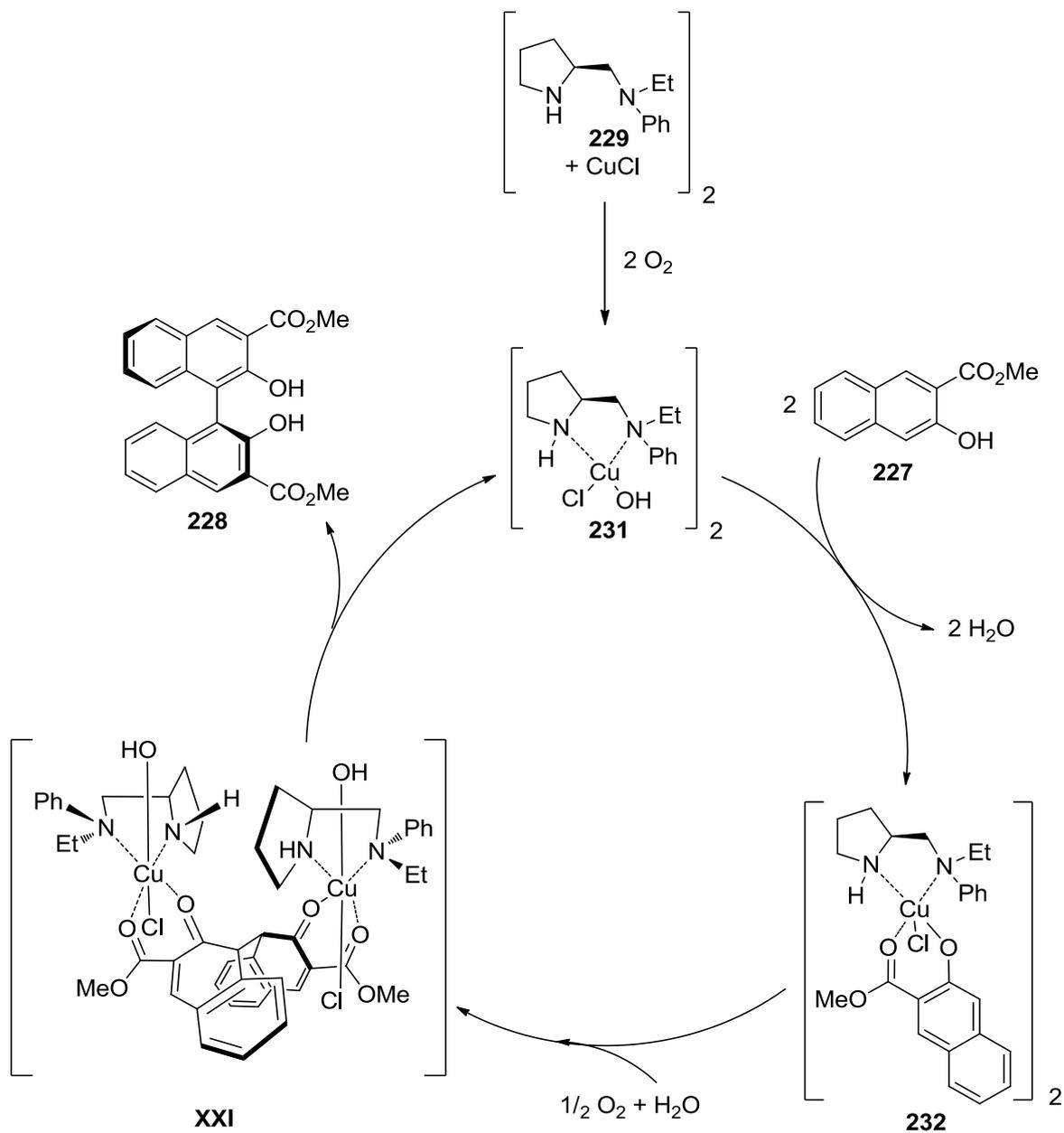


Schéma 34 : Cycle catalytique postulé du couplage oxydant.

Des ligands bidentes diazotés à chiralité axiales ont également été utilisés, comme le BINAM **233** (Sekar)<sup>188</sup> ou la dihydroisoquinoléine **234** (Arai et Nishida).<sup>189</sup> En complément de l'oxygène de l'atmosphère, du TEMPO a été utilisé afin de promouvoir la formation de radicaux dans la transformation. Ainsi Sekar a décrit un rendement de 90 % et un excès de 97 %. Arai et Nishida ont quant à eux obtenu un rendement plus faible de 60 % et un e.e. de 48 % (Figure 69).

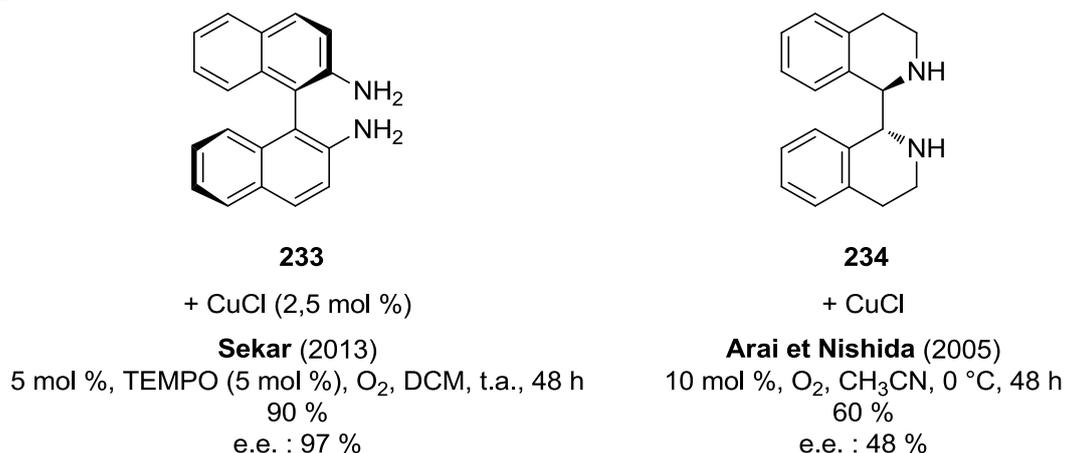


Figure 69 : Ligands à chiralité axiale dans la littérature.

Kozloski<sup>190</sup> a décrit le couplage en présence de la 1,5-diaza-*cis*-décaline **235**, en comparaison à des travaux antérieurs utilisant de la (-)-spartéine,<sup>185</sup> afin de former en 48 h, 85 % de binaphtol et avec un excès énantiomérique de 93 %. Enfin notre laboratoire a décrit l'utilisation d'une pma à bras méthylamine acyclique substitué par un motif ferrocène **35**<sup>9a</sup> et à bras cyclique **236**.<sup>3</sup> Les rendements et les excès énantiomériques restent modestes, variant de 35 à 55 % et de 61 à 75 % respectivement (Figure 70).

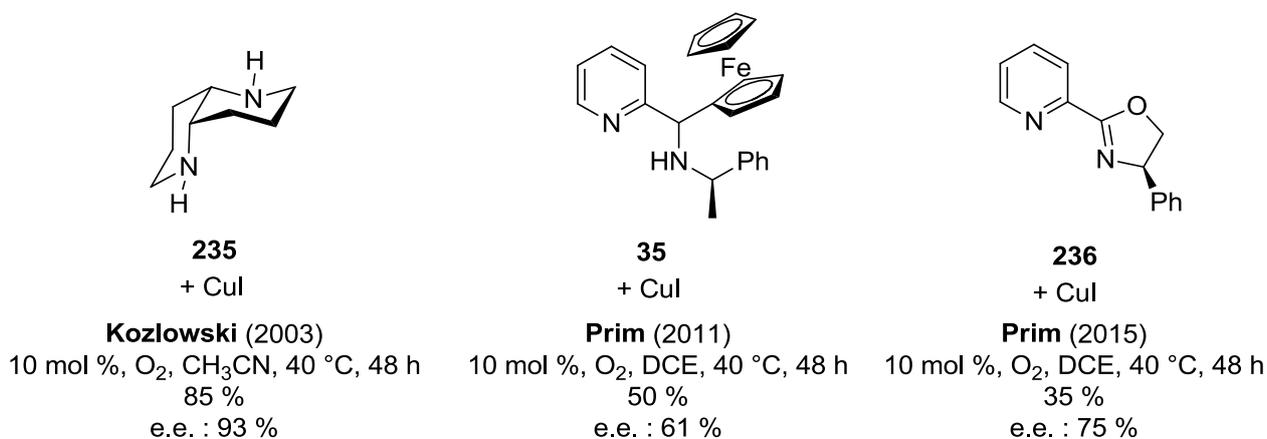


Figure 70 : Autres ligands de la littérature.

<sup>188</sup> Alamsetti S., Poonguzhali E., Ganapathy D., Sekar G., *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, 355, 2803-2808.

<sup>189</sup> Arai S., Takita S., Nishida A., *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 5262-5267.

<sup>190</sup> Li X., Hewgley B., Mulrooney C., Yang J., Kozlowski M., *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 5500-5511.

- Résultats expérimentaux et discussion

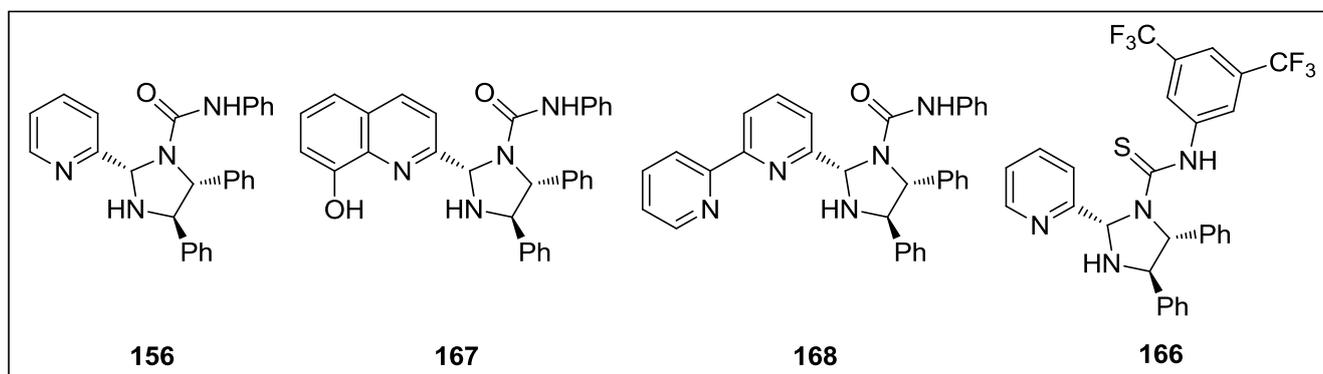
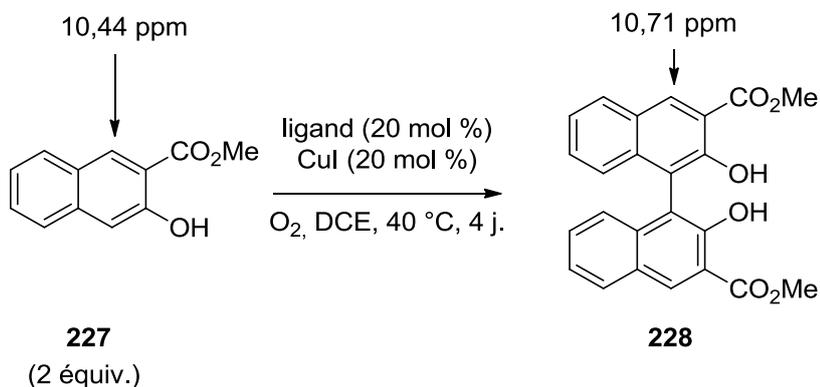
Les travaux ont donc porté sur l'utilisation de nos pma dans le couplage radicalaire de deux 3-hydroxy-2-naphthoate de méthyle **227**. L'étude porte sur l'utilisation de complexes de cuivre(II) formés *in situ* à partir de ligands (*N,N*), (*N,N,O*) ou (*N,N,N*).

La réaction peut être étudiée par RMN du proton dans le  $\text{CDCl}_3$  *via* les singulets à 10,44 ppm et 10,71 ppm, marqueurs des protons en  $\beta$  des fonctions esters de **227** et de **228** respectivement. Le taux de conversion peut être calculé *via* les intégrations de ces protons par le rapport  $\frac{228}{(227+228)}$  des singulets. Il est à noter que bien que le déplacement chimique 10,44 ppm correspondent à un seul proton pour une quantité de matière double de réactif (2n), alors que le déplacement chimique à 10,71 ppm correspondent à deux protons pour une quantité de matière n de produits, les intégrations peuvent donc être utilisées telles quelles (Tableau 20).

Quatre ligands ont été comparés dans cette transformation, afin d'étudier l'effet du mode de coordination par l'utilisation de ligands (*N,N*), (*N,N,N*), (*N,N,O*) et d'étudier l'effet de la fonction urée par rapport à la fonction thiourée.

La présence du ligand **156**, ligand (*N,N*) à groupement urée, a permis d'obtenir une conversion de 61 % et un excès énantiomérique de 59 % (entrée 1). Le ligand **167** est plus encombré. Il présente trois sites de coordination (*N,N,O*) et un groupement urée, mais ne permet aucune transformation (entrée 2). Le ligand (*N,N,N*) **168**, plus enrichi en électrons malgré un relatif encombrement stérique catalyse la transformation à hauteur de 20 %, pour former un mélange de produits énantiomériques présentant un excès de 43 % (entrée 3). Enfin, le ligand **166** ne catalyse pas la transformation des réactifs (entrée 4).

Tableau 20 : Influence du ligand sur la réaction de couplage oxydant et déplacement chimique en RMN du proton.



| entrée | ligand     | conversion (%) | rendement (%) | e.e. (%)        |
|--------|------------|----------------|---------------|-----------------|
| 1      | <b>156</b> | 61             | n.d.          | 59 ( <i>S</i> ) |
| 2      | <b>167</b> | 0              | -             | -               |
| 3      | <b>168</b> | 20             | 20            | 43 ( <i>S</i> ) |
| 4      | <b>166</b> | 0              | -             | -               |

L'utilisation du catalyseur issu de **156** s'est montrée aussi efficace tant du point de vue de la conversion que de l'excès énantiomérique que les résultats réalisés au préalable au laboratoire (**35** - rendement : 50 % - excès énantiomérique : 61 %, **236** - rendement : 35 % - excès énantiomérique : 75 %). Cependant, la littérature faisant état de résultats excellents, nous avons décidé de nous concentrer sur une autre réaction cuprocatalysée.

## c. Réaction de Henry

- Rappels bibliographiques

La nitroaldolisation encore appelée réaction de Henry, consiste en l'addition cuprocatalysée d'un nitroalkane sur un aldéhyde. La réaction la plus simple à mettre en œuvre est la réaction entre le nitrométhane **237** et le benzaldéhyde **116** pour former le 2-nitro-1-phényléthanol **238** (Schéma 35).

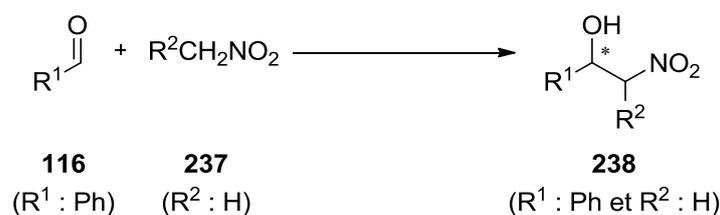


Schéma 35 : Réaction de Henry.

De manière similaire au couplage de naphthols, les ligands utilisés sont des ligands azotés ou mixtes azotés et oxygénés.

Ainsi, la transformation a été réalisée dans sa version racémique en présence de 20 mol % d'éthanolamine ou d'éthylènediamine, pour former en 48 h, à 0 °C dans le toluène 88 % et 83 % de produit respectivement.<sup>191</sup>

Pour apporter de la chiralité dans la réaction de Henry, des dérivés d'aminoalcools ont été utilisés comme le dérivé camphrylé du prolinol **239**,<sup>192</sup> le dérivé imine du valinol **240**<sup>193</sup> ou de la phénylalanine **241**.<sup>194</sup> Le premier ligand permet en présence de la base DIPEA d'obtenir un rendement de 94 % et un excès de 98 %. Le second et le troisième ligands permettent quant à eux d'obtenir des rendements de 99 % et 76 % et des excès énantiomérique de 70 et 91 % respectivement.

<sup>191</sup> Klein G., Pandiaraju S., Reiser O., *Tetrahedron. Lett.*, **2002**, 43, 7503-7506.

<sup>192</sup> Zhou Y., Dong J., Zhang F., Gong Y., *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 588-600.

<sup>193</sup> Ananthi N., Balakrishnan U., Velmati S., *ARKIVOC*, **2010**, xi, 370-379.

<sup>194</sup> Lai G., Wang S., Wang Z., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, 19, 1813-1819.

Les alcaloïdes peuvent également servir de ligands pour le cuivre puisque la quinine **242** permet de synthétiser le 2-nitro-1-phényléthanol avec un rendement de 87 % et un excès de 86 % en faveur de l'énantiomère *S* (Figure 71).<sup>195</sup>

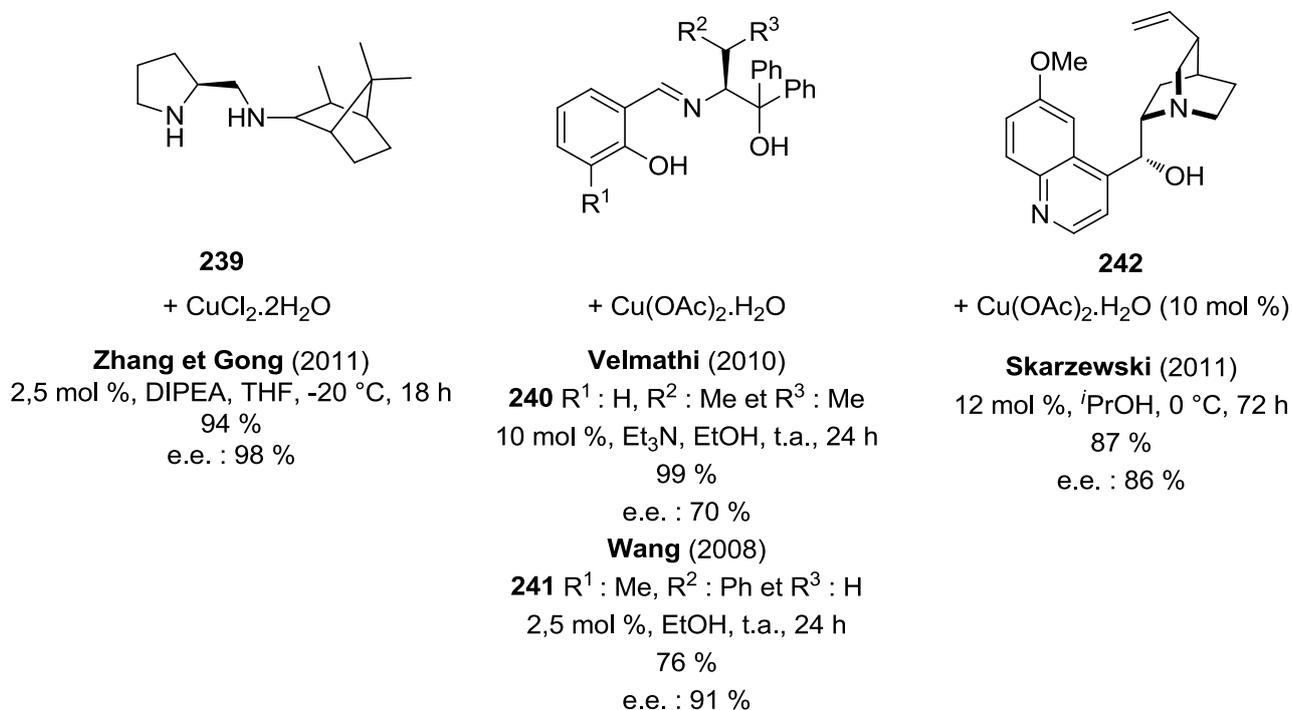


Figure 71 : Ligands à base de substances naturelles dans la littérature.

Les diamines chirales à symétrie C<sub>2</sub> ont aussi été utilisées comme inducteurs chiraux. Gou<sup>196</sup> s'est ainsi servi de la cyclohexyldiamine dont les atomes d'azote sont substitués de manière symétrique **243**. Le ligand a permis d'obtenir un bon rendement et un bon excès (92 % et 94 % respectivement). Wan<sup>197</sup> a quant à lui utilisé la diphényléthylènediamine également disubstituée afin de former le ligand tétradente (*N,N,N,N*) **244**. Dans ce cas d'excellents résultats ont été obtenus (rdt : 99 % et e.e. 96 %). Kanger<sup>198</sup> et Arai<sup>199</sup> ont désymétrisé les structures pour moduler les effets stériques et électroniques des sites de coordination (respectivement **245** et **246**) afin d'obtenir en des temps courts des rendements de 97 % et 89 % et des excès énantiomériques de 96 % et 90 % (Figure 72).

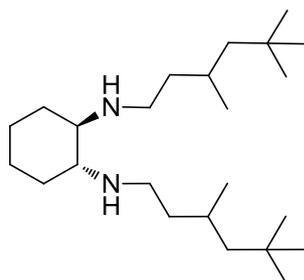
<sup>195</sup> Zielińska-Błajet M., Skarzewski J., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, 22, 351-355.

<sup>196</sup> Chunhong Z., Gou S., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2014**, 25, 278-283.

<sup>197</sup> Jin W., Li X., Huang Y., Wu F., Wan B., *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16, 8259-8261.

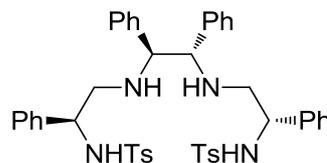
<sup>198</sup> Noole A., Lippur K., Metsala A., Lopp M., Kanger T., *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 1313-1316.

<sup>199</sup> Arai T., Joko A., Sato K., *Synlett*, **2015**, 26, 209-214.

**243**+ Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O (10 mol %)**Gou (2014)**10 mol %, DIPEA, *i*PrOH, -20 °C, 48 h

92 %

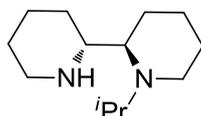
e.e. : 94 %

**244**+ Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O**Wan (2010)**

2,5 mol %, EtOH, t.a., 86 h

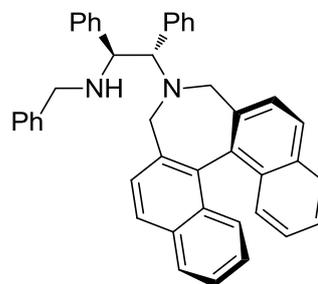
99 %

e.e. : 96 %

**245**+ Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O**Kanger (2010)**10 mol %, Et<sub>3</sub>N, EtOH, -25 °C, 19 h

97 %

e.e. : 96 %

**246**+ Cu(OAc)<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O**Arai (2015)**

5,5 mol %, EtOH, t.a., 27 h

89 %

e.e. : 90%

Figure 72 : Ligands portant un squelette diamine à symétrie C<sub>2</sub>.

Enfin, des exemples de pma sont décrits dans la littérature notamment grâce à l'affinité que peut avoir le cuivre pour la pyridine. Ainsi Blay et Pedro<sup>200</sup> ont utilisé la pma portant de manière flexible le squelette camphryle **247**. Ils ont démontré qu'il valait mieux utiliser une structure pyridylméthylamine qu'une architecture pyridylméthylimine. Bien que cette dernière soit liée de manière plus rigide avec l'inducteur chiral, la différenciation entre les deux sites de coordination (pyridine/imine) reste faible. Ainsi la réaction est quasi quantitative (99 %) avec une énantiosélection excellente (98 %). Afin de rationaliser cette induction chirale, les auteurs ont postulé un complexe où le cuivre adopte une géométrie

<sup>200</sup> Blay G., Domingo L., Hernández-Olmos V., Pedro J., *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 4725-4730.

déformée de pyramide à base carrée **XXII**. L'aldéhyde se complexe en *trans* de la pyridine, qui est le site le plus électroattracteur afin d'activer son caractère électrophile. A l'inverse, le nitronate se place en position apicale, moins encombrée stériquement afin de maximiser son caractère nucléophile. Cette structuration permet d'exposer au nitronate la face *Ré* du carbonyle pour former le composé de configuration absolue *S*. Arai<sup>134</sup> a quant à lui utilisé la pyridine-imidazoline chirale **248** pour former en 24 h, 93 % du composé majoritairement sous la forme de l'énantiomère *R* (53 % d'excès énantiomérique) (Figure 73).

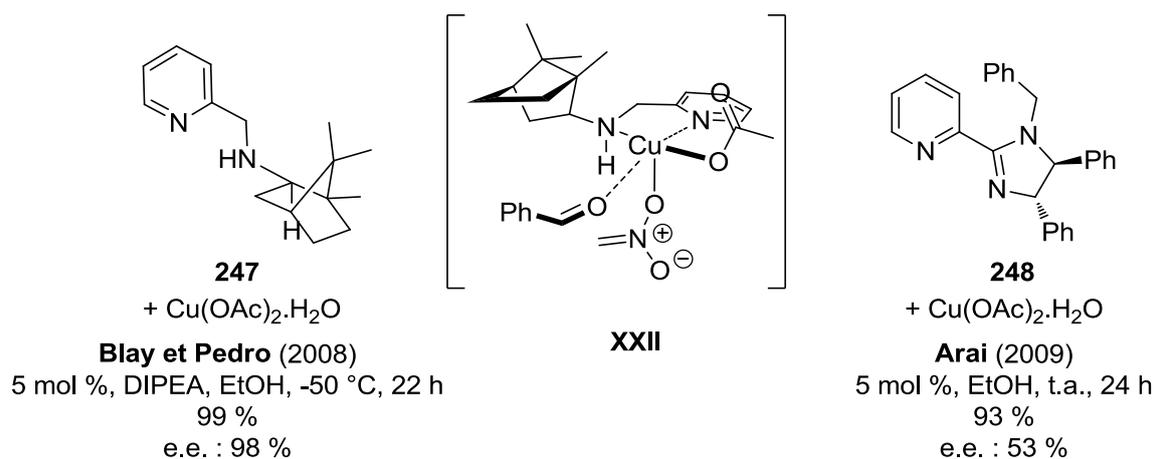


Figure 73 : Ligands à architecture pma de la littérature et géométrie associée du complexe.

Au vu du travail d'Arai, il n'est pas impossible de penser que notre plateforme pma cyclique puisse permettre de réaliser la transformation de manière énantiomériquement enrichie.

- Résultats expérimentaux et discussion

L'intérêt de notre plateforme pma est qu'elle pourrait potentiellement complexer le cuivre afin d'activer le nitrométhane mais aussi rendre plus réactif le benzaldéhyde par formation de liaisons hydrogène avec le motif urée. Cette polyactivation métallo-catalysée et organocatalysée serait ainsi considérée comme de la « *dual catalysis* » (Schéma 36).

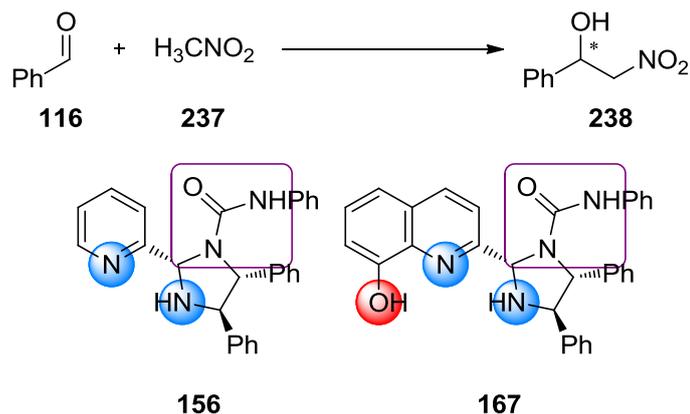


Schéma 36 : Réaction de Henry et structures pma utilisées.

Le complexe de cuivre est préparé au préalable dans le dichlorométhane. Le solvant est ensuite concentré sous vide et le résidu non purifié est engagé dans la transformation.

Des ligands bidentes (*N,N*) et tridentes (*N,N,O*) ont été utilisés ainsi que des ligands à groupement phénylurée, 3,5-(trifluorométhyl)phénylurée et 3,5-(trifluorométhyl)phénylthiourée.

Différentes couleurs de complexes ont pu être observées preuves d'une influence différente du champ de ligand sur les orbitales d du métal : les ligands bidentes (*N,N*) à groupement phénylurée et 3,5-(trifluorométhyl)phénylurée **156** et **165** forment des complexes bleus, le ligand **167** tridentate (*N,N,O*) à groupement phénylurée forme un complexe vert et le ligand **166** bidentate (*N,N*) à groupement 3,5-(trifluorométhyl)phénylthiourée forme un complexe marron. Ainsi, il est possible de supposer que la thiourée intervienne dans la complexation, soit par le doublet du soufre qui peut servir de site de coordination, soit par un effet inductif attracteur qui modifie le caractère électronique des sites de coordination. La sphère de coordination du métal étant modifiée, la couleur du complexe issu de **166** est différente de celle issu de **165** (Figure 74).

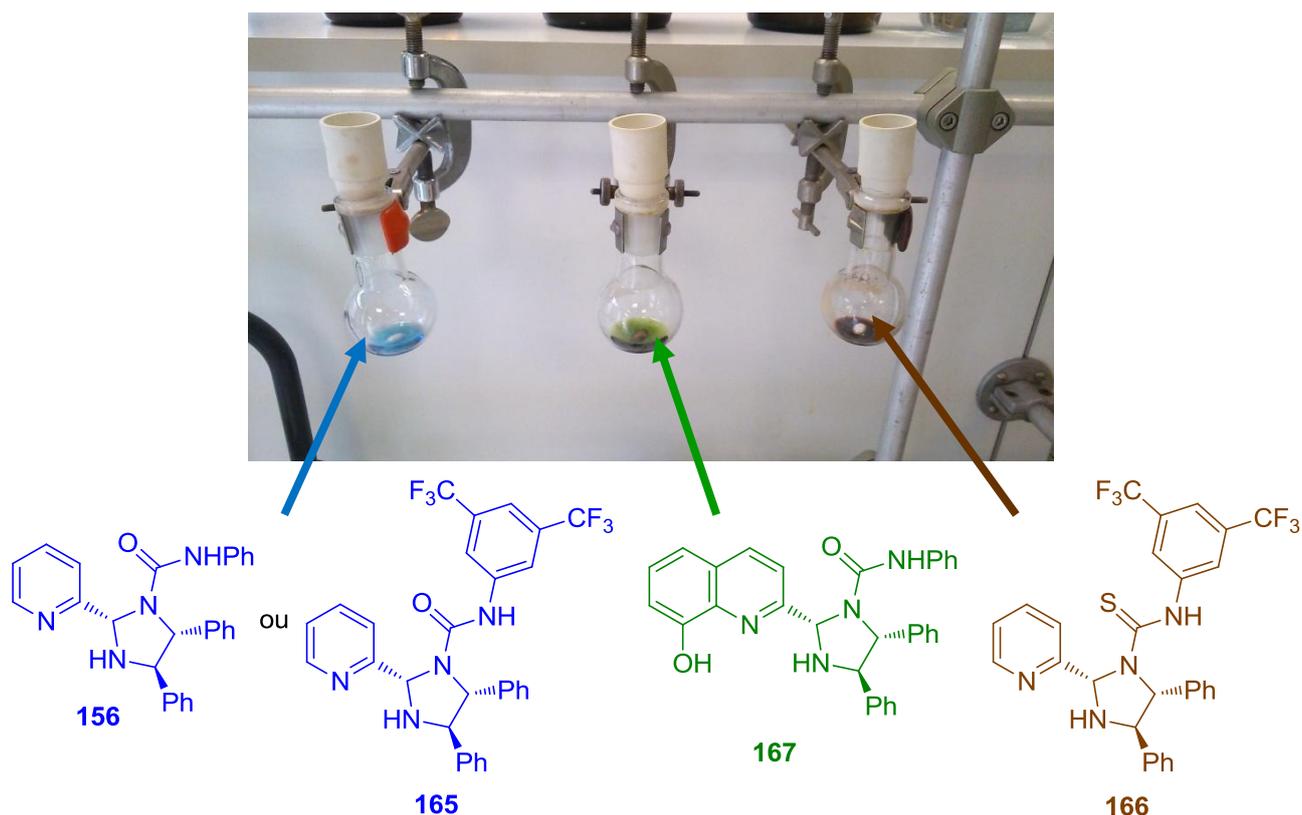


Figure 74 : Couleur des complexes de cuivre(II).

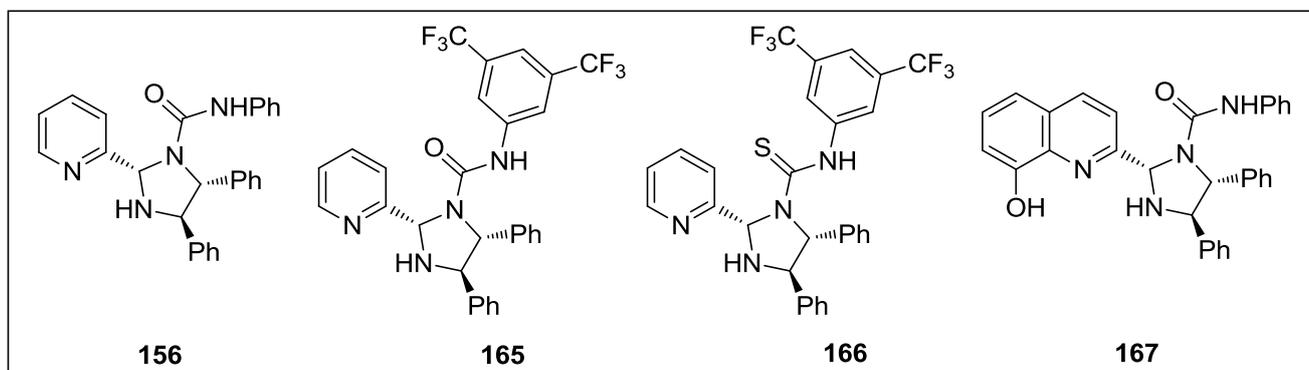
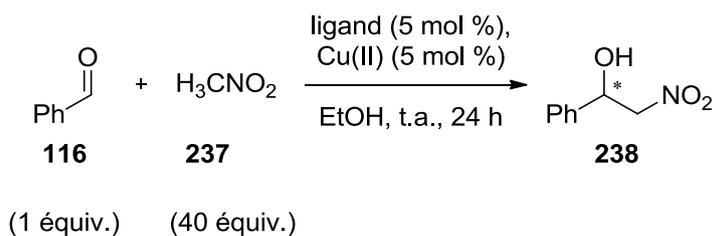
Ces complexes ont ensuite été engagés dans la réaction de Henry (Tableau 21).

Une première expérience a consisté à préformer le complexe à partir de  $\text{CuCl}_2$  et du ligand **156** ou **166**. Puis ces derniers ont été utilisés à hauteur de 10 mol % dans la réaction de Henry avec le benzaldéhyde fluoré plus électrophile que le benzaldéhyde. Cependant aucun adduit de Henry n'a pu être observé (entrées 1 et 2).

La source de cuivre(II) a ensuite été remplacée par l'acétate de cuivre monohydraté. La combinaison  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  et **156** a permis l'obtention de la cible **238** avec un rendement de 60 % et un excès énantiomérique de 61 % (entrée 3). L'utilisation du ligand **166** qui peut potentiellement abaisser bien plus l'énergie de l'orbitale la plus basse vacante du benzaldéhyde ne permet d'obtenir qu'un rendement de 40 % et un excès énantiomérique de 44 %. Ce résultat pourrait être expliqué par une complexation forte vis-à-vis du cuivre(II) (entrée 4). Un compromis a donc été trouvé avec le ligand **165** entre réactivité dû aux groupements trifluorométhyles et une coordination plus faible à l'atome d'oxygène de l'urée. Dans ce contexte, un rendement de 54 % a été obtenu et un excès de 44 % (entrée 5). Cet excès identique à celui de l'entrée 4 signifie probablement que la trop grande réactivité va à

l'encounter de la bonne énantiosélectivité. De plus, l'augmentation du rendement par rapport à l'entrée 4 prouve l'effet de l'atome de soufre sur la réaction. L'apport d'un site de coordination supplémentaire sur le ligand **167** mais avec une augmentation de l'encombrement stérique va à l'encontre d'une augmentation de rendement et d'excès énantiomérique puisque seul 25 % de l'adduit est obtenu sous forme d'un mélange énantioenrichi de deux stéréomères à hauteur de 25 % d'excès énantiomérique (entrée 6).

Tableau 21 : Influence du catalyseur sur la réaction de Henry.



| entrée         | ligand     | Cu(II)                                 | rendement (%) | ee (%)          |
|----------------|------------|--|---------------|-----------------|
| 1 <sup>a</sup> | <b>156</b> | CuCl <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O    | 0             | -               |
| 2 <sup>a</sup> | <b>166</b> | CuCl <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O    | 0             | -               |
| 3              | <b>156</b> | Cu(OAc) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O | 60            | 61 ( <i>R</i> ) |
| 4              | <b>166</b> | Cu(OAc) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O | 40            | 44 ( <i>R</i> ) |
| 5              | <b>165</b> | Cu(OAc) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O | 54            | 44 ( <i>R</i> ) |
| 6              | <b>167</b> | Cu(OAc) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O | 25            | 25 ( <i>R</i> ) |
| 7              | -          | -                                      | 0             | -               |
| 8              | <b>166</b> | -                                      | 0             | -               |
| 9              | -          | Cu(OAc) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O | 0             | -               |

<sup>a</sup> Utilisation du 4-fluorobenzaldéhyde, de 10 équivalents de nitrométhane et 0,1 équivalent de catalyseur, à reflux du THF.

Diverses réactions témoins ont ensuite été réalisées, mais que ce soit sans ligand et sans cuivre (II) (entrée 7), sans cuivre mais avec **166** (entrée 8) ou sans ligand mais avec de l'acétate de cuivre (entrée 9) aucune trace de **238** n'a pu être observée. L'ensemble de ces essais montre que seule l'association de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  et de ligand permet de promouvoir la réaction de Henry.

Après avoir montré que la plateforme pma peut aussi bien catalyser des réactions organocatalysées que métallo-catalysées, de manière classique ou en mode « *dual catalysis* », nous avons tenté de réaliser des transformations organocatalysée/organocatalysée, métallo-catalysée/organocatalysée ou organocatalysée/métallo-catalysée en cascade.

### III. Catalyse en cascade

Cette partie du manuscrit traite de la mise en cascade de certaines des réactions catalysées précédemment étudiées. L'addition de Michael s'avère être un bon point de départ car elle permet d'avoir un aldéhyde électrophile sur l'adduit de Michael qui peut réagir ultérieurement avec un nucléophile.

#### a. Addition de Michael – Addition de Friedel-Crafts

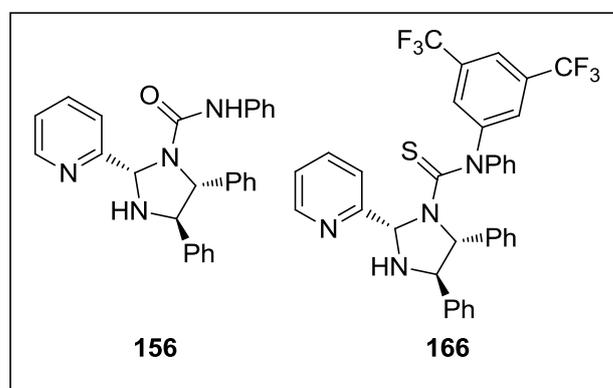
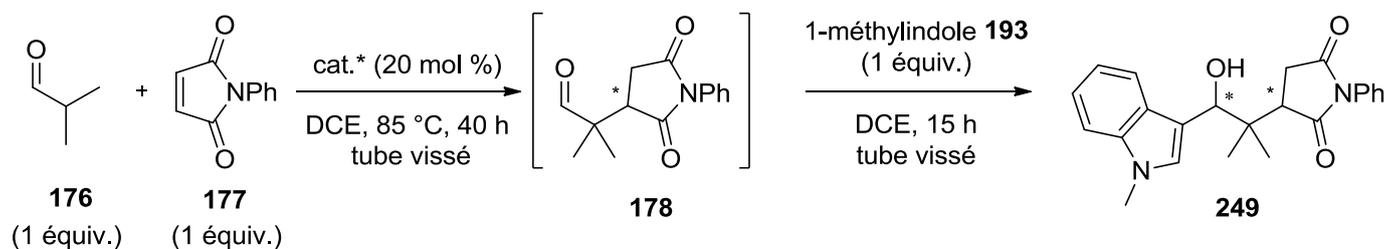
Cette première cascade réactionnelle consiste en une addition de Michael entre l'isobutyraldéhyde **176** et le *N*-phénylmaléimide **177**, suivi d'une addition du 1-méthylindole **193** pour conduire à **249**. Pour cette transformation organocatalysée/organocatalysée, nous avons utilisé 20 mol % de catalyseur avec un temps suffisamment long pour que la première synthèse soit considérée totale.

L'étude du spectre RMN du proton est basé sur les mêmes protons significatifs que lors de notre étude à la section précédente ; ce processus sera utilisé pour l'ensemble des transformations à venir. La conversion est calculée à partir du rapport des intégrations entre le groupement méthyle de **193** et la somme des intégrations des groupements méthyles de **193** et **249**.

C'est dans ce cadre que les catalyseurs ayant donné les meilleurs résultats ont été testés (Tableau 22).

La plateforme **156** n'a cependant donné aucun résultat en ce qui concerne la réaction d'alkylation de Friedel-Crafts que ce soit à température ambiante (entrée 1) ou à reflux du DCE (entrée 2). Ceci signifie que l'organocatalyseur n'est pas capable d'activer suffisamment l'aldéhyde encombré intermédiaire **178**. La pma **166** a donc été utilisée car elle possède un caractère acide de Brønsted plus fort, et peut donc potentiellement activer la fonction carbonyle. A température ambiante aucune trace du produit **249** n'a pu être détectée (entrée 3). Enfin, à reflux du DCE, seuls des produits de dégradation de l'aldéhyde intermédiaire et du méthylindole ont été obtenus (entrée 4).

Tableau 22 : Cascade addition de Michael – addition de 1-méthylindole **193**.



| entrée | catalyseur | température | conversion (%) |
|--------|------------|-------------|----------------|
| 1      | <b>156</b> | 25          | 0              |
| 2      | <b>156</b> | 85          | 0              |
| 3      | <b>166</b> | 25          | 0              |
| 4      | <b>166</b> | 85          | dégradation    |

Les sous produits obtenus montrent qu'une activation de chaque réactif est possible. Cette cascade s'avère cependant difficile. Nous nous sommes tourné vers une seconde réaction métallocatalysée avec l'objectif de l'associer à la réaction de Michael.

### b. Addition de Michael – Addition de diéthylzinc

Cette seconde cascade réactionnelle consiste en une addition de Michael entre l'isobutyraldéhyde **176** et le *N*-phénylmaléimide **177**, suivi d'une addition de diéthylzinc.

Cette dernière réaction a été très étudiée dans le cas de l'alkylation d'aldéhydes comme le benzaldéhyde **116** pour former l'alcool **250**.

L'utilisation d'un ligand chiral est nécessaire afin d'activer l'espèce organométallique et d'induire de la chiralité (Schéma 37).

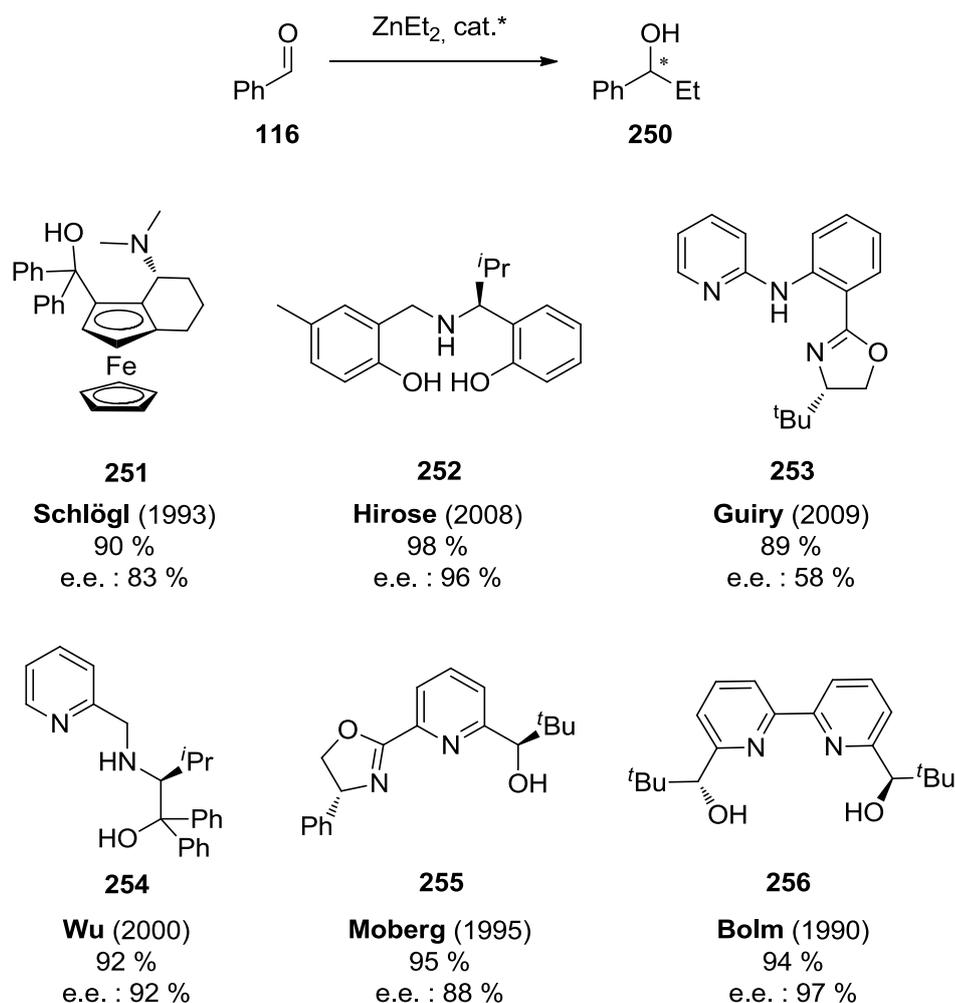


Schéma 37 : Addition de diéthylzinc sur le benzaldéhyde dans la littérature.

Bien souvent les ligands sont polydents et possèdent des sites de coordination azotés et oxygénés.

Ainsi la réaction a été conduite en présence du ligands (*O,N*) **251** (Schlögl)<sup>201</sup> et (*O,N,O*) **252** (Hirose).<sup>202</sup> Le motif pyridine est aussi très souvent associé à ces structures comme le montre Guiry avec la pyridylamine **253**,<sup>203</sup> Wu avec la pyridylméthylamine couplée à un aminoalcool **254**,<sup>204</sup> Moberg avec la pyridineoxazoline **255**<sup>205</sup> ou Bolm avec la bipyridine **256**.<sup>206</sup>

Un cycle catalytique a été proposé par Wu dans lequel le ligand **254** est complexé au zinc afin de former l'espèce réactive **257** possédant un atome de zinc tétraédrique. Cette espèce peut alors se complexer à une nouvelle molécule de diéthylzinc *via* l'oxygène et conduire à un hétérodimère de zinc **258**. Le benzaldéhyde **116** peut alors se coordiner au zinc. Le transfert d'un groupement éthyle à partir de l'intermédiaire cyclique (**XXIII**) génère la formation du complexe **259**. L'élimination du produit **260** *R* du cycle permet de régénérer l'espèce catalytique active (Schéma 39).

A la lecture de ce bilan de la littérature, nos édifices pma possèdent les caractéristiques structurales requises à cette réaction et pourraient donc conduire à l'alkylation de l'aldéhyde intermédiairement formé **178** pour donner le composé **261** (Schéma 38).

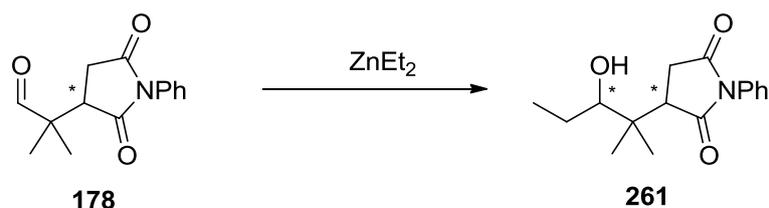


Schéma 38 : Addition de diéthylzinc sur **178**.

<sup>201</sup> Wally H., Widhalm M., Weissensteiner W., Schlögl K., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, 4, 285-288.

<sup>202</sup> Yang X.-F., Hirose T., Zhang G.-Y., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, 19, 1670-1675.

<sup>203</sup> Coeffard V., Müller-Bunz H., Guiry P., *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 1723-1734.

<sup>204</sup> Wu Y., Yun H., Wu Y., Ding K., Zhou Y., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 3543-3552.

<sup>205</sup> Macedo E., Moberg C., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, 6, 549-558.

<sup>206</sup> Bolm C., Zehnder M., Bur D., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1990**, 29, 205-207.

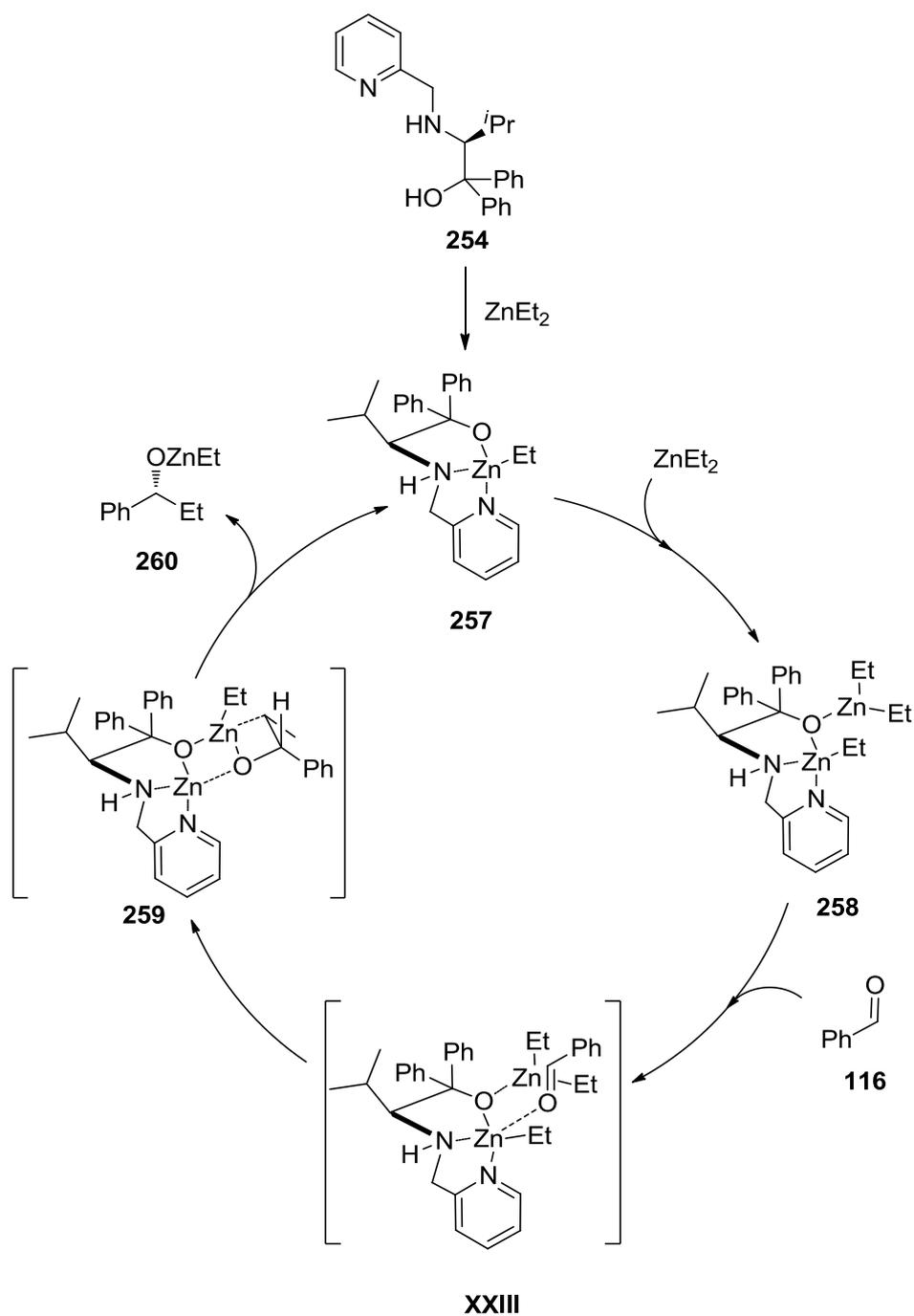
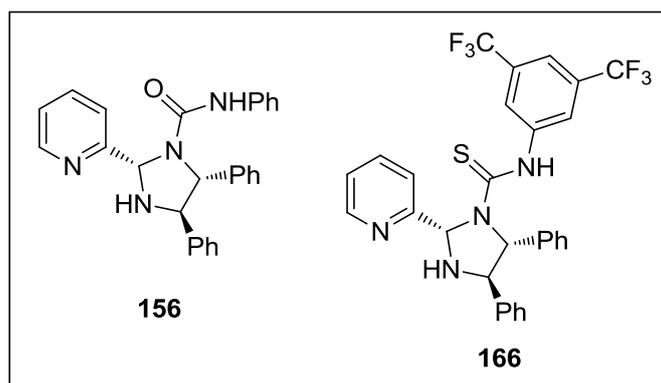
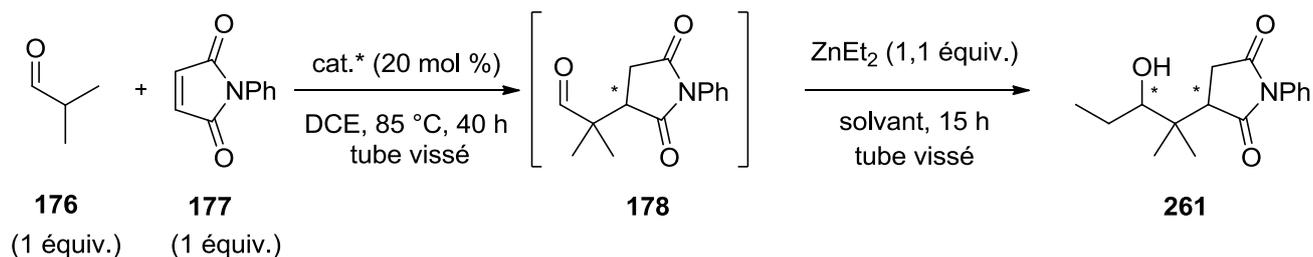


Schéma 39 : Cycle catalytique de l'addition de diéthylzinc sur **254** et sur le benzaldéhyde.

Cette nouvelle cascade organocatalysée/métallocatalysée a été réalisée avec la plateforme **156** dans différents solvants et à différentes températures lors de la seconde étape (Tableau 23).

Tableau 23 : Optimisation des conditions opératoire de l'addition de diéthylzinc en présence de **156** ou **166**.


| entrée | catalyseur | solvant | température (°C) | conversion (%) |
|--------|------------|---------|------------------|----------------|
| 1      | <b>156</b> | DCM     | 25               | dégradation    |
| 2      | <b>156</b> | DCE     | -20              | 0              |
| 3      | <b>156</b> | DCE     | 25               | dégradation    |
| 4      | <b>156</b> | DCE     | 85               | dégradation    |
| 5      | <b>156</b> | toluène | 25               | 0              |
| 6      | <b>166</b> | DCE     | -40              | 0              |
| 7      | <b>166</b> | DCE     | -20              | dégradation    |
| 8      | <b>166</b> | DCE     | 85               | dégradation    |
| 9      | <b>166</b> | toluène | 25               | dégradation    |

Le premier essai a été réalisé dans le DCM à température ambiante mais uniquement des produits de dégradations ont pu être observés (entrée 1). Afin d'éviter cette dégradation, nous avons réalisé la manipulation dans du DCE à - 20 °C. A cette température, les réactifs sont récupérés inchangés (entrée 2). L'utilisation de ce solvant à température ambiante ou à reflux conduit également à des dégradations (entrées 3 et 4). Le problème venant potentiellement du solvant de la réaction pouvant réagir avec le diéthylzinc et générer des

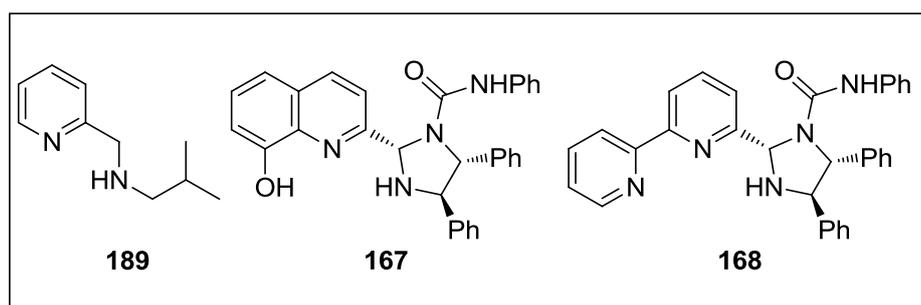
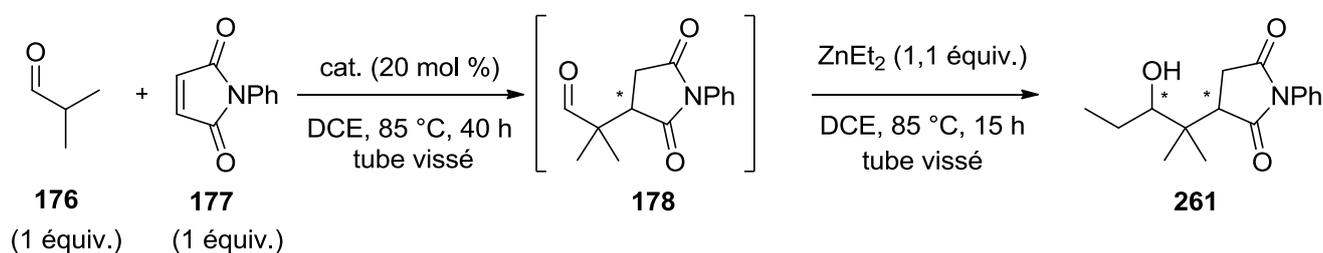
sous produits, le toluène a été choisi. Cependant l'utilisation de ce dernier à température ambiante n'a pas conduit à la cible (entrée 5).

Les problèmes de dégradation des réactifs plutôt que leur transformation nous a conduit à choisir la plateforme **166**. Cette plateforme comprend une thiourée ainsi que deux groupements  $\text{CF}_3$  susceptibles de fortement activer la fonction carbonyle.

L'utilisation du DCE à  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  n'a là encore conduit à aucune conversion des réactifs (entrée 6). A l'inverse lorsque la réaction est réalisée à  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  ou à reflux dans ce même solvant ou dans le toluène à  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , seuls des produits de dégradations sont observés (entrées 7, 8 et 9).

Une alternative est de moduler l'enrichissement électronique et l'encombrement stérique autour du métal (Tableau 24). Cependant **189**, moins encombré mais possédant moins de sites de coordination, n'a pas permis de réaliser la transformation (entrée 1). Les ligands **167** et **168** n'ont quant à eux permis d'obtenir que des produits de dégradation (entrées 2 et 3).

Tableau 24 : Influence des catalyseurs sur l'addition de diéthylzinc.



| entrée | catalyseur | conversion (%) |
|--------|------------|----------------|
| 1      | <b>189</b> | 0              |
| 2      | <b>167</b> | dégradation    |
| 3      | <b>168</b> | dégradation    |

Au vu de l'impossibilité de réaliser la dernière transformation, nous avons décidé de changer de métal pour introduire un nucléophile sur l'aldéhyde.

### c. Addition de Michael – Réaction de Henry

Cette troisième cascade réactionnelle consiste en une addition de Michael entre l'isobutyraldéhyde **176** et le *N*-phénylmaléimide **177**, suivi d'une réaction de Henry avec le nitrométhane pour construire la cible **262**. Cependant, cette dernière n'a pas été obtenue et l'éthanol dans lequel s'effectue cette cascade a joué le rôle de nucléophile en s'additionnant sur l'aldéhyde **178**. L'oxyanion généré lors de cette transformation a provoqué l'ouverture du lactame puis la formation de trois composés visualisables sur le spectre de RMN du proton du brut réactionnel sous forme de trois sets de signaux. Au vu de ce dernier, nous avons considérés que ces produits pourraient être les lactones **263**, **264** et **265**. Les deux premières **263** et **264** seraient obtenues lorsque l'addition s'effectuerait sur le groupement carboxyle bleu alors que la molécule **265** proviendrait de l'ouverture du groupement carboxyle en rouge (Schéma 40). La proportion relative de ces trois molécules a pu être facilement déterminée en se basant sur les singulets à 5,02, 5,15 et 5,31 ppm correspondant au proton de l'acétal H(1).

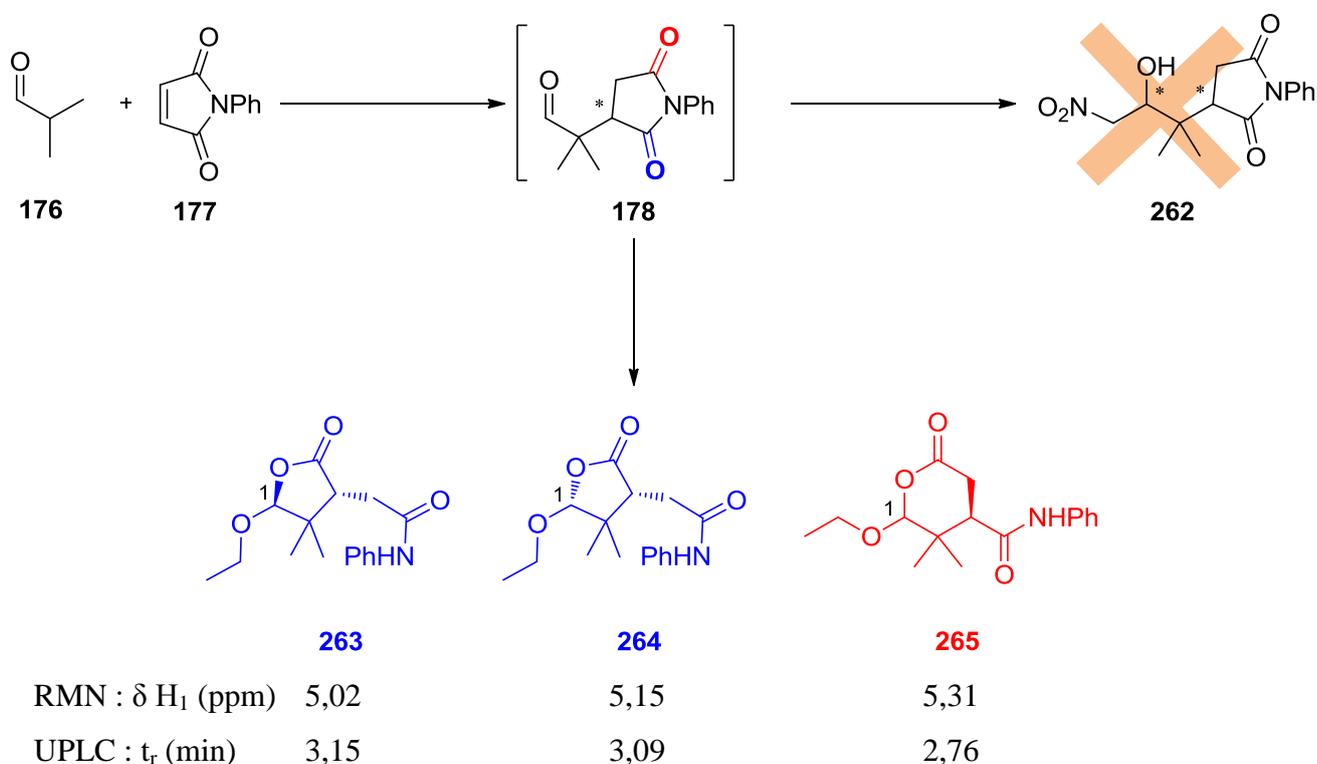


Schéma 40 : Addition de Michael - Réaction de Henry et analyses associées.

La très forte ressemblance des composés **263**, **264** et **265** ne permettant pas l'attribution des sets de signaux observés, deux des trois composés ont pu être isolés et analysés de manière approfondie.

Les expériences de types COSY, HMQC et HMBC n'ayant pas non plus permis l'attribution, une expérience nOe a été envisagée. La détermination des distances interatomiques proton-proton a été réalisée au préalable par calcul semi-empirique pour permettre de discriminer **263**, **264** et **265**. En effet, l'analyse des distances entre les protons 1 et 3 permet de prévoir un faible couplage pour **263**, un couplage moyen pour **264** et deux couplages faibles pour les deux diastéréomères de **265** (Figure 75).

La réalisation de l'expérience nOe sur les deux composés isolés a mis en évidence un couplage moyen sur le set de signaux possédant le singulet à 5,15 ppm, permettant de l'attribuer au composé **264**. Le second set de signaux (avec le singulet à 5,02 ppm) mettant en évidence qu'un seul faible couplage, nous avons supposé que ce composé était **263**, malgré le fait que l'absence d'un second couplage en nOe ne permette de conclure avec certitude. Nous avons ainsi extrapolé que le dernier set de signaux (singulet à 5,31 ppm) correspondait au composé **265** sans pouvoir donner la stéréochimie relative. Des études sont donc toujours en cours sur l'attribution exacte de chacun des produits ; l'isolement de **265** ou une étude de RMN 2D  $^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$  INADEQUATE ont ainsi été envisagés.

Nous avons aussi réalisé une expérience d'UPLC-masse sur les bruts réactionnels afin de vérifier les rapports entre les différents composés en supposant que la réponse en spectrométrie de masse était identique. Ainsi, le composé **263** est observé en UPLC à 3,15 min, le composé **264** possède un temps de rétention de 3,09 min et le composé **265** présente un temps de rétention de 2,76 min (Schéma 40).

La transformation a initialement été réalisée avec le ligand **166** (Tableau 25, Figure 76), à température ambiante dans l'éthanol mais aucune conversion n'a été observée (entrée 1).

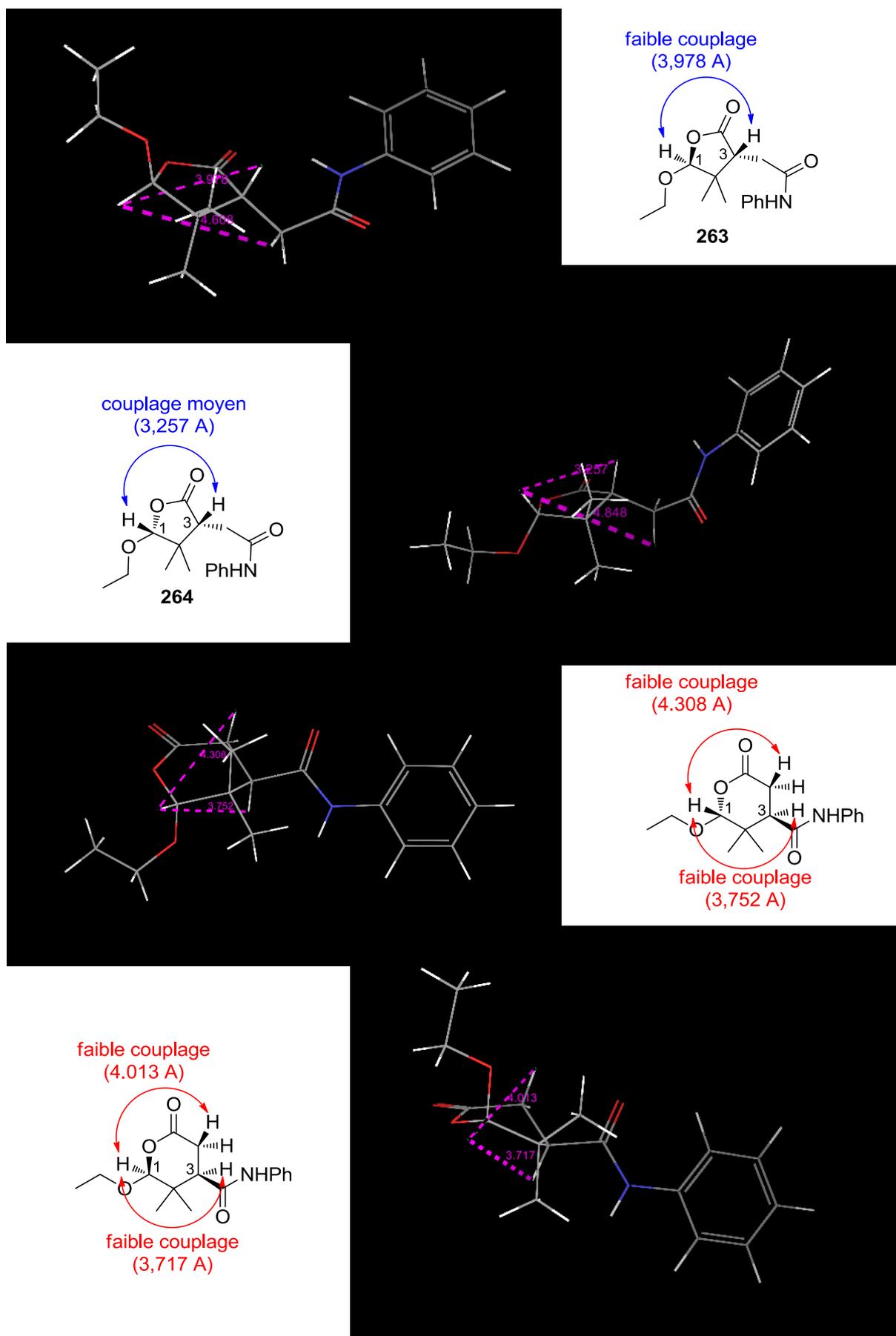
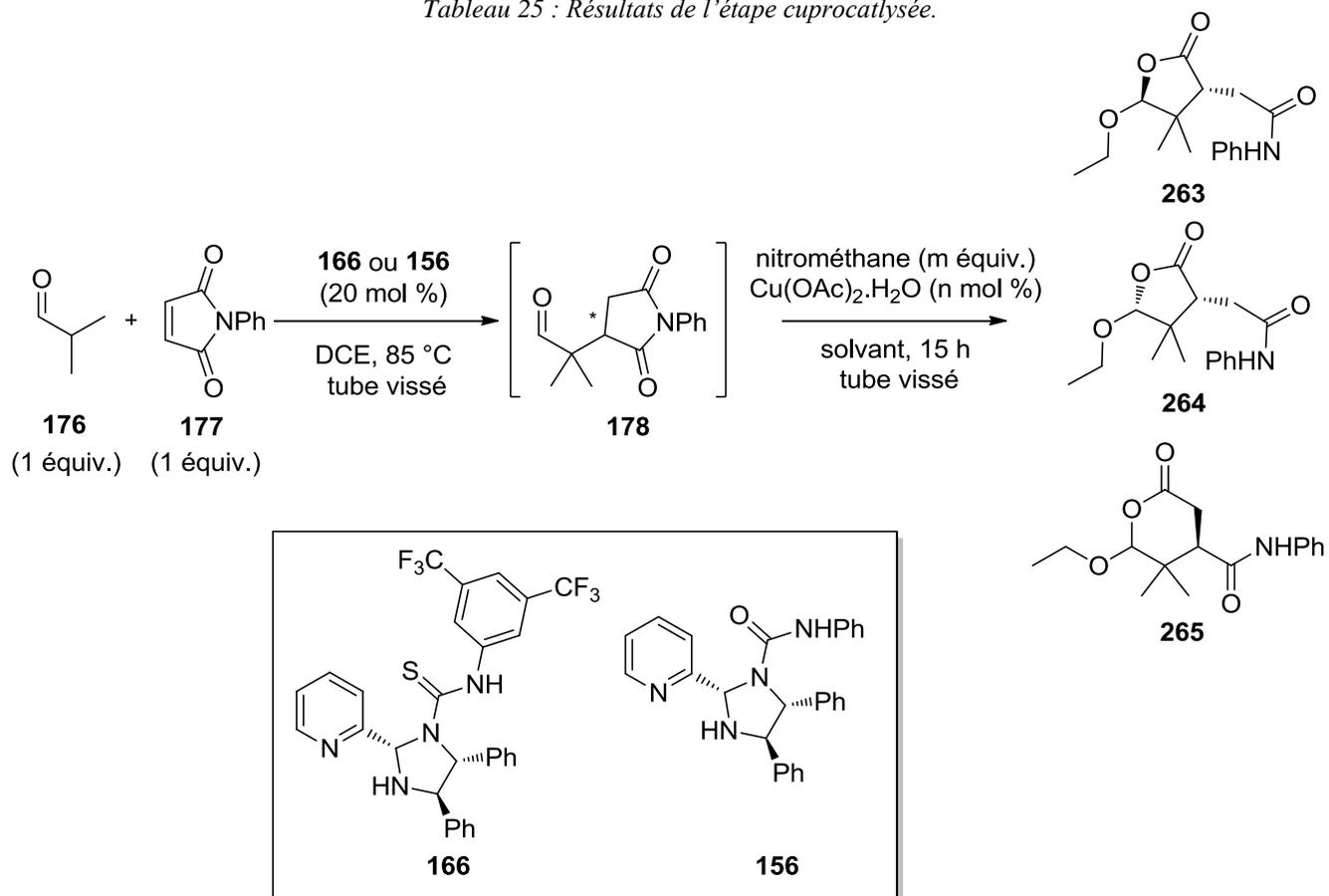


Figure 75 : Distances inter-atômiques proton-proton et prévision des couplages lors de l'expérience nOe.

Tableau 25 : Résultats de l'étape cuprocatalysée.



| entrée | ligand     | n  | solvant | température<br>(°C) | m  | rendement<br>(%) <sup>a</sup> | 263+264/265 | 263/264 |
|--------|------------|----|---------|---------------------|----|-------------------------------|-------------|---------|
| 1      | <b>166</b> | 20 | EtOH    | 25                  | 10 | 0                             | -           | -       |
| 2      | <b>166</b> | 20 | EtOH    | 78                  | 10 | 49                            | >99/traces  | 76/24   |
| 3      | <b>166</b> | 20 | EtOH    | 78                  | 0  | n.d.                          | 58/42       | 59/41   |
| 4      | -          | 20 | EtOH    | 78                  | 10 | 37                            | 93/7        | 71/29   |
| 5      | <b>166</b> | 0  | EtOH    | 78                  | 10 | 44                            | 79/21       | 67/33   |
| 6      | <b>166</b> | 20 | DCE     | 85                  | 10 | 0                             | -           | -       |
| 7      | <b>166</b> | 20 | dioxane | 100                 | 10 | 0                             | -           | -       |
|        |            |    |         |                     |    |                               |             |         |
| 8      | <b>156</b> | 20 | EtOH    | 25                  | 40 | 0                             | -           | -       |
| 9      | <b>156</b> | 20 | EtOH    | 78                  | 40 | dégradation                   | -           | -       |

<sup>a</sup> Rendement calculé sur l'ensemble des produits **263**, **264** et **265** isolés.

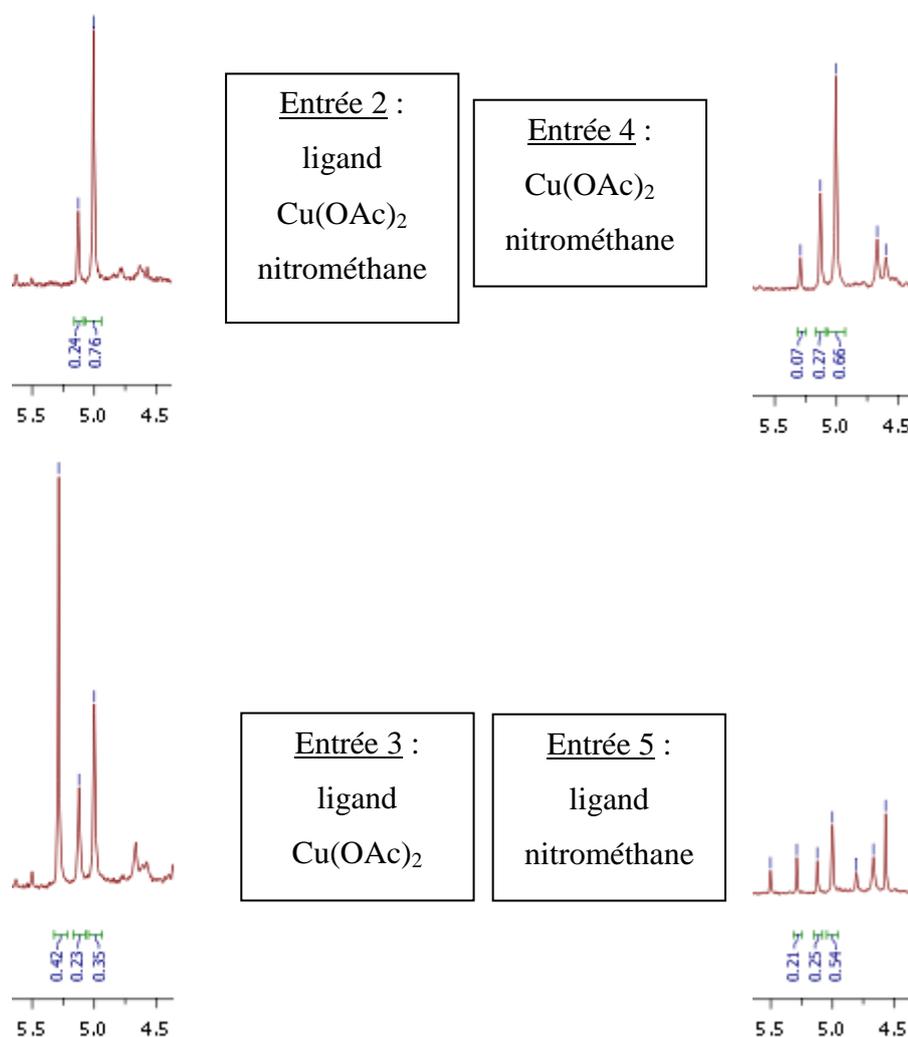


Figure 76 : Agrandissements des spectres de RMN du proton des essais 2 à 5 (zone 4,5 à 5,5 ppm).

Lorsque cette même transformation a lieu à 78 °C, les deux lactones à cinq chaînons sont obtenues avec un rendement de 49 % et un rapport diastéréomérique de 76/24 (entrée 2). L'utilisation du nitrométhane s'est avérée nécessaire pour obtenir majoritairement les lactones à cinq chaînons car en son absence un rapport lactones à cinq/six chaînons de 58/42 est obtenu (entrée 3). Dans ce cas le rapport **263/264** est de 59/41. Lorsque la transformation est effectuée sans aucun ligand, le rapport **263+264/265** est de 93/7 et le rapport diastéréomérique des lactones à cinq chaînons est de 71/29 (entrée 4). Bien que ces résultats soient proches de ceux en présence de ligand, plusieurs sous produits non identifiés sont observables sur le spectre de RMN du proton, confirmant une moins bonne sélectivité. De plus, le rendement est de 37 %. Lorsque la réaction est effectuée sans cuivre, de manière purement organocatalysée, 44 % de rendement est obtenu dans un rapport lactones à cinq/six chaînons 79/21, avec de

nombreux sous produits non identifiables observables en RMN du proton (entrée 5). Le rapport **263/264** est alors de 67/33. La présence du ligand, du métal et du nitrométhane sont donc important tant pour le rendement, le rapport diastéréomérique des lactones à cinq chaînons que pour la sélectivité de la synthèse de celles-ci.

Afin d'éviter l'addition du solvant, le DCE et le dioxane ont été testés mais dans ces conditions les lactones cibles n'ont pas été obtenues (entrées 6 et 7). De plus lorsque la pma **156** est utilisée, les lactones ne sont jamais obtenues. Seuls des produits de dégradations sont observables lorsque la transformation a lieu à 78 °C (entrées 8 et 9).

Bien que les rôles potentiels de la fonction urée et du cuivre n'aient pu être établi, nous pouvons conclure sur la nécessité de la présence de ces deux motifs au sein de la plateforme pour obtenir les meilleurs résultats. Nous avons donc réussi à réaliser une cascade réactionnelle organocatalysée/(organocatalysée-métallo-catalysée) permettant de former sélectivement des lactones à cinq chaînons avec un rapport diastéréomérique de 76/24 en faveur de la lactone *trans* **263**. Nous pouvons aussi supposer que l'excès énantiomérique est d'environ 97 %, puisque l'addition d'éthanol n'influe pas sur la configuration du carbone asymétrique formé lors de l'étape d'addition de Michael.

Cette transformation est la première réaction en cascade catalysée par nos plateformes pma. Nous avons finalement réalisé une dernière transformation à partir d'une réaction de Henry.

#### d. Réaction de Henry – Addition de Michael - Cyclisation

Nous avons finalement voulu réaliser une cascade réactionnelle métallo-catalysée/organocatalysée basée sur une réaction de Henry cuprocatalysée suivie d'une addition de Michael sur le cinnamaldéhyde **266**, pour former le tétrahydropyrane **267**. Pour ce faire, la plateforme **156** a été utilisée car elle conduit aux meilleurs résultats lors de la réaction de Henry, suivant les conditions réactionnelles mises en place par Zhou et Peng (Tableau 26).<sup>207</sup>

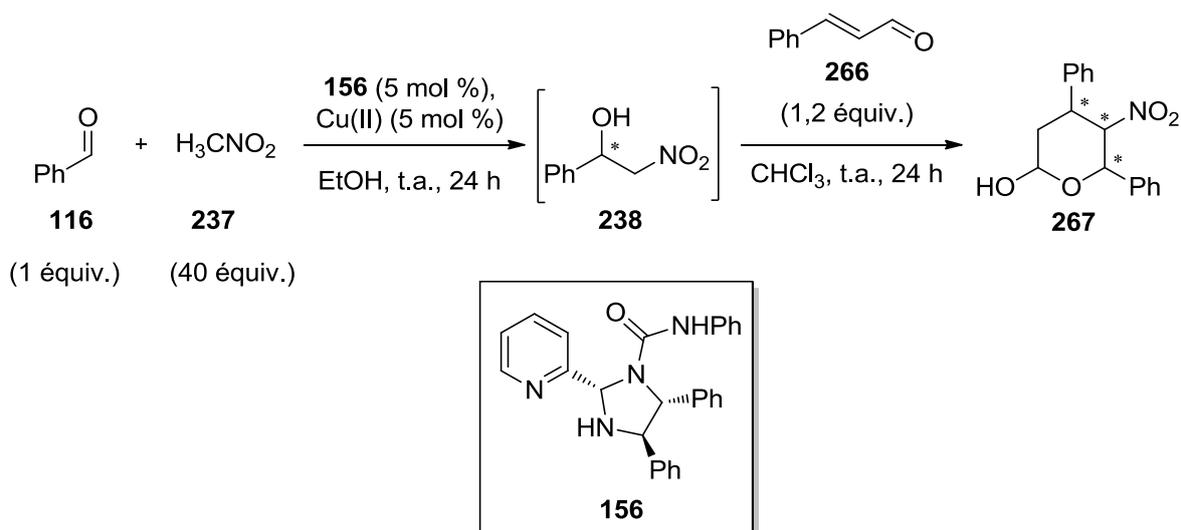
Le premier test a été réalisé en mode séquentiel (entrée 1). Malheureusement, aucune trace du produit final n'a été observée. Ceci peut être dû à la présence du cuivre,

---

<sup>207</sup> Zhou Y., Yang Q., Shen J., Chen X., Peng Y., Gong Y., *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 1446–1456.

potentiellement défavorable à la seconde réaction. Le second test a donc été effectué avec un traitement intermédiaire afin d'éliminer le complexe du milieu réactionnel. L'organocatalyseur est ajouté à la suite du traitement. Cependant, ici encore le produit n'a pas été obtenu (entrée 2).

Tableau 26 : Cascade réactionnelle Henry-Michael.



| entrée | conditions réactionnelles                       | rendement RMN (%) |
|--------|---|-------------------|
| 1      | séquentielles                                   | 0                 |
| 2      | non séquentielles + rajout <b>156</b> (5 mol %) | 0                 |

Pour terminer ces essais de catalyse en cascade, l'utilisation de la C-H activation a été rapidement envisagée, même si aucune étude préalable n'avait été réalisée.

#### e. Utilisation de l'activation C-H dans un processus en cascade

La fonctionnalisation C-H est un processus relativement récent qui permet d'augmenter la complexité architecturale d'une molécule sans préfonctionnalisation. Le palladium s'avère être un promoteur de choix pour catalyser cette réaction. Il existe deux

mécanismes principaux : le premier est basé sur un cycle catalytique Pd(0)/Pd(II) alors que le second utilise le couple Pd(II)/Pd(IV).<sup>208</sup>

Sachant qu'il est possible de réaliser de l'arylation C-H de 1-alkylindole en position C(2) et C(3), nous avons décidé de réaliser un processus en cascade addition de Friedel-Crafts/arylation C-H.

La littérature fait état du couplage palladocatalysé entre l'indole **268** et un halogénobenzène **269**, avec ou sans ligand, en présence d'une base et avec parfois des additifs. Il est généralement admis que le mécanisme d'action sur l'indole est un cycle catalytique Pd(0)/Pd(II) (Schéma 41).

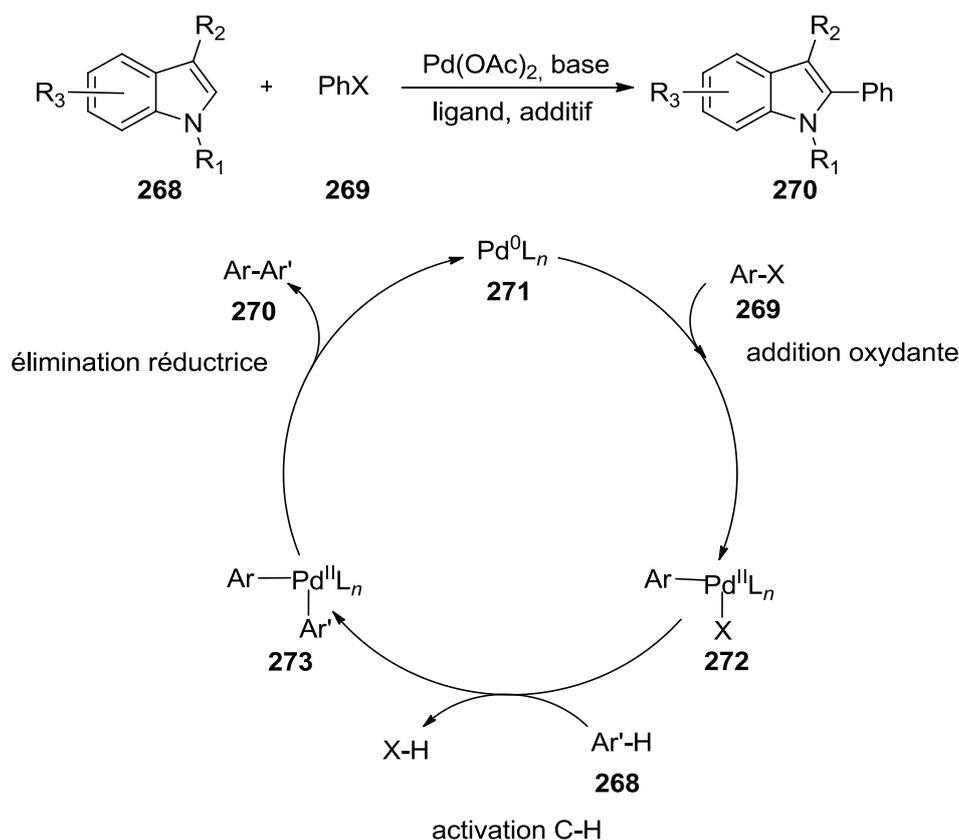


Schéma 41 : Réaction d'arylation C-H sur un indole et cycle catalytique Pd(0)/Pd(II).

<sup>208</sup> Chen X., Engle K., Wang D.-H., Yu J.-Q., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, 48, 5094-5115.

Le mécanisme débute par une addition oxydante du complexe de palladium **271** sur le dérivé halogéné **269** pour former **272**. Cette étape peut être favorisée par l'utilisation d'un ligand riche en électrons.

S'en suit l'étape d'insertion C-H sur **268** pour former **273** et libérer HX capté par la base placée dans le milieu. L'utilisation d'additifs tels que des sels d'argents permet de faciliter le départ de l'halogène par précipitation.

Enfin l'étape d'élimination réductrice conduit au produit de couplage **270** et à la restauration du Pd(0)

Cette réaction a été réalisée sans ligand, en présence de l'oxyde basique AgO<sub>2</sub> et d'un acide faible pour conduire quantitativement à température ambiante et en 18 h au produit de couplage.<sup>209</sup> Des ligands monophosphoré (Cy<sub>2</sub>P-*orthobiphényl*),<sup>210</sup> diposphoré (Sylphos)<sup>211</sup> ou carbénique<sup>212</sup> sont aussi très souvent utilisés dans ce genre de transformation pour conduire à 125 °C en 24 h à **270** avec de bons rendements (42 % à 77 %).

L'utilisation de notre plateforme en C-H activation est donc novatrice, puisque l'utilisation de ligands azotés n'est que très peu décrite.

L'enchaînement de transformations addition de Friedel-Crafts/activation C-H a initialement été réalisée en cascade pour conduire à **274** (Tableau 27).

La réaction a été réalisée de manière monotope séquencée en présence du ligand **156**. Malheureusement le produit de couplage **274** n'a pas été obtenu (entrée 1). Le ligand **166** a ensuite été utilisé sous activation micro-ondes, mais uniquement des produits de dégradation non identifiés ont été obtenus (entrée 2). Il est possible d'expliquer ce résultat soit par la présence de sous produits lors de l'addition de Friedel-Crafts bloquant l'activation C-H, soit par le caractère pauvre en électron de l'amine secondaire de l'imidazolidine de **156** et **166** défavorisant l'étape d'addition oxydante.

Pour palier ce problème, la réaction d'activation C-H n'a plus été conduite suivant un processus en cascade mais après purification du produit intermédiaire et avec la plateforme **151**. L'amine secondaire de **151** étant plus éloignée de l'urée que pour **156** et **166**, elle est

---

<sup>209</sup> Lebrasseur N., Larrosa I., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 2926-2927.

<sup>210</sup> Nadres E., Lazareva A., Daugulis O., *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 471-483.

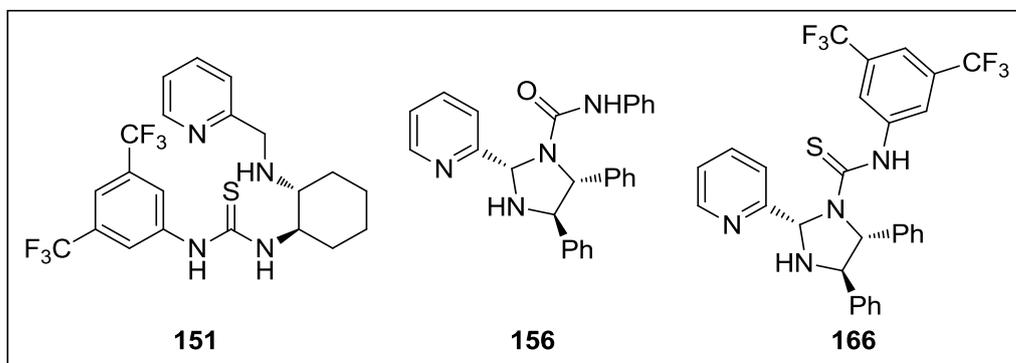
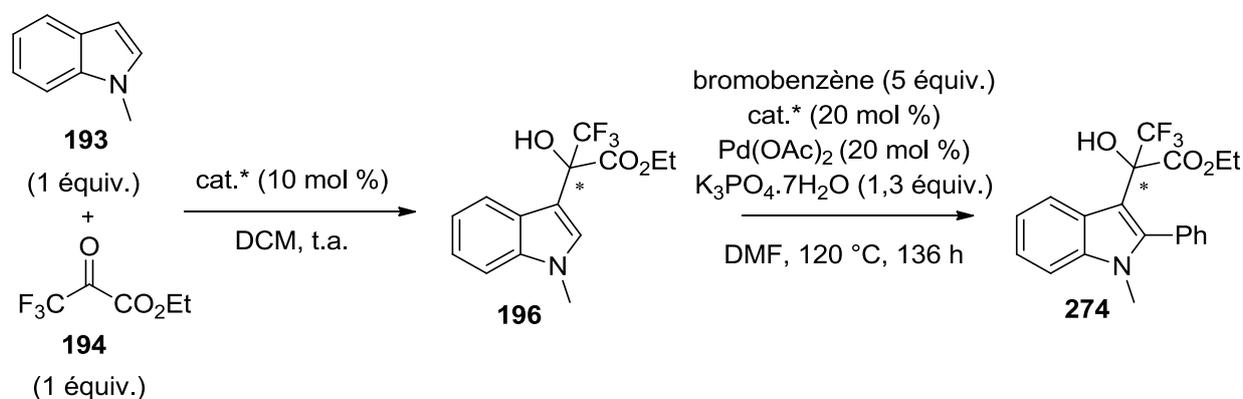
<sup>211</sup> Roy D., Mom S., Royer S., Lucas D., Hierso J.-C., Doucet H., *ACS Catal.*, **2012**, *2*, 1033-1041.

<sup>212</sup> Touré B., Lane B., Sames D., *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1979-1982.

supposée plus riche en électrons. Ainsi l'utilisation du ligand **151** a permis de former 58 % du produit attendu (entrée 3).

Nous avons donc réalisé pour la seconde fois de deux transformations organocatalysées et métallocatalysées par le biais du même promoteur catalytique. L'indole fonctionnalisé en position 2 et 3 **274** a ainsi pu être obtenu avec une bonne conversion. Une étude approfondie de cette cascade pourra faire l'objet d'un travail ultérieur afin d'améliorer le rendement de la seconde étape réactionnelle ainsi que l'énantiosélectivité de la première transformation.

Tableau 27 : Catalyseurs utilisés dans le processus en cascade addition de Friedel-Crafts/activation C-H.



| entrée           | catalyseur | conversion (%) |
|------------------|------------|----------------|
| 1 <sup>a</sup>   | <b>156</b> | 0              |
| 2 <sup>a,b</sup> | <b>166</b> | dégradation    |
| 3                | <b>151</b> | 58             |

<sup>a</sup> processus réalisé *in situ* sans nouvelle addition de plateforme chirale. <sup>b</sup> réaction effectuée en 3 h sous activation micro-ondes.

Nous avons donc pu montrer que les plateformes pma synthétisées peuvent servir d'organocatalyseur, dans des réactions d'addition de Michael ou d'addition de Friedel-Crafts, de ligand en métallo-catalyse, dans des réactions de couplage de type Suzuki-Miyaura, des additions oxydantes de naphthol ou des nitroaldolisations. Grâce ces propriétés nous avons pu réaliser deux processus en cascade organocatalysé/métallo-catalysé (Schéma 42).

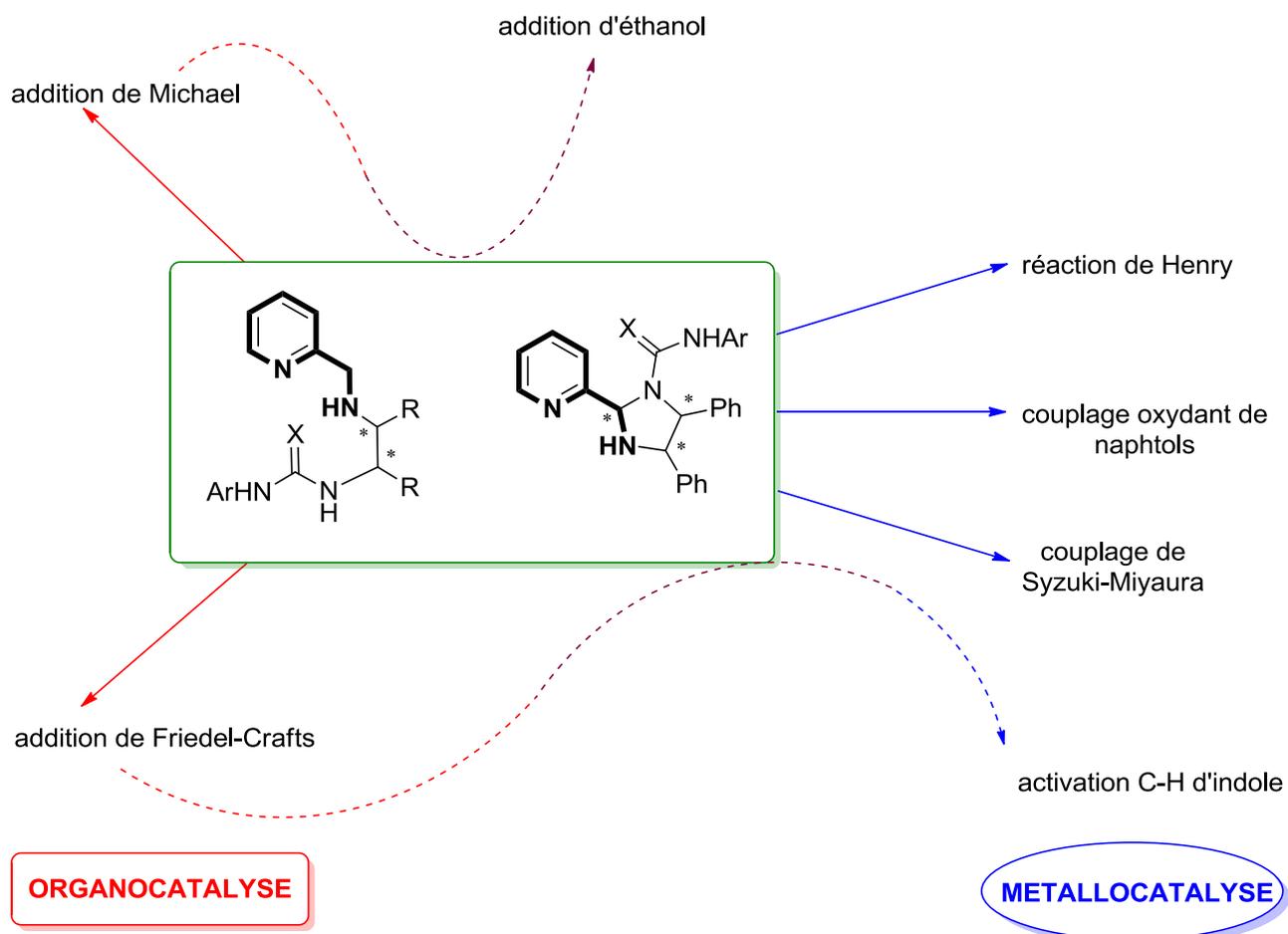


Schéma 42 : Bilan des transformations catalysées par nos structures pma.

Outre les structures pma, nous avons aussi voulu réaliser des architectures pyridylethylamines et les utiliser en catalyse. Ce point fait l'objet du dernier chapitre de ce document.

## IV. Partie expérimentale

### a. General procedures

**Condensation amine/aldehyde:** (*1R,2R*)-diaminocyclohexane (1 equiv., 0.3 mol.L<sup>-1</sup>) in MeOH was mixed with the butyraldehyde (10 equiv.). The mixture was kept for 3 h at room temperature, then it was cooled in an ice-water bath, followed by the addition of NaBH<sub>4</sub> (4 equiv.), and kept stirring 17 h at 50 °C. Next, water was added and the aqueous phase was extracted with AcOEt. The combined organic extracts were washed with a saturated NaCl solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (pentane/AcOEt 4/1) to give the expected product.

**Michael addition:** aldehyde (1 equiv., 0.2 mol.L<sup>-1</sup>), *N*-phenylmaleimide **177** (1 equiv.) and the catalyst (20 mol %) in DCE was added in ace-pressure tube. The mixture kept for 17 h at 85 °C, and then the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (pentane/AcOEt 4/1) to give expected product.

**Friedel-Crafts addition:** the indolic product (1 equiv., 0.4 mol.L<sup>-1</sup>), ethyl trifluoropyruvate (1 equiv.) and catalyst (10 mol %) was added in dry DCM, and then the medium was stirred for five min at room temperature. The reaction was quenched with water, and the organic compounds were extracted with dichloromethane. The gathered organic layer was washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under vacuum. The crude product was purified by silica-gel flash-chromatography (pentane/AcOEt 9/1) to give expected product.

**Palladium complexation:** ligand (1 equiv., 0.1 mol.L<sup>-1</sup>) and sodium tetrachloropalladate (1 equiv.) was added in MeOH, then the mixture was stirred for 17 h at room temperature. The solid was washed with MeOH and pentane to give expected product.

**Suzuki-Miyaura coupling:** 1-bromo-2-methoxynaphtalene (1 equiv., 4.10<sup>-3</sup> mol.L<sup>-1</sup>), naphtalen-1-ylboronic acid (2 equiv.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 equiv.) and complexe (5 mol %) was added in toluene/EtOH/water 2/2/1. The mixture was stirred at 80 °C, under argon for four days.

Water was then added, and the aqueous phase was extracted with DCM. The combined organics layers were dried over anhydrous magnesium sulfate and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (pentane/AcOEt 98/2) to give the expected product.

**Oxidative naphthol coupling:** to a solution of CuI (10 mol %) dissolved in DCE ( $2 \cdot 10^{-2}$  mol.L<sup>-1</sup>) was added ligand (10 mol %). The solution was stirred under a stream of oxygen at room temperature for 15 minutes, and then methyl 3-hydroxy-2-naphthoate (1 equiv.) was introduced. After six days at 40 °C, the reaction mixture was diluted with DCM, and was with HCl (1*N*). The aqueous phase was back-extracted with DCM, the combined organic solutions were dried over magnesium sulfate and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (pentane/AcOEt 98/2) to give the expected product.

**Henry reaction:** to a solution of Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (5 mol %) dissolved in dry DCM ( $1 \cdot 10^{-2}$  mol.L<sup>-1</sup>) was added ligand (5 mol %). The solution was stirred under argon at room temperature for 17 h. The solvent was removed under reduce pressure. Next, the residue was dissolved in EtOH ( $2.5 \cdot 10^{-2}$  mol.L<sup>-1</sup>). To the mixture was added nitromethane (40 equiv.) and benzaldehyde (1 equiv.) under argon. After stirring for 24 h at room temperature, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (pentane/AcOEt 9/1) to give the expected product.

**Diethylzinc addition:** to a solution of aldehyde (1 equiv., 0.2 mol.L<sup>-1</sup>) dissolved in dry DCM was added a solution of ZnEt<sub>2</sub> in hexane (1*M*, 1.1 equiv.). The solution was stirred under argon at for 15 h. Next, HCl (1*M*) was added and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with a saturated NaHCO<sub>3</sub> solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (pentane/AcOEt 4/1) to give the expected product.

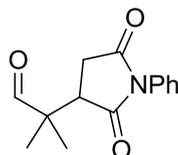
**C-H activation:** indole (1 equiv., 0.2 mol.L<sup>-1</sup>), bromobenzene (5 equiv.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O (1.3 equiv.), ligand (0.2 equiv.) and Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.2 equiv.) was added in DMF. The solution was stirred under argon at 120 °C for 136 h. Water was then added, and the aqueous phase was extracted with DCM. The combined organics layers were dried over anhydrous magnesium sulfate and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (pentane/AcOEt 9/1) to give the expected product.

b. Product descriptions

---

2-(2,5-dioxo-1-phenylpyrrolidin-3-yl)-2-methylpropanal **178**

---



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 245,27

Following *Michael addition procedure* with isobutyraldéhyde **176**, the compound **178** was obtained as a yellow oil.

$R_f = 0.15$  (AcOEt/pentane 1/4).

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.51 (s, 1H), 7.48-7.38 (m, 3H), 7.27 (dd,  $J = 8.3$  and 1.7 Hz, 2H), 3.15 (dd,  $J = 9.4$  and 5.3 Hz, 1 H), 2.97 (dd,  $J = 18.0$  and 9.4 Hz, 1H), 2.61 (dd,  $J = 18.0$  and 5.3 Hz, 1H), 1.32 (s, 3 H), 1.28 (s, 3H) ppm.

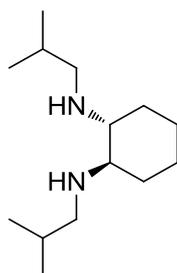
$\text{HPLC}$  (Venusil Chiral OD-H column, heptane/2-propanol 75/25, 0.9 mL.min<sup>-1</sup>, 30 °C, 230 nm)  $t_r(S) = 16.8$  min,  $t_r(R) = 18.1$  min.

Data were in concordance with the literature. See Bai J.-F., Peng L., Wang L.-I., Wang L.-X., Xu X.-Y., *Tetrahedron*, **2010**, 66, 8928-8932.

---

(1*R*,2*R*)-di-*N*-isobutylcyclohexane-1,2-diamine **190**

---



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>

Exact Mass: 226,24090

Molecular Weight: 226,40140

Following *condensation amine/aldehyde procedure*, the compound **190** was obtained as a yellow oil with a yield of 31 %.

$R_f = 0.15$  (AcOEt/pentane 1/4).

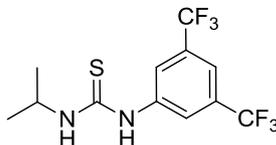
<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.56 (dd,  $J = 11.3$  and  $6.4$  Hz, 2H), 2.19 (dd,  $J = 11.3$  and  $7.0$  Hz, 2H), 2.09-2.04 (m, 4H), 1.76-1.60 (m, 6 H), 1.24-1.14 (m, 3H), 1.03-0.91 (m, 1H), 0.89 (dd,  $J = 6.7$  and  $0.7$  Hz, 12 H) ppm.

Data were in concordance with the literature. See Chunhong Z., Gou S., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2014**, 25, 278-283.

---

1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-isopropylthiourea **191**

---



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>S

Molecular Weight: 330,29

Following *isocyanate addition procedure* with diisopropylamine and 3,5-bis(trifluoromethyl)phenylisothiocyanate, the compound **191** was obtained as white needles with quantitative yield.

R<sub>f</sub> = 0.64 (AcOEt/pentane 1/4).

Melting point 160.8 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.16 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 4.51 (m, 1H), 1.26 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, MeOD) δ 181.5 (C<sub>q</sub>), 143.3 (C<sub>q</sub>), 132.6 (q, *J* = 33 Hz, C<sub>q</sub>), 124.8 (q, *J* = 270 Hz, C<sub>q</sub>), 123.6 (m, CH), 117.7 (m, CH), 47.2 (CH), 22.2 (CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, MeOD/CHF<sub>3</sub>) δ -63.61 ppm.

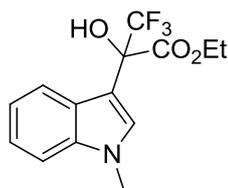
IR 3206, 2975, 2349, 1546, 1472, 1370, 1273, 1227, 1170, 1128, 910, 890, 847, 704, 691, 678 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>S [M + H]<sup>+</sup>: 331.0704; found: 331.0705.

---

ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)propanoate **196**

---



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 301,26

Following *Friedel-Crafts addition procedure* with 1-methylindole, the compound **196** was obtained as a white solid.

R<sub>f</sub> = 0.18 (AcOEt/pentane 1/9).

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.91 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.35-7.16 (m, 4H), 4.53-4.32 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.36 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm.

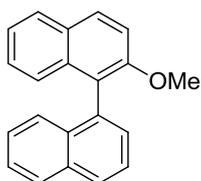
HPLC (Venusil Chiral OD-H column, heptane/2-propanol 85/15,  $1 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ,  $30 \text{ }^\circ\text{C}$ , 230 nm)  
 $t_r(S) = 6.6$  min,  $t_r(R) = 9.1$  min.

Data were in concordance with the literature. See Marque S., Razafilmahaléo V., Dinut A., Grach G., Prim D., Moreau X., Gil R., *New J. Chem.*, **2013**, 37, 2683-2690 and Han X., Liu B., Zhou H.-B., Dong C., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2012**, 23, 1332-1337.

---

### 2-methoxy-1,1'-binaphthalene **210**

---



Chemical Formula:  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}$   
Molecular Weight: 284,35

Following *Suzuki-Miyaura coupling procedure*, the compound **210** was obtained as a yellow oil.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.96 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.92 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 3H), 7.47-7.37 (m, 6H), 3.76 (s, 3H) ppm.

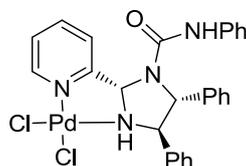
HPLC (Venusil Chiral OJ-H column, heptane/2-propanol 95/5,  $1 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ,  $30 \text{ }^\circ\text{C}$ , 230 nm)  
 $t_r(S) = 10.8$  min,  $t_r(R) = 16.5$  min.

Data were in concordance with the literature. See Grach G., Pieters G., Dinut G., Terrasson V., Medimagh R., Bridoux A., Razafimahaleo V., Gaucher A., Marque S., Marrot J., Prim D., Gil R., Giner Planas J., Vinãs C., Thomas I., Roblin J.-P., Troin Y., *Organometallics*, **2011**, 30, 4074-4086.

---

 Complexe **224**


---



Chemical Formula:  $C_{27}H_{24}Cl_2N_4OPd$   
 Molecular Weight: 597,83

Following *palladium complexation procedure* with (2*S*,4*R*,5*R*)-*N*,4,5-triphenyl-2-(pyridine-2-yl)imidazolidine-1-carboxamide (2*S*,4*R*,5*R*)-**156**, the compound **224** was obtained as a brown solid with a yield of 53 %.

$R_f = 0.77$  (AcOEt).

Melting point 238.3 °C.

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.92 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.06 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.91 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 7.36-6.89 (m, 18H), 5.17 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.16 (t,  $J = 10.9$  Hz, 1H) ppm.

$^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.85 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.33 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.82 (dd,  $J = 11.7$  and 5.9 Hz, 1H), 7.76 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 7.53 (t,  $J = 3.6$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.36-7.34 (m, 3H), 7.26 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.18-7.15 (m, 3H), 7.0 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.93-6.90 (m, 2H), 6.77 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 5.32 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 4.14 (t,  $J = 11.4$  Hz, 1H) ppm.

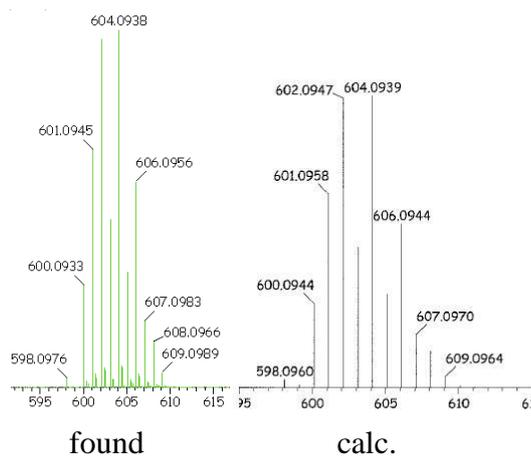
$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  161.9 ( $C_q$ ), 154.1 ( $C_q$ ), 150.0 (CH), 140.6 ( $C_q$ ), 138.0 (CH), 136.5 ( $C_q$ ), 131.2 ( $C_q$ ), 130.1 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 129.0 (CH), 126.5 (CH), 125.4 (CH), 124.0 (CH), 120.7 (CH), 79.9 (CH), 75.6 (CH), 69.2 (CH) ppm.

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  166.4 ( $C_q$ ), 159.2 ( $C_q$ ), 154.3 (CH), 146.1 (CH), 144.4 ( $C_q$ ), 142.7 ( $C_q$ ), 137.7 ( $C_q$ ), 134.6 (CH), 134.3 (CH), 133.7 (CH), 133.6 (CH), 133.3 (CH), 133.1

(CH), 131.9 (CH), 130.9 (CH), 130.3 (CH), 128.1 (CH), 125.0 (CH), 85.0 (CH), 78.6 (CH), 72.2 (CH) ppm.

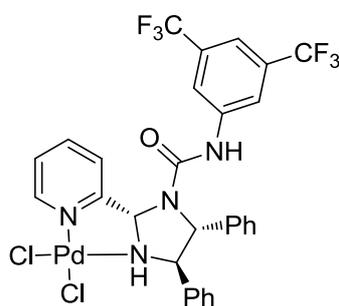
**IR** 3395, 3311, 3061, 3032, 2931, 1660, 1598, 1531, 1498, 1442, 1327, 1237, 1160, 1026, 976, 902, 751, 691, 544  $\text{cm}^{-1}$ .

**UPLC-MS** isotopic structure for  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{ClN}_5\text{OPd}$   $[\text{M} - \text{Cl} + \text{ACN}]^+$ :



**HRMS** ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{ClN}_5\text{O}^{108}\text{Pd}$   $[\text{M} - \text{Cl} + \text{ACN}]^+$ : 604.0943; found: 604.0938.

## Complexe **225**



Chemical Formula:  $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_4\text{OPd}$   
Molecular Weight: 733,83

Following **palladium complexation procedure** with (2*S*,4*R*,5*R*)-*N*-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-4,5-diphenyl-2-(pyridine-2-yl)imidazolidine-1-carboxamide **165**, the compound **225** was obtained as a brown solid with quantitative yield.

$R_f = 0.85$  (AcOEt).

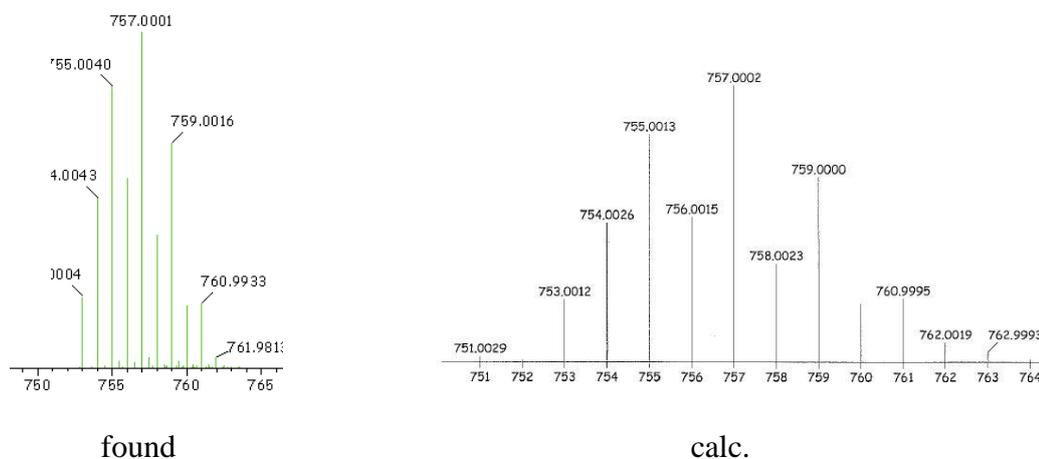
Melting point 247.2 °C.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.88 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 8.13 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 8.07-7.85 (m, 3H), 7.86 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.53-7.32 (m, 7H), 7.27-7.16 (m, 3H), 6.97-7.87 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 7.35 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.24 (t,  $J = 9.7$  Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.3 ( $\text{C}_q$ ), 153.3 ( $\text{C}_q$ ), 150.3 (CH), 140.8 (CH), 140.1 ( $\text{C}_q$ ), 136.9 ( $\text{C}_q$ ), 132.0 (q,  $J = 33$  Hz,  $\text{C}_q$ ), 131.5 ( $\text{C}_q$ ), 130.3 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 128.9 (CH), 126.2 (CH), 125.7 (CH), 125.0 (CH), 123.3 (q,  $J = 271$  Hz, CH), 120.1 (m, CH), 117.0 (m, CH), 78.93 (CH), 74.8 (CH), 70.0 (CH) ppm.

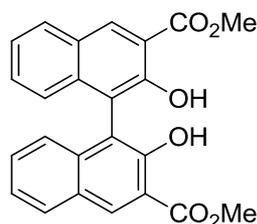
IR 3381, 3291, 3067, 2937, 1686, 1544, 1473, 1442, 1387, 1276, 1171, 1126, 881, 763, 732, 698, 681  $\text{cm}^{-1}$ .

UPLC-MS isotopic structure for  $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_4\text{NaOPd} [\text{M} + \text{Na}]^+$ :



HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_4\text{NaO}^{108}\text{Pd}[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 757.0012; found: 757.0001.

dimethyl 2,2'-dihydroxy-[1,1'-binaphthalene]-3,3'-dicarboxylate **226**



Chemical Formula: C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>  
Molecular Weight: 402,40

Following *oxidative naphthol coupling procedure*, the compound **226** was obtained as a yellow oil.

$R_f = 0.24$  (AcOEt/pentane 1/9).

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.73 (s, 2H), 8.70 (s, 2H), 7.95-7.90 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 4H), 7.19-7.14 (m, 2H), 4.05 (s, 6H) ppm.

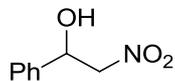
HPLC (Venusil Chiral AD column, heptane/2-propanol 90/10, 1 mL.min<sup>-1</sup>, 30 °C, 230 nm)  
 $t_r(S) = 10.2$  min,  $t_r(R) = 15.7$  min.

Data were in concordance with the literature. See Grach G., Pieters G. Dinut G., Terrasson V., Medimagh R., Bridoux A., Razafimahaleo V., Gaucher A., Marque S., Marrot J., Prim D., Gil R., Giner Planas J., Vinãs C., Thomas I., Roblin J.-P., Troin Y., *Organometallics*, **2011**, *30*, 4074-4086.

---

2-nitro-1-phenylethanol **238**

---



Chemical Formula: C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 167,16

Following *Henry reaction procedure*, the compound **238** was obtained as a yellow oil.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43-7.37 (m, 5H), 5.47 (dd, *J* = 9.0 and 3.4 Hz, 1H), 4.61-4.48 (m, 2H), 2.85 (s, 1H) ppm.

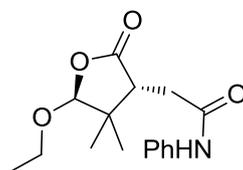
HPLC (Venusil Chiral OD-H column, heptane/2-propanol 85/15, 1 mL.min<sup>-1</sup>, 30 °C, 230 nm)  
*t<sub>r</sub>*(*S*) = 8.2 min, *t<sub>r</sub>*(*R*) = 9.2 min.

Data were in concordance with the literature. See Noole A., Lippur K., Metsala A., Lopp M., Kanger T., *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 1313-1316.

---

2-((3*R*,5*S*)-5-ethoxy-4,4-dimethyl-2-oxotetrahydrofuran-3-yl)-*N*-phenylacetamide **263**

---



Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>  
Molecular Weight: 291,34

Following *Michael addition procedure then Henry reaction procedure*, the compound **263** was obtained as a yellow oil.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.71 (s, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.31 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.09 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.85 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.59 (q,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.15 (dd,  $J = 9.6$  and  $3.2$  Hz, 1H), 2.64 (dd,  $J = 14.7$  and  $7.5$  Hz, 1H), 2.32 (dd,  $J = 14.6$  and  $3.3$  Hz, 1H), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.99 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.0 ( $\text{C}_q$ ), 169.1 ( $\text{C}_q$ ), 138.2 ( $\text{C}_q$ ), 129.1 (CH), 124.3 (CH), 119.9 (CH), 109.7 (CH), 65.5 ( $\text{CH}_2$ ), 45.6 (CH), 43.9 ( $\text{C}_q$ ), 33.3 ( $\text{CH}_2$ ), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 20.4 ( $\text{CH}_3$ ), 15.0 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

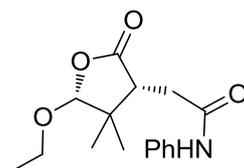
$\text{HRMS}$  ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 292.1549; found: 292.1548.

Diastereomeric excess was determined by UPLC/ $\text{ESI}^+$  : major diastereomer  $t_r = 3.2$  min, minor diastereomer  $t_r = 3.1$  min, minor isomer  $t_r = 2.8$  min.

---

2-((3*R*,5*R*)-5-ethoxy-4,4-dimethyl-2-oxotetrahydrofuran-3-yl)-*N*-phenylacetamide **264**

---



Chemical Formula:  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4$   
Molecular Weight: 291,34

Following *Michael addition procedure then Henry reaction procedure*, the compound **264** was obtained as a yellow oil.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.42 (s, 1H), 7.53 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.32 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.10 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.95 (m,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.70 (m,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 2.93 (dd,  $J = 8.6$  and  $4.3$  Hz, 1H), 2.73 (dd,  $J = 15.0$  and  $8.8$  Hz, 1H), 2.40 (dd,  $J = 14.9$  and  $4.2$  Hz, 1H), 1.27 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.93 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.5 ( $\text{C}_q$ ), 169.1 ( $\text{C}_q$ ), 138.2 ( $\text{C}_q$ ), 129.1 (CH), 124.5 (CH), 120.0 (CH), 110.3 (CH), 67.3 ( $\text{CH}_2$ ), 48.7 (CH), 44.1 ( $\text{C}_q$ ), 34.0 ( $\text{CH}_2$ ), 23.5 ( $\text{CH}_3$ ), 15.8 ( $\text{CH}_3$ ), 15.1 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_4$  [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>: 292.1549; found: 292.1551.

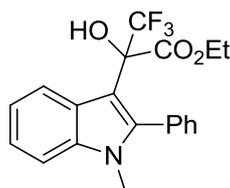
Diastereomeric excess was determined by UPLC/ESI<sup>+</sup> : major diastereomer  $t_r$  = 3.1 min, minor diastereomer  $t_r$  = 3.2 min, minor isomer  $t_R$  = 2.8 min.

---

ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(1-methyl-2-phenyl-1H-indol-3-yl)propanoate

**274**

---



Chemical Formula:  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_3$   
Molecular Weight: 377,36

Following *C-H activation procedure*, the compound **274** was obtained as a yellow oil.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.44-8.39 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.41-4.15 (m, 7H), 4.96-4.35 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.35 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H) ppm.

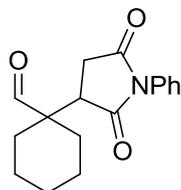
$^{19}\text{F}$  NMR (188 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{CHF}_3$ )  $\delta$  -72.70 ppm.

HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_3$  [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>: 378.1317; found: 378.1319.

---

1-(2,5-dioxo-1-phenylpyrrolidin-3-yl)cyclohexancarbaldehyde **275**

---



Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 285,34

Following *Michael addition procedure* with cyclohexylcarboxaldehyde, the compound **275** was obtained as a yellow oil.

$R_f = 0.39$  (AcOEt/pentane 1/1).

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.53 (s, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 3.22 (dd,  $J = 9.2$  and 6.1 Hz, 1H), 2.88 (dd,  $J = 18.1$  and 9.2 Hz, 1H), 2.68 (dd,  $J = 18.1$  and 6.1 Hz, 1H), 2.05-1.86 (m, 3H), 1.77-1.40 (m, 7H) ppm.

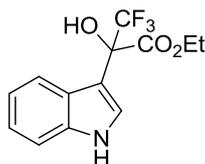
HPLC (Venusil Chiral OD-H column, heptane/2-propanol 75/25, 0.9 mL.min<sup>-1</sup>, 30 °C, 230 nm)  $t_r(S) = 16.3$  min,  $t_r(R) = 18.9$  min.

Data were in concordance with the literature. See Bai J.-F., Peng L., Wang L.-I., Wang L.-X., Xu X.-Y., *Tetrahedron*, **2010**, 66, 8928-8932.

---

Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(1H-indol-3-yl)propanoate **276**

---



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 287,23

Following *Friedel-Crafts addition procedure* with indole, the compound **276** was obtained as white solid.

$R_f = 0.12$  (AcOEt/pentane 1/9).

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.26 (s, 1H), 7.90 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.39-7.12 (m, 4H), 4.51-4.29 (m, 2H), 1.33 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm.

HPLC (Chiralcel OJ-H column, heptane/2-propanol 80/20,  $1 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ,  $30 \text{ }^\circ\text{C}$ , 230 nm)  $t_r(S) = 30.1$  min,  $t_r(R) = 34.7$  min.

Data were in concordance with literature. See Marque S., Razafilmahaléo V., Dinut A., Grach G., Prim D., Moreau X., Gil R., *New J. Chem.*, **2013**, 37, 2683-2690 and Han X., Liu B., Zhou H.-B., Dong C., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2012**, 23, 1332-1337.

## CHAPITRE III

### Synthèse de la plateforme pyridyléthylamine



Après avoir étudié la synthèse puis l'utilisation en catalyse de la plateforme (2-pyridyl)méthylamine, nous nous proposons d'étudier l'architecture (2-pyridyl)éthylamine **277** (pea), homologue du motif pma au niveau de la chaîne carbonée entre la pyridine et la fonction amine.

La structure visée possède un motif pea dont l'atome d'azote serait introduit par amination électrophile organocatalysée. La chaîne carbonée éthyle posséderait en  $\alpha$  du groupement amine, un motif tétrahydropyrane ou pipéridine encombrant, introduit par cyclisation de Prins (Figure 77).

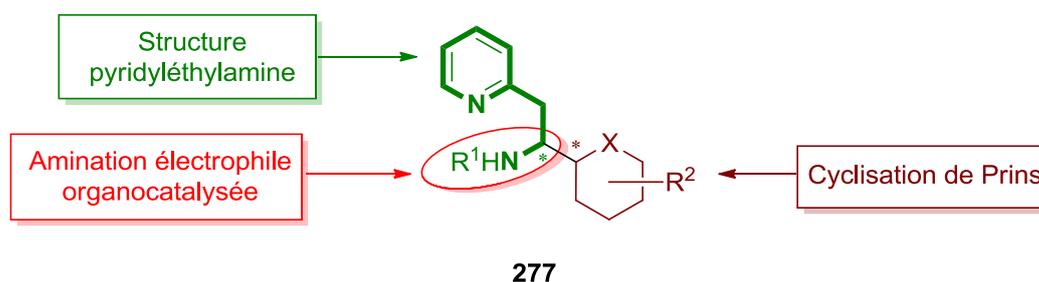


Figure 77 : Structure pea visée.

## I. Rappels bibliographiques

Dans cette première partie, nous nous intéresserons successivement à la description dans la littérature du motif pea, de la réaction d'amination électrophile organocatalysée et de la cyclisation de Prins de manière isolée.

### a. La structure pea

La structure 2-pyridyléthylamine et plus généralement la structure 2-arylméthylamine présente un intérêt considérable pour la chimie médicinale.<sup>213</sup> On retrouve ces motifs dans nombre d'acides aminés (phénylalanine, tryptophane, tyrosine), de produits naturels

<sup>213</sup> Siebenicher H., Doye S., *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 1213-1220.

(adrénaline, dopamine, histamine) ou de produits de synthèse ayant des propriétés biologiques (amphétamine).

C'est dans ce contexte que Brimble<sup>214</sup> a synthétisé le motif pyridyléthylamine **278** sous forme d'un aminoacide, dans le but de former une nouvelle brique dans la synthèse de peptides. Doye<sup>213</sup> et Stevens<sup>215</sup> ont quant à eux synthétisé les **279** et **280** respectivement sous forme d'alcoïdes, afin d'étudier *in vitro* et *in vivo* leur activité sur les ligands récepteurs nicotiques à l'acétylcholine  $\alpha_4\beta_2$ . Enfin Negi<sup>216</sup> a synthétisé le composé **281**, intermédiaire clé dans le traitement de maladies cardiovasculaires (Figure 78).

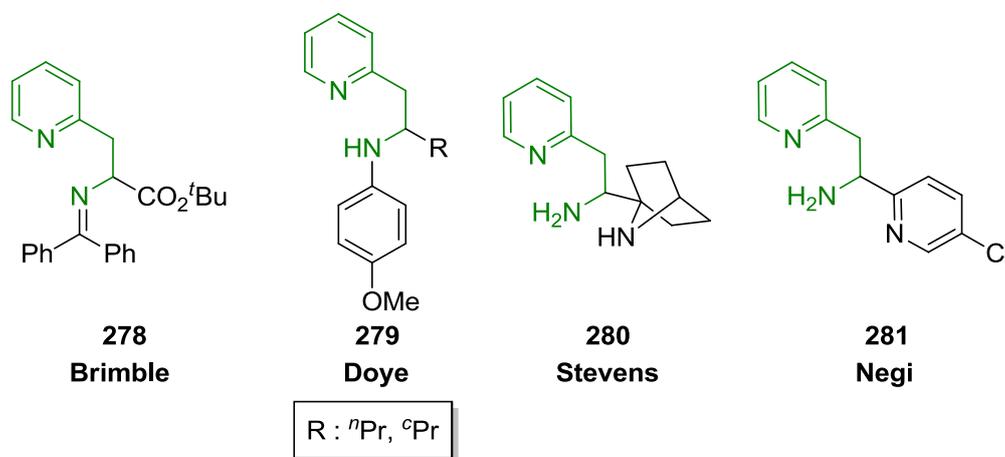


Figure 78 : Quelques structures *pea* de la littérature.

Ces architectures ont aussi été utilisées comme ligands dans la formation de mimes de complexes biologiques ou comme complexes dans le traitement de diverses maladies. Katsuki<sup>217</sup> a synthétisé le complexe de salen porteur d'un motif pyridyléthylamine **282**, en s'inspirant du cytochrome P-450 de structure fer-porphyrine et du mécanisme « *push-pull* » de rupture de liaisons O-O favorisé par la présence d'un ligand donneur type imidazole. Bérubé<sup>218</sup> a décrit le complexe de platine(II) possédant un ligand à motif testostérone et *pea* **283** pour lutter contre la prolifération de cellules cancéreuses dans la prostate (Figure 79).

<sup>214</sup> Noisier A., Harris C., Brimble M., *Chem. Comm.*, **2013**, 49, 7744-7746.

<sup>215</sup> Heugebaert T., Van Overtveldt M., De Blicke A., Wuyts B., Augustijns P., Ponce-Gámez E., Rivera A., De Groote D., Lefebvre R., Wouters P., Meert T., Devulder J., Stevens C., *RSC Adv.*, **2014**, 4, 2226-2234.

<sup>216</sup> Negi S., Matsukura M., Mizuno M., Miyake K., Minami N., *Synthesis*, **1996**, 991-996.

<sup>217</sup> Shitama H., Katsuki T., *Chem. Eur. J.*, **2007**, 13, 4849-4858.

<sup>218</sup> Fortin S., Brasseur K., Morin N., Asselin E., Bérubé G., *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, 68, 433-443.

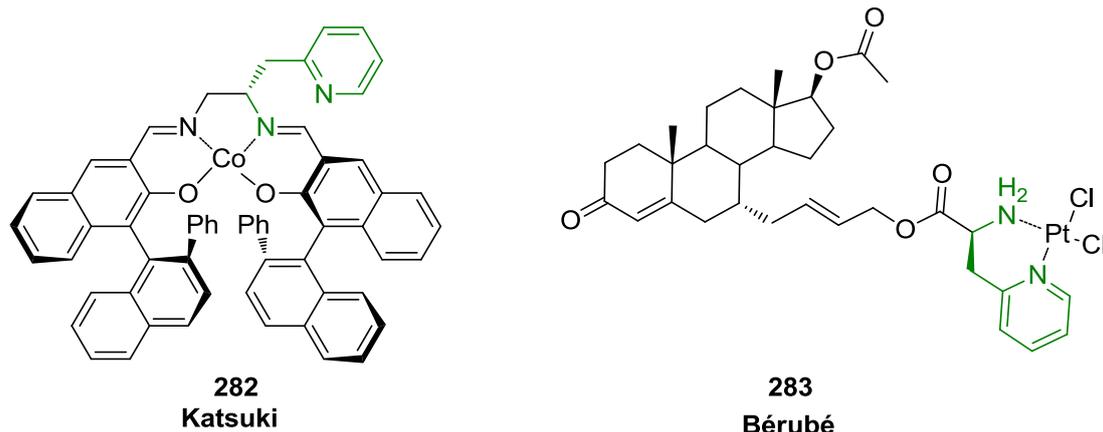


Figure 79 : Complexes possédant un ligand à motif pea dans la littérature.

Liu a étudié la complexation d'un ligand à motif pma et pea avec du cuivre(II).<sup>219</sup> Il a pu montrer que le ligand **284** se coordonnait au cuivre suivant une géométrie quasi pyramidale à base carrée pour former **285**. De cette manière le motif pma se place dans un seul plan pour former avec les deux atomes de chlore la base carrée. Le motif pea quant à lui, de part sa grande flexibilité et dû à un espacement optimal entre les deux atomes d'azote N(2) et N(3) place son groupement pyridyle en position apicale afin de coordiner l'atome d'azote N(2) (Figure 80).

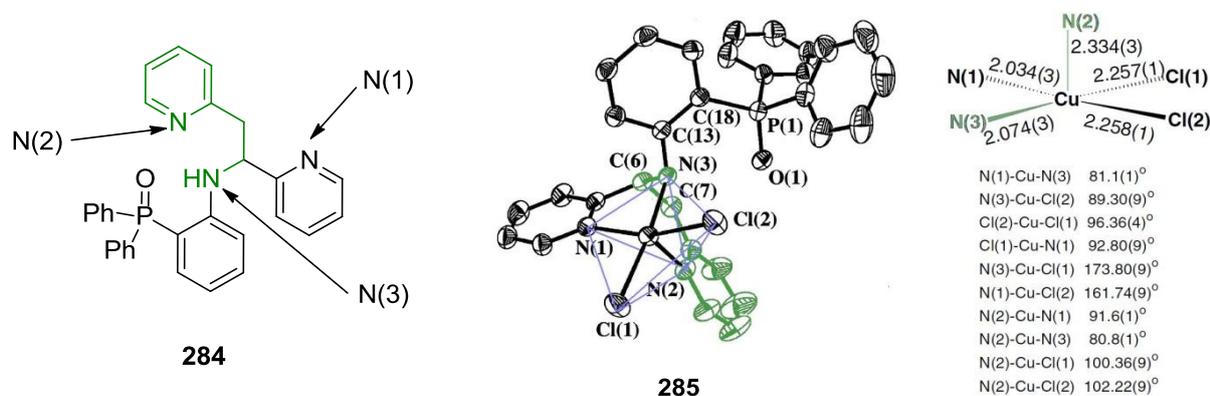


Figure 80 : Ligand **284** et son complexe de cuivre(II) associé **285**.

Outre le cadre de son utilisation comme un ligand bidentate (*N,N*), le motif pea a été étudié pour ses propriétés acido-basique par Raczyńska et Gal.<sup>220</sup> Ils ont ainsi montré par calcul DFT (B3LYP/6-31G\*) et en comparaison avec l'histidine que l'architecture pea

<sup>219</sup> Tsai W., Liu Y.-H., Peng S.-M., Liu S.-T., *J. Organomet. Chem.*, **2005**, 690, 415-421.

<sup>220</sup> Raczyńska E., Rudka T., Darowska M., Dąbkowska I., Gal J.-F., Maria P.-C., *J. Phys. Org. Chem.*, **2005**, 18, 856-863.

pouvait capter un proton. La structure peut alors adopter une conformation *gauche-286* plus favorable que la conformation *trans-286* grâce à la présence d'une liaison hydrogène entre l'hydrogène du centre cationique et l'atome d'azote neutre. Il existe alors un équilibre de protonation entre la forme pyridinium **XXIV** et la forme ammonium **XXV** (Schéma 43).

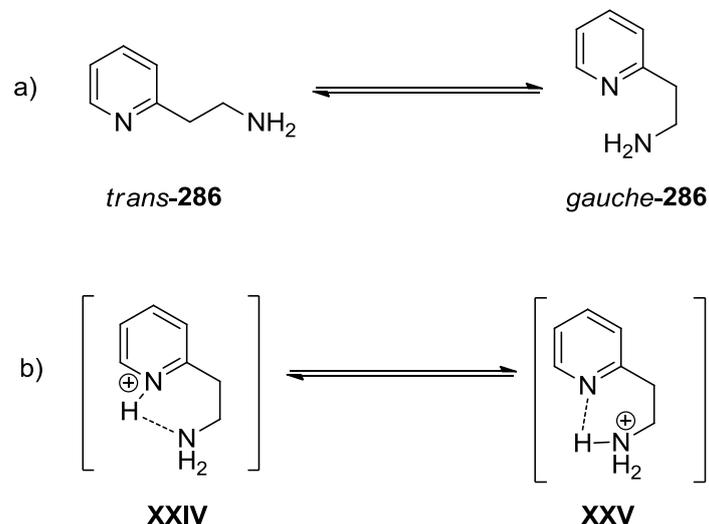


Schéma 43 : a) équilibre conformationnel et b) équilibre de protonation décrits par Raczyńska et Gal.

Au vu de ces derniers résultats, le motif pea peut se comporter assez similairement au motif pma lors de sa mise en présence avec un acide de Brønsted, signe qu'il pourrait être envisagé d'utiliser le pea en organocatalyse activée par un proton. De plus, le mode de complexation avec un métal comme le cuivre s'avère différent en présence de pea par rapport au pma, modulant de ce fait l'encombrement autour du centre métallique et l'apport électronique du ligand. Il n'est donc pas déraisonnable de s'attendre à observer des résultats différents avec cette nouvelle architecture.

Etant donné que nous voulions un bras éthylamine asymétrique, nous nous sommes tournés vers une méthodologie organocatalysée asymétrique bien connue au laboratoire d'introduction de l'atome d'azote en  $\alpha$  de composés carbonyles par voie électrophile.

## b. $\alpha$ -amination électrophile organocatalysée d'aldéhydes

Les réactions d' $\alpha$ -aminations électrophiles organocatalysées de composés carbonylés  $\alpha$ -substitués sont des méthodologies très utilisées pour synthétiser un centre chiral. Depuis quelques années, le nombre de travaux traitant du sujet a considérablement augmenté, mais globalement seules trois grandes méthodes existent : l' $\alpha$ -sulfamidation, l' $\alpha$ -hydroxyamination et l' $\alpha$ -amination en présence d'esters azodicarboxylate.<sup>221</sup>

- $\alpha$ -sulfamidation

La réaction d' $\alpha$ -sulfamidation consiste à faire réagir un aldéhyde avec un azoture de sulfonyle **288**, en présence d'un organocatalyseur.

Bräse a décrit la formation d'une collection de produits **289** à partir d'aldéhyde  $\alpha,\alpha$ -branchés **287** en utilisant la proline **90** de manière stœchiométrique et catalytique.<sup>222</sup> Suivant ces conditions réactionnelles, il a pu obtenir des rendements allant de 21 à 55 % et des excès énantiomériques de 5 % à 86 % suivant les substrats (Schéma 44).

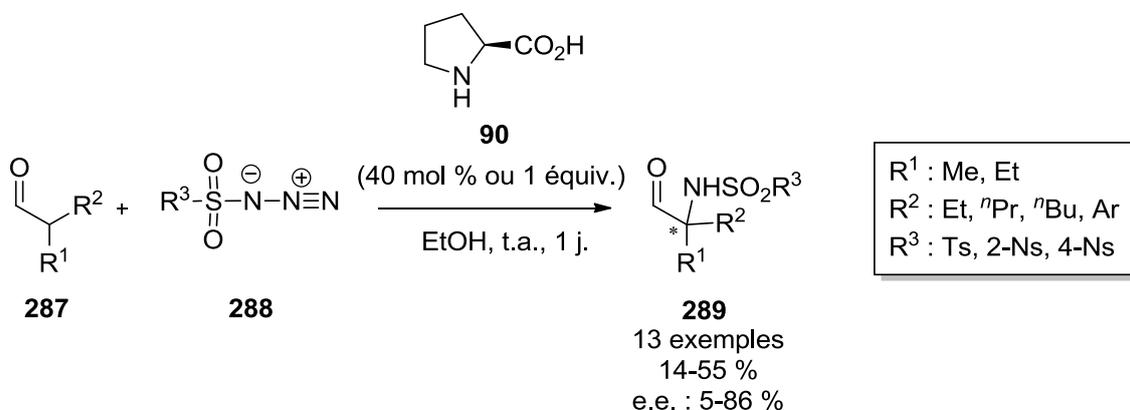


Schéma 44 : Réaction de sulfamidation décrite par Bräse.

Le cycle catalytique de la transformation débute par la condensation de la fonction amine secondaire de la proline **90** sur l'aldéhyde  $\alpha,\alpha$ -disubstitué **287**, pour former l'énamine intermédiaire **290**. Cette dernière peut réaliser une cyclisation 1,3-dipolaire en présence de l'azoture de sulfonyle **288** pour former la triazoline **291**. Cette molécule peut s'ouvrir

<sup>221</sup> a) Greck C., Drouillat B., Thomassigny C., *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 1377-1385. b) Erdik E., *Tetrahedron*, **2004**, 60, 8747-8782. c) Vilaivan T., Bhanthumnavin W., *Molecules*, **2010**, 15, 917-958.

<sup>222</sup> Vogt H., Baumann T., Nieger M., Bräse S., *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 5315-5338.

spontanément pour former la bétaine **292**. La substitution par l'atome d'azote porteur de la charge négative permet de former l'aziridine **293**, qui peut s'ouvrir avec l'aide du doublet non liant de l'atome d'azote de la proline afin d'obtenir l'iminium **294**. Enfin, l'hydrolyse de **294** permet de régénérer la proline **90** tout en libérant le produit d' $\alpha$ -sulfamidation **289** sous la forme d'un mélange énantiomérique (Schéma 45).

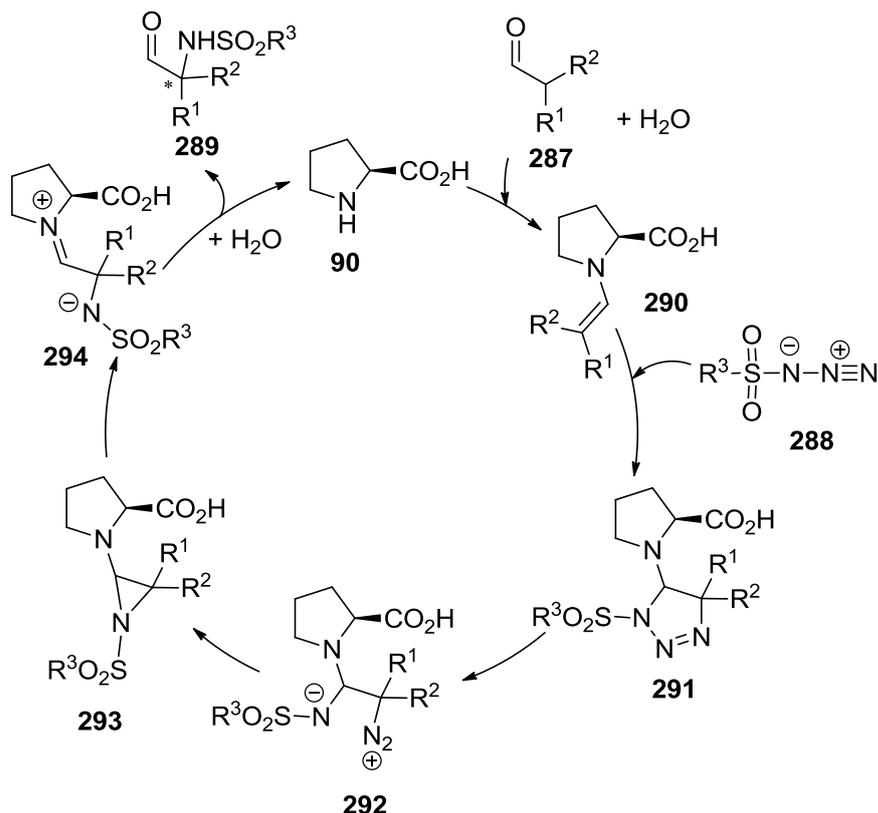


Schéma 45 : Cycle catalytique de l' $\alpha$ -sulfamidation.

Bräse a postulé un complexe activé basé sur la géométrie de **XXVI** pour la cyclisation 1,3-dipolaire dans lequel : (i) la liaison double carbone-carbone de l'énamine se positionne en *anti* du groupement carboxylique encombrant, (ii) l'énamine formée adopte une configuration absolue *E* et (iii) l'azoture de sulfonyle approche du côté opposé au groupement acide carboxylique encombrant de la proline induisant la formation du produit **295** de configuration *S* (Figure 81).

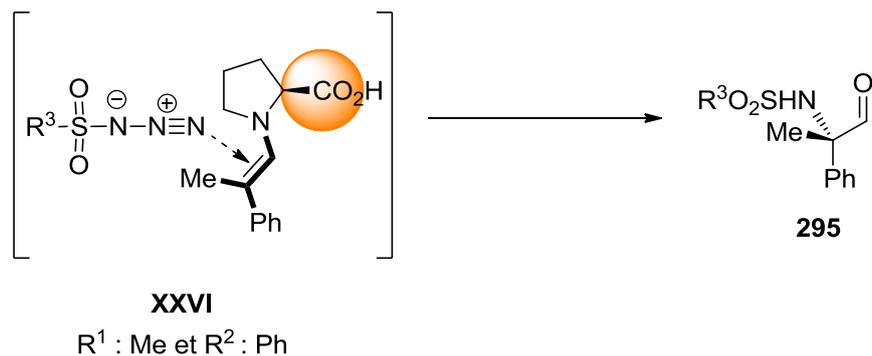


Figure 81 : Géométrie postulée adoptée lors de l'approche de l'azoture de sulfonyle.

La présence en  $\alpha$  de deux substituants structurellement ou électroniquement proches qui peut conduire à la formation des deux énamines *Z* et *E*, provoquant une baisse drastique de la sélectivité (R<sup>1</sup> : Me/R<sup>2</sup> : Et, e.e. : 5 % vs. R<sup>1</sup> : Me/R<sup>2</sup> : 4-OMePh, e.e. : 86 %).

Enfin, le produit de la réaction d' $\alpha$ -sulfamidation peut être transformé en l'amine primaire correspondante par addition de méthanolate de sodium dans le méthanol à température ambiante pour obtenir le produit en une journée de manière quantitative.

- $\alpha$ -hydroxyamination

La réaction d' $\alpha$ -hydroxyamination consiste à faire réagir un aldéhyde **287** avec le nitrosobenzène **296**, en présence d'un organocatalyseur. Cependant le choix de ce dernier s'avère crucial car il peut conduire au produit d'hydroxyamination **297** issu de la *N*-addition mais il peut aussi permettre d'obtenir le produit d'aminooxylation **298**, issu de la *O*-addition (Schéma 46).

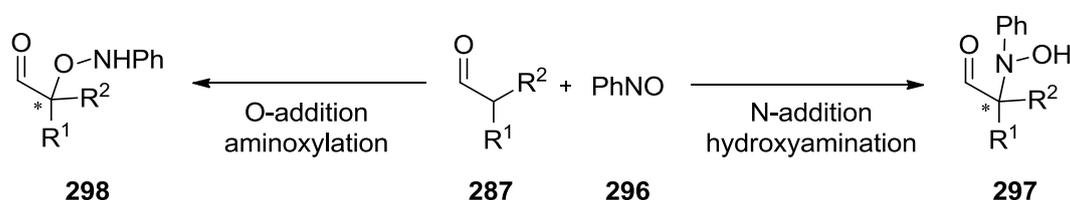


Schéma 46 : Réactivité du nitrosobenzène en  $\alpha$  d'un aldéhyde.

L'utilisation de la proline **90** en présence d'un aldéhyde **299** ou d'une cétone  $\alpha$ -substituée s'est avérée être un catalyseur de choix pour obtenir uniquement le produit de *O*-

addition **300** (Schéma 47a).<sup>223</sup> En effet, l'approche du nitrosobenzène est gouvernée par la liaison hydrogène qui se forme entre le groupement acide carboxylique et l'atome d'azote de l'électrophile, plus basique que l'atome d'oxygène du nitrosobenzène (**XXVII**).

A l'inverse, Kim a émis l'hypothèse que l'utilisation de la proline en présence d'un aldéhyde **301** ou d'une cétone  $\alpha,\alpha$ -disubstituée allait favoriser la formation du produit d' $\alpha$ -hydroxyamination **302** (Schéma 47b).<sup>224</sup> Dans ce cas précis, sur l'état de transition la formation de la liaison hydrogène entre l'acide carboxylique du catalyseur et l'atome d'azote du nitrosobenzène serait défavorisée par gêne stérique entre le substituant phényle de l'électrophile et le substituant en position *cis* par rapport au groupement proline de l'énamine (**XXVIII**). Ainsi c'est l'atome d'oxygène qui aurait une interaction hydrogène avec le groupement carboxylique exacerbant de ce fait l'électrophile de l'atome d'azote du nitrosobenzène et conduirait à la formation de la liaison C-N (**XXIX**).

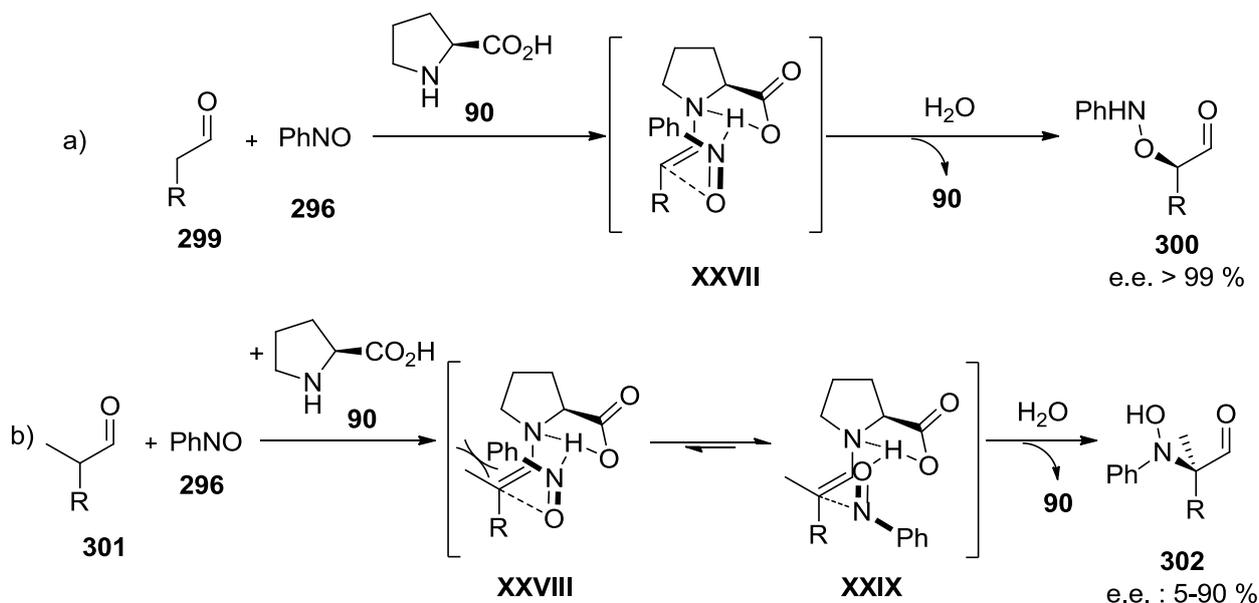


Schéma 47 : Réactivité du nitrosobenzène en présence de proline.

Kim a montré qu'il était possible de réaliser de la *N*-alkylation en utilisant un analogue de la proline **303** sur lequel le bras acide carboxylique est remplacé par un motif tétrazole. Cependant des rendements et des excès inégaux ont été obtenus notamment à cause de la formation additionnelle du produit d'aminoxylation. Gong et Jiang ont quant à eux utilisé la proline **304** porteuse d'un bras aminoalcool afin d'obtenir l'architecture **297** avec des

<sup>223</sup> Córdova A., Sundén H., Bøgevig A., Johansson M., Himo F., *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 3673-3684.

<sup>224</sup> Kim S.-G., Park T.-H., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 9067-9071.

rendements allant de 53 à 76 % et des excès de 46 à 64 %.<sup>225</sup> Palomo a aussi montré que l'utilisation de catalyseurs non donneurs de liaisons hydrogène permet de former uniquement le produit d' $\alpha$ -hydroxyamination.<sup>226</sup> Ceci est dû à une approche du nitrosobenzène induit par le groupement encombrant du catalyseur. L'addition de l'énamine sur l'électrophile s'effectue alors sur la face opposée à celle du groupement encombrant. Ainsi l'utilisation du prolinol protégé non donneur de liaison hydrogène **179** s'est révélée être un choix judicieux tant au niveau du rendement (40-75 %) qu'au niveau des excès (91-99 %). Enfin Maruoka a utilisé l'organocatalyseur de chiralité axiale **305** permettant d'obtenir **297** avec de très bons rendements et de très bons excès (Schéma 48).<sup>227</sup>

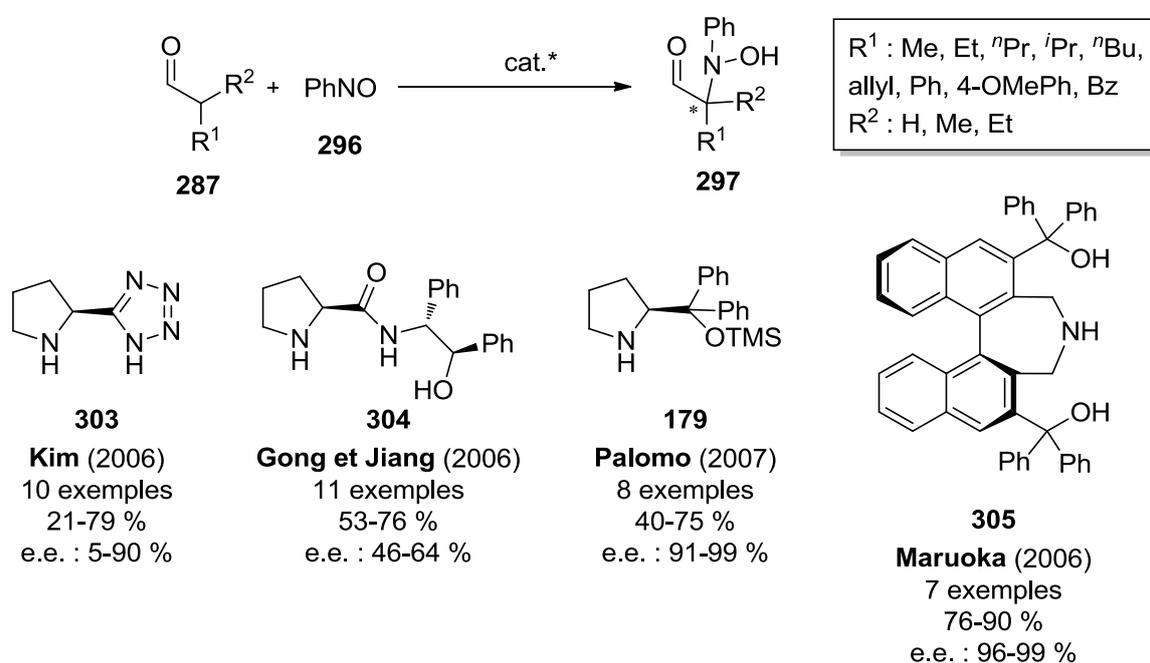


Schéma 48 : Organocatalyseurs utilisés en hydroxyamination dans la littérature.

Il est à noter que l'utilisation d'aldéhyde  $\alpha$ -substitué a pour l'ensemble des travaux cités ci-après été suivi d'une réduction *in situ* par le NaBH<sub>4</sub> afin d'éviter l'épimérisation du centre asymétrique nouvellement formé.

Le produit de l' $\alpha$ -hydroxyamination peut ensuite être réduit en la phénylamine correspondante par utilisation de LiAlH<sub>4</sub>.

<sup>225</sup> Guo H.-M., Cheng L., Cun L.-F., Gong L.-Z., Mi A.-Q., Jinag Y.-Z., *Chem. Comm.*, **2006**, 429-431.

<sup>226</sup> Palomo C., Vera S., Velilla I., Mielgo A., Gómez-Bengoa E., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, 8054-8056.

<sup>227</sup> Kano T., Ueda M., Takai J., Maruoka K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 6046-6047.

- $\alpha$ -amination en présence d'esters d'azodicarboxylates

La réaction d' $\alpha$ -amination en présence d'esters d'azodicarboxylates consiste à faire réagir un aldéhyde **287** avec un ester d'azodicarboxylate **306**, en présence d'un organocatalyseur afin de former **307**. L'avantage de l'utilisation de ce genre de réactif est que le mécanisme réactionnel est plus simple que dans le cas de l' $\alpha$ -sulfamidation et qu'il n'existe pas d'autres isomères du produit comme dans le cas du nitrosobenzène puisque le réactif **306** est symétrique. Ce sont ces avantages qui ont permis un développement important de cette réaction (Schéma 49).

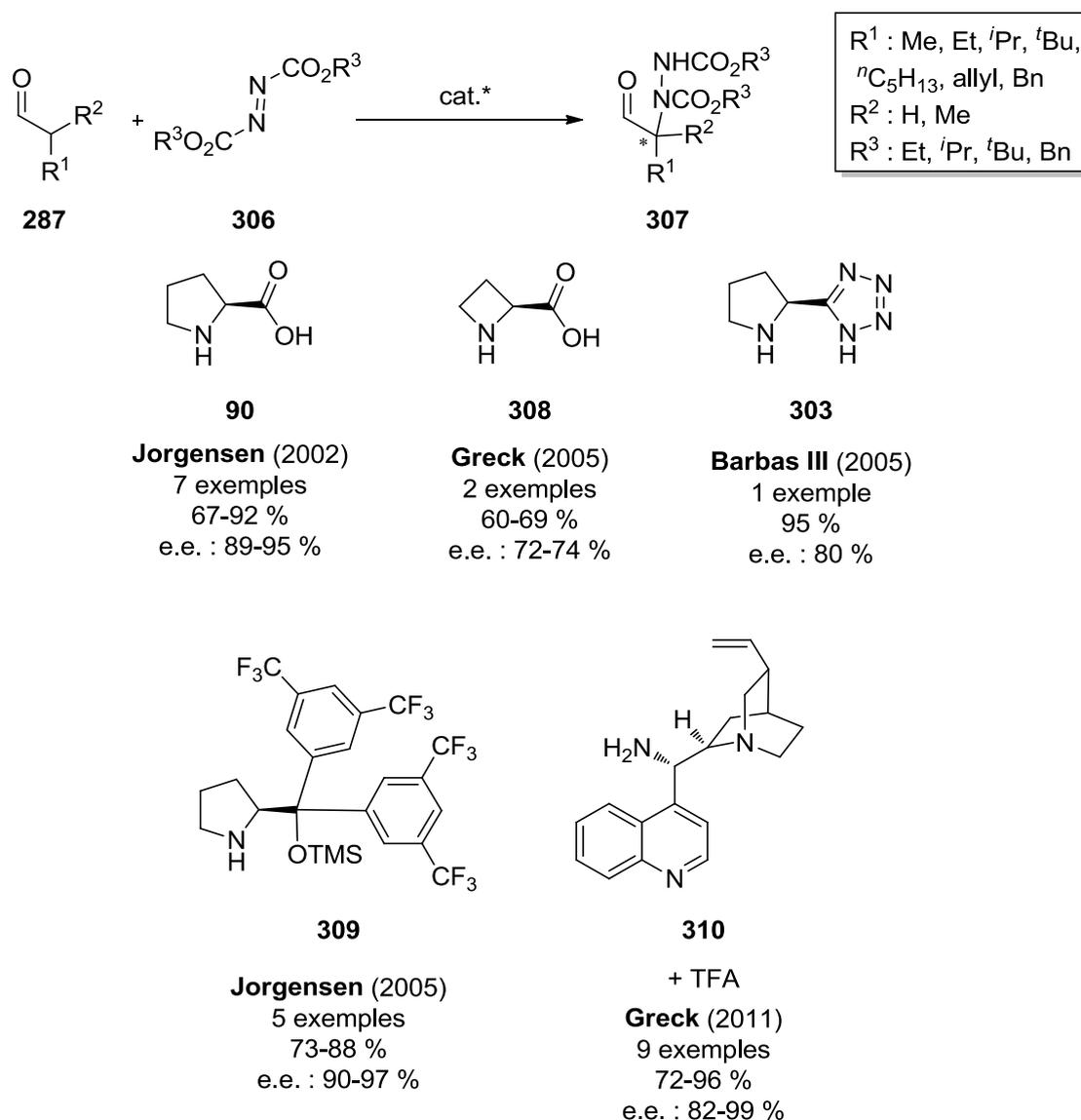


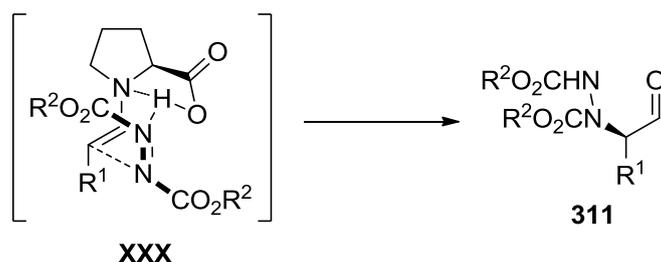
Schéma 49 : Quelques organocatalyseurs de la littérature permettant l'addition d'esters d'azodicarboxylates sur un aldéhyde.

Jørgensen a ainsi montré qu'en présence de la proline **90**, le produit de la réaction était obtenu avec des rendements allant de 67 à 92 % et des excès allant de 89 à 95 %.<sup>228</sup> Notre équipe a montré que l'utilisation du dérivé azétidine de la proline **308** conduisait à des résultats plus modestes.<sup>229</sup>

La modification du bras de la proline par un tétrazole (**303**)<sup>230</sup> ou sous forme de prolinol (**309**)<sup>231</sup> permet d'obtenir des rendements de 95 % ou de 73 à 88 % et des excès de 80 % ou de 90 à 97 % respectivement.

Enfin un dérivé aminé de la cinchonine (**310**) a été utilisé récemment comme organocatalyseur en présence d'un co-catalyseur acide de Brønsted (TFA).<sup>232</sup> L'espèce catalytique est alors la forme ammonium de la quinine. L'amine primaire sert de fonction activante pour l'aldéhyde afin de former une énamine et l'hydrogène de l'ammonium, quant à lui, permet de faciliter et d'orienter l'approche de l'espèce azodicarboxylate. Ces conditions ont permis l'obtention de **307** avec des rendements allant de 72 à 96 % et des excès allant de 82 à 99 % sur neuf exemples.

L'étape clé d'addition de l'énamine sur l'électrophile est celle permettant d'induire de l'asymétrie. De manière similaire aux cas précédents l'ester d'azodicarboxylate peut former une liaison hydrogène lorsque le catalyseur utilisé est la proline afin d'orienter l'approche sur la même face que celle de l'acide carboxylique et former **311** (**XXX**, Figure 82). A l'inverse, si aucune liaison hydrogène n'est possible, c'est la gêne stérique induite par le bras du catalyseur qui orientera l'addition sur sa face opposée et conduira à **312** (**XXXI**, Figure 82).



<sup>228</sup> Bøgevig A., Juhl K., Kumaragurubaran N., Zhuang W., Jørgensen K., *Angew. Chem.*, **2002**, *114*, 1868-1871.

<sup>229</sup> Thomassigny C., Prim D., Greck D., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 1117-1119.

<sup>230</sup> Chowdari N., Barbas III C., *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 867-870.

<sup>231</sup> Franzén J., Marigo M., Fielenbach D., Wabnitz T., Kjaersgaard A., Jørgensen K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 18296-18304.

<sup>232</sup> Desmarchelier A., Yalgin H., Coeffard V., Moreau X., Greck C., *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 4430-4432.

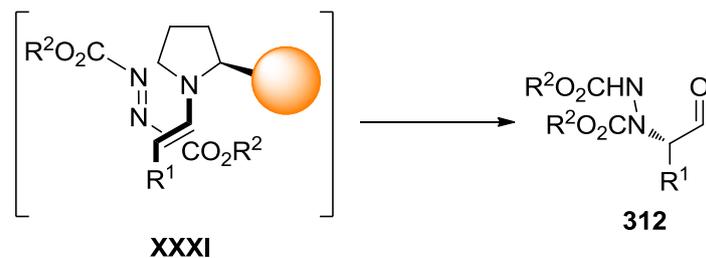


Figure 82 : Approches proposées des réactifs.

Enfin, en présence du dibenzoldiazène-1,2-dicarboxylate **313** la réaction d' $\alpha$ -amination d'aldéhydes chiraux porteur d'un ou plusieurs groupements alcools protégés **299** a été réalisée dans le but de former des 2-hydrazino-1,3-diols **314** voire des 2-amino-1,3-diols.<sup>233</sup> Pour ce faire la proline **90** a été utilisée à hauteur de 20 mol % dans de l'acétonitrile à température ambiante puis réduction par du NaBH<sub>4</sub> *in situ*. Les rendements obtenus vont de 61 à 88 % et les rapports diastéréomériques vont de 50/50 à 95/5 (Schéma 50).

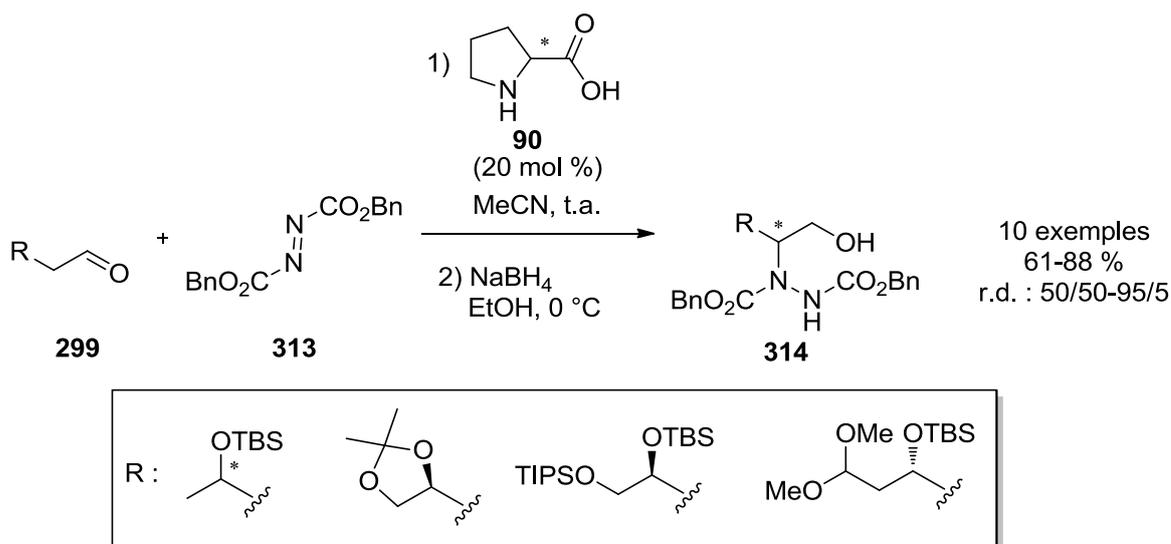


Schéma 50 : Synthèse par le laboratoire de 2-hydrazino-1,3-diols.

La fonction amine peut être obtenue en fonction du groupement doublement portée par l'hydrazine par hydrogénolyse ou hydrolyse acide de l'ester puis hydrogénolyse de l'hydrazine formée en présence de nickel de Raney.

<sup>233</sup> Ait-Youcef R., Sbagoud K., Moreau X., Greck C., *Synlett*, **2009**, 18, 3007-3010.

L'amination électrophile organocatalysée sur des motifs peaa n'a pas été étudiée dans la littérature. Son application nécessitera donc une mise au point des conditions expérimentales.

La dernière étude bibliographique portera sur la réaction de cyclisation de Prins afin de pouvoir introduire sur notre plateforme un motif tétrahydropyrane ou pipéridine.

## c. Réaction de Prins

### i. Généralités

La réaction de cyclisation de Prins est une méthode de choix pour la synthèse de motifs tétrahydropyraniques. Etant donné que celui-ci est retrouvé dans beaucoup de produits naturels,<sup>234</sup> le nombre d'applications de cette réaction a beaucoup augmenté depuis plus d'une dizaine d'années.<sup>235</sup>

Nous étudierons la version la plus simple qui consiste en l'utilisation de l'alcool homoallylique **315**, d'un aldéhyde **316** et d'un acide de Lewis ou de Brønsted.

Le mécanisme de la réaction débute par l'activation de l'aldéhyde par l'acide **317**. Le site électrophile du carbonyle subit l'addition de l'alcool afin de former l'hémiacétal **318**. Une prototropie, l'élimination d'AOH de **319** suivie de la cyclisation intramoléculaire 6-*endo* de l'alcène sur le centre électrophile de **320** conduit à la formation du carbocation **321**, intermédiaire clé de la réaction. Suivant les conditions de la transformation (i) un nucléophile, souvent apporté par l'acide lorsque celui-ci est un acide de Lewis, s'additionne sur le carbocation pour former **322** ou (ii) une élimination conduit aux deux régioisomères **323** et **324** du dihydropyrane (Schéma 51).

Les résultats obtenus dépendent donc de plusieurs facteurs : (i) l'acide utilisé permet de former des tétrahydropyranes substitués en position 4 par divers groupements (halogéné, oxygéné, soufré, azoté ou encore carboné) ou porteur d'une double liaison carbone-carbone. (ii) l'aldéhyde ou la cétone utilisé permet de varier le groupement R en  $\alpha$  de l'oxygène, (iii) la substitution de l'alcool homoallylique permet d'introduire diverses fonctionnalités sur l'ensemble des autres carbones du cycle.

<sup>234</sup> Boivin T., *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 3309-3362.

<sup>235</sup> a) Olier C., Kaafarani M., Gastaldi S., Bertrand M., *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 413-445. b) Greco S., Fiorot R., Lacerda Jr. V., dos Santos B., *AldrichimicaACTA*, **2013**, *46*, 59-67.

Dans la plupart des exemples de la littérature sur la cyclisation de Prins stéréosélective, l'étude se réduit en une étude diastéréomérique puisque les produits sont très souvent formés sous forme de mélange racémique.

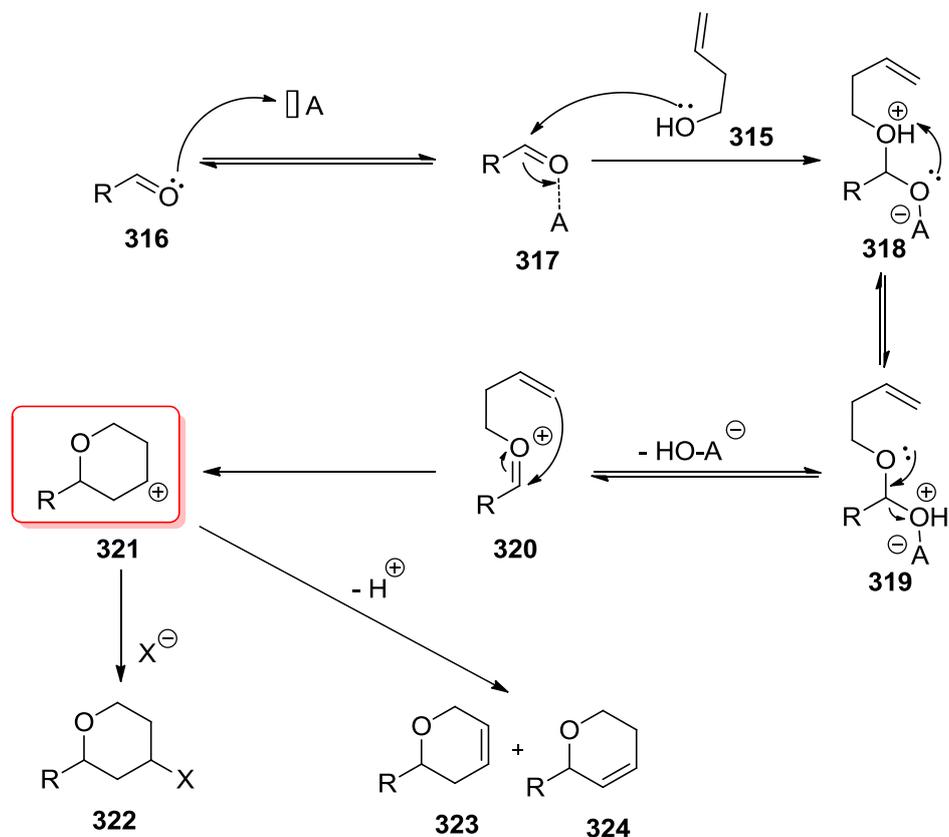


Schéma 51 : Mécanisme de la cyclisation de Prins.

## ii. Variation de l'alcool homoallylique – étude de la configuration relative

- Lorsque l'alcool **325** est substitué en position 1, les substituants 2 et 6 portés par le produit tétrahydropyrane **326** sont de configuration relative *cis*. Ce résultat peut s'expliquer par la géométrie de la molécule lors de l'état de transition. L'aldéhyde **316** se positionne de manière à adopter un complexe activé à six centres sous forme d'une conformation chaise (**XXXII**). Les substituants sont alors en position pseudoéquatoriale de manière à minimiser les interactions 1,3-diaxiales, conduisant à la configuration *cis* (Schéma 52).

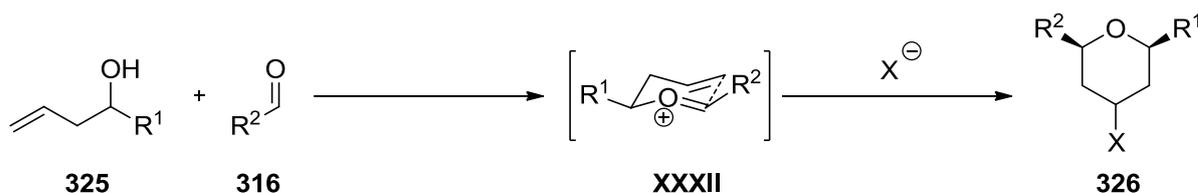


Schéma 52 : Configuration relative entre les substituants 2 et 6.

L'addition d'un nucléophile sur le carbocation a été étudié par calcul théorique par Alder.<sup>236</sup> Il a montré que si le carbocation est secondaire, alors le produit majoritairement obtenu sera issu de l'addition pseudoéquatoriale (**XXXIII**, Figure 83). En effet, l'hydrogène porté par le carbocation se positionne de manière pseudoaxiale car dans ce cas, la charge positive est stabilisée par hyperconjugaison, entre l'orbitale p du carbocation, les orbitales  $\sigma_{\text{C-C}}$  et  $\sigma^*_{\text{C-C}}$  et le doublet non liant de l'oxygène. Le nucléophile se lie alors par l'orbitale p par la face exo. A l'inverse, si le carbocation est tertiaire, issu d'un alcool substitué en position 3, alors le produit d'addition pseudoaxiale est obtenu. Ce résultat s'explique par l'addition du nucléophile sur la face la moins encombrée du carbocation plan (**XXXIV**, Figure 83).

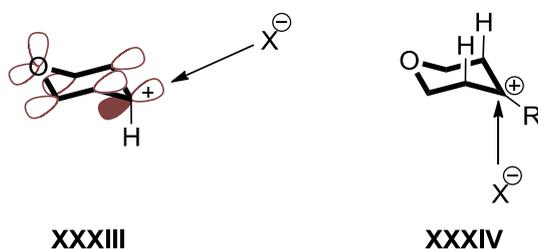


Figure 83 : Résultats des calculs DFT pour l'addition d'un nucléophile en position C(4) – Calcul DFT B3LYP/6-31G.

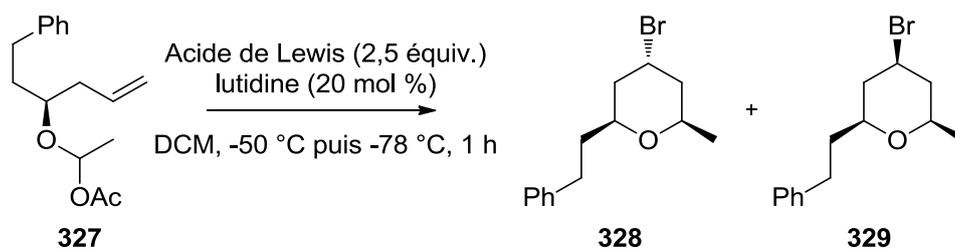
- Rychnovsky a cependant tempéré les résultats précédents par des observations expérimentales dans le cadre de l'utilisation de **327** pour la formation des deux isomères du 4-bromotétrahydropyrane **328** et **329** par cyclisation de Prins.<sup>237</sup> La réaction décrite dans le Tableau 28 débute par une substitution nucléophile du groupement acétate de **327** par un atome de brome (**330**). L'élimination de ce dernier conduit à la formation du même complexe activé que pour la cyclisation de Prins « classique ». La cyclisation 6-endo conduit alors à

<sup>236</sup> Alder R., Harvey J., Oakley M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 4960-4961.

<sup>237</sup> Jasti R., Vitale J., Rychnovsky S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 9904-9905.

l'intermédiaire clé qui peut être piégé par un bromure suivant une attaque pseudoéquatoriale mais aussi pseudoaxiale, en fonction des acides de Lewis utilisés. L'utilisation du tétrabromoétain conduit à la formation très majoritaire du composé *cis*-2,4,6 **329** (entrée 1), alors que le TMSBr conduit exclusivement au composé *trans* 2,4 **328** (entrée 2).

Tableau 28 : Résultats de Rychnovsky.



| entrée | acide de Lewis    | rendement <b>328</b> (%) | rendement <b>329</b> (%) |
|--------|-------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1      | SnBr <sub>4</sub> | 9                        | 79                       |
| 2      | TMSBr             | 98                       | 0                        |

Rychnovsky a postulé que dans le cas du TMSBr, les intermédiaires carbocationiques **331** et **332** sont associés sous forme d'une paire d'ions intime avec l'ion bromure. Ce dernier, petit et très nucléophile, suit le principe de moindre mouvement de manière à s'additionner en position pseudoaxiale (**328**). A l'inverse, l'utilisation de SnBr<sub>4</sub> conduit à un contre ion SnBr<sub>5</sub><sup>-</sup> encombré stériquement et moins nucléophile, et suit le modèle d'Alder d'addition par la position pseudo-équatoriale pour former **329** (Schéma 53).

- Lorsque l'alcool homoallylique **335** est substitué en position 4 et que l'alcène est de configuration *Z*, alors il peut s'établir une compétition entre la formation du tétrahydropyrane **336** et du tétrahydrofurane **337**.<sup>238</sup> Ce résultat peut s'expliquer par le complexe activé de la réaction. En effet, si ce dernier est cyclique à six chaînons, une interaction 1,3-diaxiale défavorable s'instaure (**XXXV**, Schéma 54) vis-à-vis d'un complexe activé à cinq chaînons moins défavorable énergétiquement (**XXXVI**, Schéma 54).

<sup>238</sup> Yang X.-F., Mague J., Li C.-J., *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 739-747.

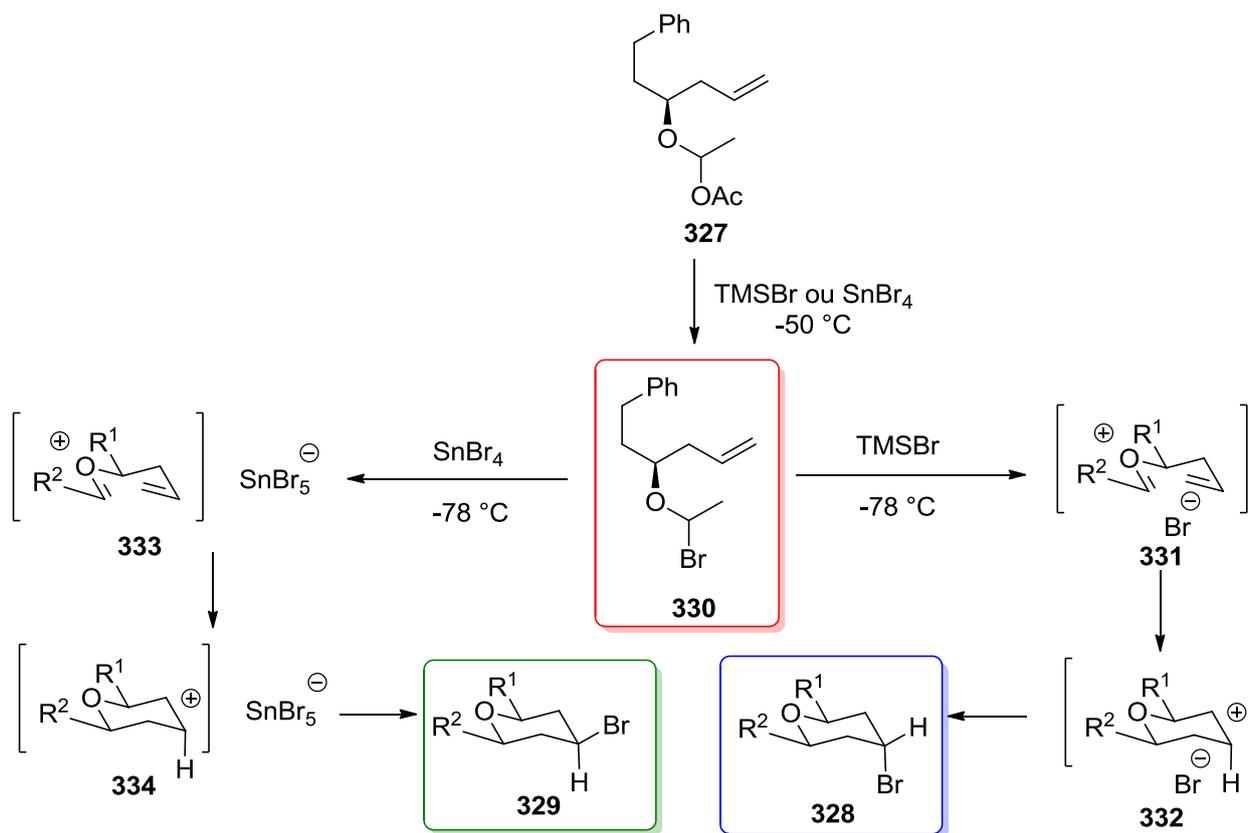


Schéma 53 : Postulat de Rychnovsky.

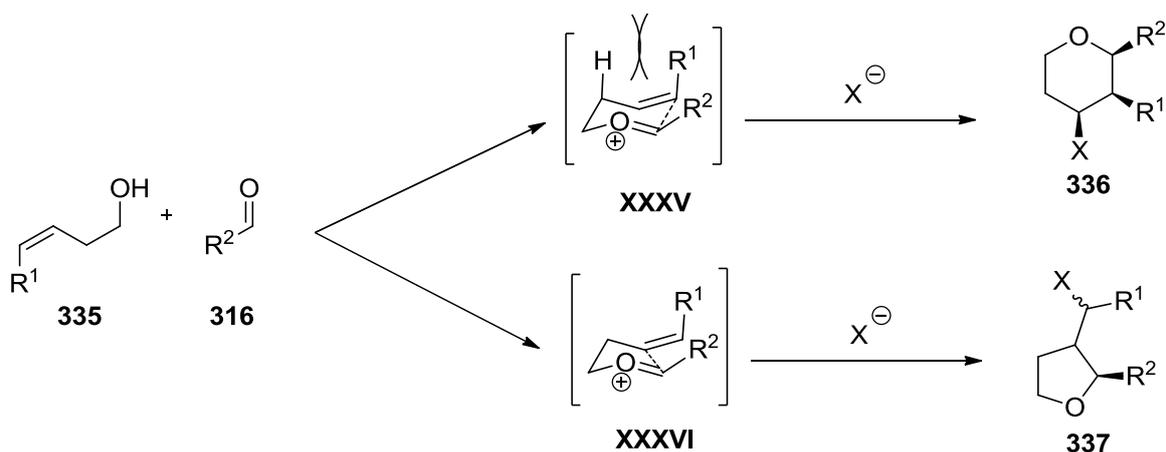


Schéma 54 : Régiosélectivité de la cyclisation de Prins en présence d'alcool substitué en position 4.

- Enfin, en présence d'un alcool homoallylique **338** substitué en position 1 par un aromatique riche en électrons, il peut s'opérer un réarrangement d'oxyCope sur l'oxonium

**339.**<sup>239</sup> Cette transposition sigmatropique a pour conséquence de racémiser l'éventuel carbone asymétrique porté par l'alcool sur le carbone 1 de **338** et de former un nouvel alcool homoallylique **325** porteur du substituant apporté par l'aldéhyde *via* rétrocondensation à partir de **340**. Ceci conduit à avoir des produits sous forme de mélange racémique **341** et des sous produits portant le substituant de l'aldéhyde en position 2 et 6 sur le tétrahydropyrane **342** (Schéma 55).

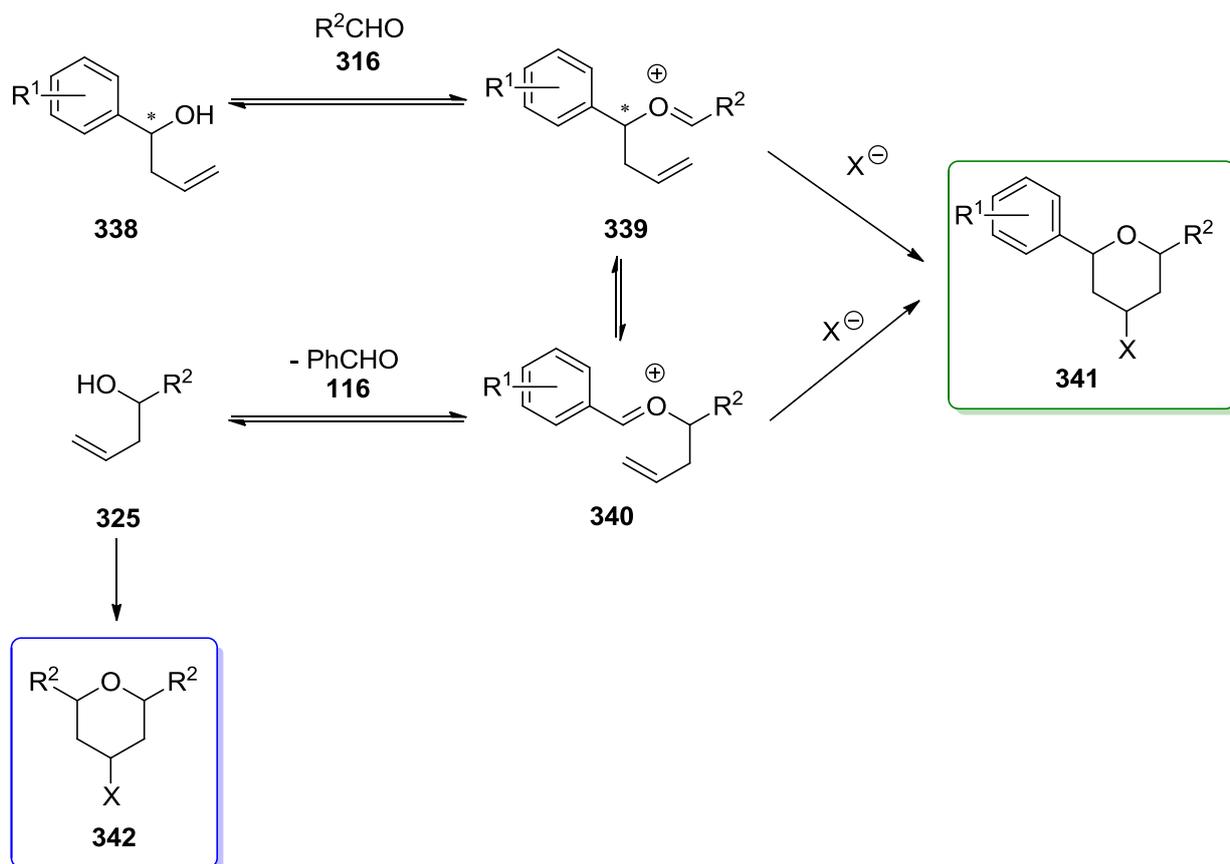


Schéma 55 : Influence de la transposition d'oxyCope sur les produits de la réaction.

Après avoir étudié l'aspect mécanistique et sélectif de la réaction de cyclisation de Prins, nous allons étudier les différents groupements couramment introduits en position C(4) du tétrahydropyrane.

<sup>239</sup> Crosby S., Harding J., King C., Parker G., Willis C., *Org. Lett.*, **2002**, 4, 577-580.

## iii. Variation du groupement en C(4)

• L'introduction d'atomes d'halogène est très souvent rencontrée dans la littérature car ce dernier provient directement de l'acide utilisé.

La synthèse de fluorotétrahydropyrane est assez peu décrite car l'atome de fluor est difficile à introduire, mais il peut être apporté par  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . A titre d'exemple, Nokami a montré qu'il était possible de former des tétrahydropyranes tétrasubstitués **343** à partir de l'alcool **344** et d'aldéhyde **316** (Schéma 56a).<sup>240</sup> Cependant, pour certains substrats **316**, des rendements faibles ont été obtenus, à cause de la formation de sous produits tels que le 4-hydroxytétrahydropyrane. Fuchigami a quant à lui utilisé des liquides ioniques  $\text{Et}_4\text{NF} \cdot n\text{HF}$ .<sup>241</sup> Il a montré que la présence d'une valeur de  $n$  égale à cinq était nécessaire pour réaliser facilement et avec d'excellents rendements le produit **345** de la fluoroPrins. Dans ces deux cas, les substrats utilisés sont variés, l'aldéhyde pouvant être relié à un substituant aromatique ou aliphatique et l'alcool homoallylique pouvant porter des groupements à longues chaînes carbonée en  $\alpha$  de la fonction alcool.

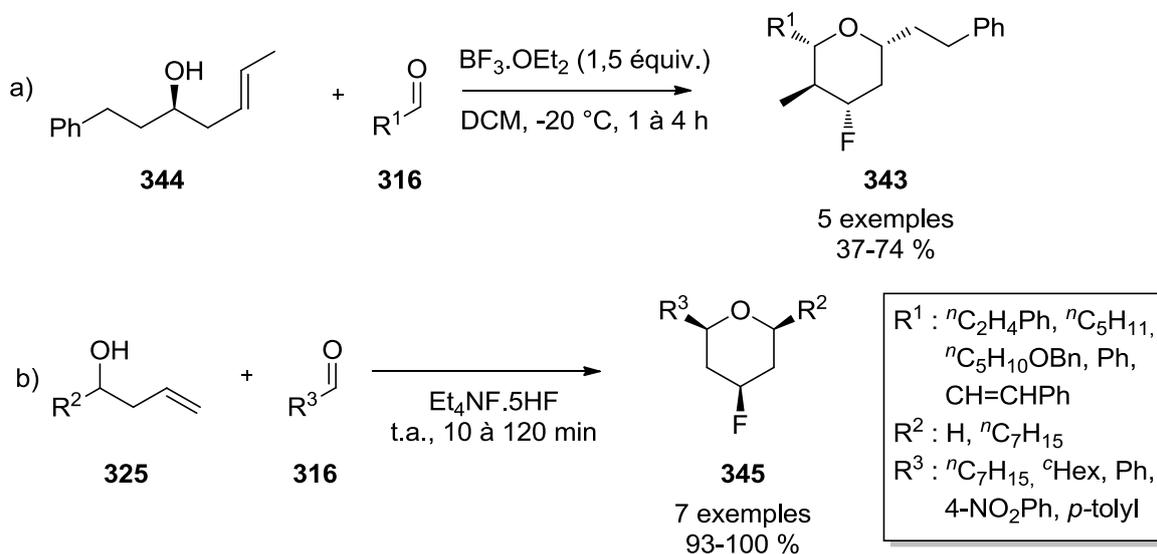


Schéma 56 : Exemples de fluoroPrins.

<sup>240</sup> Kataoka K., Ode Y., Matsumoto M., Nokami J., *Tetrahedron*, **2006**, 62, 2471-2483.

<sup>241</sup> Kishi Y., Nagura H., Inagi S., Fuchigami T., *Chem. Comm.*, **2008**, 3876-3878.

L'atome de chlore est souvent introduit *via* l'utilisation d'acide de Lewis de la forme  $MCl_n$ . C'est dans ce cadre que  $TiCl_4$ ,  $SnCl_3$ ,  $FeCl_3$ <sup>242</sup> ou  $AlCl_3$  sont introduits lors de chloroPrins. Par exemple, l'utilisation d' $AlCl_3$  sur **346** et **316** a permis l'obtention du composé chloré **347** (Schéma 57a)<sup>243</sup> Ces acides de Lewis étant soit très sensibles à l'humidité ou étant toxiques, Li<sup>238</sup> s'est servi de  $InCl_3$  moins hygroscopique. De plus, cet acide de Lewis plus faible que  $SnCl_4$  ou  $TiCl_4$  favorise la formation de tétrahydropyranes en présence d'alcools homoallyliques *E* (**348**) ou *Z* (**335**). Il a ainsi montré que suivant les substrats le cycle à 6 chaînons **349** pourrait être obtenu majoritairement vis-à-vis du cycle à 5 chaînons **350** (Schéma 57b et c).

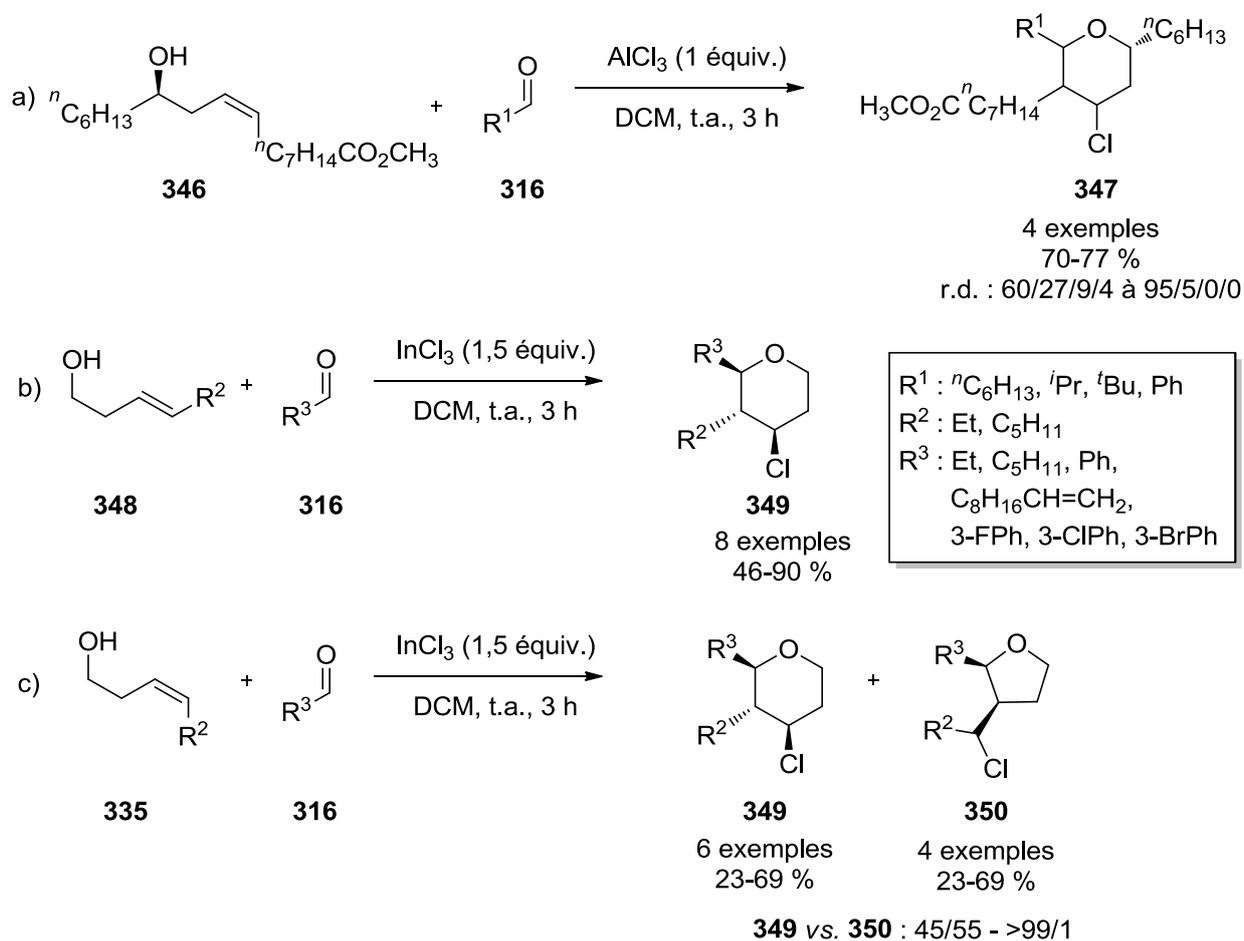
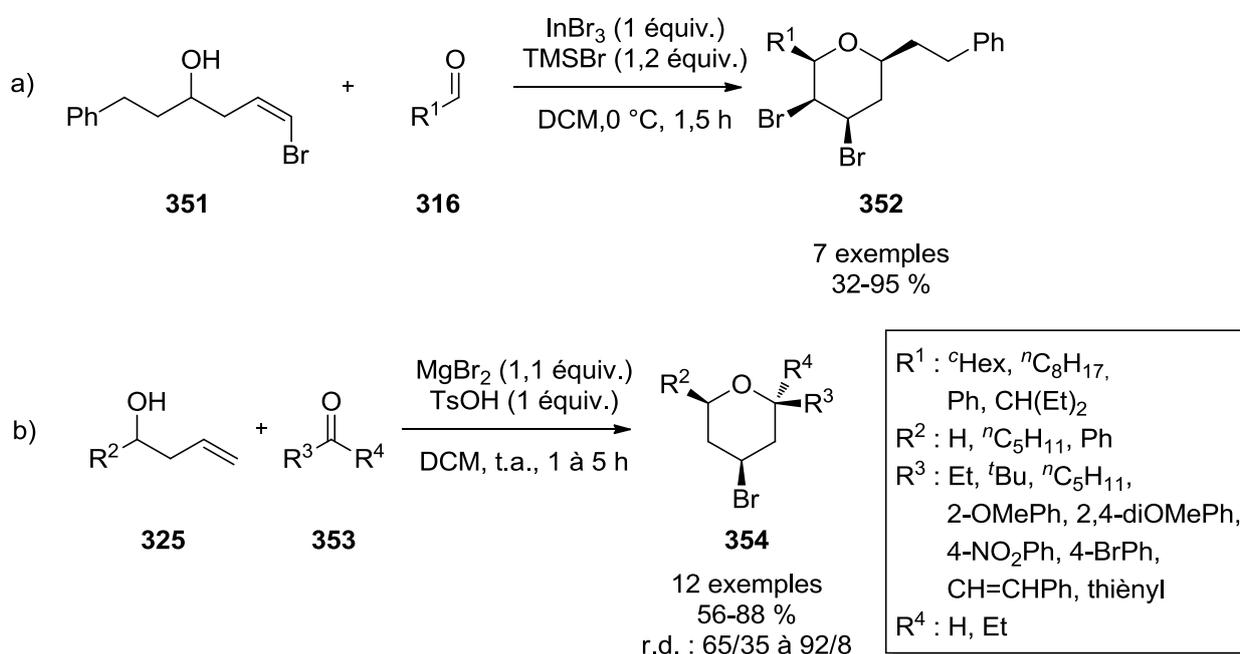


Schéma 57 : Quelques exemples de chloroPrins.

<sup>242</sup> Borkar P., van de Weghe P., B. Subba Reddy S., Yadav J., Grée R., *Chem. Comm.*, **2012**, 48, 9316-9318.<sup>243</sup> Biermann U., Lützen A., Metzger J., *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 2631-2637.

De manière similaire, l'atome de brome est introduit avec des acides de Lewis bromés comme  $\text{TiBr}_4$  ou  $\text{SnBr}_4$ .<sup>237</sup>  $\text{InBr}_3$  est souvent utilisé conjointement avec le  $\text{TMSBr}$ , source d'ion bromure permettant de former à partir de **351**, le 3,4-dibromotétrahydropyrane **352** (Schéma 58a).<sup>244</sup> Enfin Van de Weghe et Grée<sup>242</sup> ont montré qu'un acide de Lewis faible pouvait être utilisé de manière conjointe à un acide de Brønsted faible pour promouvoir de manière synergique la réaction de bromoPrins. La réaction a été réalisée sur des aldéhydes et des cétones **353** en présence de  $\text{MgBr}_2$  et  $\text{TsOH}$ . De bons rendements et de bons rapports diastéréomériques ont été obtenus pour les composés **354** (Schéma 58b).



Sch\u00e9ma 58 : Quelques exemples de bromoPrins.

La iodoPrins peut quant \u00e0 elle, \u00eatre r\u00e9alis\u00e9e en pr\u00e9sence d'un acide conjointement \u00e0 un iode anionique. Ainsi Inagi s'est servi de  $\text{TMSI}$ , obtenu *in situ* \u00e0 partir de  $\text{TMSCl}$  et de  $\text{NaI}$ .<sup>245</sup> Dans ces conditions et en utilisant l'alcool homoallylique **355**, le 4-iodot\u00e9trahydropyrane **356** est synth\u00e9tis\u00e9 avec un rendement de 83 % et un rapport diast\u00e9roisom\u00e9rique de 74/26 (Sch\u00e9ma 59a). Yadav s'est servi de diode mol\u00e9culaire pour r\u00e9aliser la cyclisation de Prins \u00e0 partir de **357**, donnant **358** avec des rendements allant de 85 \u00e0 93 %.<sup>246</sup> L'activation de

<sup>244</sup> Liu F., Loh T.-P., *Org. Lett.*, **2007**, 9, 2063-2066.

<sup>245</sup> Inagi S., Takei Fuchigami T., *Polym. Chem.*, **2013**, 4, 1221-1227.

<sup>246</sup> Yadav J., Subba Reddy B., Narayana Kumar G., Swamy T., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 2205-2208.

l'aldéhyde est réalisée par HI généré *in situ*, afin de former le carbocation clé de la transformation (Schéma 59b).

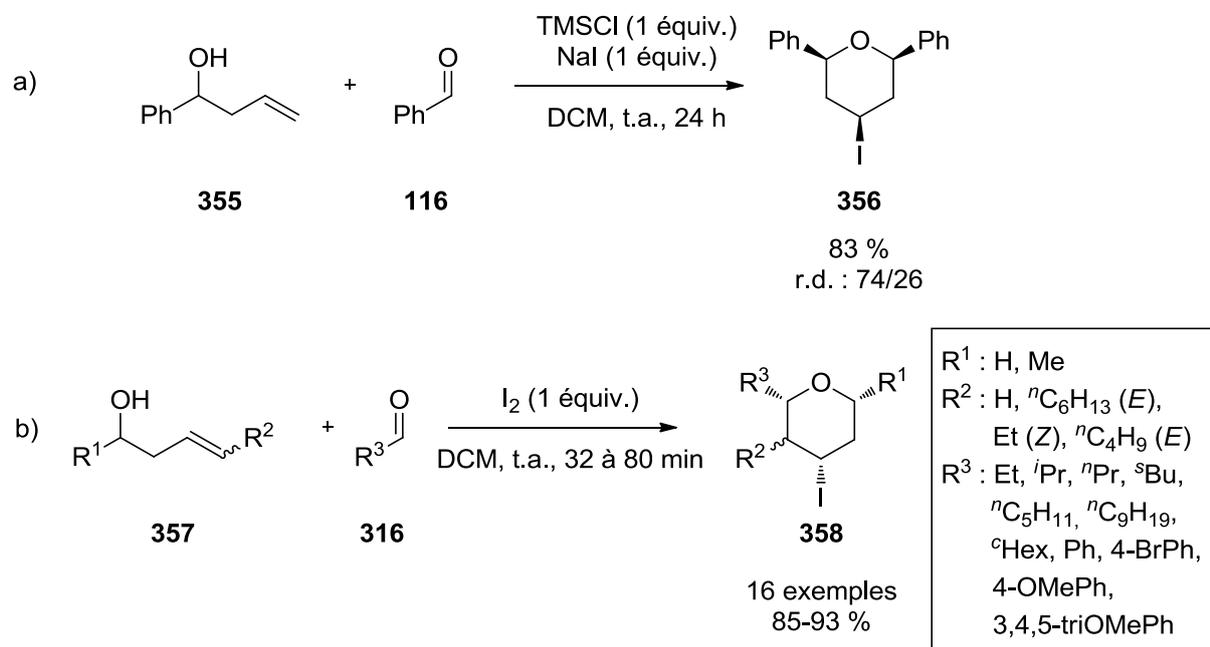


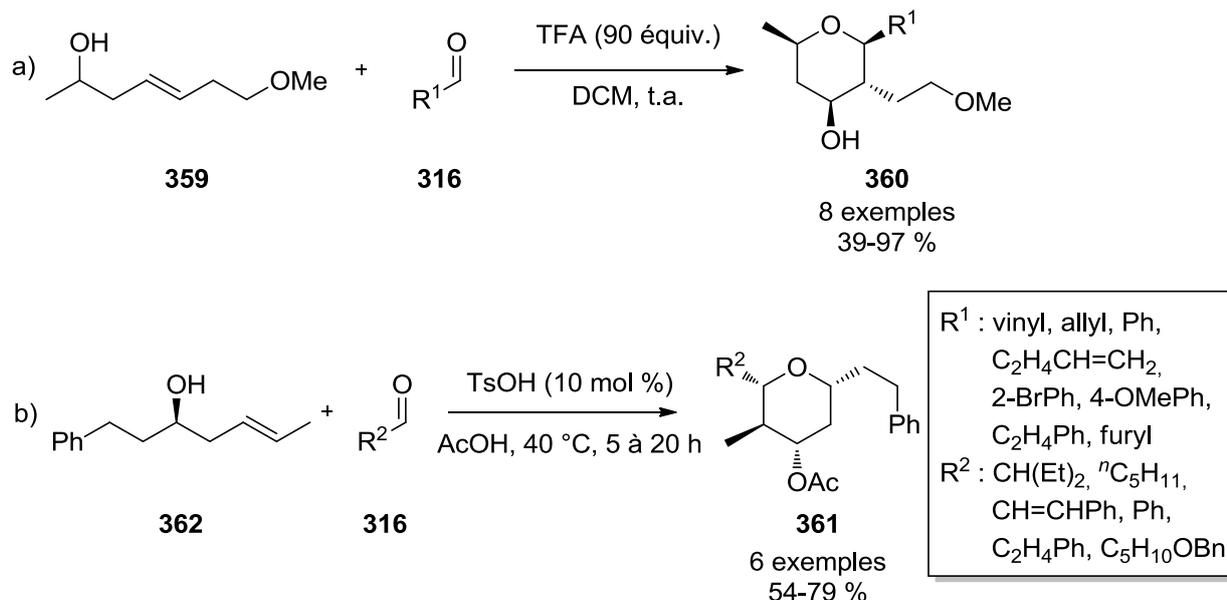
Schéma 59 : Quelques exemples de iodoPrins.

- Outre les halogènes, d'autres hétéroéléments ont été additionnés sur l'intermédiaire clé du mécanisme de la cyclisation de Prins.

L'atome d'oxygène peut être introduit sous forme de groupement hydroxyle grâce à l'utilisation de TFA, acide de Brønsted, en présence d'aldéhyde **316** et d'alcools homoallyliques tels que **359**.<sup>247</sup> Le 4-hydroxytétrahydropyran **360** est ainsi obtenu avec de très bons rapports diastéréomériques (jusqu'à 93/7) et des rendements allant de 39 à 97 % suivant le substrat utilisé (Schéma 60a). Le motif 4-acétyltétrahydropyran **361** peut quant à lui être obtenu par réaction de l'alcool **362** dans l'acide acétique.<sup>248</sup> Cependant, cette méthode conduit à un sous produit portant le groupement hydroxyle à la place du motif acétyle (Schéma 60b).

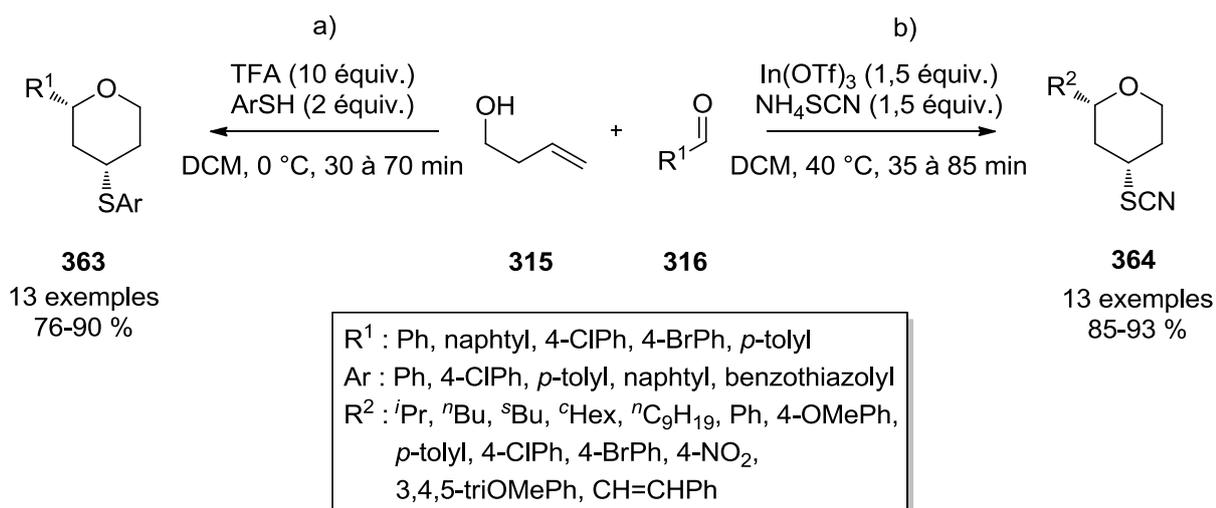
<sup>247</sup> Barry C., Crosby S., Harding J., Hughes R., King C., Parker G., Willis C., *Org. Lett.*, **2003**, 5, 2429-2432.

<sup>248</sup> Kataoka K., Ode Y., Matsumoto M., Nokami J., *Tetrahedron*, **2006**, 62, 2471-2483.



Sch\u00e9ma 60 : Quelques exemples de nucl\u00e9ophiles oxyg\u00e9s.

Dans la s\u00e9rie des chalcog\u00e8nes, le soufre peut aussi servir de nucl\u00e9ophile lors de la cyclisation de Prins. Pour ce faire, un interm\u00e9diaire cl\u00e9 est form\u00e9 par activation par un acide de Br\u00f8nsted (TFA) ou de Lewis (In(OTf)<sub>3</sub>) suivi de l'addition d'un nucl\u00e9ophile soufr\u00e9 tels que le thioph\u00e9nol pour former **363** (Sch\u00e9ma 61a)<sup>249</sup> ou le thiocyanate pour former **364** (Sch\u00e9ma 61b).<sup>250</sup> L'hydrolyse de ce dernier peut ensuite conduire \u00e0 la formation du thiocarbamate correspondant.



Sch\u00e9ma 61 : Quelques exemples de nucl\u00e9ophiles soufr\u00e9s.

<sup>249</sup> Yadav J., Subba Reddy B., Jayasudhan Reddy Y., Sivasankar Reddy N., *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 2877-2880.<sup>250</sup> Yadav J., Subba Reddy B., Tapas Maity, Narayana Kumar G., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 8874-8877.

Des groupements azotés peuvent aussi être installés en position 4 du tétrahydropyrane. L'atome d'azote ne peut être additionné tel quel sur le carbocation car il présente l'inconvénient d'être une base de Lewis et n'est donc pas compatible avec la présence d'un acide de Lewis fort. Perron et Albizati ont donc développé une cascade réactionnelle cyclisation de Prins/réaction de Ritter entre un alcool homoallylique **365**, un aldéhyde masqué **366** en présence de SnCl<sub>4</sub> dans de l'acétonitrile afin de former le 4-acétamidotétrahydropyrane **367** (Schéma 62a)<sup>251</sup>. Une alternative consiste à introduire un azoture en présence d'un acide fort pour former **368** (Schéma 62b).<sup>252</sup>

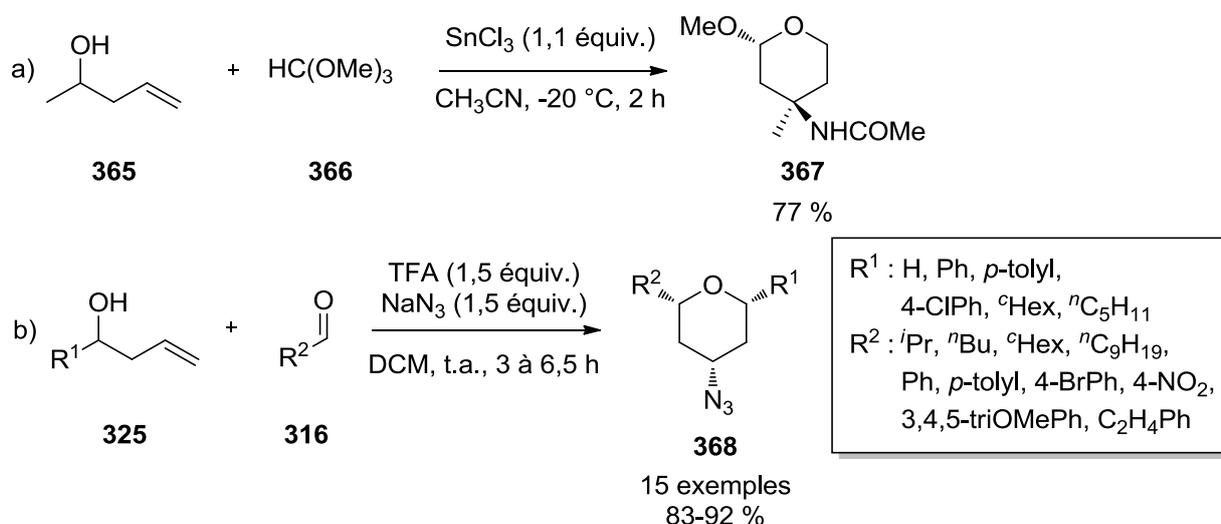


Schéma 62 : Quelques exemples de nucléophiles azotés.

Enfin les nucléophiles peuvent être carbonés. Saikia a décrit l'utilisation d'un solvant aromatique comme nucléophile dans une cascade réactionnelle cyclisation de Prins/addition de Friedel-Crafts (Schéma 63a).<sup>253</sup> La régiosélectivité de l'addition n'est cependant pas contrôlée et conduit à un mélange d'isomères *ortho* et *para* de **369** lorsque cela est possible. Subba Reddy a décrit la même séquence réactionnelle Prins/Friedel-Crafts en version intramoléculaire grâce à la présence d'un indole et afin de former des octahydropyranocarbazoles **370** à partir de **371** avec des rendements allant de 80 à 90 % (Schéma 63b).<sup>254</sup>

<sup>251</sup> Albizati K., Perron F., *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 4128-4130.

<sup>252</sup> Yadav J., Subba Reddy B., Tapas Maity, Narayana Kumar G., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 7155-7159.

<sup>253</sup> Reddy U., Bondalapati S., Saikia A., *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 2605-2608.

<sup>254</sup> Subba Reddy B., Sivaramakrishna Reddy P., Yadav J., Sridhar B., *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 1392-1396.

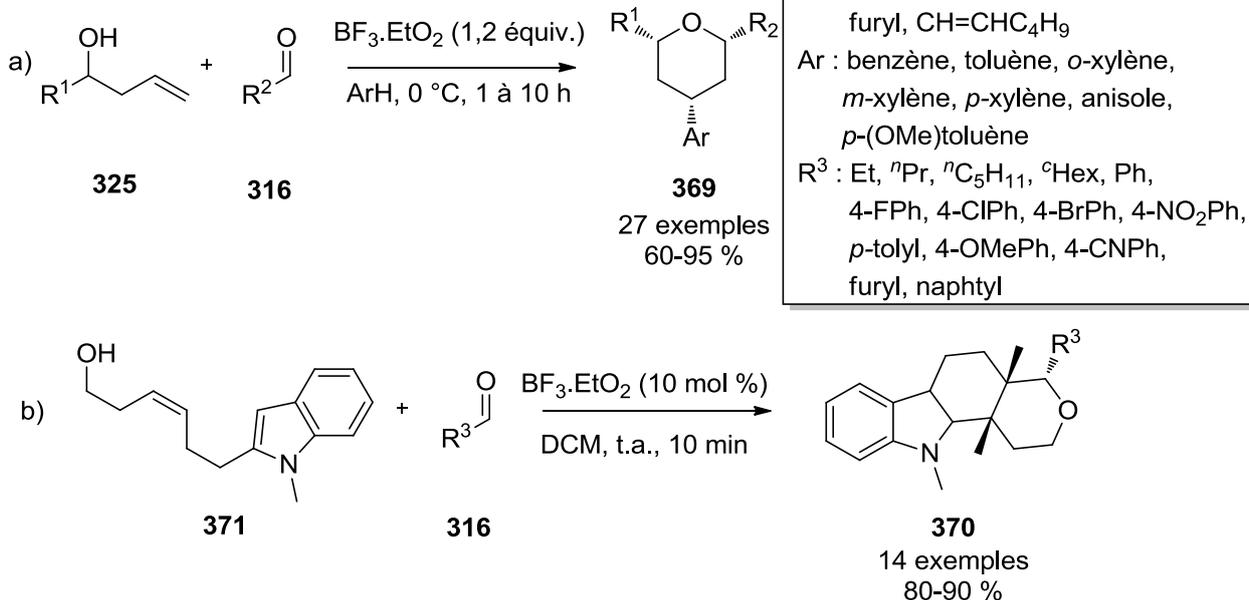


Schéma 63 : Quelques exemples de nucléophiles carbonés.

Dobbs a montré qu'il était possible de réaliser une élimination E1 en présence d' $\text{In}(\text{OTf})_3$  afin de former deux régioisomères du dihydropyran **372**.<sup>255</sup> Cette réaction peut être en concurrence avec l'addition d'alcool homoallylique sur le carbocation intermédiaire pour former suivant les substrats uniquement le produit d'élimination **372**, uniquement le produit d'addition **373** ou un mélange des deux (Schéma 64).

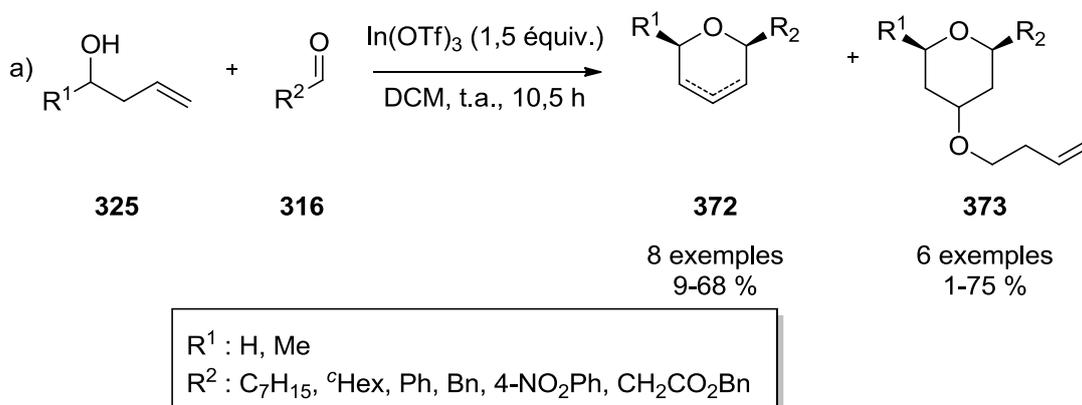


Schéma 64 : Exemples d'élimination.

<sup>255</sup> Chio F., Warne J., Gough D., Penny M., Green S., Coles S., Hursthouse M., Jones P., Hassal L., McGuire T., Dobbs A., *Tetrahedron*, **2011**, 67, 5107-5124.

## iv. Version catalytique de la cyclisation de Prins

Comme nous avons pu le voir précédemment, lorsque l'acide ne joue pas le rôle de nucléophile, il peut parfois être utilisé en quantité catalytique. Li a montré qu'il était possible de réaliser la réaction avec 5 mol % de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ .<sup>256</sup> Le nucléophile est dans ce cas l'alcool homoallylique **315** et le catalyseur oxydé durant la transformation est réduit par formation du 4-hydroxytétrahydropyrane **374**. Les produits **374** et **375** sont donc toujours formés tous les deux durant la synthèse (Schéma 65a).

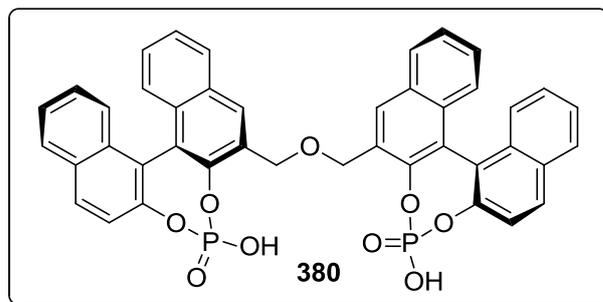
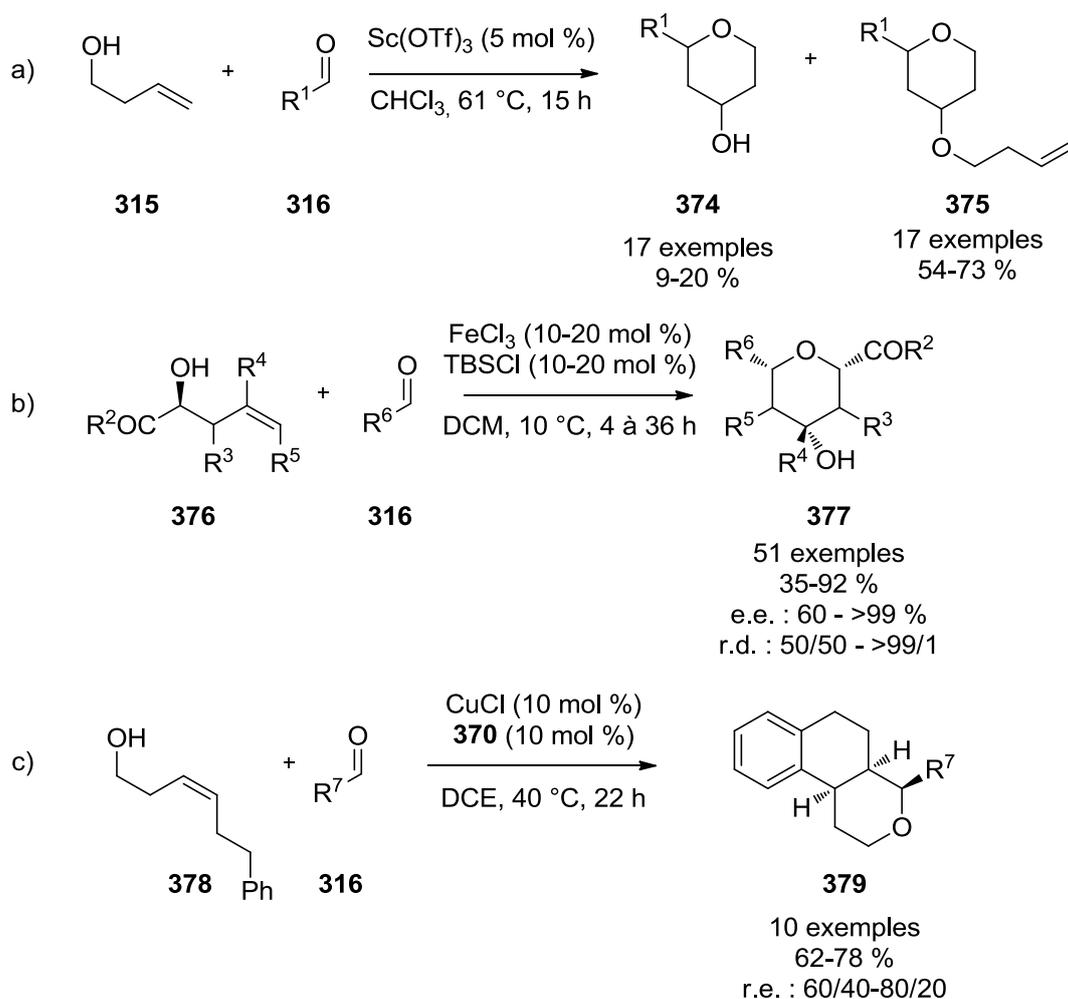


Schéma 65 : Quelques exemples de cyclisations de Prins catalysées.

<sup>256</sup> Zhang W.-C., Li C.-J., *Tetrahedron*, **2000**, 56, 2403-2411.

Feng a montré que lors de la catalyse par le fer(III) en présence de **376** et **316**, seuls les produits **377** désirés étaient obtenus.<sup>257</sup> Un marquage isotopique indique que l'atome d'oxygène qui oxyde le fer est le même qui se retrouve dans le groupement hydroxyle en position 4 de **377**. Ceci permet d'expliquer pourquoi le système n'a pas besoin d'une quantité stœchiométrique en FeCl<sub>3</sub>. De plus, l'utilisation d'un alcool homoallylique chiral permet d'induire de l'asymétrie puisque le tétrahydropyrane **377** est obtenu avec des excès énantiomériques allant de 60 % à plus de 99 % (Schéma 65b).

Enfin Lalli et Van de Weghe ont réalisé la première cyclisation de Prins énantiosélective catalysée par CuCl et par un acide phosphorique chiral **380** à partir du composé achiral **378** pour former le composé tricyclique **379** avec des rendements allant de 62 à 78 % et des rapports énantiomériques allant de 60/40 à 80/20.<sup>258</sup> La transformation étant une cascade réactionnelle cyclisation de Prins/addition de Friedel-Crafts, les acides peuvent être utilisés en quantité catalytique (Schéma 65c).

#### v. Cyclisation d'aza-Prins

Il est intéressant de noter que la réaction de cyclisation de Prins peut également être réalisée en présence d'amine homoallylique à l'exemple de **381** afin de former une pipéridine. Martin et Padrón ont ainsi montré que la réaction d'aza-Prins conduisait en présence de l'acide de Lewis FeX<sub>3</sub> à des pipéridines diversement substituées **382**.<sup>259</sup> Des rendements allant de 46 à 96 % et un rapport diastéréomérique allant de 83/17 à 99/1 en faveur de la pipéridine *trans* ont été obtenus. Ce résultat a été expliqué par des calculs théoriques *ab initio*, montrant qu'il existait un équilibre entre les deux iminiums *N*-sulfonylés *Z* (**XXXIII**) et *E* (**XXXIV**) conduisant respectivement à la pipéridine *cis* **383** et la pipéridine *trans* **382**. L'iminium *N*-sulfonyl *Z* présentant un encombrement stérique entre le groupement R<sup>1</sup> et le substituant porté par l'amine plus important que les interactions 1,3-diaxiales de l'iminium *N*-sulfonyl *E*, l'équilibre est fortement déplacé vers la formation de ce dernier (Schéma 66).

<sup>257</sup> Zheng K., Liu X., Qin S., Xie M., Lin L., Hu C., Feng X., *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 17564-17573.

<sup>258</sup> Lalli C., van de Weghe P., *Chem. Comm.*, **2014**, *50*, 7495-7498.

<sup>259</sup> Carballo R., Ramírez M., Rodríguez M., Martín V., Padrón J., *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 3837-3840.

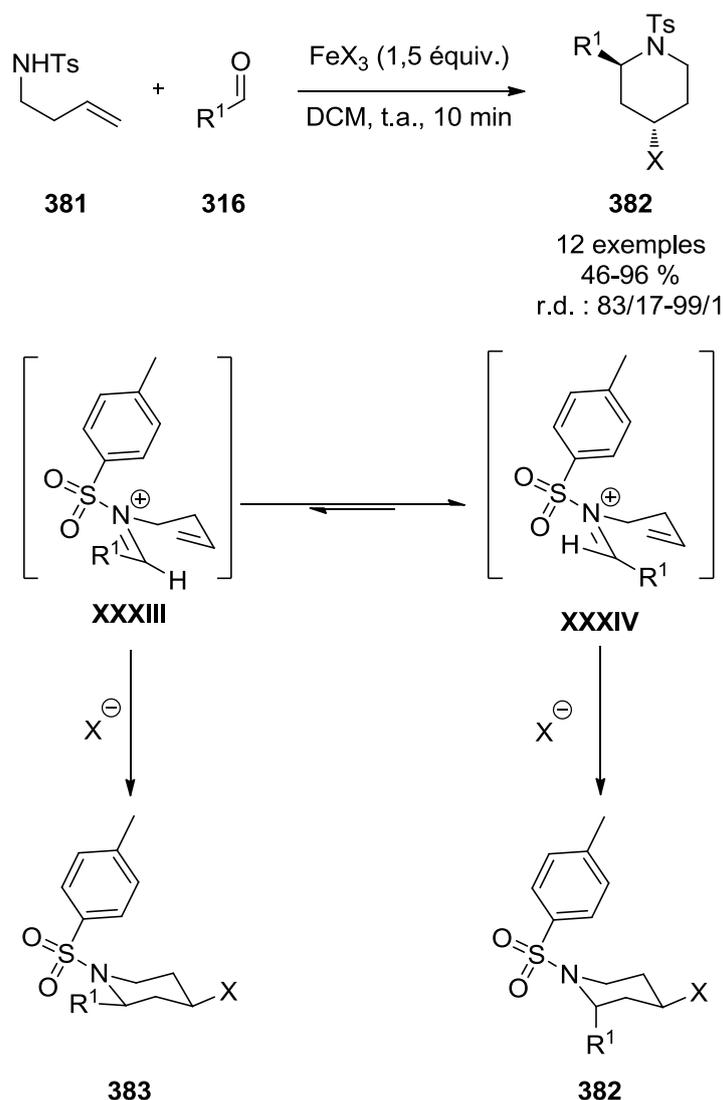


Schéma 66 : Réaction d'azaPrins. Géométrie associée aux complexes activés Z et E.  
Calculs DFT B3LYP/6-31G(d).

La réaction d'azaPrins peut être conduite exactement de la même manière que la réaction de Prins. Subba Reddy a ainsi montré qu'il était possible de réaliser une cascade réactionnelle aza-Prins/réaction de Ritter pour former **384** avec de bons rendements (Schéma 67a).<sup>260</sup>

Enfin, la réaction de thia-Prins est aussi possible. C'est sur ce thème que Subba Reddy a également décrit l'utilisation de thiols homoallyliques **385** et la synthèse de dithia- et d'azabicycles **386** avec des rendements allant de 74 à 90 % (Schéma 67b).<sup>261</sup>

<sup>260</sup> Subba Reddy B., Ramesh K., Ganesh A., Narayana Kumar G., Yadav J., Grée R., *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 495-498.

<sup>261</sup> Subba Reddy B., Venkateswarlu A., Prashant Borkar, Yadav J., Kanakaraju M., Kunwar A., Sridhar B., *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 6303-6308.

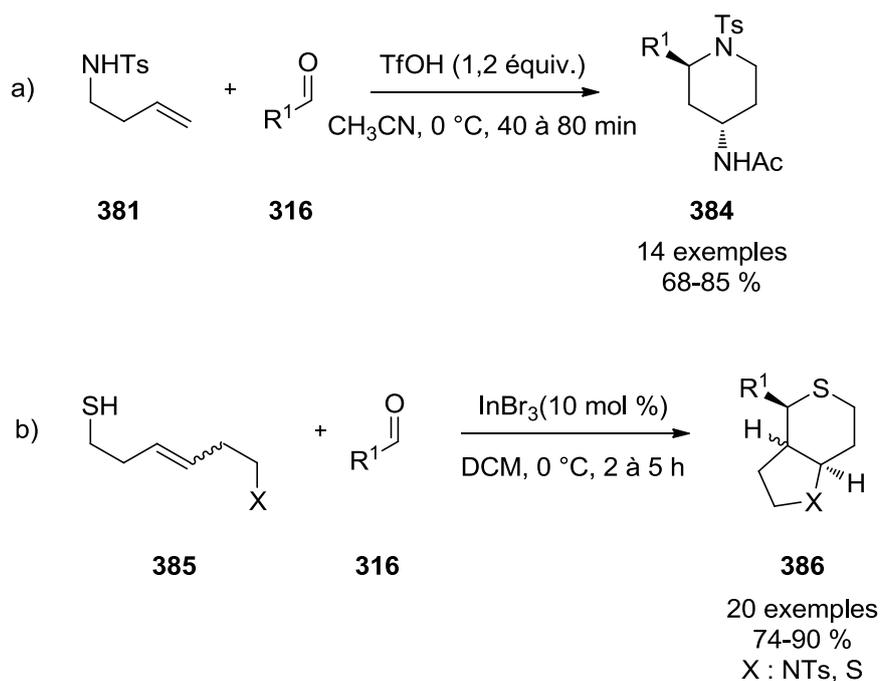


Schéma 67 : Réaction d'aza-Prins et de thia-Prins.

Au vu de ce bilan sur la cyclisation de Prins, aucune architecture synthétisée ne possède de motif pyridine. Il est donc intéressant de voir le comportement des substrats lors de la réaction de Prins en présence de cet hétérocycle. Il faudra néanmoins prendre en compte la présence du doublet, base de Lewis dans une éventuelle complexation avec l'acide de Lewis.

A la lumière de la littérature, nous allons essayer de synthétiser l'architecture visée dans la Figure 77.

## II. Synthèse de la plateforme pea

La voie rétrosynthétique envisagée pour obtenir la plateforme pea **277** pourrait consister en la réalisation de la cyclisation de Prins sur la fonction aldéhyde en  $\alpha$  du groupement aminé de **387**. L'amine pourrait provenir d'une amination électrophile organocatalysée à partir du composé **388**. L'aldéhyde de ce dernier pourrait provenir d'une oxydation du (2-pyridinyl)éthanol commercial **389** (Schéma 68).

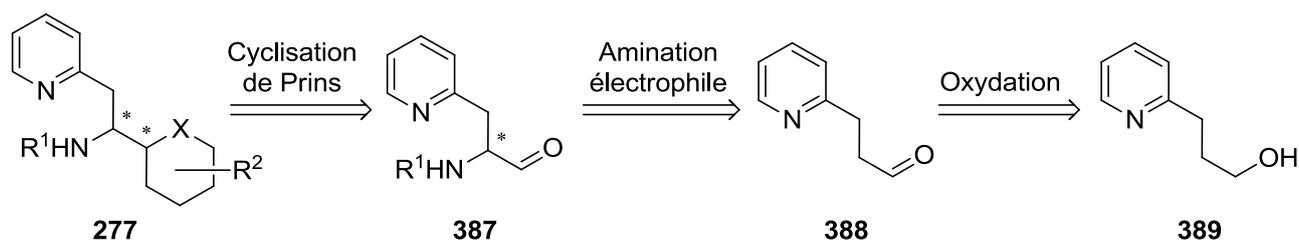


Schéma 68 : Schéma rétrosynthétique de la plateforme pea.

L'oxydation de Swern a été réalisée suivant le même processus que celui décrit par Leurs (rendement décrit de 82 %) <sup>262</sup> pour donner le produit **388** avec un rendement de 52 %. Dans le but d'augmenter le rendement, d'autres oxydants ont été testés. L'oxydation de **389** a été tenté avec du TEMPO en présence d'acide trichloro-cyanurique, <sup>108</sup> du CrO<sub>3</sub> en présence de célite de manière hétérogène <sup>263</sup> ou en présence d'alumine sous activation micro-ondes, <sup>264</sup> mais aucune de ces méthodes n'a fonctionné.

L'aldéhyde étant obtenu, il a été utilisé comme substrat pour des réactions d'introduction d'électrophiles par voie organocatalysée asymétrique.

### a. Introduction d'électrophile par organocatalyse asymétrique

Nous avons réalisé deux types de réaction : l'amination électrophile et l'hydroxylation électrophile. Cette dernière a été envisagée dans le but de former des structures pyridyléthanol fonctionnalisées, qui pourraient apporter de nouveaux modes de coordination, notamment avec des métaux oxophiles.

<sup>262</sup> Kitbunnadaj R., Zuiderveld O., Christophe B., Hulscher S., Menge W., Gelens E., Snip E., Bakker R., Celanire S., Gillard M., Talaga P., Timmerman H., Leurs R., *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 2414-2417.

<sup>263</sup> a) He A., Zhang J., Zheng W., Huang C., Zhang C., Huang L., Lou J.-D., *Res. Chem. Intermed.*, **2013**, *39*, 1015-1020. b) Siñeriz F., Thomassigny C., Lou J.-D., *Current Org. Synth.*, **2004**, *1*, 111-121.

<sup>264</sup> Varma R., Saini R., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 1451-1482.

## i. Amination

Nous avons tout d'abord voulu réaliser la réaction d'amination électrophile organocatalysée asymétrique en utilisant le nitrosobenzène. L'aldéhyde **388** n'étant pas substitué en  $\alpha$ , nous ne pouvions utiliser la proline qui risquait de donner le produit d'aminooxylation. Nous avons donc opté pour l'utilisation du catalyseur dit d'Hayashi **179**. Cependant le produit **390** n'a pas été observé (Schéma 69).

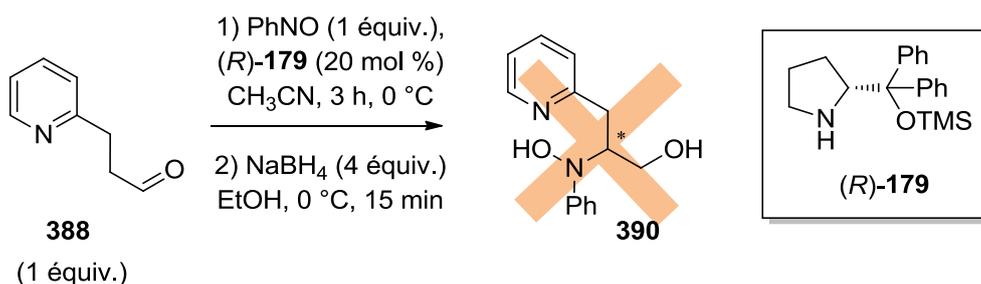
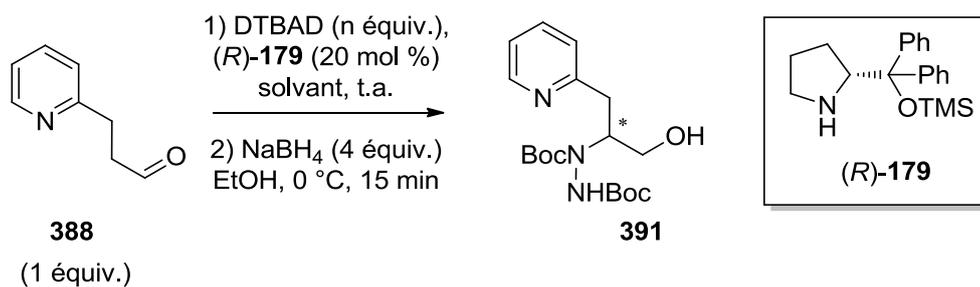


Schéma 69 : Réaction d'hydroxyamination.

Au vu de la difficulté que pouvait représenter l'utilisation du nitrosobenzène, nous sommes tournés vers l'utilisation du DTBAD en utilisant le catalyseur d'Hayashi. En effet, ce dernier est beaucoup plus simple d'utilisation et peu de sous produit sont en théorie à déplorer. Une étude d'optimisation des conditions opératoires a ainsi été réalisée suivi d'une réduction *in situ* afin d'éviter la racémisation de **391** (Tableau 29).

La transformation a initialement été réalisée en 18 h dans le THF mais seuls les réactifs inchangés ont été observés (entrée 1). Lorsque l'acétate d'éthyle est utilisé, 63 % de produit **391** sont obtenus avec un excès énantiomérique de 52 % (entrée 2). Les premiers résultats sont modestes mais résultent potentiellement de dégradations et de la racémisation du produit lorsque le temps de réaction est trop long. Nous avons réalisé la réaction en 5 h pour conduire à un rendement de 82 % et un excès de 90 % (entrée 3). Le suivi de la réaction par CCM a ensuite montré que la transformation nécessitait 2 h pour être complète dans le DCE et dans le DCM (entrées 4 et 5). Pour le premier solvant, le rendement est faible (40 %) mais l'excès est excellent (95 %). Dans le second solvant, le rendement est bien meilleur et l'excès tout aussi bon (76 % et 93 % respectivement). Nous avons donc choisi le DCM pour continuer l'étude. Pour finir le nombre d'équivalent de DTBAD a été augmenté à 1,5 pour conduire quantitativement au produit de la réaction avec un excès énantiomérique de 93 % (entrée 6).

Tableau 29 : Optimisation des conditions opératoires.



| entrée | n équiv. | solvant | temps (h) | rendement (%) | e.e. (%) |
|--------|----------|---------|-----------|---------------|----------|
| 1      | 1        | THF     | 18        | 0             | -        |
| 2      | 1        | AcOEt   | 18        | 63            | 52       |
| 3      | 1        | AcOEt   | 5         | 82            | 90       |
| 4      | 1        | DCE     | 2         | 40            | 95       |
| 5      | 1        | DCM     | 2         | 76            | 93       |
| 6      | 1,5      | DCM     | 3         | quantitatif   | 93       |

L'électrophile a ensuite été changé mais le remplacement du DTBAD par le DBAD, le DIAD ou le DEAD n'a pas permis de réaliser la transformation car les réactifs ont été récupérés inchangés.

Le catalyseur a lui aussi été changé par la L-proline et par le catalyseur de Jørgensen **309**, mais seule la transformation utilisant la L-proline avec du DIAD a permis d'observer le produit aminé correspondant avec un rendement de 66 % et un excès très faible de 7 %.

Pour conclure cette étude d'optimisation, les meilleurs résultats sont obtenus en présence de DTBAD et du catalyseur d'Hayashi dans du DCM pendant 3 h à température ambiante.

La réaction d'hydroxylation électrophile organocatalysée asymétrique a ensuite été étudiée.

## ii. Hydroxylation

La première réaction d'hydroxylation a été réalisée en présence de nitrosobenzène. Afin de favoriser la réaction d'aminooxylation, la proline **90** a été utilisée. La transformation a été conduite avec 20 mol % de catalyseur, dans le DCM, à 0 °C, puis le produit intermédiaire a été réduit *in situ* par le NaBH<sub>4</sub>, pour donner le composé **392** avec un rendement de 77 % et un excès de 21 %. La fonction alcool du produit **392** a ensuite été déprotégée par hydrogénolyse catalysée par du palladium sur charbon pour donner le composé **393** avec un rendement de 69 % (Schéma 70).

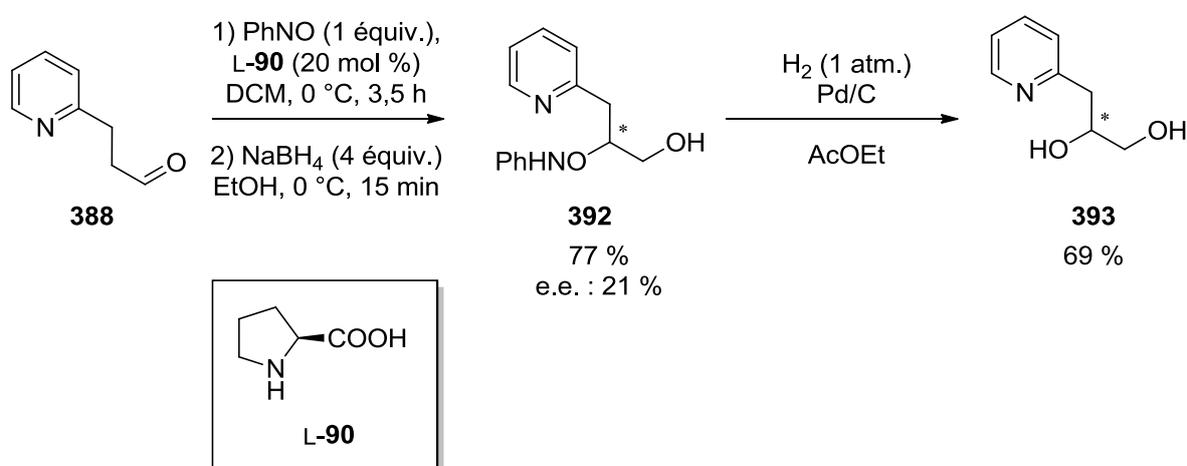
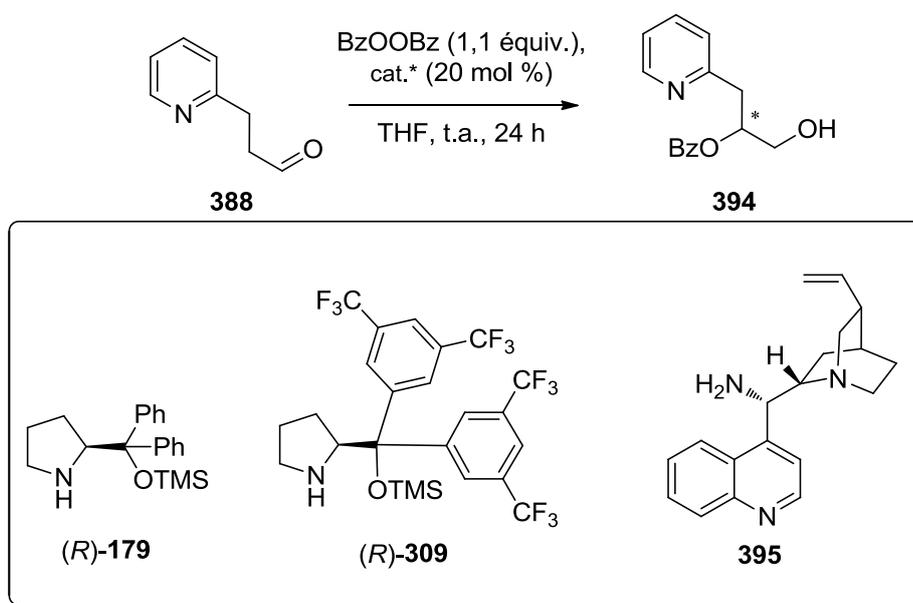


Schéma 70 : Synthèse d'un pyridyléthanol substitué.

En parallèle à ces travaux, la réaction d'hydroxylation a été réalisée en présence de peroxyde de benzoyle et d'un catalyseur aminé pour former **394** (Tableau 30).<sup>4a</sup> La réaction a été conduite en présence de (*R*)-**179** dans divers solvants (entrées 1 à 3), même l'ajout d'une quantité catalytique d'hydroquinone, introduit pour favoriser le processus radicalaire n'a pas permis la réaction (entrée 4). Seule l'utilisation d'acétate d'éthyle a permis d'obtenir le produit escompté, avec un rendement de 29 % (entrée 5). Le catalyseur employé a été changé mais ni le prolinol (*R*)-**309** (entrées 6 et 7), ni le dérivé aminé de la cinchonidine **395** (entrée 8) n'ont permis d'améliorer ce rendement.

Tableau 30 : Hydroxylation électrophile à base de peroxyde de benzoyle.



| entrée         | solvant            | cat.*                    | rendement (%) |
|----------------|--------------------|--------------------------|---------------|
| 1              | CH <sub>3</sub> CN | ( <i>R</i> )- <b>179</b> | 0             |
| 2              | THF                | ( <i>R</i> )- <b>179</b> | 0             |
| 3              | DCM                | ( <i>R</i> )- <b>179</b> | 0             |
| 4 <sup>a</sup> | DCM                | ( <i>R</i> )- <b>179</b> | 0             |
| 5              | AcOEt              | ( <i>R</i> )- <b>179</b> | 29            |
| -----          |                    |                          |               |
| 6 <sup>b</sup> | AcOEt              | ( <i>R</i> )- <b>309</b> | < 10          |
| 7 <sup>b</sup> | DCM                | ( <i>R</i> )- <b>309</b> | < 10          |
| -----          |                    |                          |               |
| 8 <sup>b</sup> | THF                | <b>395</b>               | 0             |

<sup>a</sup> Addition de 10 mol % d'hydroquinone. <sup>b</sup> En 48 h de réaction.

Au vu des faibles rendements et des faibles excès obtenus pour l'hydroxylation, nous avons abandonné cette transformation au profit de l'amination électrophile qui elle donne de très bons résultats.

Après avoir étudié la synthèse de l'aldéhyde et l'amination électrophile organocatalysée asymétrique, nous nous sommes concentrés sur la cyclisation de Prins. Cependant, cette dernière n'a jamais été réalisée sur un substrat portant le motif pyridine. Nous avons donc initialement étudié la réaction de Prins sur une molécule modèle plus simple contenant le motif pyridine : le (2-pyridinyl)éthanal **388**.

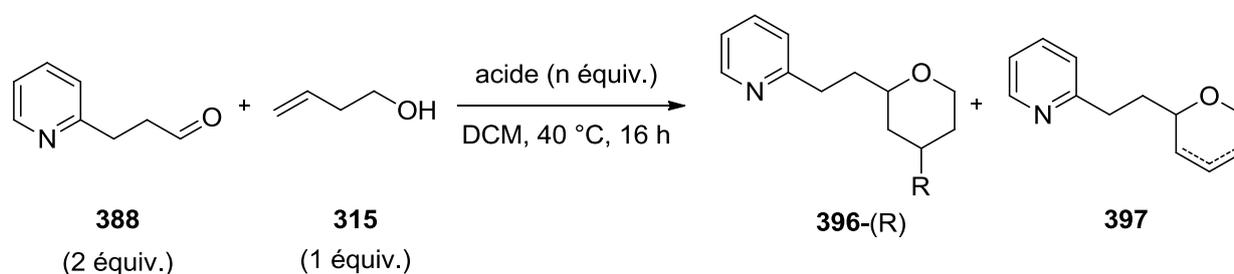
## b. Etude de la réaction de Prins en série pyridinique

Nous avons tout d'abord réalisé une étude d'optimisation des conditions opératoires.

## i. Optimisation des conditions opératoires

Après qu'un premier essai de réaction de Prins entre **388** et **315** à température ambiante dans le DCM se soit avéré décevant, puisque ni le produit **396** ni les régioisomères **397** n'ont été obtenus, la réaction a été étudiée à reflux du DCM (Tableau 31).

Tableau 31 : Influence des acides dans la cyclisation de Prins.



| entrée | acide (équiv.)                         | produit (R)                  | conversion (%)   | rendement (%) |
|--------|--|------------------------------|------------------|---------------|
| 1      | TfOH (10)                              | <b>396</b> -(OH)             | 0                | -             |
| 2      | MgBr <sub>2</sub> (1,1)/TsOH (2,4)     | <b>396</b> -(Br)             | traces           | -             |
| 3      | BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (3) | <b>396</b> -(OH)/ <b>397</b> | 100 <sup>a</sup> | n.d.          |
| 4      | AlCl <sub>3</sub> (3)                  | <b>396</b> -(Cl)             | 0                | -             |
| 5      | InCl <sub>3</sub> (3)                  | <b>396</b> -(Cl)             | 86               | traces        |
| 6      | TiCl <sub>4</sub> (3)                  | <b>396</b> -(Cl)             | 100              | 27            |
| 7      | In(OTf) <sub>3</sub> (3)               | <b>397</b>                   | 77               | 23            |

<sup>a</sup> Rapport **396**-(R)/**397** de 15/85 respectivement.

Les essais suivants ont montré que ni l'utilisation seule d'un acide de Brønsted, tel que l'acide trifluoroacétique (entrée 1), ni l'utilisation conjointe d'un acide de Lewis et d'un acide de Brønsted (entrée 2) ne permettait de réaliser la réaction. L'utilisation de BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> à hauteur de 3 équivalents conduit à l'obtention d'un mélange du composé présentant un groupement hydroxyle en position 4 du tétrahydropyran **396**-(OH) et des deux régioisomères du dihydropyran **397** dans une proportion 15/85 respectivement (entrée 3). Avec l'objectif

d'améliorer cette sélectivité, nous nous sommes tournés vers les acides de Lewis classiquement utilisés dans les chloroPrins. Parmi  $\text{AlCl}_3$  (entrée 4),  $\text{InCl}_3$  (entrée 5) et  $\text{TiCl}_4$  (entrée 6), seul ce dernier a permis d'obtenir le produit **396**-(Cl) à hauteur de 27 % de rendement. Enfin, l'utilisation d' $\text{In}(\text{OTf})_3$  mène aux deux isomères de **397** avec un rendement global de 23 % (entrée 7).

C'est finalement cet acide de Lewis qui a été utilisé pour continuer l'étude d'optimisation car c'est celui qui s'est avéré le plus simple pour suivre la formation du produit de cyclisation. En effet, la présence unique sur le spectre de RMN du proton dans le  $\text{CDCl}_3$  d'un multiplet dans la zone 5,6 à 5,8 ppm est significatif des protons éthyléniques, et donc de la formation de **397**. De plus, la zone 3,43-4,16 ppm permet de préciser la proportion des deux régioisomères **397**-(d) et **397**-(g) (Figure 84).

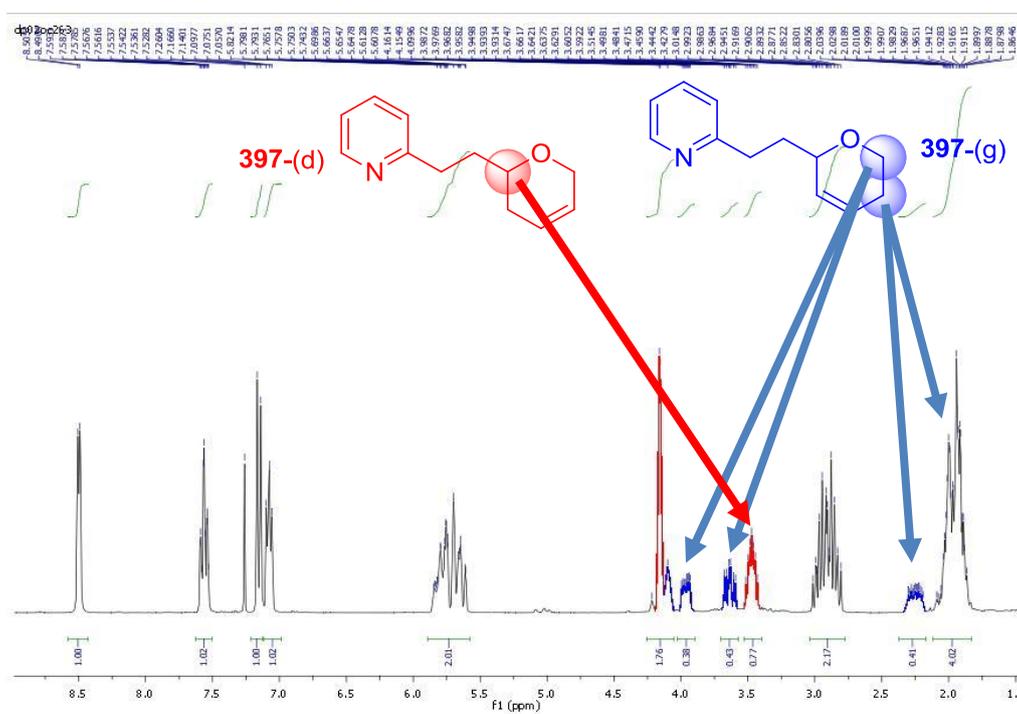
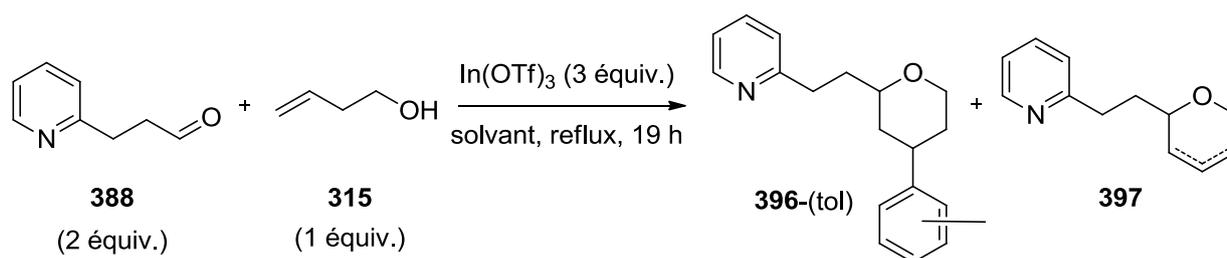


Figure 84 : Spectre de RMN du proton des deux isomères de **397**.

Divers solvants ont ensuite été testés à reflux (Tableau 32). Ni l'hexane (entrée 2), ni l'acétonitrile (entrée 3) n'ont permis de réaliser la transformation car les réactifs ont été retrouvés intacts. Le toluène a ensuite été envisagé. Bien qu'en sa présence le milieu réactionnel soit biphasique, une conversion complète en 19 h a permis d'obtenir la cible **397** avec un rendement de 42 %. Comme il avait été décrit dans la partie bibliographique,

l'utilisation de solvant aromatique peut conduire à la formation du produit d'addition de Friedel-Crafts, ce que nous avons pu observer sous forme d'un mélange de régioisomères de **396**-(tol) avec un rendement global de 57 % (entrée 4). Afin d'obtenir un mélange homogène, de limiter l'apparition de ce produit tout en gardant la même réactivité, un mélange binaire toluène/solvant 3/1 a été utilisé. Mais ni le dioxane (entrée 5), ni l'acétonitrile (entrée 6), ni le DCM (entrée 7) n'ont permis d'obtenir de meilleurs résultats.

Tableau 32 : Influence du solvant sur la réaction.



| entrée | solvant (température °C)            | produit                       | conversion (%) | rendement (%) |
|--------|-------------------------------------|-------------------------------|----------------|---------------|
| 1      | DCM (40)                            | <b>397</b>                    | 77             | 23            |
| 2      | <i>n</i> -hexane (69)               | <b>397</b>                    | 0              | -             |
| 3      | CH <sub>3</sub> CN (82)             | <b>397</b>                    | 0              | -             |
| 4      | toluène (111) <sup>a</sup>          | <b>396</b> -(tol)/ <b>397</b> | 100            | 57/42         |
| 5      | toluène/dioxane 3/1 (101)           | <b>396</b> -(tol)/ <b>397</b> | 50             | traces        |
| 6      | toluène/CH <sub>3</sub> CN 3/1 (82) | <b>396</b> -(tol)/ <b>397</b> | 65             | 13/19         |
| 7      | toluène/DCM 3/1 (40)                | <b>396</b> -(tol)/ <b>397</b> | 80             | 24/11         |

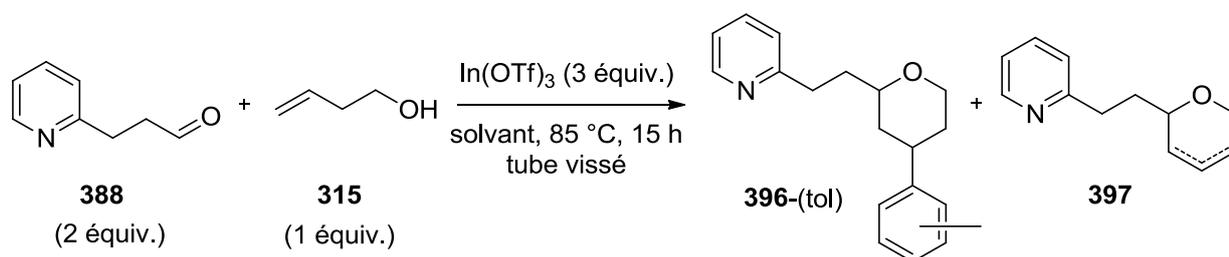
<sup>a</sup> Milieu biphasique.

La réaction étant une cyclisation, nous avons ensuite envisagé d'utiliser un tube vissé pour réaliser la transformation (Tableau 33). En effet, il est bien connu que l'augmentation de pression interne du système réactionnel favorise les transformations dont le volume du substrat diminue, comme les réactions de cyclisation. De plus, ce procédé permet de chauffer à une température plus élevée que lors du reflux classique, augmentant l'apport énergétique tout en évitant que l'alcool homoallylique, très volatile, ne se vaporise.

L'utilisation de ce processus avec In(OTf)<sub>3</sub> en présence de DCM a ainsi pu permettre d'obtenir le produit **397** avec un rendement de 61 % en 15 h (entrée 1). A l'inverse, l'utilisation du toluène en milieu confiné a fait grandement chuter le rendement global de la

transformation (32 %) par rapport au reflux classique (99 %), tout en gardant un rapport **396**-(tol)/**397** constant à 1,4/1 (entrée 2). Enfin, l'utilisation d'un solvant binaire toluène/DCM (3/1) a permis d'augmenter légèrement le rendement de la réaction par rapport au résultat à reflux, mais a aussi permis d'augmenter la proportion de produit **397** par rapport au produit **396**-(tol) (entrée 3). Le tube vissé semble donc avoir un effet bénéfique sur la réaction lorsque le solvant n'est pas le toluène seul. Son utilisation sera généralisée dans la suite de ces travaux.

Tableau 33 : Résultats de la réaction en tube vissé.



| entrée | solvant (température °C)   | produit                       | conversion (%) | rendement (%) |
|--------|----------------------------|-------------------------------|----------------|---------------|
| 1      | DCM (80)                   | <b>397</b>                    | 84             | 61            |
| 2      | toluène (150) <sup>a</sup> | <b>396</b> -(tol)/ <b>397</b> | 80             | 19/13         |
| 3      | toluène/DCM 3/1 (80)       | <b>396</b> -(tol)/ <b>397</b> | 93             | 28/29         |

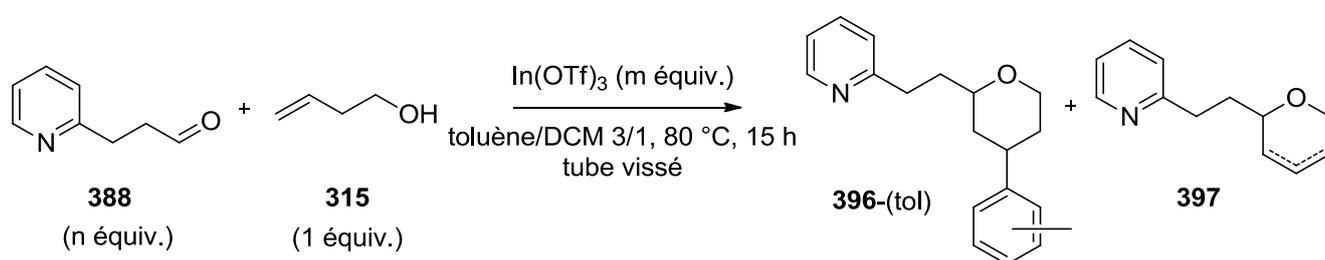
<sup>a</sup> Milieu biphasique.

Le nombre d'équivalents d'acide de Lewis et le nombre d'équivalents d'aldéhyde utilisés ont également été modifiés. Pour ce faire, nous avons utilisé le solvant binaire qui avait donné la meilleure conversion lors du test précédent. De plus, il est intéressant de voir l'influence de ce paramètre sur la proportion en produit **396**-(tol) et **397** (Tableau 34).

Lorsque le rapport entre l'aldéhyde, l'alcool homoallylique et l'acide de Lewis est de 2/1/4, alors le rendement global est de 50 % et le rapport **396**-(tol)/**397** est voisin de 1/1 (entrée 1). Lorsque le rapport est de 2/1/3 le rendement est de 57 % et le rapport **396**-(tol)/**397** de 1/1 (entrée 2). Ces deux résultats étant similaires, nous pouvons alors supposer que deux équivalents d'acide de Lewis peuvent être complexés à la pyridine [py-In], laissant un ou deux équivalents d'indium libres [In], pouvant activer la réaction. Un seul équivalent semble donc nécessaire pour réaliser la transformation. Lorsque le rapport est de 2/1/2, les deux

équivalents d'acides de Lewis sont susceptibles d'être complexés à la pyridine [py-In], pourtant un rendement global de 62 % est obtenu mais avec un rapport **396**-(tol)/**397** d'environ 1/3 (entrée 3). Et lorsque le rapport est de 1/1/1, les résultats sont légèrement moins bons, probablement dû à un rapport aldéhyde/alcool plus faible (entrée 4). Enfin, lorsque le rapport est de 1/1/0,4, la quantité d'acide sub-stœchiométrique par rapport à l'alcool ne permet la formation que de traces de produits (entrée 5). La totalité de l'acide de Lewis doit être complexé pyridine sous forme [py-In].

Tableau 34 : Influence du nombre d'équivalents d'acide de Lewis.



| entrée | n équiv. | m équiv. | conversion (%) | rendement <b>396</b> -(tol)/ <b>397</b> (%) |
|--------|----------|----------|----------------|---|
| 1      | 2        | 4        | 80             | 22/28                                       |
| 2      | 2        | 3        | 93             | 28/29                                       |
| 3      | 2        | 2        | 80             | 15/47                                       |
| 4      | 1        | 1        | 100            | 10/42                                       |
| 5      | 1        | 0,4      | 50             | traces                                      |

Au vu de ces résultats nous pourrions supposer que l'acide de Lewis peut être présent soit de manière non complexé [In] en quantité (sur)stoechiométrique (entrées 1 et 2), soit à l'état de traces, en quantité catalytique (entrées 3 et 4) mais n'existe plus sous la forme libre dans l'entrée 5. Le processus non catalytique pourrait permettre aussi bien l'addition du toluène que l'élimination pour former les composés **396**-(tol) et **397**. Le processus catalytique lui ne favoriserait que l'élimination, en passant par exemple par la formation d'un groupement hydroxyle en position 4, réduisant l'indium pour qu'il puisse continuer le cycle catalytique. Le 4-hydroxytétrahydropyrane pourrait ensuite subir une élimination pour conduire à **397**.

Une autre hypothèse serait que l'indium non complexé à la pyridine [In] puisse favoriser les deux produits de la réaction et que [py-In], lui, ne puisse former que le composé **397**. De ce fait, les entrées 1 et 2 où les deux types d'indium sont présents dans le milieu

réactionnel, les produits **396**-(tol) et **397** sont obtenus. Les entrées 3 et 4 où seuls l'indium complexé [py-In] est présent, permettrait de former en majorité le produit **397**. Enfin lors de l'entrée 5, il pourrait être envisagé que plusieurs pyridines se complexent au même acide de Lewis, provoquant une « sursaturation » de l'indium [In-(py)<sub>n</sub>].

Nous avons en particulier montré qu'il était possible de réaliser la transformation avec un rapport aldéhyde/alcool/In(OTf)<sub>3</sub> de 1/1/1. Ce rapport non négligeable au vu du prix du *tristriflate* d'indium et permet une « économie » de substrat aldéhydique par rapport à l'alcool homoallylique introduit.

Nous avons ensuite voulu généraliser notre méthode pour l'obtention de différents tétrahydropyranes et dihydropyranes.

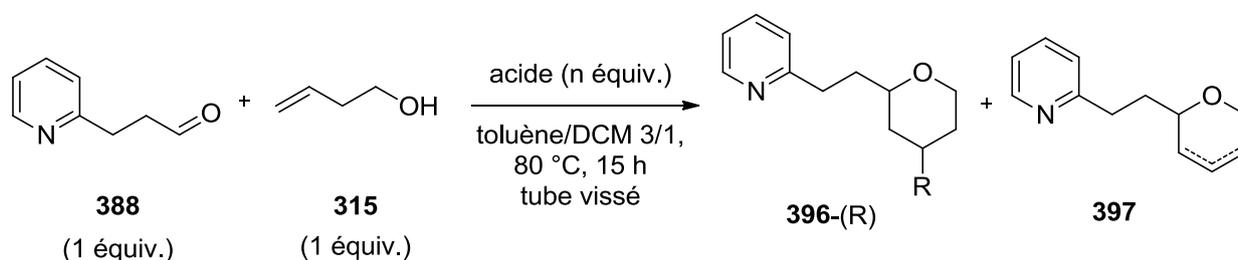
## ii. Extension à de nouveaux substrats

Afin d'obtenir une série de tétrahydropyranes, nous avons réalisé la transformation précédemment décrite (**388** et **315** dans le solvant binaire toluène/DCM 3/1) avec divers acides de Lewis (Tableau 35). L'utilisation du trichlorure d'indium à hauteur d'un équivalent n'a cependant pas permis d'obtenir de produit de la réaction (entrée 2) car dans ce cas, l'indium étant aussi la source de chlorure, il doit être en quantité sur-stœchiométrique par rapport à la pyridine pour pouvoir avoir dans le milieu réactionnel de trichlorure d'indium non complexé à la pyridine [In]. Nous avons donc réalisé la transformation avec deux équivalents d'InCl<sub>3</sub> afin d'obtenir 30 % de **396**-(tol) et 24 % de **396**-(Cl) (entrée 3). TiCl<sub>4</sub> a permis d'augmenter le rendement en composé chloré (42 %) au détriment du composé issu de l'addition de Friedel-Crafts (13 %) (entrée 4). Une bromo-Prins a été tentée avec du tribromure d'indium mais seul le produit **396**-(tol) est obtenu avec un rendement de 46 % sous forme des plusieurs régioisomères (entrée 5). L'InBr<sub>3</sub> semble donc être capable d'activer l'aldéhyde lors de la transformation mais n'est pas un bon vecteur d'atome de brome. Cet acide de Lewis semble donc être un acide de choix pour pouvoir introduire un nucléophile différent sur l'intermédiaire clé de la cyclisation de Prins. TMSBr a donc été ajouté à InBr<sub>3</sub> pour former avec un faible rendement de 6 % le 4-bromotétrahydropyrane et 12 % de **396**-(tol) (entrée 6). Enfin l'utilisation de I<sub>2</sub> pour réaliser de la iodo-Prins (entrée 7) ou la montmorillonite pour former un 4-hydroxytétrahydrofurane (entrée 8),<sup>265</sup> n'ont pas donné lieu aux produits escomptés. Une explication pourrait venir du fait que ces deux « réactifs » ont

<sup>265</sup> Yadav J., Subba Reddy B., Mahesh Kumar G., Murthy Ch., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 89-91.

comme espèce active un acide de Brønsted. En effet, ce type d'acide s'est avéré incapable d'activer la transformation en présence du motif pyridine.

Tableau 35 : Diversification des tétrahydropyranes en milieu toluène/DCM 3/1.



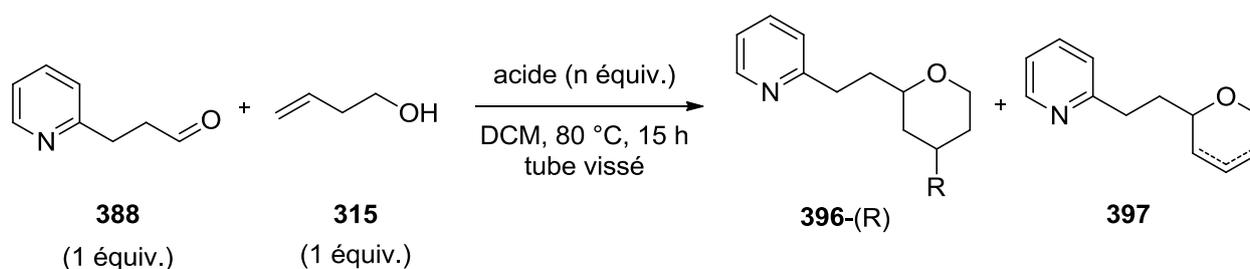
| entrée | acide (n équiv.)                | produit (R)                         | conversion (%) | rendement (%) |
|--------|---------------------------------|-------------------------------------|----------------|---------------|
| 1      | In(OTf) <sub>3</sub> (1)        | <b>396</b> -(tol)/ <b>397</b>       | 100            | 10/42         |
| 2      | InCl <sub>3</sub> (1)           | <b>396</b> -(tol)/ <b>396</b> -(Cl) | 50             | traces        |
| 3      | InCl <sub>3</sub> (2)           | <b>396</b> -(tol)/ <b>396</b> -(Cl) | 72             | 30/24         |
| 4      | TiCl <sub>4</sub> (2)           | <b>396</b> -(tol)/ <b>396</b> -(Cl) | 90             | 13/42         |
| 5      | InBr <sub>3</sub> (2)           | <b>396</b> -(tol)/ <b>396</b> -(Br) | 100            | 46/0          |
| 6      | InBr <sub>3</sub> (1)/TMSBr (1) | <b>396</b> -(tol)/ <b>396</b> -(Br) | 100            | 12/6          |
| 7      | I <sub>2</sub> (2)              | <b>396</b> -(tol)/ <b>396</b> -(I)  | 80             | dégradation   |
| 8      | Montmorillonite <sup>a</sup>    | <b>396</b> -(tol)/ <b>396</b> -(OH) | 70             | traces        |

<sup>a</sup> 1,5 g de Montmorillonite pour 5 mmol d'aldéhyde.

Dans le but d'éviter la formation de **396**-(tol), la cyclisation de Prins a été réalisée dans le DCM (Tableau 36). L'utilisation de In(OTf)<sub>3</sub> suivant les conditions optimisées (1 équivalent d'acide et 1 équivalent d'aldéhyde) permet d'obtenir uniquement le produit **397** avec un rendement de 44 % (entrée 1). InCl<sub>3</sub> et TiCl<sub>4</sub>, tous deux utilisés à hauteur de deux équivalents ne permettent d'obtenir **396**-(Cl) qu'avec un rendement de 12 % (entrées 2 et 3). L'augmentation de la quantité de titane(IV) ne permet pas d'augmenter le rendement (2 %, entrée 4). L'utilisation d'InBr<sub>3</sub> n'a pas permis de former le 4-bromotétrahydropyran (entrée 5), mais devrait donc pouvoir activer l'aldéhyde afin d'introduire ultérieurement un nucléophile. Cependant ni TMSBr (entrée 6), ni NaI (entrée 7), ni NH<sub>4</sub>SCN (entrée 8) n'ont permis la formation des composés attendus. En revanche, l'utilisation de deux équivalents de thiophénol (entrée 9) et de toluène (entrée 10) permet de former **396**-(SPh) et **396**-(tol) avec des rendements de 8 %. Dans le but de diversifier la cascade réactionnelle cyclisation de

Prins/addition de Friedel-Crafts, le 1-méthylindole a été ajouté en présence d'InBr<sub>3</sub> pour conduire à une conversion complète mais forme des sous produits non identifiables (entrée 11). Enfin le 2-méthylfurane (entrée 12) ne permet pas de réaliser la transformation, car les réactifs sont retrouvés intacts à l'issue de la réaction.

Tableau 36 : Diversification des tétrahydropyranes dans le DCM.



| entrée | acide (n équiv.)                              | produit (R)                  | conversion (%) | rendement (%) |
|--------|---|------------------------------|----------------|---------------|
| 1      | In(OTf) <sub>3</sub> (1)                      | <b>397</b>                   | n.d.           | 44            |
| 2      | InCl <sub>3</sub> (2)                         | <b>396</b> -(Cl)             | 37             | 12            |
| 3      | TiCl <sub>4</sub> (2)                         | <b>396</b> -(Cl)             | 20             | 12            |
| 4      | TiCl <sub>4</sub> (3)                         | <b>396</b> -(Cl)             | 44             | 2             |
| -----  |   |                              |                |               |
| 5      | InBr <sub>3</sub> (2)                         | <b>396</b> -(Br)             | 0              | -             |
| 6      | InBr <sub>3</sub> (2)/TMSBr (2)               | <b>396</b> -(Br)             | 0              | -             |
| 7      | InBr <sub>3</sub> (2)/NaI (2)                 | <b>396</b> -(I)              | 0              | -             |
| 8      | InBr <sub>3</sub> (2)/NH <sub>4</sub> SCN (2) | <b>396</b> -(SCN)            | 0              | -             |
| 9      | InBr <sub>3</sub> (2)/PhSH(2)                 | <b>396</b> -(SPh)            | 100            | 8             |
| 10     | InBr <sub>3</sub> (2)/toluène (2)             | <b>396</b> -(tol)            | n.d.           | 8             |
| 11     | InBr <sub>3</sub> (2)/<br>1-méthylindole (2)  | <b>396</b> -(1-méthylindole) | 100            | sous produits |
| 12     | InBr <sub>3</sub> (2)/<br>2-méthylfurane (2)  | <b>396</b> -(2-méthylfurane) | 0              | -             |

Nous avons ensuite fait varier l'alcool homoallylique, en gardant les conditions opératoires décrites dans le Tableau 36 et en utilisant le *tristriflate* d'indium (Figure 85). L'alcool a ainsi été substitué en position 1 par un groupement alkyle : méthyle **398** et *n*-propyle **399**, pour conduire aux produits correspondants avec des rendements de 43 % et 50 % respectivement. En revanche, l'utilisation d'un groupement aromatique dans cette même

position **400** ne permet pas la réalisation de la cyclisation. L'utilisation d'alcool homoallylique encombré, comme **401** doublement substitué en position 1 et substitué en position 3 ou comme l'isopulegol **402** ne permettent pas non plus la transformation.

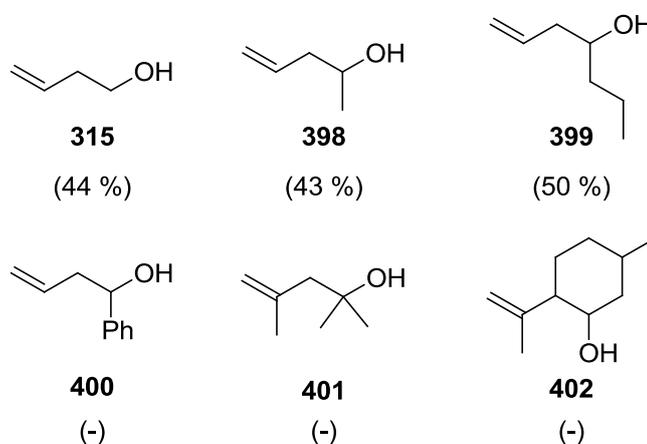


Figure 85 : Diversification des alcools homoallyliques utilisés.

Le motif carboxaldéhyde a ensuite été placé directement sur la pyridine et la position de ce dernier a été modifiée (Figure 86). Les trois isomères ont conduit aux composés **403**, **404** et **405** avec des rendements de 54, 41 et 44 % respectivement. Enfin une double réaction de Prins a été réalisée à partir du (2,6-pyridine)dicarboxaldéhyde pour former **406** avec 22 % de rendement.

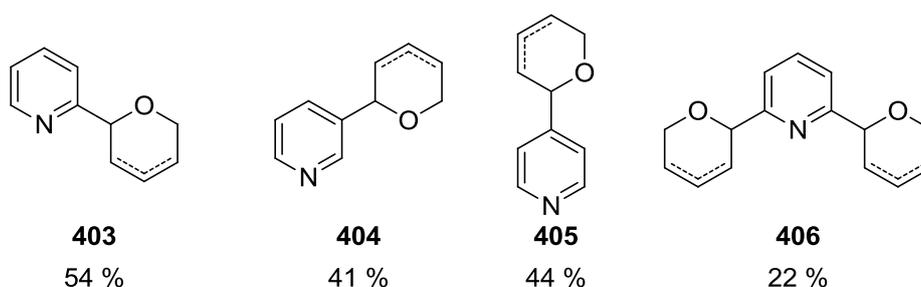


Figure 86 : Variation du motif pyridinecarboxaldéhyde.

### iii. Applications synthétiques

Nous avons réalisé la réduction par hydrogénation catalytique de **397** en présence de 10 mol % de PtO<sub>2</sub> (Schéma 71). Lorsque la réaction était conduite pendant trois heures, le produit portant le groupement tétrahydropyrane **407** est obtenu avec 90 % de rendement. Ce

produit peut subir une nouvelle hydrogénation catalytique pendant six jours pour former le produit totalement hydrogéné pipéridine-tétrahydropyrane **408** avec un rendement de 77 %. Finalement ce dernier peut également être obtenu à partir de **397** en milieu hydrogéné catalysé par PtO<sub>2</sub> sans isoler l'intermédiaire **407**, et ainsi former **408** avec un rendement de 69 %.

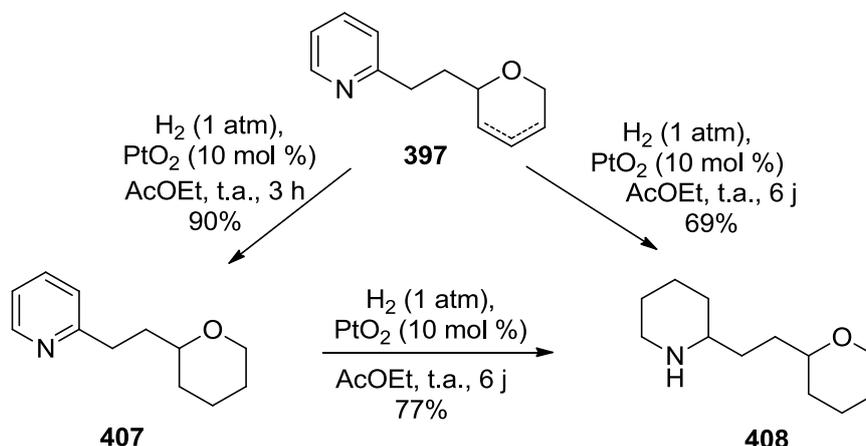


Schéma 71 : Produits de l'hydrogénation catalytique.

Une réaction d'aza-Prins a été réalisée sur le (3-pyridine)carboxaldéhyde **409** en présence d'amine homoallylique **410** pour former la pyridine-déhydropipéridine correspondante sous forme d'un mélange de régioisomères **411** avec 44 % de rendement. Parmi les deux alcaloïdes formés, le composé 4,5-déhydro correspond à l'anatabine.<sup>266</sup> Les composés **411** peuvent subir une hydrogénation pour conduire en trois heures et avec un rendement de 93 %, à l'alcaloïde naturel issu des feuilles de nicotine (*Nicotina glauca*): l'anabasine **412** (Schéma 72).

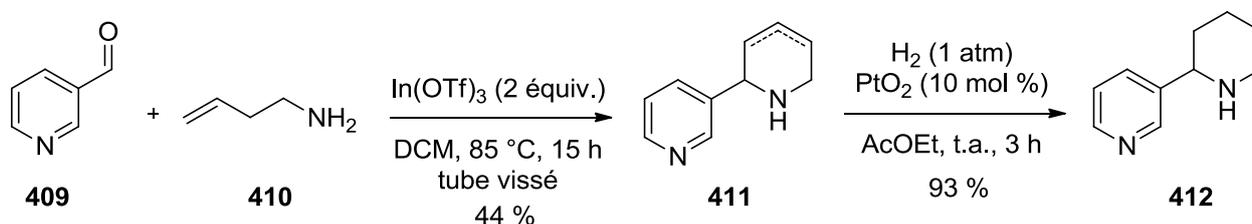


Schéma 72 : Synthèse de l'anabasine racémique **412** par cyclisation d'aza-Prins.

<sup>266</sup> Saloranta T., Leino R., *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 4619-4621.

L'anabasine a été rapporté comme étant un agoniste du récepteur nicotinique de l'acétylcholine et de ce fait diverses synthèses totales ont été décrites en version racémique<sup>266</sup> comme en version énantiopures.<sup>267</sup> Elles nécessitent en général quatre<sup>268</sup> ou cinq étapes<sup>269</sup> pour obtenir l'anabasine avec des rendements allant de 18 % à 61 %. Notre stratégie de synthèse de cet alcaloïde est donc compétitive car nous pouvons l'obtenir en deux étapes à partir de la (3-pyridine)carboxaldéhyde et de l'amine homoallylique avec un rendement global de 41 %.

#### iv. Application aux pea

La synthèse de la plateforme pea à partir de l'hydrazine **413** a été envisagée comme décrit dans le Schéma 73 : le composé **377** pourrait provenir de la déprotection et de la coupure de la fonction hydrazine de **414**. Le motif tétrahydropyrane de **414** pourrait quant à lui venir d'une cyclisation de Prins du précurseur **413** portant la fonction hydrazine.

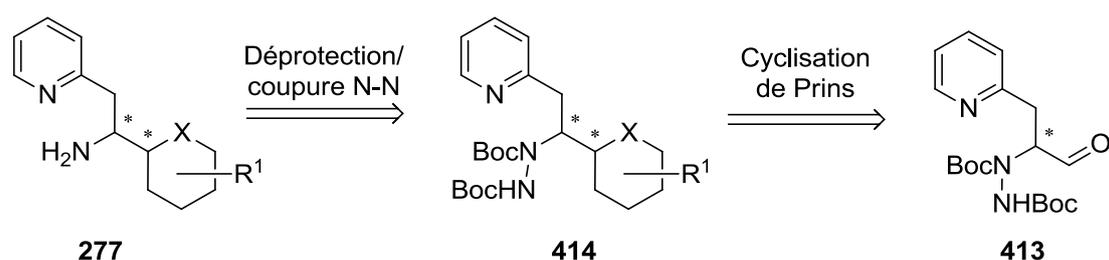


Schéma 73 : Rétrosynthèse de la plateforme pea à partir de l'hydrazine **413**.

Une cascade réactionnelle amination électrophile/cyclisation de Prins a donc été réalisée en utilisant les conditions décrites précédemment pour la première étape, puis addition d'alcool homoallylique (1 équiv.) et de *tristriplate* d'indium (2 équiv.). Le choix de cet acide de Lewis réside dans le fait qu'il est simple d'utilisation car il ne nécessite aucune précaution d'emploi. Cependant le produit escompté n'a pas été observé, et un produit dont le spectre de RMN du proton était très difficilement interprétable a été obtenu.

Néanmoins, cette analyse nous a apporté certaines informations : (i) les groupements Boc ne sont plus présents sur la molécule (absence de singulets intégrant pour neuf protons),

<sup>267</sup> Beng T., Gawley R., *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 394-397.

<sup>268</sup> Spangenberg T., Breit B., Mann A., *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 261-264.

<sup>269</sup> Barco A., Benetti S., De Risi C., Marchetti P., Piero Pollini G., Zanirato V., *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 975-986.

(ii) la cyclisation de Prins a eu lieu (massif entre 0,69 et 2,10 ppm et massif entre 4,58 et 2,75 ppm correspondant au motif di- ou tétrahydropyrane et absence de signaux aldéhydique) et (iii) le produit porte une double liaison carbone-carbone (massif entre 5,10 et 5,29 ppm). Une analyse par spectrométrie de masse a montré deux signaux à des valeurs de  $m/z$  de 218,1281 da et à 236,1416 da, cohérents avec la formation de la cible.

Ceci a permis de postuler la formation de deux composés tricycliques, soit portant un motif dihydropyrane **415**, soit portant un motif 4-hydroxytétrahydropyrane **416** (Figure 87).

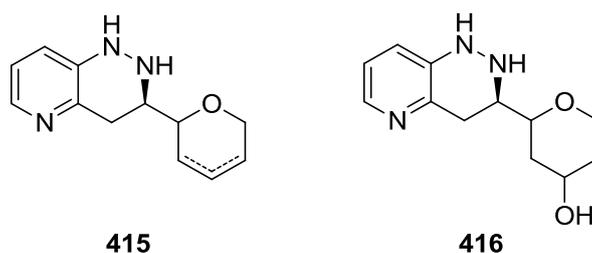


Figure 87 : Tétrahydropyrido-[2,3,c]-pyridazine postulées.

Le motif tétrahydropyrido-[2,3,c]-pyridazine (**417** et **418**) a été décrit uniquement par Jones à la fin des années 70, lors de cycloadditions d'azodicarboxylates sur des vinylpyridines **419** (Schéma 74).<sup>270</sup> Cependant, il a montré que ces structures étaient peu stables et que l'analyse en RMN du proton était difficile, notamment par la présence de massif de signaux entre 1,9 à 3,8 ppm correspondant aux protons du cycle tétrahydropyridazine.

Ces observations permettent d'appuyer les structures proposées des composés **415** et **416** puisque ces derniers possèdent un massif similaire entre 2,38 et 3,78 ppm.

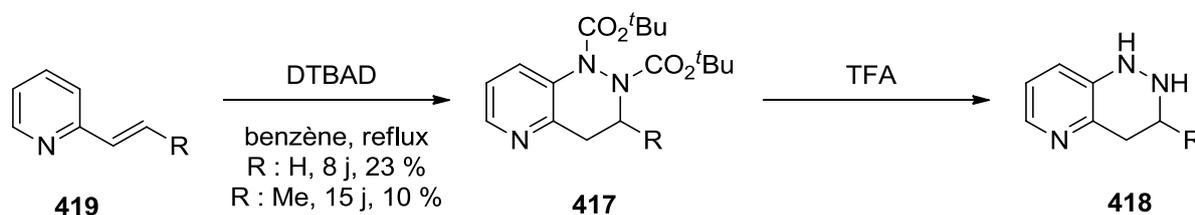


Schéma 74 : Synthèse de tétrahydropyrido-[2,3,c]-pyridazine **418** par Jones.

<sup>270</sup> a) Jones G., Refferty P., *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 30, 2731-2734. b) Jones G., Rafferty P., *Tetrahedron*, **1979**, 35, 2027-2033.

La même réaction a été menée en présence de 1,5 équivalents d'alcool homoallylique, suivi d'une hydrogénation *in situ*. Dans ce cas également, le spectre de RMN du proton est difficilement interprétable, mais l'analyse par spectrométrie de masse a un signal ayant pour  $m/z$  de 274,1895 da. Ceci a permis de postuler la formation d'un nouveau composé tétracyclique **420** (Figure 88).

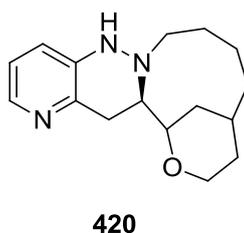
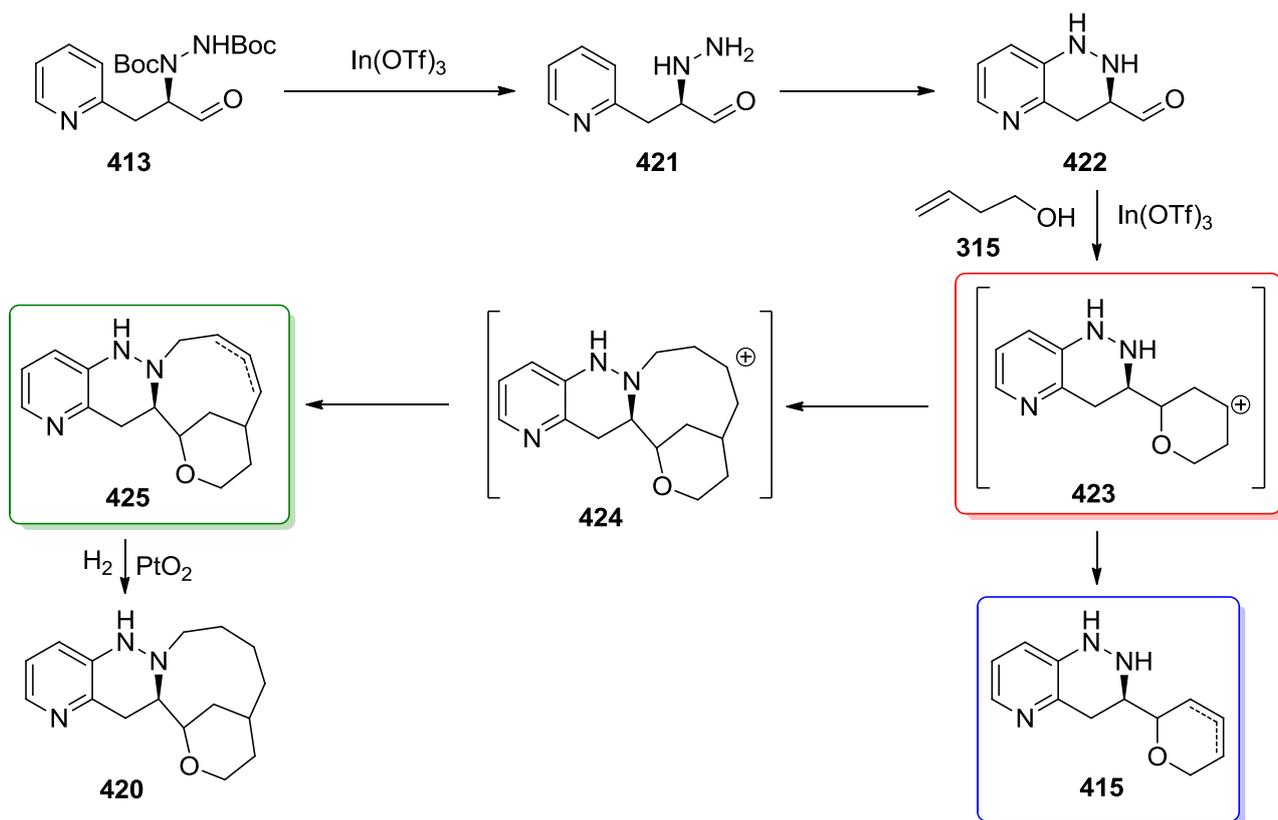


Figure 88 : Composé **420**.

Nous avons postulé un mécanisme pour expliquer ces résultats (Schéma 75): sous l'action de l'indium, les deux atomes d'azotes de l'hydrazine de **413** pourraient être déprotégés afin de former **421**. Ce dernier pourrait ensuite se cycliser afin de former le tétrahydropyrido-[2,3,c]-pyridazine **422**. Une cyclisation de Prins conduirait à l'intermédiaire réactionnel carbocationique **423**. Lorsque la quantité d'alcool homoallylique est stœchiométrique, le composé **415** est formé. A l'inverse la présence d'une quantité sur-stœchiométrique d'alcool pourrait conduire à la substitution nucléophile de la fonction hydroxyle de ce dernier par l'atome d'azote de l'hydrazine probablement activée par l'acide de Lewis. L'addition de la double liaison *via* un mécanisme de cyclisation *9-exo* pourrait conduire au carbocation **424**. La réaction d'élimination pourrait ensuite générer les deux régioisomères de **425**, dont la réduction par le dihydrogène en présence de  $\text{PtO}_2$  conduirait à **420**.

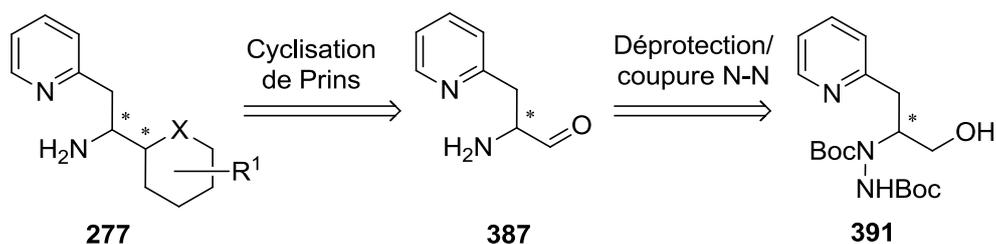
L'intérêt de ces composés nécessite une étude poussée tant sur leur mécanisme de formation que sur la confirmation de leur structures et de leur stéréochimie. Ce travail est en cours d'étude au laboratoire.



Afin d'éviter la formation de ces composés qui semblent présents lorsque la cyclisation de Prins se déroule en présence d'hydrazine, nous avons revu la stratégie de synthèse de l'architecture pea.

### III. Nouvelle stratégie de synthèse du pea

La nouvelle voie de rétrosynthèse envisagée de synthèse du motif pea **277** consiste à effectuer la cyclisation de Prins sur l'aldéhyde  $\alpha$ -aminé **387**, provenant de l'hydrazine **391** (Schéma 76).



## a. Réalisation de la synthèse

La réaction de déprotection de l'hydrazine **391** a été réalisée en présence de TFA, en trois heures à 0 °C dans du DCM, suivi d'une concentration sous vide à l'évaporateur rotatif. La coupure de l'hydrazine a été réalisée *in situ* par hydrogénéolyse en présence de Nickel de Raney dans du méthanol à température ambiante pendant une nuit. L'aminoalcool **426** correspondant n'a pu être isolé à cause de sa trop forte polarité, il a donc été mis directement en réaction pour réaliser l'oxydation. Cependant, ni l'oxydation de Swern, ni l'oxydation au PCC, ni l'oxydation de Dess-Martin n'a permis d'obtenir l'aldéhyde attendu **387**. Il est à noter que le composé **426** a néanmoins été analysé sous sa forme doublement acétylé.

Il est plausible de penser que l'oxydation ne puisse se faire à cause des sous produits des deux précédentes réactions. Nous avons donc envisagé de protéger la fonction amine afin de pouvoir purifier le composé issu de la coupure et de l'hydrogénéolyse. Le groupement protecteur devant être résistant à l'oxydation et sélectif de l'atome d'azote, nous avons décidé d'introduire un anhydride phtalique pour protéger la fonction amine.<sup>271</sup> Ainsi, le composé **391** a pu donner le produit non purifiable **426** puis la fonction amine de ce dernier a été protégée pour former le phthalimide **427** avec un rendement global de 49 % (Schéma 77).

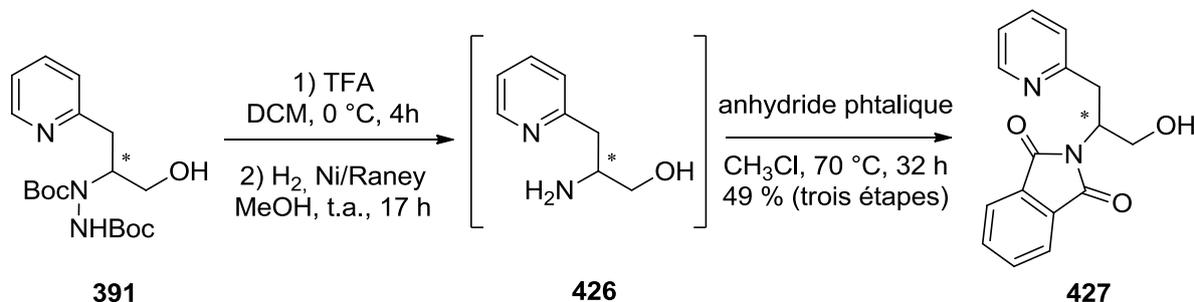


Schéma 77 : Synthèse de l'aminoalcool protégé.

Le composé **427** purifié a donc été utilisé dans une réaction d'oxydation. Malheureusement, ici encore ni la réaction de Swern, ni l'oxydation par le PCC n'ont permis d'obtenir l'aldéhyde désiré.

Au vu de cette impasse réactionnelle, nous avons décidé de modifier à nouveau notre stratégie de synthèse.

<sup>271</sup> Sasaki T., Minamoto K., Itoh H., *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 2320-2325.

## b. Utilisation d'un aminoacide commercial

La formation de l'aldéhyde précurseur à la réaction de Prins posant problème, nous nous sommes tournés vers la structure commerciale **428**.

La dernière rétrosynthèse envisagée permettrait de synthétiser l'architecture pea **277** à partir de l'aldéhyde **429** via une cyclisation de Prins. Ce dernier pourrait provenir de la réduction de la fonction acide carboxylique de l'acide-amino **428** (Schéma 78).

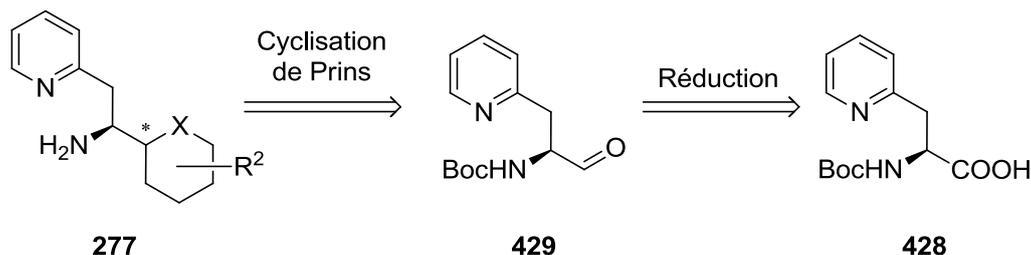
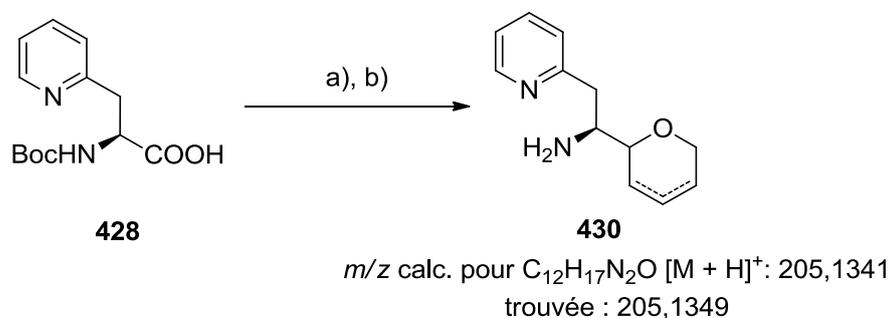


Schéma 78 : Voie de rétrosynthèse utilisant un aminoacide commercial.

Cette voie de synthèse permettrait de s'affranchir de l'étape d'oxydation qui s'est avérée impossible à réaliser. Ce travail est en cours de réalisation en collaboration avec un étudiant stagiaire de master 2 (Jahouar DOUIHECH). Nous avons montré que l'addition de 2,1 équivalents de  $\text{LiAlH}_4$  à  $0^\circ\text{C}$  permet de réaliser une réduction modérée et former l'aldéhyde **429** avec un rendement de 69 %. La cyclisation de Prins a ensuite été réalisée de manière à former l'adduit **430**. Pour le moment ce dernier n'a pas pu être isolé mais le spectre de RMN du proton du brut réactionnel permet d'observer l'absence de proton aldéhydique, la présence des protons de la fonction amine primaire (7,92 ppm), des protons éthyléniques (6,96-7,05 ppm) et des protons du cycle dihydropyrane (3,76-4,56 et 2,07 ppm). De plus, une analyse par spectrométrie de masse nous a permis de confirmer la formule brute de **430**.



- a)  $\text{LiAlH}_4$  (2,1 équiv.), THF,  $0^\circ\text{C}$ , 2 h, 69 %.  
 b) Alcool homoallylique (1 équiv.),  $\text{In}(\text{OTf})_3$  (2 équiv.), DCM,  $85^\circ\text{C}$ , 15 h.

Schéma 79 : Synthèse de la plateforme pea **430**.

Pour conclure, bien que l'étude sur la stratégie d'isolement de la plateforme pea soit en cours de finalisation, nous avons donc réussi à synthétiser l'architecture **277** désirée.

De plus, l'étude de la cyclisation de Prins a permis d'obtenir de nouveaux composés bishétérocycliques à base de pyridine avec différents substituants sur le motif tétrahydropyrane en position 4 et 6, présentant des insaturations, un motif pipéridine, différentes tailles de bras espaceur entre les deux cycles, différentes positions sur la pyridine, avec des rendements allant de 8 à 61 %. Une séquence double-Prins a également été mise au point (Figure 89).<sup>272</sup>

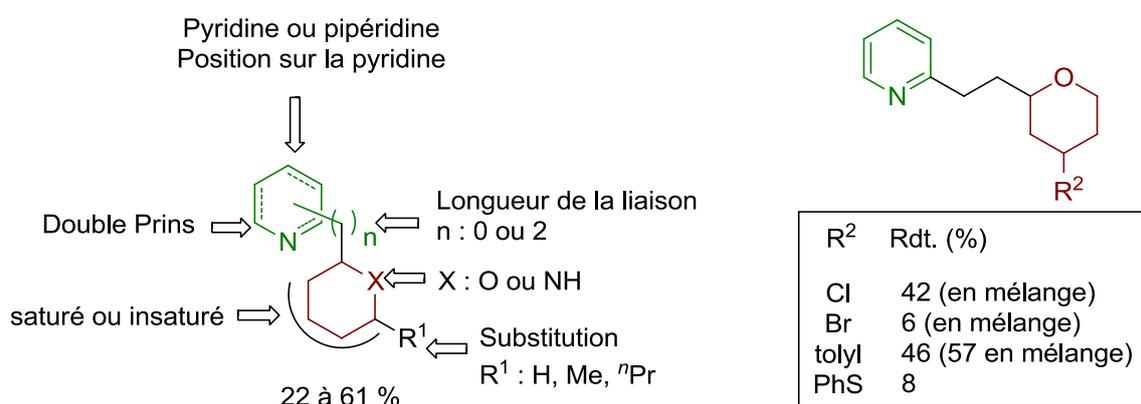


Figure 89 : Bilan des produits obtenus via la réaction de Prins.

Enfin, une alternative à la formation de motif encombrant tétrahydropyrane sur le pea a été envisagée. C'est dans ce cadre que la molécule portant un motif histidine **431** pourrait être obtenue *via* le composé **432**, qui viendrait lui-même de l'aldéhyde **413** (Schéma 80).

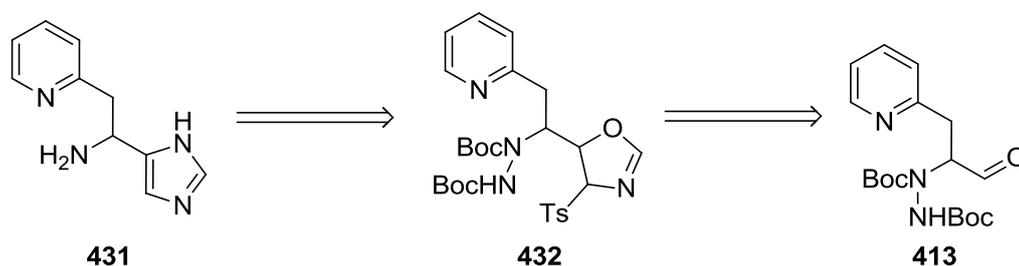
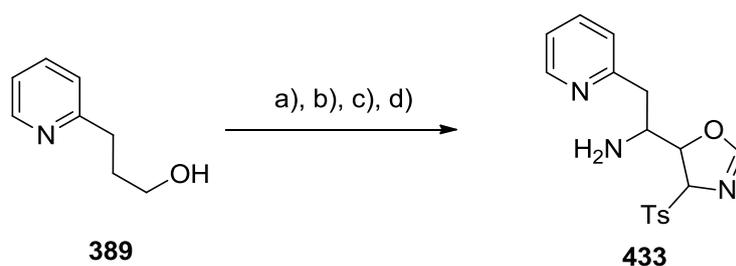


Schéma 80 : Schéma de rétrosynthèse du composé **431**.

<sup>272</sup> Colin O., Greck C., Prim D., Thomassigny C., *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 7000-7005.

Cette stratégie a été inspirée de celle décrite par Leurs pour former une pyridine-histidine.<sup>262</sup> Ainsi notre synthèse a débutée à partir du (2-pyridine)éthanol **389**. Ce dernier a été oxydé par réaction de Swern avec un rendement de 52 %. L'amination électrophile catalysée par le catalyseur d'Hayashi, suivi de la construction de l'oxazoline de **433** *in situ* en présence d'isonitrile de *p*-toluènesulfonyl méthyle (TsMIC) et de NaCN a été réalisé avec un rendement global de 37 %. Enfin l'hydrazine a été déprotégée et coupée par du TFA puis par hydrogénolyse (Schéma 81).



- a)  $(COCl)_2$ , DMSO,  $Et_3N$ , DCM,  $-60\text{ }^\circ\text{C}$  à t.a., 6 h, 52 %.  
b) DTBAD, (R)-**179**, DCM, t.a., 4 h puis TsMIC, NaCN, DCM, t.a., 24 h, 37 %.  
c) TFA, DCM,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 3 h puis  $H_2$ , Ni Raney, MeOH, t.a., 17 h.

Schéma 81 : Synthèse du composé **433**.

Le produit **433** a été obtenu sans purification, la suite de la synthèse est en cours de réalisation.

## IV. Partie expérimentale

### a. General procedures

**Swern oxidation:** A solution of oxalyl chloride (1.1 equiv.,  $0.8 \text{ mol.L}^{-1}$ ) in dry DCM was cooled to  $-60 \text{ }^{\circ}\text{C}$  under nitrogen atmosphere. A solution of DMSO (2.2 equiv.,  $1.6 \text{ mol.L}^{-1}$ ) in dry DCM was added dropwise and subsequently stirred for 15 min at  $-60 \text{ }^{\circ}\text{C}$ . Next, a solution of alcohol (1 equiv.,  $0.7 \text{ mol.L}^{-1}$ ) in dry DCM was added dropwise and stirred for 45 min at  $-60 \text{ }^{\circ}\text{C}$ . Subsequently, triethylamine (2.5 equiv.) was added, the mixture was warmed to room temperature and stirred 5 hours. The reaction mixture was washed with water and dried over magnesium sulphate. The solvent was evaporated under reduced pressure. After purification by flash column chromatography (AcOEt), the expected product was obtained.

**Electrophilic amination:** To aldehyde (1 equiv.,  $0.2 \text{ mol.L}^{-1}$ ) in DCM was added DTBAD (1.5 equiv.) and Hayashi catalyst (0.2 equiv.) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 3 h.

**Aminoxylation reaction:** To PhNO **296** (1 equiv.,  $0.4 \text{ mol.L}^{-1}$ ) in acetonitrile was added L-proline (0.2 equiv.) at  $0 \text{ }^{\circ}\text{C}$ . After stirring during 15 min, the aldehyde (3 equiv.) was added and the overall was stirred for 3 h.

**Deprotection of the aminoxylated product:** A mixture of aminoxylation product (1 equiv.,  $0.1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) and 10 % Pd/C (20 % w/w) in MeOH was hydrogenated for 3 h at atmospheric pressure and the solvent was removed under reduced pressure. The crude was purified by flash chromatography (AcOEt) to give the expected product.

**Benzoylation reaction:** To a solution of aldehyde (1 equiv.,  $0.1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) in AcOEt was added benzoyl peroxide (1.1 equiv.) and Hayashi catalyst (0.2 equiv.) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 24 h.

**Deprotection of the electrophilic amination product:** To a solution of electrophilic amination product (1 equiv.,  $0.1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) in DCM was added TFA (90 equiv.) at  $0 \text{ }^{\circ}\text{C}$ . The

reaction mixture was stirred for 10 min, and then the solvent was removed under reduced pressure.

**Hydrazine cleavage:** To the deprotected electrophilic amination product was added MeOH and Ni/Raney. The mixture was hydrogenated ( $p_{H_2} = 1 \text{ atm}$ ) at room temperature for 24 h and then filtered through a pad of Celite, and the solvent removed *in vacuo* to give the expected product without purification.

**Anhydride phthalic protection:** A solution of amine (1 equiv,  $0.1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) and phthalic anhydride (3.4 equiv.) in chloroform was heated to reflux at  $70 \text{ }^\circ\text{C}$  for 72 h. The reaction mixture was then quenched with water and extracted with DCM. The combined organic extracts were dried over magnesium sulphate and the solvent was removed *in vacuo*. The crude was purified by flash chromatography (pentane/AcOEt 1/1) to give the expected product.

**Acetyl protection:** A solution of hydroxyamine (1 equiv,  $0.1=2 \text{ mol.L}^{-1}$ ), acetic anhydride (6 equiv.) and DMAP (0.2 equiv.) in pyridine at  $0 \text{ }^\circ\text{C}$  for 30 min and then at room temperature for 2 h. The reaction mixture was then poured on with ice and  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  solid and extracted with DCM. The combined organic extracts were dried over magnesium sulphate and the solvent was removed *in vacuo*. The crude was purified by flash chromatography (AcOEt) to give the expected product.

**$\text{LiAlH}_4$  reduction:** To carboxylic acid (1 equiv.,  $0.1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) in dry THF was added  $\text{LiAlH}_4$  (2.1 equiv.) at  $0 \text{ }^\circ\text{C}$ . The reaction mixture was stirred for 3 h and quenched with MeOH/AcOEt 1/1. The mixture was directly purified by flash chromatography (MeOH/AcOEt 1/1) to give the expected product.

**Oxazolidine synthesis:** The electrophilic amination product was washed with sodium bicarbonate and the water layer extracted with AcOEt. The combined organic extracts were dried over magnesium sulphate and the solvent was removed *in vacuo*. To the crude was added EtOH ( $0.3 \text{ mol.L}^{-1}$ ), tosylmethylisocyanide (1 equiv.) and NaCN (0.1 equiv.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. The solvent was removed *in vacuo*. The crude was purified by flash chromatography (AcOEt) to give the expected product.

**Prins reaction:** In an ace pressure tube (diameter = 1.3 cm, height = 10.5 cm) containing the carbonyl compound (1 equiv., 0.2 mol.L<sup>-1</sup>) dissolved in dry DCM was added homoallylic alcohol (1 equiv.) under an argon atmosphere. Indium trifluoromethanesulfonate (2 equiv.) was added further and the reaction mixture stirred at 80 °C for 15 h.

**Treatment A:** The reaction mixture was then quenched with sodium bicarbonate and the water layer extracted with AcOEt. The combined organic extracts were dried over magnesium sulphate and the solvent was removed *in vacuo*. The crude was purified by flash chromatography (pentane/AcOEt 4/1) to give the expected product.

**Treatment B:** The solvent was removed *in vacuo* and the crude reaction was purified by flash chromatography (DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> (30% in water) 100/0.1/2) to give the expected product.

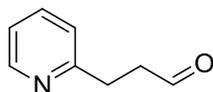
**Hydrogenation reaction:** A solution of dihydropyran or tetrahydropyran derivative (1 equiv, 0.2 mol.L<sup>-1</sup>) in AcOEt containing platinum oxide (80% PtO<sub>2</sub>) (10 mol %) was hydrogenated (p<sub>H2</sub> = 1 atm) at room temperature for 3 h. The mixture was filtered through a pad of Celite, the solvent removed *in vacuo* and the reaction mixture purified by flash chromatography (DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> (30% in water) 100/0.1/2) to give the expected product.

## b. Product descriptions

---

**3-(pyridin-2-yl)propanal 388**

---

Chemical Formula: C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO

Molecular Weight: 135,16

Following *Swern oxidation procedure*, the compound **388** was obtained as a yellow oil with a yield of 52 %.

$R_f = 0.60$  (AcOEt/MeOH 1/1).

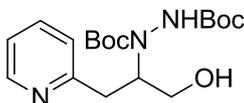
$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.65 (s, 1H), 8.29 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 7.37 (td,  $J = 7.7$  and 1.9 Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.90 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 2.92 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 2.72 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H) ppm.

Data were in concordance with the literature. See Kitbunnadaj R., Zuiderveld O., Christophe B., Hulscher S., Menge W., Gelens E., Snip E., Bakker R., Celanire S., Gillard M., Talaga P., Timmerman H., Leurs R., *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 2414-2417.

---

Di-*tert*-butyl 1-(1-hydroxy-3-(pyridin-2-yl)propan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate **391**

---



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>  
Molecular Weight: 367,44

Following *electrophilic amination procedure*, the compound **391** was obtained as a white solid with a quantitative yield.

$R_f = 0.43$  (AcOEt).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.46 (s, 1H), 7.61 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.24-7.11 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 4.66-4.44 (m, 1H), 3.65-3.47 (m, 2H), 2.74-2.71 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.26 (s, 6H), 1.11 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  158.8 (C<sub>q</sub>), 157.8 (C<sub>q</sub>), 149.7 (CH), 136.9 (CH), 123.7 (CH), 121.9 (CH), 82.1 (C<sub>q</sub>), 81.5 (C<sub>q</sub>), 62.8 (CH<sub>2</sub>), 59.0 (CH), 36.4 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>3</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>) ppm.

$\text{IR}$  3425, 3182, 2977, 2927, 2866, 1700, 1395, 1341, 1276, 1256, 1152, 1133, 1056, 994, 778, 755, 697 cm<sup>-1</sup>.

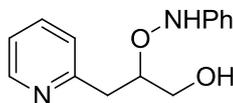
$\text{HPLC}$  (Venusil Chiral AD-H column, heptane/2-propanol 90/10, 1 mL.min<sup>-1</sup>, 30 °C, 230 nm)  
 $t_r(S) = 8.6$  min,  $t_r(R) = 10.6$  min.

$\text{HRMS}$  (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 368.2185; found: 368.2184.

---

**2-((phenylamino)oxy)-3-(pyridin-2-yl)propan-1-ol 392**

---

Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Molecular Weight: 244,29

Following *aminoxylation reaction procedure*, the compound **392** was obtained as a yellow oil with a yield of 77 %.

$R_f = 0.23$  (AcOEt).

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.50 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.64 (td,  $J = 7.7$  and 1.8 Hz, 1H), 7.27-7.16 (m, 5H), 6.97-6.85 (m, 2H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.85 (dd,  $J = 17.2$  and 3.6 Hz, 1H), 3.78 (dd,  $J = 15.8$  and 4.2 Hz, 1H), 3.26-3.19 (m, 2H) ppm.

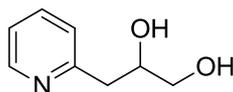
$\text{HRMS}$  (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  calcd. for C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub> [M – NPh + H]<sup>+</sup>: 154.0868; found: 154.0865.

$\text{HPLC}$  (Venusil Chiral AD-H column, heptane/2-propanol 99/1, 1 mL.min<sup>-1</sup>, 30 °C, 230 nm)  
 $t_r(R) = 6.5$  min,  $t_r(S) = 14.0$  min.

---

**3-(pyridin-2-yl)propane-1,2-diol 393**

---

Chemical Formula: C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>

Molecular Weight: 153,18

Following *deprotection of the aminoxylated product procedure*, the compound **393** was obtained as a yellow oil with a yield of 69 %.

$R_f = 0.08$  (AcOEt).

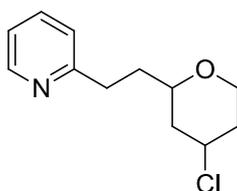
$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.45 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 7.63 (td,  $J = 7.7$  and 1.5 Hz, 1H), 7.20-7.13 (m, 2H), 4.14-4.12 (m, 1H), 3.74-3.45 (m, 4H), 3.00-2.94 (m, 2H) ppm.

$\text{HRMS}$  ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}_2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 154.0868; found: 154.0869.

---

2-(2-(4-chlorotetrahydro-2H-pyran-2-yl)ethyl)pyridine **396**-(Cl)

---



Chemical Formula:  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClNO}$   
Molecular Weight: 225,71

Following *Prins reaction procedure (treatment A)*, with titanium tetrachloride instead of indium trifluoromethanesulfonate, the compound **396**-(Cl) was obtained as a yellow oil of inseparable diastereoisomers a and b with a yield of 27 %.

$R_f = 0.53$  and 0.63 (AcOEt).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.51 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 7.59 (dd,  $J = 7.5$  and 1.3 Hz, 1H), 7.20-7.08 (m, 2H), 4.56 (m, 1H<sub>a</sub>), 4.28-4.18 (m, 2H<sub>a</sub>), 4.05-3.79 (m, 2H<sub>b</sub> and 1H<sub>a</sub>), 3.75 (td,  $J = 12.1$  and 1.2 Hz, 1H<sub>b</sub>), 3.31-3.23 (m, 1H<sub>b</sub>), 3.00-2.79 (m, 2H), 2.18-1.54 (m, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.5 ( $\text{C}_q$ ), 149.2 (CH), 136.7 (CH), 123.1 (CH), 121.3 (CH), 76.6 (CH), 67.1 ( $\text{CH}_2$ ), 62.4 ( $\text{CH}_2$ ), 59.9 ( $\text{CH}_2$ ), 55.9 (CH), 42.9 ( $\text{CH}_2$ ), 39.5 ( $\text{CH}_2$ ), 37.2 ( $\text{CH}_2$ ), 35.8 ( $\text{CH}_2$ ), 34.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.8 (CH) ppm.

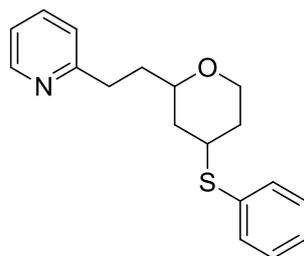
**IR** 3060, 2955, 2923, 2849, 1568, 1474, 1446, 1433, 1077, 1049, 749, 561  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NOCl}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 226.0999; found: 226.1000.

---

2-(2-(4-(phenylthio)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)ethyl)pyridine **396**-(SPh)

---



Chemical Formula:  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NOS}$   
Molecular Weight: 299,43

Following *Prins reaction procedure (treatment A)*, with indium tribromide and thiophenol instead of indium trifluoromethanesulfonate, the compound **396**-(SPh) was obtained as a yellow oil with a yield of 8 %.

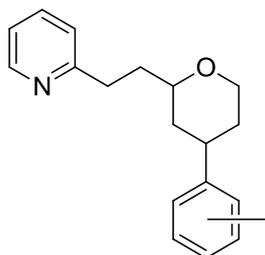
$R_f$  = 0.28 (AcOEt/pentane 1/1).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.51 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 7.57 (td,  $J$  = 7.7 and 1.8 Hz, 1H), 7.43-7.07 (m, 7H), 4.03 (ddd,  $J$  = 11.7, 4.7 and 1.4 Hz, 1H), 3.40 (td,  $J$  = 12.1 and 2.1 Hz, 1H), 3.31-3.21 (m, 1H), 3.18 (tt,  $J$  = 12.1 and 4.0 Hz, 1H), 2.97-2.77 (m, 2H), 1.91-1.82 (m, 3H), 1.80-1.76 (m, 1H), 1.68-1.54 (m, 1H), 1.42-1.33 (m, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.8 ( $\text{C}_q$ ), 149.4 (CH), 136.5 (CH), 133.6 ( $\text{C}_q$ ), 133.1 (CH), 129.0 (CH), 127.5 (CH), 123.0 (CH), 121.2 (CH), 76.9 (CH), 67.8 ( $\text{CH}_2$ ), 43.9 (CH), 39.0 ( $\text{CH}_2$ ), 26.1 ( $\text{CH}_2$ ), 34.2 ( $\text{CH}_2$ ), 33.4 ( $\text{CH}_2$ ) ppm.

**IR** 3056, 2999, 2920, 2847, 1589, 1568, 1474, 1436, 1377, 1262, 1127, 1084, 1050, 1024, 993, 744, 691  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NOS}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 300.1422; found: 300.1419.

2-(2-(4-(tolyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)ethyl)pyridine **396**-(tol)

Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO  
Molecular Weight: 281,39

Following *Prins reaction procedure (treatment A)*, with toluene instead of DCM and indium tribromide instead of indium trifluoromethanesulfonate, the compound **396**-(tol) was obtained as a yellow oil of inseparable diastereoisomers and regioisomers with a yield of 46 %.

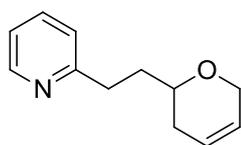
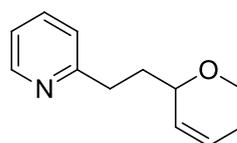
R<sub>f</sub> = 0.66 (AcOEt).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.52 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22-7.01 (m, 6H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.03-2.68 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.85-1.65 (m, 3H), 1.56-1.44 (m, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.0 (C<sub>q</sub>), 149.3 (CH), 145.8 (C<sub>q</sub>), 143.6 (C<sub>q</sub>), 142.9 (C<sub>q</sub>), 138.1 (C<sub>q</sub>), 136.4 (CH), 135.8 (C<sub>q</sub>), 135.1 (C<sub>q</sub>), 130.5-121.1 (CH), 77.6 (CH), 68.4 (CH<sub>2</sub>), 68.3 (CH<sub>2</sub>), 41.7-32.9 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>), 19.4 (CH<sub>3</sub>) ppm.

IR 3047, 3009, 2927, 2916, 2839, 1568, 1473, 1433, 1126, 1083, 1050, 992, 806, 750, 725 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>NO [M + H]<sup>+</sup>: 282.1858; found: 282.1861.

2-(2-(dihydro-2H-pyran-2-yl)ethyl)pyridine **397****397-(d)****397-(g)**Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO

Molecular Weight: 189,25

Following *Prins reaction procedure (treatment A)*, the compound **397** was obtained as a yellow oil of inseparable regioisomers a: **397-(d)** and b: **397-(g)** with a yield of 61 %.

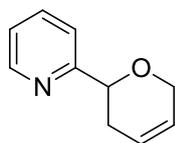
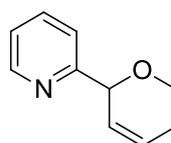
$R_f = 0.56$  and  $0.66$  (AcOEt).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.50 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.56 (td,  $J = 7.7$  and  $1.8$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.08 (t,  $J = 5.4$ - $6.8$  Hz, 1H), 5.82-5.61 (m, 2H), 4.16 (d,  $J = 2.0$  Hz, 2H<sub>a</sub>), 4.10 (s, 1H<sub>b</sub>), 3.96 (m, 1H<sub>b</sub>), 3.64 (s,  $J = 9.81$  Hz, 1H<sub>b</sub>), 3.51-3.42 (m, 1H<sub>a</sub>), 3.01-2.81 (m, 2H), 2.06-1.86 (m, 4H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  161.9 (Cq), 149.2 (CH), 136.5 (CH), 130.3 (CH), 126.4 (CH), 125.1 (CH), 123.1 (CH), 121.1 (CH), 73.1 (CH), 73.0 (CH), 66.0 (CH<sub>2</sub>), 63.4 (CH<sub>2</sub>), 35.8 (CH<sub>2</sub>), 35.2 (CH<sub>2</sub>), 34.2 (CH<sub>2</sub>), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>) ppm.

$\text{IR}$  3031, 2920, 2842, 2827, 1565, 1472, 1433, 1179, 1083, 766, 747, 647 cm<sup>-1</sup>.

$\text{HRMS}$  (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NO [M + H]<sup>+</sup>: 190.1232; found: 190.1236.

2-(dihydro-2H-pyran-2-yl)pyridine **403****403-(d)****403-(g)**

Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO  
Molecular Weight: 161,20

Following *Prins reaction procedure (treatment B)*, the compound **403** was obtained as a yellow oil of inseparable regioisomers a: **403-(d)** and b: **403-(g)** with a yield of 54 %.

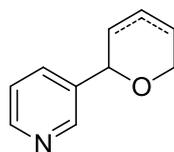
$R_f = 0.70$  and  $0.79$  (AcOEt) and  $0.62$  (DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> (30% in water) 100/10/2).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.55 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 7.70 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 5.99-5.79 (m, 2H), 5.27 (m, 1H<sub>b</sub>), 4.68 (dd,  $J = 9.9$  and  $3.5$  Hz, 1H<sub>a</sub>), 4.39 (s, 2H<sub>a</sub>), 4.11-4.07 (m, 1H<sub>b</sub>), 3.91-3.87 (m, 1H<sub>b</sub>), 2.50-2.31 (m, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  162.0 (C<sub>q</sub>), 161.6 (C<sub>q</sub>), 149.1 (CH<sub>b</sub>), 148.8 (CH<sub>a</sub>), 137.0 (CH), 128.8 (CH<sub>b</sub>), 126.2 (CH<sub>a</sub>), 125.3 (CH<sub>b</sub>), 124.4 (CH<sub>a</sub>), 122.5 (CH), 121.0 (CH<sub>b</sub>), 120.3 (CH<sub>a</sub>), 77.0 (CH<sub>b</sub>), 76.3 (CH<sub>a</sub>), 66.6 (CH<sub>2a</sub>), 63.6 (CH<sub>2b</sub>), 31.4 (CH<sub>2a</sub>), 25.1 (CH<sub>2b</sub>) ppm.

IR 3028, 2930, 2892, 2827, 1726, 1571, 1473, 1435, 1239, 1180, 1087, 1024, 994, 780, 754 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>NO [M + H]<sup>+</sup>: 162.0919; found: 162.0918.

3-(dihydro-2H-pyran-2-yl)pyridine **404**Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO

Molecular Weight: 161,20

Following *Prins reaction procedure (treatment B)*, the compound **404** was obtained as a yellow oil of inseparable regioisomers with a yield of 41 %.

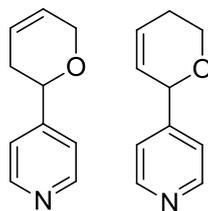
R<sub>f</sub> = 0.59 (DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> (30% in water) 100/10/2).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.59 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 5.95-5.88 (m, 1H), 5.82-5.76 (m, 1H), 4.64-4.62 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.29 (s, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.0 (CH), 147.9 (CH), 138.0 (C<sub>q</sub>), 133.6 (CH), 126.6 (CH), 124.0 (CH), 123.5 (CH), 73.4 (CH), 66.6 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>) ppm.

IR 3035, 2924, 2893, 2827, 1578, 1424, 1177, 1086, 1023, 900, 804, 713 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>NO [M + H]<sup>+</sup>: 162.0919; found: 162.0915.

4-(dihydro-2H-pyran-2-yl)pyridine **405****405-(d)**    **405-(g)**Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO

Molecular Weight: 161,20

Following *Prins reaction procedure (treatment B)*, the compound **405** was obtained as a yellow oil of inseparable regioisomers a: **405-(d)** and b: **405-(g)** with a yield of 44 %.

$R_f = 0.59$  (DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> (30% in water) 100/10/2).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.54 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 7.27 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 5.90-5.73 (m, 2H), 5.11 (s, 1H<sub>b</sub>), 4.53 (dd,  $J = 9.3$  and 4.6 Hz, 1H<sub>a</sub>), 4.34 (s, 2H<sub>a</sub>), 4.01-3.94 (m, 1H<sub>b</sub>), 3.84-3.75 (m, 1H<sub>b</sub>), 2.25 (m, 2H<sub>b</sub>), 2.25 (m, 2H<sub>a</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  151.5 (C<sub>q</sub>), 150.0 (CH), 149.9 (CH), 128.2 (CH), 126.6 (CH), 126.2 (CH), 123.9 (CH), 121.9 (CH), 120.7 (CH), 74.6 (CH), 74.0 (CH), 66.4 (CH<sub>2</sub>), 63.3 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>) ppm.

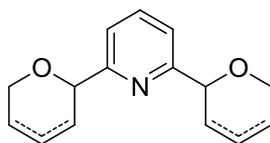
IR 3033, 2926, 2892, 2828, 1410, 1180, 1088, 1024, 992, 858, 814, 758, 614 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>NO [M + H]<sup>+</sup>: 162.0919; found: 162.0917.

---

**2,6-bis(dihydro-2H-pyran-2-yl)pyridine 406**

---

Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>

Molecular Weight: 243,30

Following *Prins reaction procedure (treatment B)*, with 2 equivalents of homoallylic alcohol instead of 1 equivalent and 3 equivalents of indium trifluoromethanesulfonate instead of 2 equivalents, the compound **406** was obtained as a yellow oil of inseparable diastereoisomers and regioisomers with a yield of 22 %.

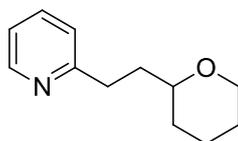
R<sub>f</sub> = 0.88 (DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> (30% in water) 100/10/2).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.03-5.78 (m, 4H), 5.26 (s, 2H), 4.69-4.64 (m, 2H), 4.39 (s, 4H), 4.20-4.05 (m, 2H), 3.88 (td, *J* = 9.4 and 4.0 Hz, 2H), 2.49-2.28 (m, 4H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.8 (C<sub>q</sub>), 137.6 (CH), 126.3 (CH), 124.6 (CH), 118.9 (CH), 77.4 (CH), 66.7 (CH<sub>2</sub>), 31.7 (CH<sub>2</sub>) ppm.

IR 3034, 2925, 2829, 1578, 1458, 1240, 1179, 1088, 1023, 994, 808, 752 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 244.1338; found: 244.1341.

2-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)ethyl)pyridine **407**Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO

Molecular Weight: 191,27

Following *hydrogenation procedure*, the compound **407** was obtained as a yellow oil with a yield of 90 %.

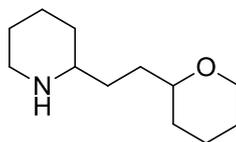
R<sub>f</sub> = 0.54 (DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> (30% in water) 100/10/2).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.51 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 6,0-6.4 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.39 (td, *J* = 11.3 and 2.8 Hz, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.96-2.85 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.62-1.24 (m, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.0 (C<sub>q</sub>), 148.8 (CH), 136.9 (CH), 123.3 (CH), 121.2 (CH), 77.1 (CH), 68.6 (CH<sub>2</sub>), 36.5 (CH<sub>2</sub>), 34.1 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 23.6 (CH<sub>2</sub>) ppm.

IR 3062, 2922, 2849, 1568, 1473, 1434, 1095, 1046, 769, 478 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>NO [M + H]<sup>+</sup>: 192.1388; found: 192.1384.

2-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)ethyl)piperidine **408**Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>NO

Molecular Weight: 197,32

Following *hydrogenation procedure* but procedure was run 6 days instead of 3 hours, the compound **408** was obtained as a yellow oil with a yield of 77 %.

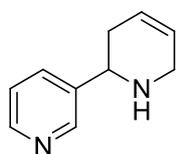
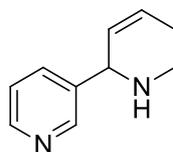
$R_f = 0.05$  (DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> (30% in water) 100/10/2).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.95 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 3.40 (t,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 3.27-3.13 (m, 1H), 3.06 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 2.61 (t,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 2.49-2.36 (m, 1H), 2.05-0.97 (m, 17H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  78.2 (CH), 68.7 (CH<sub>2</sub>), 57.1 (CH), 47.2 (CH<sub>2</sub>), 33.4 (CH<sub>2</sub>), 33.2 (CH<sub>2</sub>), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>), 23.7 (CH<sub>2</sub>) ppm.

$\text{IR}$  3300, 2925, 2846, 1439, 1328, 1260, 1088, 1049, 880, 728 cm<sup>-1</sup>.

$\text{HRMS}$  (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>NO [M + H]<sup>+</sup>: 198.1858; found: 198.1858.

3-(dehydro-2*H*-piperidinen-2-yl)pyridine **411****411-(d)****411-(g)**  
(±)-anatabineChemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>

Molecular Weight: 160,22

Following *Prins reaction procedure (treatment B)*, with homoallylic amine instead of homoallylic alcohol, the compound **411** was obtained as a yellow oil of inseparable regioisomers a: **411-(d)** and b: **411-(g)** with a yield of 44 %.

$R_f$  = 0.44 (DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> (30% in water) 100/10/2).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64-8.58 (m, 1H), 8.53-8.50 (m, 1H), 7.80-7.68 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 5.98-5.67 (m, 2H<sub>b</sub>), 5.84 (s, 1H<sub>a</sub>), 5.17-5.08 (m, 1H<sub>a</sub>), 4.16-4.02 (m, 1H<sub>a</sub>), 3.89 (t,  $J$  = 10.6 Hz, 1H), 3.68-3.33 (m, 2H<sub>a</sub> and 1H<sub>b</sub>), 3.09-2.98 (m, 1H<sub>b</sub>), 2.46-2.25 (m, 2H), 1.81 (s, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.1 (CH), 148.9 (CH), 148.6 (CH), 139.9 (C<sub>q</sub>), 135.5 (CH), 134.2 (CH), 126.3 (CH), 125.2 (CH), 123.6 (CH), 118.4 (CH), 56.0 (CH), 55.4 (CH), 46.0 (CH<sub>2</sub>), 44.0 (CH<sub>2</sub>), 41.5 (CH<sub>2</sub>), 34.0 (CH<sub>2</sub>) ppm.

$\bar{\nu}$  IR 3268, 3029, 2912, 2829, 1577, 1477, 1424, 1099, 1026, 804, 713 cm<sup>-1</sup>.

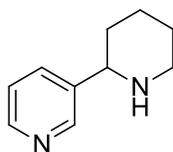
HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 161.1079; found: 161.1080.

(±)-Anatabine data were in concordance with the literature. See Saloranta T., Leino R., *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 4619-4621.

---

**(±)-Anabasine 412**

---



Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 162,23

Following *hydrogenation procedure*, the compound **412** was obtained as a orange oil with a yield of 93 %.

R<sub>f</sub> = 0.45 (DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> (30% in water) 100/10/2).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.58 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 3.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.20 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.80 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.91 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 1.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.66-1.50 (m, 4 H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.8 (CH), 140.4 (CH), 134.4 (CH), 123.6 (CH), 59.9 (CH), 47.7 (CH<sub>2</sub>), 34.8 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>) ppm.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 163.1235; found: 163.1238.

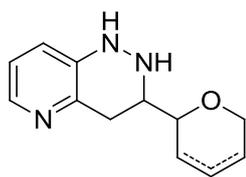
Data were in concordance with the literature. See Saloranta T., Leino R., *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 4619-4621.

---

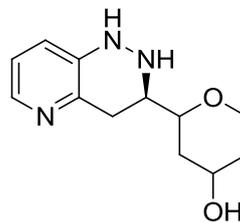
3-(dihydro-2*H*-pyran-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,2-*c*]pyridazine **415**

2-(1,2,3,4-tetrahydropyrido[3,2-*c*]pyridazin-3-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-4-ol **416**

---

**415**

Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O  
Molecular Weight: 217,27

**416**

Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
Molecular Weight: 235,28

Following *electrophilic amination and Prins reaction procedures*, compounds **415** and **416** were obtained inseparably as a yellow oil.

$R_f = 0.15$  (MeOH/AcOEt 1/1).

**415** : <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49 (s, 1H), 7.79-7.14 (m, 4H), 5.29-5.10 (m), 4.58-3.75 (m, 2H), 3.78-2.38 (m, 3H), 2.10-0.69 (m, 6H) ppm.

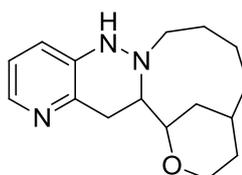
**415** : HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O [M + H]<sup>+</sup>: 218.1288; found: 218.1281.

**416** : HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 236.1394; found: 236.1416.

---

7,8,9,10,11,12,13,15,15a,16-decahydro-5*H*-11,15-methanopyrido[3',2':3,4]pyridazino[6,1-*c*][1,4]oxaazacycloundecine **420**

---



Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O  
Molecular Weight: 273,37

Following *electrophilic amination, Prins reaction and hydrogenation reaction procedures*, compounds **420** was obtained as a yellow oil.

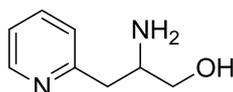
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.56 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.26-7.18 (m, 3H), 3.99-0.85 (m, 18H) ppm.

$\text{HRMS}$  ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 274.1919; found: 274.1895.

---

2-amino-3-(pyridin-2-yl)propan-1-ol **426**

---



Chemical Formula:  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$   
Molecular Weight: 152,19

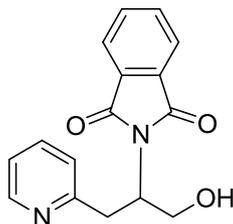
Following *hydrazine clivage procedure*, compound **426** was obtained without treatment.

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz, MeOD)  $\delta$  8.58 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 8.03 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.59-7.48 (m, 3H), 7.43-7.18 (m, 2H), 3.74-3.53 (m, 3H), 3.31-3.18 (m, 2H) ppm.

---

**2-(1-hydroxy-3-(pyridin-2-yl)propan-2-yl)isoindoline-1,3-dione 427**

---



Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 282,29

Following *anhydride phthalic protection procedure*, compound **427** was obtained as a green oil with a yield of 47 %.

$R_f = 0.42$  (AcOEt).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.65 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 7.83-7.79 (m, 2H), 7.74-7.76 (m, 2H), 7.56 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.32 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.97-4.84 (m, 2H), 4.74 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.74 (d,  $J = 13.1$  Hz, 1H), 3.55 (dd,  $J = 14.4$  and 10.7 Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.7 (C<sub>q</sub>), 167.7 (C<sub>q</sub>), 157.0 (C<sub>q</sub>), 147.7 (CH), 139.4 (C<sub>q</sub>), 134.5 (CH), 131.5 (C<sub>q</sub>), 130.7 (CH), 129.1 (CH), 128.9 (CH), 124.8 (CH), 123.7 (CH), 123.2 (CH), 64.0 (CH<sub>2</sub>), 51.0 (CH), 36.5 (CH<sub>2</sub>) ppm.

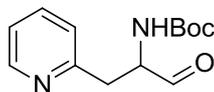
$\text{IR}$  3227, 3056, 2927, 2876, 1761, 1698, 1590, 1366, 1335, 1116, 1076, 1037, 1002, 873, 719, 531 cm<sup>-1</sup>.

$\text{HRMS}$  (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 283.1083; found: 283.1082.

---

*tert*-butyl (1-oxo-3-(pyridin-2-yl)propan-2-yl)carbamate **429**


---

Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Molecular Weight: 250,29

Following *LiAlH<sub>4</sub> reduction procedure*, compound **429** was obtained as a yellow oil with a yield of 69 %.

*R<sub>f</sub>* = 0.87 (MeOH/AcOEt 1/1).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.58 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 5.89 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 15.9 and 4.5 Hz, 1H), 3.33 (dd, *J* = 15.3 and 4.4 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H) ppm.

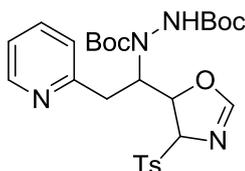
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.7 (C<sub>q</sub>), 149.0 (CH), 137.2 (CH), 124.0 (CH), 122.2 (CH), 58.3 (CH), 37.6 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>3</sub>) ppm.

HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 251.1396; found: 251.1389.

---

*di-tert*-butyl 1-(2-(pyridin-2-yl)-1-(4-tosyl-4,5-dihydrooxazol-5-yl)ethyl)hydrazine-1,2-dicarboxylate **432**


---

Chemical Formula: C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S

Molecular Weight: 560,66

Following *oxazolidine synthesis procedure*, compound **432** was obtained as a yellow oil with a yield of 37 %.

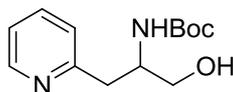
$R_f = 0.63$  (AcOEt).

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.48 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.6 (m, 1H), 7.34 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 5.16 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.37 (s, 9H) ppm.

---

*tert*-butyl (1-hydroxy-3-(pyridin-2-yl)propan-2-yl)carbamate **434**

---



Chemical Formula:  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$   
Molecular Weight: 252,31

Following  *$\text{LiAlH}_4$  reduction procedure*, with 0.5 equivalent of  $\text{LiAlH}_4$ , compound **434** was obtained as a yellow oil with a yield of 98 %.

$R_f = 0.48$  (MeOH/AcOEt 1/1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.30 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 7.46 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.08 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 6.96 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.59-3.00 (m, 4H), 1.27 (s, 9H) ppm.

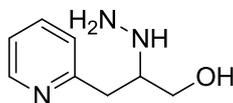
$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.0 ( $\text{C}_q$ ), 149.0 (CH), 136.5 (CH), 124.9 (CH), 121.5 (CH), 26.3 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

$\text{HRMS}$  (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$  [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>: 253.1552; found: 253.1552.

---

**2-hydrazinyl-3-(pyridin-2-yl)propan-1-ol 435**

---

Chemical Formula: C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O

Molecular Weight: 167,21

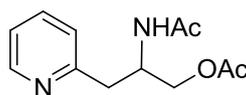
Following *deprotection of the electrophilic amination product procedure*, compound **435** was obtained without treatment.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, MeOD) δ 8.77 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.53 (td, *J* = 7.9 and 1.3 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.94 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.62-7.27 (m, 2H), 3.88 (dd, *J* = 11.2 and 4.0 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 11.2 and 6.1 Hz, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.37-3.15 (m, 4 H) ppm.

---

**2-acetamido-3-(pyridin-2-yl)propyl acetate 436**

---

Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Molecular Weight: 236,27

Following *acetyl protection procedure*, compounds **436** was obtained as a yellow oil with a yield of 32 %.

R<sub>f</sub> = 0.84 (MeOH).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.50 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 7.64 (td,  $J = 7.7$  and 1.7 Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.18 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.54 (sext,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 4.14 (dd,  $J = 11.1$  and 5.4 Hz, 1H), 3.99 (dd,  $J = 11.1$  and 5.8 Hz, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.94 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.0 ( $\text{C}_q$ ), 170.0 ( $\text{C}_q$ ), 158.0 ( $\text{C}_q$ ), 148.9 (CH), 137.3 (CH), 124.3 (CH), 122.1 (CH), 65.1 ( $\text{CH}_2$ ), 48.4 (CH), 38.5 ( $\text{CH}_2$ ), 23.5 ( $\text{CH}_3$ ), 21.0 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

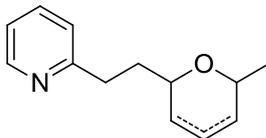
$\text{IR}$  3288, 3069, 2971, 2930, 2847, 1726, 1640, 1549, 1432, 1365, 1261, 1043, 774, 742, 609, 599  $\text{cm}^{-1}$ .

$\text{HRMS}$  ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 237.1239; found: 237.1233.

---

2-(2-(6-methyldihydro-2H-pyran-2-yl)ethyl)pyridine **437**

---



Chemical Formula:  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}$   
Molecular Weight: 203,28

Following *Prins reaction procedure (treatment A)*, the compound **437** was obtained as a yellow oil of inseparable diastereoisomers and regioisomers with a yield of 43 %.

$R_f = 0.33$  (AcOEt).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.51 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.57 (td,  $J = 11.4$  and 2.7 Hz, 1H), 7.19-7.05 (m, 2H), 5.82-5.77 (m, 1H), 5.66-5.61 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.88-3.20 (s, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 4H), 1.29-1.03 (m, 3H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.6 (CH), 149.3 (CH), 136.6 (CH), 136.4 (CH), 123.0 (CH), 121.7 (CH), 104.4 (CH), 76.0 (CH), 74.6 (CH), 42.8 ( $\text{CH}_2$ ), 34.8 ( $\text{CH}_2$ ), 34.6 ( $\text{CH}_2$ ), 34.4 ( $\text{CH}_2$ ), 20.6 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

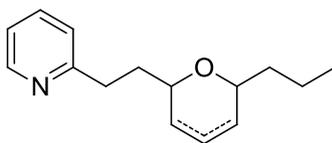
IR 2965, 2928, 2860, 1662, 1568, 1474, 1434, 1335, 1242, 1198, 1149, 1081, 1042, 993, 750  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>: 204.1388; found: 204.1388.

---

2-(2-(6-propyldihydro-2H-pyran-2-yl)ethyl)pyridine **438**

---



Chemical Formula:  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}$   
Molecular Weight: 231,33

Following *Prins reaction procedure (treatment A)*, the compound **438** was obtained as a yellow oil of inseparable diastereoisomers and regioisomers with a yield of 50 %.

$R_f$  = 0.76 (AcOEt).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.51 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J$  = 7.7 and 6.0 Hz, 1H), 7.20 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (t,  $J$  = 5.3-7.0 Hz, 1H), 5.81-5.77 (m, 1H), 5.64-5.61 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.03-2.86 (m, 2H), 2.00-1.87 (m, 4H), 1.51-1.35 (m, 4H), 0.92-0.87 (m, 3H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.0 ( $\text{C}_q$ ), 148.8 (CH), 136.8 (CH), 130.8 (CH), 130.4 (CH), 125.3 (CH), 124.6 (CH), 123.4 (CH), 121.2 (CH), 74.1 (CH), 73.8 (CH), 41.6 ( $\text{CH}_2$ ), 38.4 ( $\text{CH}_2$ ), 35.9 ( $\text{CH}_2$ ), 35.5 ( $\text{CH}_2$ ), 34.2 ( $\text{CH}_2$ ), 33.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 18.9 ( $\text{CH}_2$ ), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

IR 3025, 3009, 2956, 2927, 2870, 1569, 1473, 1457, 1433, 1183, 1080, 1050, 993, 769, 748  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 232.1701; found: 232.1695.



## CONCLUSION ET PERSPECTIVES



Le travail présenté dans ce manuscrit avait pour objectif le développement d'un nouveau processus en cascade à l'aide d'une plateforme multicatalytique polyfonctionnelle asymétrique à squelette pyridylalkylamine.

Nous avons montré qu'il était possible de synthétiser une famille de pma chirales possédant un bras aminé et un motif urée ou thiourée de manière simple, rapide et efficace.

Nous avons également montré au deuxième chapitre que ces structures étaient capables de servir d'organocatalyseurs dans des réactions d'addition de Michael et d'addition de Friedel-Crafts ou de ligands en métallocatalyse dans des réactions de couplage de Suzuki-Miyaura, de couplage oxydant de naphthols ou dans des réactions de Henry, tout en induisant de l'asymétrie. Deux cascades réactionnelles doublement catalysées par la plateforme pma ont été développées : la première consiste en une addition de Michael suivie d'une addition d'éthanol (cupro- et organocatalysée) conduisant à des lactones à cinq chaînons. La seconde consiste en une addition de Friedel-Crafts suivie d'une insertion C-H pour conduire à des indoles fonctionnalisés en position 2 et 3.

Nous avons décrit dans un troisième chapitre une stratégie d'amination électrophile et une stratégie de cyclisation de Prins sur des aldéhydes pyridiniques dans le but de former une plateforme pea.

Une perspective intéressante serait de substituer le motif urée par son isostère squaramide. En effet, ces derniers se sont avérés être des bonnes alternatives aux motifs urée et guanidine.<sup>273</sup> Ceci peut s'expliquer par une distance entre les deux atomes d'hydrogènes plus grande (2,73 Å au lieu de 2,13 Å pour les urées, Figure 90) mais aussi par une acidité de ces derniers plus importante due à la nature vinylogique de l'amide. Cette structure polarise fortement la liaison N-H. Grâce à ces propriétés, le motif squaramide pourrait former des liaisons hydrogène plus fortes avec les substrats électrophiles et aurait pour conséquence d'engendrer une réactivité accrue.

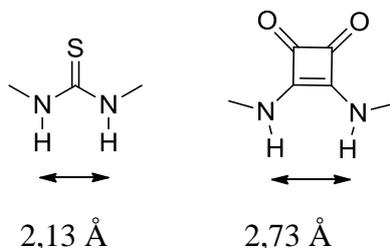


Figure 90 : Distances inter-atomiques H-H.

<sup>273</sup> a) Chauhan P., Mahajan S., Kaya U., Hack D., Enders D., *Adv. Synth. Catal.*, **2015**, 357, 253-281. b) Malerich J., Hagihara K., Rawal V., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 14416-14417.

Le motif imidazolidine pourrait également être modifié par l'introduction sur l'atome d'azote secondaire d'un groupement alkyle. La fonction amine tertiaire pourrait ainsi permettre de catalyser de nouvelles réactions comme la réaction de Morita-Baylis-Hillman.<sup>274</sup>

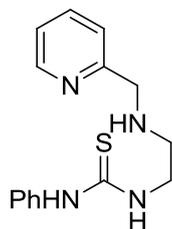
Enfin, il est envisagé que les alcaloïdes dérivés de l'anabasine soient testés dans le traitement du nématode parasite *Haemonchus contortus* chez les ruminants. En effet, ceci constitue l'une des principales contraintes à l'élevage à l'échelle mondiale et le développement de nouveaux anthelminthiques représente un enjeu crucial pour la lutte contre ce pathogène. Ces essais seront réalisés en collaboration avec l'INRA Tours par le Dr. Charvet et le Dr. Anselmi.

---

<sup>274</sup> Wei Y., Shi M., *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 6659-6690.

## ANNEXES



I. RX structure report (pubCIF)1-phenyl-3-(2-((pyridin-2-ylmethyl)amino)ethyl)thiourea **137****Computing details**

Data collection: Bruker *APEX2*; cell refinement: Bruker *SAINT*; data reduction: Bruker *SAINT*; program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 1990); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 1997); molecular graphics: Bruker *SHELXTL*; software used to prepare material for publication: Bruker *SHELXTL*.

*Crystal data*

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| $C_{15}H_{18}N_4S$             | $F(000) = 608$  |
| $M_r = 286.39$                 | $D_x = 1.271 \text{ Mg m}^{-3}$                         |
| Monoclinic, $P2_1/c$           | Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ |
| $a = 7.5376 (10) \text{ \AA}$  | Cell parameters from 9517 reflections                   |
| $b = 15.842 (2) \text{ \AA}$   | $\theta = 3.0\text{--}28.6^\circ$                       |
| $c = 12.9450 (15) \text{ \AA}$ | $\mu = 0.21 \text{ mm}^{-1}$                            |
| $\beta = 104.507 (6)^\circ$    | $T = 296 \text{ K}$                                     |
| $V = 1496.5 (3) \text{ \AA}^3$ | Needle, colorless                                       |
| $Z = 4$                        | $0.35 \times 0.06 \times 0.04 \text{ mm}$               |

*Data collection*

Bruker APEX-II CCD diffractometer

Radiation source: fine-focus sealed tube

|   |  |
|---|--|
| Graphite monochromator                              | 3141 reflections with $I > 2\sigma(I)$                                 |
| $\varphi$ and $\omega$ scans                        | $R_{\text{int}} = 0.048$   |
| Absorption correction: multi-scan                   | $\theta_{\text{max}} = 30.0^\circ$ , $\theta_{\text{min}} = 2.1^\circ$ |
| SADABS (Sheldrick, V2.10)                           | $h = -10 \rightarrow 10$   |
| $T_{\text{min}} = 0.929$ , $T_{\text{max}} = 0.992$ | $k = -22 \rightarrow 20$   |
| 27020 measured reflections                          | $l = -18 \rightarrow 18$   |
| 4356 independent reflections                        |  |

### Refinement

|  |  |
|--|--|
| Refinement on $F^2$                    | Secondary atom site location: difference                     |
| Least-squares matrix: full             | Fourier map  |
| $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.045$        | Hydrogen site location: inferred from                        |
| $wR(F^2) = 0.143$                      | neighbouring sites   |
| $S = 1.09$                             | H atoms treated by a mixture of                              |
| 4356 reflections                       | independent and constrained refinement                       |
| 193 parameters                         | $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0741P)^2 + 0.0906P]$            |
| 0 restraints                           | where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$                               |
| Primary atom site location: structure- | $(\Delta/\sigma)_{\text{max}} < 0.001$                       |
| invariant direct methods               | $\Delta\rho_{\text{max}} = 0.28 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$  |
|  | $\Delta\rho_{\text{min}} = -0.29 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$ |

### Special details

#### Refinement

Refinement of  $F^2$  against ALL reflections. The weighted  $R$ -factor  $wR$  and goodness of fit  $S$  are based on  $F^2$ , conventional  $R$ -factors  $R$  are based on  $F$ , with  $F$  set to zero for negative  $F^2$ . The threshold expression of  $F^2 > \sigma(F^2)$  is used only for calculating  $R$ -factors(gt) *etc.* and is not relevant to the choice of reflections for refinement.  $R$ -factors based on  $F^2$  are statistically about twice as large as those based on  $F$ , and  $R$ -factors based on ALL data will be even larger.

*Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )*

|      | <i>x</i>     | <i>y</i>     | <i>z</i>     | $U_{iso}^*/U_{eq}$ |
|------|--------------|--------------|--------------|--------------------|
| S1   | 0.70320 (6)  | 0.59496 (3)  | 1.26969 (3)  | 0.05799 (16)       |
| N1   | 0.70035 (17) | 0.57143 (8)  | 0.72736 (9)  | 0.0474 (3)         |
| C2   | 0.6743 (2)   | 0.52910 (11) | 0.63527 (11) | 0.0535 (4)         |
| H2   | 0.5852       | 0.4871       | 0.6210       | 0.064*             |
| H3   | 0.7499       | 0.5131 *     | 0.4980       | 0.076*             |
| C4   | 0.9018 (3)   | 0.60612 (14) | 0.58100 (13) | 0.0711 (5)         |
| H4   | 0.9687       | 0.6186       | 0.5316       | 0.085*             |
| C5   | 0.9324 (2)   | 0.65004 (12) | 0.67618 (12) | 0.0609 (4)         |
| H5   | 1.0208       | 0.6923       | 0.6916       | 0.073*             |
| C6   | 0.83099 (19) | 0.63074 (9)  | 0.74805 (10) | 0.0424 (3)         |
| C7   | 0.8641 (2)   | 0.67419 (9)  | 0.85448 (11) | 0.0470 (3)         |
| H7A  | 0.9677       | 0.7122       | 0.8632       | 0.056*             |
| H7B  | 0.7573       | 0.7073       | 0.8574       | 0.056*             |
| N8   | 0.90133 (17) | 0.61175 (7)  | 0.94138 (8)  | 0.0384 (3)         |
| H8   | 0.806 (2)    | 0.5784 (12)  | 0.9285 (12)  | 0.055 (5)*         |
| C9   | 0.9213 (2)   | 0.65137 (9)  | 1.04597 (10) | 0.0409 (3)         |
| H9A  | 0.8042       | 0.6742       | 1.0505       | 0.049*             |
| H9B  | 1.0077       | 0.6977       | 1.0538       | 0.049*             |
| C10  | 0.98818 (19) | 0.58862 (9)  | 1.13556 (10) | 0.0416 (3)         |
| H10A | 1.1061       | 0.5665       | 1.1312       | 0.050*             |
| H10B | 1.0054       | 0.6176       | 1.2034       | 0.050*             |
| N11  | 0.86162 (16) | 0.51865 (7)  | 1.13203 (8)  | 0.0385 (3)         |
| H11  | 0.887 (2)    | 0.4735 (11)  | 1.0998 (12)  | 0.054 (5)*         |
| C12  | 0.73298 (19) | 0.51696 (8)  | 1.18702 (9)  | 0.0391 (3)         |
| N13  | 0.62283 (18) | 0.44841 (8)  | 1.17535 (9)  | 0.0465 (3)         |
| H13  | 0.548 (2)    | 0.4482 (11)  | 1.2114 (13)  | 0.057 (5)*         |
| C14  | 0.62446 (18) | 0.37437 (9)  | 1.11401 (10) | 0.0404 (3)         |
| C15  | 0.6200 (2)   | 0.29668 (10) | 1.16308 (14) | 0.0604 (4)         |
| H15  | 0.6224       | 0.2944       | 1.2352       | 0.072*             |
| C16  | 0.6119 (3)   | 0.22292 (12) | 1.1055 (2)   | 0.0824 (6)         |
| H16  | 0.6087       | 0.1712       | 1.1389       | 0.099*             |
| C17  | 0.6086 (3)   | 0.22565 (13) | 0.9990 (2)   | 0.0793 (6)         |

|     |            |              |              |            |
|-----|------------|--------------|--------------|------------|
| H17 | 0.6054     | 0.1759       | 0.9605       | 0.095*     |
| C18 | 0.6100 (2) | 0.30198 (12) | 0.94986 (14) | 0.0635 (5) |
| H18 | 0.6061     | 0.3037       | 0.8775       | 0.076*     |
| C19 | 0.6173 (2) | 0.37665 (10) | 1.00619 (11) | 0.0463 (3) |
| H19 | 0.6174     | 0.4282       | 0.9717       | 0.056*     |

*Atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )*

|     | $U^{11}$    | $U^{22}$    | $U^{33}$    | $U^{12}$     | $U^{13}$    | $U^{23}$      |
|-----|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|---------------|
| S1  | 0.0817 (3)  | 0.0536 (3)  | 0.0482 (2)  | -0.0013 (2)  | 0.0341 (2)  | -0.01436 (16) |
| N1  | 0.0514 (7)  | 0.0501 (7)  | 0.0446 (6)  | -0.0037 (6)  | 0.0193 (5)  | 0.0009 (5)    |
| C2  | 0.0591 (9)  | 0.0543 (10) | 0.0481 (7)  | -0.0021 (8)  | 0.0152 (6)  | -0.0020 (7)   |
| C3  | 0.0733 (11) | 0.0779 (12) | 0.0411 (7)  | 0.0101 (10)  | 0.0190 (7)  | 0.0007 (8)    |
| C4  | 0.0741 (11) | 0.1004 (15) | 0.0464 (8)  | -0.0015 (11) | 0.0295 (8)  | 0.0151 (9)    |
| C5  | 0.0595 (9)  | 0.0735 (12) | 0.0512 (8)  | -0.0115 (9)  | 0.0166 (7)  | 0.0199 (8)    |
| C6  | 0.0457 (7)  | 0.0405 (8)  | 0.0413 (6)  | 0.0043 (6)   | 0.0117 (5)  | 0.0128 (6)    |
| C7  | 0.0561 (8)  | 0.0364 (8)  | 0.0496 (7)  | -0.0028 (6)  | 0.0151 (6)  | 0.0074 (6)    |
| N8  | 0.0477 (6)  | 0.0323 (6)  | 0.0376 (5)  | -0.0036 (5)  | 0.0150 (5)  | 0.0004 (4)    |
| C9  | 0.0487 (7)  | 0.0330 (7)  | 0.0453 (6)  | -0.0042 (6)  | 0.0201 (6)  | -0.0063 (5)   |
| C10 | 0.0474 (7)  | 0.0413 (8)  | 0.0369 (6)  | -0.0066 (6)  | 0.0123 (5)  | -0.0070 (5)   |
| N11 | 0.0500 (6)  | 0.0338 (6)  | 0.0364 (5)  | -0.0021 (5)  | 0.0193 (4)  | -0.0029 (5)   |
| C12 | 0.0514 (7)  | 0.0391 (7)  | 0.0288 (5)  | 0.0031 (6)   | 0.0140 (5)  | 0.0024 (5)    |
| N13 | 0.0588 (7)  | 0.0452 (7)  | 0.0448 (6)  | -0.0065 (6)  | 0.0303 (6)  | -0.0033 (5)   |
| C14 | 0.0397 (7)  | 0.0387 (7)  | 0.0463 (7)  | -0.0037 (6)  | 0.0175 (5)  | -0.0002 (6)   |
| C15 | 0.0708 (10) | 0.0476 (10) | 0.0708 (10) | -0.0065 (8)  | 0.0329 (8)  | 0.0120 (8)    |
| C16 | 0.0908 (14) | 0.0402 (10) | 0.1288 (18) | -0.0140 (10) | 0.0510 (14) | 0.0039 (11)   |
| C17 | 0.0758 (12) | 0.0534 (12) | 0.1183 (16) | -0.0195 (10) | 0.0421 (12) | -0.0340 (12)  |
| C18 | 0.0580 (9)  | 0.0692 (12) | 0.0649 (9)  | -0.0106 (8)  | 0.0186 (8)  | -0.0271 (9)   |
| C19 | 0.0496 (8)  | 0.0467 (8)  | 0.0434 (7)  | -0.0032 (6)  | 0.0134 (6)  | -0.0041 (6)   |

*Geometric parameters ( $\text{\AA}$ ,  $^\circ$ )*

|        |             |          |             |
|--------|-------------|----------|-------------|
| S1—C12 | 1.6861 (13) | C10—N11  | 1.4558 (17) |
| N1—C6  | 1.339 (2)   | C10—H10A | 0.9700      |

|          |             |               |             |
|----------|-------------|---------------|-------------|
| N1—C2    | 1.3387 (18) | C10—H10B      | 0.9700      |
| C2—C3    | 1.373 (2)   | N11—C12       | 1.3391 (17) |
| C2—H2    | 0.9300      | N11—H11       | 0.873 (16)  |
| C3—C4    | 1.363 (3)   | C12—N13       | 1.3524 (18) |
| C3—H3    | 0.9300      | N13—C14       | 1.4181 (18) |
| C4—C5    | 1.383 (3)   | N13—H13       | 0.818 (17)  |
| C4—H4    | 0.9300      | C14—C19       | 1.3836 (19) |
| C5—C6    | 1.378 (2)   | C14—C15       | 1.389 (2)   |
| C5—H5    | 0.9300      | C15—C16       | 1.379 (3)   |
| C6—C7    | 1.504 (2)   | C15—H15       | 0.9300      |
| C7—N8    | 1.4712 (17) | C16—C17       | 1.373 (3)   |
| C7—H7A   | 0.9700      | C16—H16       | 0.9300      |
| C7—H7B   | 0.9700      | C17—C18       | 1.368 (3)   |
| N8—C9    | 1.4654 (16) | C17—H17       | 0.9300      |
| N8—H8    | 0.877 (18)  | C18—C19       | 1.383 (2)   |
| C9—C10   | 1.5146 (19) | C18—H18       | 0.9300      |
| C9—H9A   | 0.9700      | C19—H19       | 0.9300      |
| C9—H9B   | 0.9700      |               |             |
|          |             |               |             |
| C6—N1—C2 | 117.80 (12) | N11—C10—H10A  | 109.0       |
| N1—C2—C3 | 123.56 (16) | C9—C10—H10A   | 109.0       |
| N1—C2—H2 | 118.2       | N11—C10—H10B  | 109.0       |
| C3—C2—H2 | 118.2       | C9—C10—H10B   | 109.0       |
| C4—C3—C2 | 118.45 (16) | H10A—C10—H10B | 107.8       |
| C4—C3—H3 | 120.8       | C12—N11—C10   | 123.68 (11) |
| C2—C3—H3 | 120.8       | C12—N11—H11   | 120.8 (11)  |
| C3—C4—C5 | 118.97 (16) | C10—N11—H11   | 114.8 (11)  |
| C3—C4—H4 | 120.5       | N11—C12—N13   | 117.56 (12) |
| C5—C4—H4 | 120.5       | N11—C12—S1    | 123.50 (11) |
| C6—C5—C4 | 119.51 (16) | N13—C12—S1    | 118.94 (10) |
| C6—C5—H5 | 120.2       | C12—N13—C14   | 129.46 (12) |
| C4—C5—H5 | 120.2       | C12—N13—H13   | 115.7 (13)  |
| N1—C6—C5 | 121.68 (14) | C14—N13—H13   | 114.8 (13)  |

|            |             |             |             |
|------------|-------------|-------------|-------------|
| N1—C6—C7   | 116.72 (12) | C19—C14—C15 | 119.02 (14) |
| C5—C6—C7   | 121.59 (14) | C19—C14—N13 | 122.66 (13) |
| N8—C7—C6   | 110.41 (12) | C15—C14—N13 | 118.17 (13) |
| N8—C7—H7A  | 109.6       | C16—C15—C14 | 120.41 (16) |
| C6—C7—H7A  | 109.6       | C16—C15—H15 | 119.8       |
| N8—C7—H7B  | 109.6       | C14—C15—H15 | 119.8       |
| C6—C7—H7B  | 109.6       | C17—C16—C15 | 120.21 (18) |
| H7A—C7—H7B | 108.1       | C17—C16—H16 | 119.9       |
| C9—N8—C7   | 111.98 (11) | C15—C16—H16 | 119.9       |
| C9—N8—H8   | 108.9 (10)  | C18—C17—C16 | 119.65 (17) |
| C7—N8—H8   | 105.6 (11)  | C18—C17—H17 | 120.2       |
| N8—C9—C10  | 111.34 (11) | C16—C17—H17 | 120.2       |
| N8—C9—H9A  | 109.4       | C17—C18—C19 | 120.97 (16) |
| C10—C9—H9A | 109.4       | C17—C18—H18 | 119.5       |
| N8—C9—H9B  | 109.4       | C19—C18—H18 | 119.5       |
| C10—C9—H9B | 109.4       | C18—C19—C14 | 119.72 (15) |
| H9A—C9—H9B | 108.0       | C18—C19—H19 | 120.1       |
| N11—C10—C9 | 112.71 (11) | C14—C19—H19 | 120.1       |

*Hydrogen-bond geometry (Å, °)*

| <i>D—H...A</i>             | <i>D—H</i> | <i>H...A</i> | <i>D...A</i> | <i>D—H...A</i> |
|----------------------------|------------|--------------|--------------|----------------|
| N11—H11...N8 <sup>i</sup>  | 0.873 (16) | 2.254 (17)   | 2.254 (17)   | 0.873 (16)     |
| N13—H13...N1 <sup>ii</sup> | 0.818 (17) | 2.229 (17)   | 3.0259 (17)  | 164.8 (16)     |

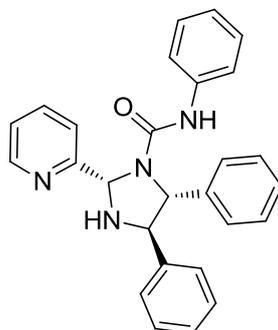
Symmetry codes: (i)  $-x+2, -y+1, -z+2$ ; (ii)  $-x+1, -y+1, -z+2$ .

---

(2*S*,4*R*,5*R*)-*N*,4,5-triphenyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidine-1-carboxamide

(2*S*,4*R*,5*R*)-**156**

---



### Computing details

Data collection: Bruker *APEX2*; cell refinement: Bruker *SAINT*; data reduction: Bruker *SAINT*; program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 1990); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 1997); molecular graphics: Bruker *SHELXTL*; software used to prepare material for publication: Bruker *SHELXTL*.

### Crystal data

$C_{27}H_{24}N_4O$

$M_r = 420.50$

Monoclinic,  $P2_1$

$a = 11.9814$  (11) Å

$b = 16.4143$  (15) Å

$c = 12.3213$  (11) Å

$\beta = 103.475$  (4)°

$V = 2356.5$  (4) Å<sup>3</sup>

$Z = 4$

$F(000) = 888$

$D_x = 1.185$  Mg m<sup>-3</sup>

Mo  $K\alpha$  radiation,  $\lambda = 0.71073$  Å

Cell parameters from 9398 reflections

$\theta = 2.5$ – $22.9$ °

$\mu = 0.07$  mm<sup>-1</sup>

$T = 298$  K

Parallelepiped, colorless

$0.30 \times 0.28 \times 0.24$  mm

### Data collection

Bruker APEX-II CCD diffractometer

Radiation source: fine-focus sealed tube

Graphite monochromator

$\varphi$  and  $\omega$  scans

Absorption correction: multi-scan

*SADABS* (Sheldrick, V2.10)

$T_{\min} = 0.978$ ,  $T_{\max} = 0.982$   
 120697 measured reflections  
 7120 independent reflections  
 5387 reflections with  $I > 2\sigma(I)$

$R_{\text{int}} = 0.046$   
 $\theta_{\max} = 30.1^\circ$ ,  $\theta_{\min} = 1.7^\circ$   
 $h = -16 \rightarrow 16$   
 $k = -23 \rightarrow 23$   
 $l = -17 \rightarrow 17$

### Refinement

Refinement on  $F^2$   
 Least-squares matrix: full  
 $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.060$   
 $wR(F^2) = 0.186$   
 $S = 1.02$   
 7120 reflections  
 593 parameters  
 1 restraint  
 Primary atom site location: structure-  
 invariant direct methods

Secondary atom site location: difference  
 Fourier map  
 Hydrogen site location: inferred from  
 neighbouring sites  
 H atoms treated by a mixture of  
 independent and constrained refinement  
 $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1119P)^2 + 0.2949P]$   
 where  $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$   
 $(\Delta/\sigma)_{\max} < 0.001$   
 $\Delta\rho_{\max} = 0.33 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$   
 $\Delta\rho_{\min} = -0.17 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

### Special details

#### Refinement

Refinement of  $F^2$  against ALL reflections. The weighted  $R$ -factor  $wR$  and goodness of fit  $S$  are based on  $F^2$ , conventional  $R$ -factors  $R$  are based on  $F$ , with  $F$  set to zero for negative  $F^2$ . The threshold expression of  $F^2 > \sigma(F^2)$  is used only for calculating  $R$ -factors(gt) *etc.* and is not relevant to the choice of reflections for refinement.  $R$ -factors based on  $F^2$  are statistically about twice as large as those based on  $F$ , and  $R$ -factors based on ALL data will be even larger.

#### Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )

| $x$ | $y$ | $z$ | $U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$ |
|-----|-----|-----|----------------------------------|
|-----|-----|-----|----------------------------------|

|      |              |              |              |             |
|------|--------------|--------------|--------------|-------------|
| N1A  | 0.54777 (18) | 0.49096 (14) | 0.28746 (19) | 0.0469 (5)  |
| C2A  | 0.6716 (2)   | 0.48385 (17) | 0.2947 (2)   | 0.0447 (5)  |
| H2A  | 0.6911       | 0.4266       | 0.2857       | 0.054*      |
| C3A  | 0.6820 (2)   | 0.53251 (18) | 0.1898 (2)   | 0.0501 (6)  |
| H3A  | 0.6841       | 0.5906       | 0.2083       | 0.060*      |
| N4A  | 0.5728 (2)   | 0.51585 (19) | 0.1071 (2)   | 0.0545 (5)  |
| H4A  | 0.576 (3)    | 0.466 (3)    | 0.078 (3)    | 0.056 (9)*  |
| C5A  | 0.4863 (2)   | 0.51596 (19) | 0.1717 (2)   | 0.0498 (6)  |
| H5A  | 0.4277       | 0.4752       | 0.1410       | 0.060*      |
| C6A  | 0.5003 (2)   | 0.44018 (17) | 0.3532 (2)   | 0.0451 (5)  |
| O7A  | 0.55851 (17) | 0.39177 (13) | 0.41884 (17) | 0.0532 (4)  |
| N8A  | 0.3848 (2)   | 0.45010 (19) | 0.3394 (3)   | 0.0635 (7)  |
| H8A  | 0.358 (4)    | 0.491 (3)    | 0.290 (4)    | 0.076 (12)* |
| C9A  | 0.3108 (3)   | 0.4089 (2)   | 0.3943 (3)   | 0.0607 (7)  |
| C10A | 0.1951 (3)   | 0.4146 (4)   | 0.3443 (5)   | 0.0995 (15) |
| H10A | 0.1704       | 0.4438       | 0.2784       | 0.119*      |
| C11A | 0.1169 (5)   | 0.3765 (6)   | 0.3931 (8)   | 0.143 (3)   |
| H11A | 0.0397       | 0.3777       | 0.3568       | 0.172*      |
| C12A | 0.1480 (7)   | 0.3382 (5)   | 0.4904 (9)   | 0.148 (3)   |
| H12A | 0.0929       | 0.3162       | 0.5242       | 0.178*      |
| C13A | 0.2645 (7)   | 0.3313 (4)   | 0.5410 (7)   | 0.137 (3)   |
| H13A | 0.2876       | 0.3027       | 0.6076       | 0.164*      |
| C14A | 0.3462 (4)   | 0.3669 (3)   | 0.4928 (4)   | 0.0842 (12) |
| H14A | 0.4239       | 0.3624       | 0.5266       | 0.101*      |
| C15A | 0.7463 (2)   | 0.51659 (19) | 0.4008 (2)   | 0.0511 (6)  |
| C16A | 0.7230 (4)   | 0.5898 (3)   | 0.4470 (3)   | 0.0781 (10) |
| H16A | 0.6578       | 0.6197       | 0.4144       | 0.094*      |
| C17A | 0.7997 (6)   | 0.6181 (4)   | 0.5443 (4)   | 0.1029 (17) |
| H17A | 0.7851       | 0.6672       | 0.5761       | 0.124*      |
| C18A | 0.8957 (6)   | 0.5740 (4)   | 0.5926 (4)   | 0.110 (2)   |
| H18A | 0.9450       | 0.5930       | 0.6575       | 0.133*      |
| C19A | 0.9191 (5)   | 0.5030 (4)   | 0.5464 (4)   | 0.1016 (17) |
| H19A | 0.9852       | 0.4739       | 0.5784       | 0.122*      |

|      |            |              |              |             |
|------|------------|--------------|--------------|-------------|
| C20A | 0.8443 (3) | 0.4739 (3)   | 0.4515 (3)   | 0.0702 (9)  |
| H20A | 0.8600     | 0.4246       | 0.4210       | 0.084*      |
| C21A | 0.7878 (3) | 0.5127 (2)   | 0.1479 (2)   | 0.0560 (7)  |
| C22A | 0.8058 (3) | 0.4356 (2)   | 0.1101 (3)   | 0.0684 (9)  |
| H22A | 0.7516     | 0.3949       | 0.1090       | 0.082*      |
| C23A | 0.9046 (4) | 0.4188 (3)   | 0.0737 (4)   | 0.0877 (13) |
| H23A | 0.9160     | 0.3670       | 0.0478       | 0.105*      |
| C24A | 0.9853 (3) | 0.4781 (4)   | 0.0757 (4)   | 0.0905 (15) |
| H24A | 1.0515     | 0.4663       | 0.0515       | 0.109*      |
| C25A | 0.9686 (3) | 0.5551 (4)   | 0.1134 (3)   | 0.0916 (16) |
| H25A | 1.0239     | 0.5952       | 0.1158       | 0.110*      |
| C26A | 0.8677 (3) | 0.5727 (3)   | 0.1483 (3)   | 0.0725 (10) |
| H26A | 0.8550     | 0.6251       | 0.1717       | 0.087*      |
| C27A | 0.4292 (3) | 0.5987 (2)   | 0.1722 (3)   | 0.0568 (7)  |
| C28A | 0.4579 (4) | 0.6672 (3)   | 0.1203 (4)   | 0.0814 (11) |
| H28A | 0.5181     | 0.6661       | 0.0844       | 0.098*      |
| C29A | 0.3960 (6) | 0.7370 (3)   | 0.1225 (6)   | 0.114 (2)   |
| H29A | 0.4133 *   | 0.7840       | 0.0874       | 0.137*      |
| C30A | 0.3087 (6) | 0.7372 (3)   | 0.1766 (5)   | 0.1059 (18) |
| H30A | 0.2669     | 0.7845       | 0.1799       | 0.127*      |
| C31A | 0.2835 (4) | 0.6677 (3)   | 0.2255 (4)   | 0.0856 (12) |
| H31A | 0.2240     | 0.6683       | 0.2624       | 0.103*      |
| N32A | 0.3414 (3) | 0.59830 (19) | 0.2223 (3)   | 0.0667 (7)  |
| N1B  | 0.5336 (2) | 0.22498 (15) | 0.23279 (19) | 0.0506 (5)  |
| C2B  | 0.6561 (2) | 0.23099 (17) | 0.2882 (2)   | 0.0486 (5)  |
| H2B  | 0.6747     | 0.2877       | 0.3100       | 0.058*      |
| C3B  | 0.6595 (3) | 0.17941 (18) | 0.3941 (2)   | 0.0506 (6)  |
| H3B  | 0.6597     | 0.1218       | 0.3734       | 0.061*      |
| N4B  | 0.5496 (2) | 0.19698 (18) | 0.42314 (19) | 0.0541 (5)  |
| H4B  | 0.556 (3)  | 0.250 (3)    | 0.451 (3)    | 0.069 (11)* |
| C5B  | 0.4668 (2) | 0.19917 (19) | 0.3162 (2)   | 0.0517 (6)  |
| H5B  | 0.4083     | 0.2404       | 0.3190       | 0.062*      |
| C6B  | 0.4899 (3) | 0.27773 (18) | 0.1462 (2)   | 0.0518 (6)  |

|      |            |              |              |             |
|------|------------|--------------|--------------|-------------|
| O7B  | 0.5520 (2) | 0.32644 (14) | 0.11208 (18) | 0.0606 (5)  |
| N8B  | 0.3745 (2) | 0.2679 (2)   | 0.1024 (2)   | 0.0661 (7)  |
| H8B  | 0.345 (4)  | 0.214 (4)    | 0.128 (4)    | 0.100 (16)* |
| C9B  | 0.3046 (3) | 0.3105 (2)   | 0.0125 (3)   | 0.0628 (8)  |
| C10B | 0.1871 (4) | 0.2958 (3)   | -0.0072 (3)  | 0.0840 (12) |
| H10B | 0.1589     | 0.2606       | 0.0391       | 0.101*      |
| C11B | 0.1128 (5) | 0.3332 (4)   | -0.0949 (5)  | 0.109 (2)   |
| H11B | 0.0346     | 0.3227       | -0.1070      | 0.131*      |
| C12B | 0.1506 (7) | 0.3845 (4)   | -0.1638 (5)  | 0.129 (3)   |
| H12B | 0.0993     | 0.4099       | -0.2224      | 0.154*      |
| C13B | 0.2642 (6) | 0.3984 (4)   | -0.1460 (5)  | 0.125 (2)   |
| H13B | 0.2907     | 0.4328       | -0.1945      | 0.151*      |
| C14B | 0.3444 (5) | 0.3627 (3)   | -0.0565 (3)  | 0.0876 (12) |
| H14B | 0.4223     | 0.3744       | -0.0446      | 0.105*      |
| C15B | 0.7372 (3) | 0.20102 (19) | 0.2209 (2)   | 0.0541 (6)  |
| C16B | 0.7137 (4) | 0.1361 (3)   | 0.1476 (3)   | 0.0833 (11) |
| H16B | 0.6423     | 0.1108       | 0.1342       | 0.100*      |
| C17B | 0.7969 (6) | 0.1086 (4)   | 0.0938 (4)   | 0.1076 (19) |
| H17B | 0.7800     | 0.0655       | 0.0436       | 0.129*      |
| C18B | 0.9025 (5) | 0.1439 (4)   | 0.1137 (4)   | 0.1002 (17) |
| H18B | 0.9576     | 0.1242       | 0.0783       | 0.120*      |
| C19B | 0.9277 (4) | 0.2085 (4)   | 0.1858 (4)   | 0.0912 (14) |
| H19B | 0.9996     | 0.2330       | 0.1994       | 0.109*      |
| C20B | 0.8441 (3) | 0.2367 (3)   | 0.2385 (3)   | 0.0702 (9)  |
| H20B | 0.8610     | 0.2809       | 0.2869       | 0.084*      |
| C21B | 0.7638 (2) | 0.19498 (19) | 0.4863 (2)   | 0.0511 (6)  |
| C22B | 0.7848 (3) | 0.27087 (19) | 0.5379 (3)   | 0.0552 (6)  |
| H22B | 0.7317     | 0.3127       | 0.5172       | 0.066*      |
| C23B | 0.8831 (3) | 0.2846 (2)   | 0.6193 (3)   | 0.0619 (7)  |
| H23B | 0.895      | 0.3353       | 0.6537       | 0.074*      |
| C24B | 0.9633 (3) | 0.2235 (3)   | 0.6501 (3)   | 0.0681 (9)  |
| H24B | 1.0304     | 0.2331       | 0.704        | 0.082*      |
| C25B | 0.9433 (3) | 0.1488 (3)   | 0.6004 (3)   | 0.0769 (11) |

|      |            |              |            |             |
|------|------------|--------------|------------|-------------|
| H25B | 0.9971     | 0.1074       | 0.6214     | 0.092*      |
| C26B | 0.8447 (3) | 0.1338 (2)   | 0.5198 (3) | 0.0687 (9)  |
| H26B | 0.8321     | 0.0824       | 0.4876     | 0.082*      |
| C27B | 0.4085 (3) | 0.1172 (2)   | 0.2868 (2) | 0.0567 (7)  |
| C28B | 0.4320 (4) | 0.0485 (3)   | 0.3529 (3) | 0.0733 (9)  |
| H28B | 0.4892     | 0.0495       | 0.4185     | 0.088*      |
| C29B | 0.3696 (5) | −0.0215 (3)  | 0.3206 (4) | 0.0985 (15) |
| H29B | 0.3832     | −0.0681      | 0.3645     | 0.118*      |
| C30B | 0.2875 (5) | −0.0211 (3)  | 0.2231 (4) | 0.0980 (15) |
| H30B | 0.2456     | −0.0681      | 0.1991     | 0.118*      |
| C31B | 0.2670 (4) | 0.0488 (3)   | 0.1608 (3) | 0.0856 (12) |
| H31B | 0.2108     | 0.0483       | 0.0944     | 0.103*      |
| N32B | 0.3253 (3) | 0.11761 (19) | 0.1922 (2) | 0.0698 (8)  |

*Atomic displacement parameters (Å<sup>2</sup>)*

|      | $U^{11}$    | $U^{22}$    | $U^{33}$    | $U^{12}$     | $U^{13}$    | $U^{23}$     |
|------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
| N1A  | 0.0411 (10) | 0.0529 (12) | 0.0474 (10) | 0.0005 (9)   | 0.0121 (8)  | 0.0054 (9)   |
| C2A  | 0.0404 (11) | 0.0492 (13) | 0.0466 (12) | −0.0036 (10) | 0.0143 (9)  | 0.0005 (10)  |
| C3A  | 0.0545 (14) | 0.0527 (14) | 0.0458 (12) | −0.0048 (11) | 0.0173 (11) | 0.0000 (11)  |
| N4A  | 0.0530 (12) | 0.0677 (16) | 0.0443 (11) | 0.0025 (11)  | 0.0147 (9)  | −0.0013 (11) |
| C5A  | 0.0465 (12) | 0.0564 (15) | 0.0466 (12) | 0.0055 (11)  | 0.0111 (10) | 0.0015 (11)  |
| C6A  | 0.0403 (11) | 0.0459 (12) | 0.0504 (12) | −0.0032 (10) | 0.0137 (10) | −0.0002 (10) |
| O7A  | 0.0520 (10) | 0.0548 (11) | 0.0548 (10) | 0.0041 (9)   | 0.0165 (8)  | 0.0100 (9)   |
| N8A  | 0.0427 (12) | 0.0711 (17) | 0.0810 (18) | 0.0028 (11)  | 0.0231 (12) | 0.0229 (15)  |
| C9A  | 0.0526 (15) | 0.0598 (17) | 0.0771 (19) | −0.0078 (13) | 0.0301 (14) | −0.0048 (15) |
| C10A | 0.0526 (19) | 0.117 (4)   | 0.131 (4)   | −0.013 (2)   | 0.025 (2)   | 0.006 (3)    |
| C11A | 0.067 (3)   | 0.173 (7)   | 0.205 (8)   | −0.041 (4)   | 0.065 (4)   | −0.010 (6)   |
| C12A | 0.125 (5)   | 0.136 (6)   | 0.223 (9)   | −0.038 (4)   | 0.123 (6)   | 0.004 (6)    |
| C13A | 0.171 (7)   | 0.117 (5)   | 0.158 (6)   | −0.016 (4)   | 0.112 (6)   | 0.030 (4)    |
| C14A | 0.081 (2)   | 0.096 (3)   | 0.083 (2)   | −0.009 (2)   | 0.035 (2)   | 0.019 (2)    |
| C15A | 0.0479 (13) | 0.0606 (16) | 0.0469 (12) | −0.0148 (12) | 0.0150 (10) | −0.0015 (12) |
| C16A | 0.082 (2)   | 0.082 (2)   | 0.072 (2)   | −0.015 (2)   | 0.0217 (19) | −0.0229 (19) |
| C17A | 0.123 (4)   | 0.109 (4)   | 0.081 (3)   | −0.044 (3)   | 0.033 (3)   | −0.040 (3)   |

|      |             |             |             |              |              |              |
|------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
| C18A | 0.123 (4)   | 0.138 (5)   | 0.059 (2)   | -0.069 (4)   | -0.003 (2)   | -0.006 (3)   |
| C19A | 0.091 (3)   | 0.111 (4)   | 0.085 (3)   | -0.043 (3)   | -0.016 (2)   | 0.023 (3)    |
| C20A | 0.0568 (17) | 0.070 (2)   | 0.076 (2)   | -0.0134 (15) | -0.0002 (15) | 0.0116 (17)  |
| C21A | 0.0539 (15) | 0.0705 (18) | 0.0478 (13) | -0.0051 (13) | 0.0205 (11)  | 0.0072 (13)  |
| C22A | 0.0642 (18) | 0.071 (2)   | 0.080 (2)   | 0.0061 (15)  | 0.0376 (17)  | 0.0124 (17)  |
| C23A | 0.086 (3)   | 0.099 (3)   | 0.094 (3)   | 0.027 (2)    | 0.053 (2)    | 0.022 (2)    |
| C24A | 0.0581 (19) | 0.152 (5)   | 0.069 (2)   | 0.002 (2)    | 0.0305 (17)  | 0.018 (3)    |
| C25A | 0.064 (2)   | 0.152 (5)   | 0.062 (2)   | -0.046 (3)   | 0.0217 (17)  | -0.007 (3)   |
| C26A | 0.0700 (19) | 0.100 (3)   | 0.0507 (15) | -0.034 (2)   | 0.0206 (14)  | -0.0140 (17) |
| C27A | 0.0640 (17) | 0.0573 (15) | 0.0504 (14) | 0.0067 (13)  | 0.0158 (13)  | 0.0072 (12)  |
| C28A | 0.099 (3)   | 0.076 (2)   | 0.080 (2)   | 0.016 (2)    | 0.044 (2)    | 0.026 (2)    |
| C29A | 0.157 (5)   | 0.073 (3)   | 0.132 (4)   | 0.027 (3)    | 0.073 (4)    | 0.041 (3)    |
| C30A | 0.141 (5)   | 0.071 (3)   | 0.121 (4)   | 0.043 (3)    | 0.062 (4)    | 0.023 (3)    |
| C31A | 0.099 (3)   | 0.080 (3)   | 0.089 (3)   | 0.029 (2)    | 0.046 (2)    | 0.017 (2)    |
| N32A | 0.0689 (17) | 0.0646 (16) | 0.0744 (17) | 0.0164 (13)  | 0.0321 (14)  | 0.0112 (13)  |
| N1B  | 0.0510 (11) | 0.0532 (12) | 0.0449 (11) | -0.0001 (10) | 0.0060 (9)   | 0.0041 (9)   |
| C2B  | 0.0518 (13) | 0.0473 (13) | 0.0440 (12) | 0.0046 (11)  | 0.0061 (10)  | 0.0009 (10)  |
| C3B  | 0.0569 (14) | 0.0488 (14) | 0.0442 (12) | 0.0026 (11)  | 0.0074 (11)  | -0.0008 (10) |
| N4B  | 0.0522 (12) | 0.0665 (15) | 0.0415 (10) | -0.0051 (11) | 0.0065 (9)   | -0.0033 (11) |
| C5B  | 0.0537 (14) | 0.0550 (15) | 0.0449 (12) | -0.0008 (12) | 0.0088 (11)  | -0.0010 (11) |
| C6B  | 0.0572 (15) | 0.0489 (14) | 0.0467 (13) | 0.0050 (12)  | 0.0070 (11)  | 0.0009 (11)  |
| O7B  | 0.0689 (13) | 0.0565 (11) | 0.0534 (11) | -0.0022 (10) | 0.0083 (9)   | 0.0079 (9)   |
| N8B  | 0.0575 (14) | 0.0699 (17) | 0.0626 (15) | 0.0012 (13)  | -0.0032 (12) | 0.0151 (13)  |
| C9B  | 0.0708 (19) | 0.0582 (17) | 0.0502 (14) | 0.0157 (14)  | -0.0043 (13) | -0.0056 (13) |
| C10B | 0.069 (2)   | 0.105 (3)   | 0.069 (2)   | 0.019 (2)    | -0.0019 (17) | -0.008 (2)   |
| C11B | 0.087 (3)   | 0.137 (5)   | 0.084 (3)   | 0.045 (3)    | -0.019 (2)   | -0.017 (3)   |
| C12B | 0.145 (5)   | 0.115 (4)   | 0.089 (3)   | 0.039 (4)    | -0.049 (4)   | -0.004 (3)   |
| C13B | 0.169 (6)   | 0.097 (4)   | 0.078 (3)   | -0.003 (4)   | -0.038 (3)   | 0.027 (3)    |
| C14B | 0.101 (3)   | 0.083 (3)   | 0.063 (2)   | -0.003 (2)   | -0.014 (2)   | 0.0138 (19)  |
| C15B | 0.0616 (15) | 0.0552 (15) | 0.0447 (12) | 0.0112 (13)  | 0.0109 (11)  | 0.0045 (11)  |
| C16B | 0.092 (3)   | 0.089 (3)   | 0.071 (2)   | 0.004 (2)    | 0.022 (2)    | -0.025 (2)   |
| C17B | 0.150 (5)   | 0.103 (4)   | 0.074 (3)   | 0.038 (4)    | 0.033 (3)    | -0.020 (3)   |
| C18B | 0.112 (4)   | 0.117 (4)   | 0.087 (3)   | 0.044 (3)    | 0.055 (3)    | 0.019 (3)    |

|      |             |             |             |              |              |              |
|------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
| C19B | 0.077 (2)   | 0.111 (4)   | 0.094 (3)   | 0.025 (2)    | 0.038 (2)    | 0.023 (3)    |
| C20B | 0.0638 (18) | 0.072 (2)   | 0.078 (2)   | 0.0106 (16)  | 0.0235 (16)  | 0.0071 (17)  |
| C21B | 0.0531 (14) | 0.0581 (15) | 0.0410 (12) | 0.0064 (12)  | 0.0090 (10)  | 0.0042 (11)  |
| C22B | 0.0530 (15) | 0.0512 (15) | 0.0565 (15) | 0.0012 (12)  | 0.0028 (12)  | 0.0045 (12)  |
| C23B | 0.0593 (17) | 0.0639 (18) | 0.0575 (16) | -0.0101 (14) | 0.0035 (13)  | 0.0062 (14)  |
| C24B | 0.0500 (15) | 0.090 (2)   | 0.0593 (17) | 0.0009 (16)  | 0.0034 (13)  | 0.0107 (17)  |
| C25B | 0.071 (2)   | 0.094 (3)   | 0.0618 (18) | 0.034 (2)    | 0.0075 (16)  | 0.0025 (19)  |
| C26B | 0.077 (2)   | 0.071 (2)   | 0.0534 (16) | 0.0250 (17)  | 0.0041 (15)  | -0.0052 (14) |
| C27B | 0.0626 (16) | 0.0607 (16) | 0.0451 (13) | -0.0074 (13) | 0.0088 (12)  | -0.0008 (12) |
| C28B | 0.079 (2)   | 0.074 (2)   | 0.0587 (18) | -0.0112 (18) | -0.0011 (16) | 0.0103 (16)  |
| C29B | 0.132 (4)   | 0.062 (2)   | 0.089 (3)   | -0.022 (2)   | 0.001 (3)    | 0.016 (2)    |
| C30B | 0.131 (4)   | 0.066 (2)   | 0.085 (3)   | -0.032 (3)   | 0.000 (3)    | 0.001 (2)    |
| C31B | 0.099 (3)   | 0.083 (3)   | 0.0615 (19) | -0.030 (2)   | -0.0077 (19) | -0.0008 (18) |
| N32B | 0.0794 (19) | 0.0647 (16) | 0.0566 (14) | -0.0152 (14) | -0.0023 (13) | 0.0027 (13)  |

*Geometric parameters (Å, °)*

|          |           |          |           |
|----------|-----------|----------|-----------|
| N1A—C6A  | 1.375 (3) | N1B—C6B  | 1.379 (4) |
| N1A—C2A  | 1.470 (3) | N1B—C2B  | 1.472 (4) |
| N1A—C5A  | 1.502 (3) | N1B—C5B  | 1.503 (4) |
| C2A—C15A | 1.501 (4) | C2B—C15B | 1.499 (4) |
| C2A—C3A  | 1.549 (4) | C2B—C3B  | 1.548 (4) |
| C2A—H2A  | 0.9800    | C2B—H2B  | 0.9800    |
| C3A—N4A  | 1.484 (4) | C3B—N4B  | 1.472 (4) |
| C3A—C21A | 1.511 (4) | C3B—C21B | 1.502 (4) |
| C3A—H3A  | 0.9800    | C3B—H3B  | 0.9800    |
| N4A—C5A  | 1.445 (4) | N4B—C5B  | 1.453 (3) |
| N4A—H4A  | 0.91 (4)  | N4B—H4B  | 0.94 (5)  |
| C5A—C27A | 1.521 (4) | C5B—C27B | 1.521 (4) |
| C5A—H5A  | 0.9800    | C5B—H5B  | 0.9800    |
| C6A—O7A  | 1.229 (3) | C6B—O7B  | 1.231 (4) |
| C6A—N8A  | 1.364 (3) | C6B—N8B  | 1.372 (4) |
| N8A—C9A  | 1.408 (4) | N8B—C9B  | 1.409 (4) |
| N8A—H8A  | 0.91 (5)  | N8B—H8B  | 1.02 (6)  |

|           |            |           |            |
|-----------|------------|-----------|------------|
| C9A—C14A  | 1.374 (6)  | C9B—C14B  | 1.368 (6)  |
| C9A—C10A  | 1.383 (6)  | C9B—C10B  | 1.393 (6)  |
| C10A—C11A | 1.375 (8)  | C10B—C11B | 1.374 (7)  |
| C10A—H10A | 0.9300     | C10B—H10B | 0.9300     |
| C11A—C12A | 1.328 (12) | C11B—C12B | 1.347 (10) |
| C11A—H11A | 0.9300     | C11B—H11B | 0.9300     |
| C12A—C13A | 1.395 (12) | C12B—C13B | 1.346 (10) |
| C12A—H12A | 0.9300     | C12B—H12B | 0.9300     |
| C13A—C14A | 1.387 (6)  | C13B—C14B | 1.411 (6)  |
| C13A—H13A | 0.9300     | C13B—H13B | 0.9300     |
| C14A—H14A | 0.9300     | C14B—H14B | 0.9300     |
| C15A—C20A | 1.384 (5)  | C15B—C20B | 1.380 (5)  |
| C15A—C16A | 1.386 (5)  | C15B—C16B | 1.382 (5)  |
| C16A—C17A | 1.408 (6)  | C16B—C17B | 1.395 (7)  |
| C16A—H16A | 0.9300     | C16B—H16B | 0.9300     |
| C17A—C18A | 1.371 (9)  | C17B—C18B | 1.361 (9)  |
| C17A—H17A | 0.9300     | C17B—H17B | 0.9300     |
| C18A—C19A | 1.356 (10) | C18B—C19B | 1.370 (9)  |
| C18A—H18A | 0.9300     | C18B—H18B | 0.9300     |
| C19A—C20A | 1.382 (6)  | C19B—C20B | 1.394 (6)  |
| C19A—H19A | 0.9300     | C19B—H19B | 0.9300     |
| C20A—H20A | 0.9300     | C20B—H20B | 0.9300     |
| C21A—C26A | 1.373 (5)  | C21B—C26B | 1.390 (4)  |
| C21A—C22A | 1.382 (5)  | C21B—C22B | 1.395 (4)  |
| C22A—C23A | 1.387 (5)  | C22B—C23B | 1.376 (4)  |
| C22A—H22A | 0.9300     | C22B—H22B | 0.9300     |
| C23A—C24A | 1.368 (7)  | C23B—C24B | 1.379 (5)  |
| C23A—H23A | 0.9300     | C23B—H23B | 0.9300     |
| C24A—C25A | 1.378 (8)  | C24B—C25B | 1.366 (6)  |
| C24A—H24A | 0.9300     | C24B—H24B | 0.9300     |
| C25A—C26A | 1.404 (6)  | C25B—C26B | 1.377 (5)  |
| C25A—H25A | 0.9300     | C25B—H25B | 0.9300     |
| C26A—H26A | 0.9300     | C26B—H26B | 0.9300     |

|              |           |              |           |
|--------------|-----------|--------------|-----------|
| C27A—N32A    | 1.337 (4) | C27B—N32B    | 1.346 (4) |
| C27A—C28A    | 1.378 (5) | C27B—C28B    | 1.381 (5) |
| C28A—C29A    | 1.368 (7) | C28B—C29B    | 1.377 (6) |
| C28A—H28A    | 0.9300    | C28B—H28B    | 0.9300    |
| C29A—C30A    | 1.366 (8) | C29B—C30B    | 1.364 (7) |
| C29A—H29A    | 0.9300    | C29B—H29B    | 0.9300    |
| C30A—C31A    | 1.356 (7) | C30B—C31B    | 1.371 (7) |
| C30A—H30A    | 0.9300    | C30B—H30B    | 0.9300    |
| C31A—N32A    | 1.340 (5) | C31B—N32B    | 1.337 (5) |
| C31A—H31A    | 0.9300    | C31B—H31B    | 0.9300    |
|              |           |              |           |
| C6A—N1A—C2A  | 117.8 (2) | C6B—N1B—C2B  | 118.3 (2) |
| C6A—N1A—C5A  | 123.1 (2) | C6B—N1B—C5B  | 122.7 (2) |
| C2A—N1A—C5A  | 110.1 (2) | C2B—N1B—C5B  | 109.5 (2) |
| N1A—C2A—C15A | 114.4 (2) | N1B—C2B—C15B | 115.2 (2) |
| N1A—C2A—C3A  | 100.6 (2) | N1B—C2B—C3B  | 100.5 (2) |
| C15A—C2A—C3A | 113.3 (2) | C15B—C2B—C3B | 113.2 (2) |
| N1A—C2A—H2A  | 109.4     | N1B—C2B—H2B  | 109.2     |
| C15A—C2A—H2A | 109.4     | C15B—C2B—H2B | 109.2     |
| C3A—C2A—H2A  | 109.4     | C3B—C2B—H2B  | 109.2     |
| N4A—C3A—C21A | 113.7 (2) | N4B—C3B—C21B | 114.6 (2) |
| N4A—C3A—C2A  | 104.4 (2) | N4B—C3B—C2B  | 104.4 (2) |
| C21A—C3A—C2A | 114.2 (2) | C21B—C3B—C2B | 113.5 (2) |
| N4A—C3A—H3A  | 108.1     | N4B—C3B—H3B  | 108.0     |
| C21A—C3A—H3A | 108.1     | C21B—C3B—H3B | 108.0     |
| C2A—C3A—H3A  | 108.1     | C2B—C3B—H3B  | 108.0     |
| C5A—N4A—C3A  | 104.6 (2) | C5B—N4B—C3B  | 104.2 (2) |
| C5A—N4A—H4A  | 109 (2)   | C5B—N4B—H4B  | 107 (2)   |
| C3A—N4A—H4A  | 109 (2)   | C3B—N4B—H4B  | 105 (3)   |
| N4A—C5A—N1A  | 105.5 (2) | N4B—C5B—N1B  | 105.5 (2) |
| N4A—C5A—C27A | 112.6 (3) | N4B—C5B—C27B | 111.9 (3) |
| N1A—C5A—C27A | 111.2 (2) | N1B—C5B—C27B | 112.0 (2) |
| N4A—C5A—H5A  | 109.2     | N4B—C5B—H5B  | 109.1     |

|                |           |                |           |
|----------------|-----------|----------------|-----------|
| N1A—C5A—H5A    | 109.2     | N1B—C5B—H5B    | 109.1     |
| C27A—C5A—H5A   | 109.2     | C27B—C5B—H5B   | 109.1     |
| O7A—C6A—N8A    | 124.3 (3) | O7B—C6B—N8B    | 125.2 (3) |
| O7A—C6A—N1A    | 122.0 (2) | O7B—C6B—N1B    | 121.4 (3) |
| N8A—C6A—N1A    | 113.7 (2) | N8B—C6B—N1B    | 113.4 (3) |
| C6A—N8A—C9A    | 128.1 (3) | C6B—N8B—C9B    | 127.7 (3) |
| C6A—N8A—H8A    | 111 (3)   | C6B—N8B—H8B    | 112 (3)   |
| C9A—N8A—H8A    | 121 (3)   | C9B—N8B—H8B    | 119 (3)   |
| C14A—C9A—C10A  | 119.9 (4) | C14B—C9B—C10B  | 119.0 (4) |
| C14A—C9A—N8A   | 124.5 (3) | C14B—C9B—N8B   | 124.8 (4) |
| C10A—C9A—N8A   | 115.6 (4) | C10B—C9B—N8B   | 116.2 (4) |
| C11A—C10A—C9A  | 119.2 (6) | C11B—C10B—C9B  | 120.2 (5) |
| C11A—C10A—H10A | 120.4     | C11B—C10B—H10B | 119.9     |
| C9A—C10A—H10A  | 120.4     | C9B—C10B—H10B  | 119.9     |
| C12A—C11A—C10A | 122.3 (6) | C12B—C11B—C10B | 121.6 (6) |
| C12A—C11A—H11A | 118.8     | C12B—C11B—H11B | 119.2     |
| C10A—C11A—H11A | 118.8     | C10B—C11B—H11B | 119.2     |
| C11A—C12A—C13A | 118.8 (5) | C13B—C12B—C11B | 118.6 (5) |
| C11A—C12A—H12A | 120.6     | C13B—C12B—H12B | 120.7     |
| C13A—C12A—H12A | 120.6     | C11B—C12B—H12B | 120.7     |
| C14A—C13A—C12A | 120.5 (7) | C12B—C13B—C14B | 122.4 (6) |
| C14A—C13A—H13A | 119.8     | C12B—C13B—H13B | 118.8     |
| C12A—C13A—H13A | 119.8     | C14B—C13B—H13B | 118.8     |
| C9A—C14A—C13A  | 119.1 (5) | C9B—C14B—C13B  | 118.2 (5) |
| C9A—C14A—H14A  | 120.5     | C9B—C14B—H14B  | 120.9     |
| C13A—C14A—H14A | 120.5     | C13B—C14B—H14B | 120.9     |
| C20A—C15A—C16A | 119.0 (3) | C20B—C15B—C16B | 118.1 (3) |
| C20A—C15A—C2A  | 118.8 (3) | C20B—C15B—C2B  | 118.1 (3) |
| C16A—C15A—C2A  | 122.1 (3) | C16B—C15B—C2B  | 123.7 (3) |
| C15A—C16A—C17A | 118.7 (5) | C15B—C16B—C17B | 120.0 (5) |
| C15A—C16A—H16A | 120.6     | C15B—C16B—H16B | 120.0     |
| C17A—C16A—H16A | 120.6     | C17B—C16B—H16B | 120.0     |
| C18A—C17A—C16A | 120.7 (5) | C18B—C17B—C16B | 120.9 (5) |

|                |           |                |           |
|----------------|-----------|----------------|-----------|
| C18A—C17A—H17A | 119.6     | C18B—C17B—H17B | 119.5     |
| C16A—C17A—H17A | 119.6     | C16B—C17B—H17B | 119.5     |
| C19A—C18A—C17A | 120.4 (4) | C17B—C18B—C19B | 120.1 (4) |
| C19A—C18A—H18A | 119.8     | C17B—C18B—H18B | 120.0     |
| C17A—C18A—H18A | 119.8     | C19B—C18B—H18B | 120.0     |
| C18A—C19A—C20A | 119.7 (5) | C18B—C19B—C20B | 119.1 (5) |
| C18A—C19A—H19A | 120.1     | C18B—C19B—H19B | 120.5     |
| C20A—C19A—H19A | 120.1     | C20B—C19B—H19B | 120.5     |
| C19A—C20A—C15A | 121.4 (5) | C15B—C20B—C19B | 121.8 (4) |
| C19A—C20A—H20A | 119.3     | C15B—C20B—H20B | 119.1     |
| C15A—C20A—H20A | 119.3     | C19B—C20B—H20B | 119.1     |
| C26A—C21A—C22A | 119.6 (3) | C26B—C21B—C22B | 118.1 (3) |
| C26A—C21A—C3A  | 118.9 (3) | C26B—C21B—C3B  | 120.1 (3) |
| C22A—C21A—C3A  | 121.4 (3) | C22B—C21B—C3B  | 121.8 (3) |
| C21A—C22A—C23A | 120.2 (4) | C23B—C22B—C21B | 120.7 (3) |
| C21A—C22A—H22A | 119.9     | C23B—C22B—H22B | 119.6     |
| C23A—C22A—H22A | 119.9     | C21B—C22B—H22B | 119.6     |
| C24A—C23A—C22A | 120.3 (5) | C22B—C23B—C24B | 120.3 (3) |
| C24A—C23A—H23A | 119.8     | C22B—C23B—H23B | 119.8     |
| C22A—C23A—H23A | 119.8     | C24B—C23B—H23B | 119.8     |
| C23A—C24A—C25A | 120.1 (4) | C25B—C24B—C23B | 119.4 (3) |
| C23A—C24A—H24A | 120.0     | C25B—C24B—H24B | 120.3     |
| C25A—C24A—H24A | 120.0     | C23B—C24B—H24B | 120.3     |
| C24A—C25A—C26A | 119.7 (4) | C24B—C25B—C26B | 121.0 (3) |
| C24A—C25A—H25A | 120.2     | C24B—C25B—H25B | 119.5     |
| C26A—C25A—H25A | 120.2     | C26B—C25B—H25B | 119.5     |
| C21A—C26A—C25A | 120.0 (4) | C25B—C26B—C21B | 120.5 (4) |
| C21A—C26A—H26A | 120.0     | C25B—C26B—H26B | 119.8     |
| C25A—C26A—H26A | 120.0     | C21B—C26B—H26B | 119.8     |
| N32A—C27A—C28A | 121.8 (3) | N32B—C27B—C28B | 121.5 (3) |
| N32A—C27A—C5A  | 113.7 (3) | N32B—C27B—C5B  | 114.1 (3) |
| C28A—C27A—C5A  | 124.4 (3) | C28B—C27B—C5B  | 124.3 (3) |
| C29A—C28A—C27A | 118.7 (4) | C29B—C28B—C27B | 119.2 (3) |

|                |           |                |           |
|----------------|-----------|----------------|-----------|
| C29A—C28A—H28A | 120.6     | C29B—C28B—H28B | 120.4     |
| C27A—C28A—H28A | 120.6     | C27B—C28B—H28B | 120.4     |
| C30A—C29A—C28A | 119.4 (4) | C30B—C29B—C28B | 118.8 (4) |
| C30A—C29A—H29A | 120.3     | C30B—C29B—H29B | 120.6     |
| C28A—C29A—H29A | 120.3     | C28B—C29B—H29B | 120.6     |
| C31A—C30A—C29A | 119.4 (4) | C29B—C30B—C31B | 119.7 (4) |
| C31A—C30A—H30A | 120.3     | C29B—C30B—H30B | 120.1     |
| C29A—C30A—H30A | 120.3     | C31B—C30B—H30B | 120.1     |
| N32A—C31A—C30A | 122.1 (4) | N32B—C31B—C30B | 122.1 (4) |
| N32A—C31A—H31A | 118.9     | N32B—C31B—H31B | 118.9     |
| C30A—C31A—H31A | 118.9     | C30B—C31B—H31B | 118.9     |
| C27A—N32A—C31A | 118.6 (3) | C31B—N32B—C27B | 118.5 (3) |

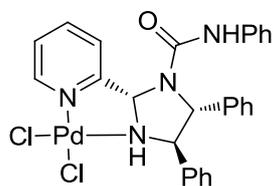
*Hydrogen-bond geometry (Å, °)*

| <i>D—H...A</i> | <i>D—H</i> | <i>H...A</i> | <i>D...A</i> | <i>D—H...A</i> |
|----------------|------------|--------------|--------------|----------------|
| N4A—H4A...O7B  | 0.91 (4)   | 2.35 (4)     | 3.121 (4)    | 142 (3)        |
| N8A—H8A...N32A | 0.91 (5)   | 1.94 (5)     | 2.814 (4)    | 161 (4)        |
| N4B—H4B...O7A  | 0.94 (5)   | 2.35 (5)     | 3.200 (4)    | 150 (3)        |
| N8B—H8B...N32B | 1.02 (6)   | 1.82 (6)     | 2.822 (4)    | 167 (5)        |

---

 Complexe **224**


---

**Computing details**

Data collection: Bruker *APEX2*; cell refinement: Bruker *SAINT*; data reduction: Bruker *SAINT*; program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick 2008); program(s) used to refine structure: *SHELXL2014/7* (Sheldrick, 2014); molecular graphics: Bruker *SHELXTL*; software used to prepare material for publication: Bruker *SHELXTL*.

*Crystal data*

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| $C_{27}H_{24}Cl_2N_4OPd$       | $F(000) = 604$  |
| $M_r = 597.80$                 | $D_x = 1.464 \text{ Mg m}^{-3}$                         |
| Monoclinic, $P2_1$             | Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ |
| $a = 10.386 (2) \text{ \AA}$   | Cell parameters from 3572 reflections                   |
| $b = 8.766 (2) \text{ \AA}$    | $\theta = 2.3\text{--}20.9^\circ$                       |
| $c = 15.004 (3) \text{ \AA}$   | $\mu = 0.91 \text{ mm}^{-1}$                            |
| $\beta = 96.999 (10)^\circ$    | $T = 297 \text{ K}$                                     |
| $V = 1355.9 (5) \text{ \AA}^3$ | Platelet, yellow  |
| $Z = 2$                        | $0.30 \times 0.06 \times 0.02 \text{ mm}$               |

*Data collection*

|  |                                   |
|--|-----------------------------------|
| Bruker APEX-II CCD diffractometer        | $\varphi$ and $\omega$ scans      |
| Radiation source: fine-focus sealed tube | Absorption correction: multi-scan |

|   |  |
|---|--|
| SADABS (Sheldrick, V2.10)                   | $R_{\text{int}} = 0.063$   |
| $T_{\text{min}} = ?$ , $T_{\text{max}} = ?$ | $\theta_{\text{max}} = 25.0^\circ$ , $\theta_{\text{min}} = 2.3^\circ$ |
| 16344 measured reflections                  | $h = -10 \rightarrow 12$   |
| 4232 independent reflections                | $k = -10 \rightarrow 9$  |
| 3405 reflections with $I > 2\sigma(I)$      | $l = -17 \rightarrow 17$   |

### Refinement

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| Refinement on $F^2$                   | $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0344P)^2 + 1.1818P]$            |
| Least-squares matrix: full            | where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$                               |
| $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.042$       | $(\Delta/\sigma)_{\text{max}} = 0.001$                       |
| $wR(F^2) = 0.086$                     | $\Delta\rho_{\text{max}} = 0.68 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$  |
| $S = 1.01$                            | $\Delta\rho_{\text{min}} = -0.68 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$ |
| 4232 reflections                      | Absolute structure: Flack $x$ determined                     |
| 316 parameters                        | using 1265 quotients $[(I+)-(I-)]/[(I+)+(I-)]$               |
| 1 restraint                           | (Parsons, Flack and Wagner, Acta Cryst.                      |
| Hydrogen site location: inferred from | B69 (2013) 249-259).   |
| neighbouring sites                    | Absolute structure parameter: 0.00 (2)                       |
| H-atom parameters constrained         |  |

### Special details

#### Geometry

All e.s.d.'s (except the e.s.d. in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell e.s.d.'s are taken into account individually in the estimation of e.s.d.'s in distances, angles and torsion angles; correlations between e.s.d.'s in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell e.s.d.'s is used for estimating e.s.d.'s involving l.s. planes.

#### Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )

|     | $x$         | $y$         | $z$         | $U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$ |
|-----|-------------|-------------|-------------|----------------------------------|
| Pd1 | 0.02060 (6) | 0.79501 (8) | 1.03227 (4) | 0.03119 (18)                     |

|     |             |             |              |             |
|-----|-------------|-------------|--------------|-------------|
| C11 | -0.1914 (3) | 0.7310 (3)  | 1.02611 (16) | 0.0563 (7)  |
| C12 | 0.0231 (3)  | 0.8793 (3)  | 1.17799 (14) | 0.0456 (6)  |
| O1  | 0.3287 (7)  | 0.5264 (8)  | 0.7988 (4)   | 0.0495 (18) |
| N1  | 0.0308 (7)  | 0.7262 (7)  | 0.9028 (4)   | 0.0246 (16) |
| H1  | -0.0247     | 0.6363      | 0.8908       | 0.030*      |
| N2  | 0.2101 (7)  | 0.8322 (7)  | 1.0281 (4)   | 0.036 (2)   |
| C3  | 0.2921 (11) | 0.9108 (11) | 1.0893 (6)   | 0.051 (3)   |
| H3  | 0.2591      | 0.9535      | 1.1385       | 0.061*      |
| C4  | 0.4210 (12) | 0.9296 (12) | 1.0816 (7)   | 0.059 (3)   |
| H4  | 0.4749      | 0.9794      | 1.1265       | 0.071*      |
| C5  | 0.4706 (11) | 0.8742 (12) | 1.0065 (7)   | 0.062 (3)   |
| H5  | 0.5568      | 0.8907      | 0.9981       | 0.075*      |
| C6  | 0.3866 (8)  | 0.7920 (17) | 0.9432 (5)   | 0.049 (2)   |
| H6  | 0.4177      | 0.7482      | 0.8936       | 0.059*      |
| C7  | 0.2597 (8)  | 0.7770 (13) | 0.9552 (5)   | 0.032 (2)   |
| C8  | 0.1638 (9)  | 0.6829 (9)  | 0.8921 (5)   | 0.032 (2)   |
| H8  | 0.1767      | 0.5741      | 0.9052       | 0.038*      |
| N9  | 0.1768 (7)  | 0.7125 (8)  | 0.7968 (4)   | 0.0362 (18) |
| C10 | 0.0627 (7)  | 0.7918 (15) | 0.7518 (4)   | 0.0341 (17) |
| H10 | 0.0082      | 0.7190      | 0.7147       | 0.041*      |
| C11 | -0.0088 (9) | 0.8438 (8)  | 0.8308 (5)   | 0.031 (2)   |
| H11 | 0.0284      | 0.9419      | 0.8522       | 0.037*      |
| C12 | 0.2555 (10) | 0.6131 (11) | 0.7549 (7)   | 0.039 (2)   |
| N13 | 0.2443 (9)  | 0.6274 (9)  | 0.6647 (5)   | 0.054 (2)   |
| H13 | 0.1848      | 0.6883      | 0.6410       | 0.065*      |
| C14 | 0.3197 (11) | 0.5534 (11) | 0.6039 (7)   | 0.052 (3)   |
| C15 | 0.2830 (13) | 0.5725 (13) | 0.5141 (7)   | 0.067 (3)   |
| H15 | 0.2124      | 0.6349      | 0.4956       | 0.081*      |
| C16 | 0.3451 (17) | 0.5047 (18) | 0.4519 (9)   | 0.098 (5)   |
| H16 | 0.3174      | 0.5176      | 0.3911       | 0.117*      |
| C17 | 0.4541 (17) | 0.4127 (19) | 0.4810 (10)  | 0.110 (6)   |
| H17 | 0.4990      | 0.3649      | 0.4388       | 0.133*      |
| C18 | 0.4931 (14) | 0.3938 (15) | 0.5683 (9)   | 0.085 (4)   |

|     |              |             |             |           |
|-----|--------------|-------------|-------------|-----------|
| H18 | 0.5671       | 0.3368      | 0.5866      | 0.102*    |
| C19 | 0.4239 (11)  | 0.4588 (12) | 0.6320 (7)  | 0.062 (3) |
| H19 | 0.4470       | 0.4393      | 0.6928      | 0.074*    |
| C20 | 0.0980 (10)  | 0.9232 (9)  | 0.6938 (6)  | 0.041 (2) |
| C21 | 0.0478 (12)  | 0.9281 (12) | 0.6033 (7)  | 0.065 (3) |
| H21 | -0.0124      | 0.8560      | 0.5792      | 0.078*    |
| C22 | 0.0903 (16)  | 1.0452 (16) | 0.5488 (9)  | 0.093 (5) |
| H22 | 0.0657       | 1.0458      | 0.4871      | 0.112*    |
| C23 | 0.1687 (19)  | 1.1576 (16) | 0.5891 (11) | 0.113 (6) |
| H23 | 0.1917       | 1.2378      | 0.5537      | 0.135*    |
| C24 | 0.2146 (15)  | 1.1585 (15) | 0.6775 (10) | 0.094 (5) |
| H24 | 0.2676       | 1.2373      | 0.7017      | 0.113*    |
| C25 | 0.1815 (12)  | 1.0411 (13) | 0.7309 (9)  | 0.067 (4) |
| H25 | 0.2138       | 1.0390      | 0.7915      | 0.080*    |
| C26 | -0.1500 (9)  | 0.8646 (9)  | 0.8102 (5)  | 0.034 (2) |
| C27 | -0.2302 (10) | 0.7487 (9)  | 0.7710 (6)  | 0.045 (3) |
| H27 | -0.1931      | 0.6564      | 0.7573      | 0.053*    |
| C28 | -0.3632 (10) | 0.7669 (14) | 0.7519 (6)  | 0.057 (3) |
| H28 | -0.4141      | 0.6873      | 0.7263      | 0.068*    |
| C29 | -0.4193 (11) | 0.9020 (14) | 0.7708 (7)  | 0.059 (3) |
| H29 | -0.5087      | 0.9149      | 0.7596      | 0.071*    |
| C30 | -0.3408 (12) | 1.0193 (13) | 0.8070 (8)  | 0.066 (3) |
| H30 | -0.3777      | 1.1127      | 0.8187      | 0.080*    |
| C31 | -0.2101 (10) | 1.0002 (11) | 0.8258 (6)  | 0.048 (3) |
| H31 | -0.1599      | 1.0815      | 0.8500      | 0.058*    |

*Atomic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )*

|     | $U^{11}$    | $U^{22}$    | $U^{33}$    | $U^{12}$     | $U^{13}$    | $U^{23}$     |
|-----|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
| Pd1 | 0.0282 (4)  | 0.0248 (3)  | 0.0404 (3)  | 0.0000 (4)   | 0.0037 (2)  | -0.0006 (4)  |
| Cl1 | 0.0340 (19) | 0.0747 (17) | 0.0619 (15) | -0.0098 (13) | 0.0123 (12) | -0.0103 (12) |
| Cl2 | 0.054 (2)   | 0.0393 (13) | 0.0436 (12) | 0.0031 (12)  | 0.0074 (11) | -0.0018 (10) |
| O1  | 0.038 (5)   | 0.056 (4)   | 0.055 (4)   | 0.018 (4)    | 0.005 (3)   | 0.000 (3)    |
| N1  | 0.011 (5)   | 0.025 (3)   | 0.037 (4)   | 0.005 (3)    | 0.000 (3)   | 0.002 (3)    |

|     |            |            |            |             |            |            |
|-----|------------|------------|------------|-------------|------------|------------|
| N2  | 0.034 (5)  | 0.027 (5)  | 0.045 (4)  | 0.001 (3)   | 0.001 (3)  | -0.001 (3) |
| C3  | 0.049 (9)  | 0.051 (6)  | 0.051 (6)  | -0.007 (5)  | 0.003 (5)  | -0.017 (5) |
| C4  | 0.035 (9)  | 0.068 (7)  | 0.070 (7)  | -0.013 (5)  | -0.009 (6) | -0.011 (6) |
| C5  | 0.027 (8)  | 0.071 (7)  | 0.085 (7)  | -0.016 (6)  | -0.004 (6) | -0.002 (6) |
| C6  | 0.028 (6)  | 0.055 (5)  | 0.064 (5)  | 0.005 (8)   | 0.005 (4)  | -0.006 (8) |
| C7  | 0.016 (5)  | 0.029 (5)  | 0.049 (4)  | -0.005 (5)  | -0.003 (3) | 0.007 (5)  |
| C8  | 0.030 (7)  | 0.024 (4)  | 0.041 (5)  | 0.005 (4)   | 0.000 (4)  | 0.000 (3)  |
| N9  | 0.028 (5)  | 0.034 (4)  | 0.046 (4)  | 0.008 (3)   | 0.003 (3)  | 0.002 (3)  |
| C10 | 0.030 (5)  | 0.028 (3)  | 0.044 (4)  | -0.002 (7)  | 0.003 (3)  | 0.000 (6)  |
| C11 | 0.031 (7)  | 0.031 (5)  | 0.031 (4)  | -0.007 (3)  | 0.004 (4)  | -0.001 (3) |
| C12 | 0.022 (7)  | 0.034 (5)  | 0.063 (6)  | -0.003 (5)  | 0.012 (5)  | -0.007 (5) |
| N13 | 0.058 (7)  | 0.065 (6)  | 0.040 (5)  | 0.028 (5)   | 0.010 (4)  | -0.001 (4) |
| C14 | 0.051 (9)  | 0.046 (6)  | 0.059 (7)  | -0.002 (5)  | 0.010 (6)  | -0.009 (5) |
| C15 | 0.087 (11) | 0.068 (8)  | 0.049 (6)  | 0.006 (7)   | 0.015 (6)  | -0.002 (6) |
| C16 | 0.124 (15) | 0.115 (12) | 0.058 (8)  | 0.019 (11)  | 0.026 (8)  | -0.009 (8) |
| C17 | 0.127 (17) | 0.129 (14) | 0.082 (10) | 0.021 (11)  | 0.040 (10) | -0.037 (9) |
| C18 | 0.079 (12) | 0.094 (9)  | 0.086 (9)  | 0.025 (8)   | 0.028 (7)  | -0.027 (7) |
| C19 | 0.060 (10) | 0.061 (7)  | 0.067 (7)  | 0.003 (6)   | 0.018 (6)  | -0.018 (6) |
| C20 | 0.039 (7)  | 0.030 (5)  | 0.056 (6)  | 0.007 (4)   | 0.013 (5)  | 0.008 (4)  |
| C21 | 0.074 (10) | 0.062 (7)  | 0.057 (7)  | 0.007 (6)   | -0.003 (6) | 0.017 (5)  |
| C22 | 0.129 (14) | 0.082 (9)  | 0.066 (8)  | -0.003 (9)  | 0.004 (8)  | 0.039 (7)  |
| C23 | 0.156 (18) | 0.072 (10) | 0.114 (13) | -0.015 (10) | 0.033 (11) | 0.038 (9)  |
| C24 | 0.110 (14) | 0.070 (9)  | 0.103 (11) | -0.033 (8)  | 0.014 (9)  | 0.036 (8)  |
| C25 | 0.065 (11) | 0.054 (7)  | 0.085 (9)  | -0.009 (7)  | 0.019 (7)  | 0.003 (6)  |
| C26 | 0.031 (7)  | 0.028 (4)  | 0.044 (5)  | -0.005 (4)  | 0.006 (4)  | 0.003 (4)  |
| C27 | 0.035 (8)  | 0.029 (6)  | 0.069 (6)  | -0.005 (4)  | 0.005 (5)  | 0.010 (4)  |
| C28 | 0.026 (7)  | 0.067 (11) | 0.075 (6)  | -0.013 (6)  | -0.006 (5) | 0.025 (6)  |
| C29 | 0.021 (8)  | 0.091 (10) | 0.068 (7)  | 0.012 (6)   | 0.012 (5)  | 0.022 (6)  |
| C30 | 0.046 (10) | 0.051 (7)  | 0.102 (9)  | 0.023 (6)   | 0.007 (7)  | -0.009 (6) |
| C31 | 0.034 (8)  | 0.042 (6)  | 0.066 (6)  | 0.008 (5)   | 0.001 (5)  | -0.011 (5) |

---

*Geometric parameters (Å, °)*

|        |           |         |            |
|--------|-----------|---------|------------|
| Pd1—N2 | 2.003 (8) | C14—C19 | 1.387 (15) |
|--------|-----------|---------|------------|

|           |            |             |            |
|-----------|------------|-------------|------------|
| Pd1—N1    | 2.049 (6)  | C15—C16     | 1.337 (15) |
| Pd1—Cl1   | 2.263 (3)  | C15—H15     | 0.9300     |
| Pd1—Cl2   | 2.305 (2)  | C16—C17     | 1.41 (2)   |
| O1—C12    | 1.210 (11) | C16—H16     | 0.9300     |
| N1—C8     | 1.460 (11) | C17—C18     | 1.334 (17) |
| N1—C11    | 1.513 (9)  | C17—H17     | 0.9300     |
| N1—H1     | 0.9800     | C18—C19     | 1.387 (14) |
| N2—C7     | 1.354 (11) | C18—H18     | 0.9300     |
| N2—C3     | 1.361 (11) | C19—H19     | 0.9300     |
| C3—C4     | 1.368 (14) | C20—C21     | 1.395 (13) |
| C3—H3     | 0.9300     | C20—C25     | 1.419 (15) |
| C4—C5     | 1.383 (15) | C21—C22     | 1.416 (16) |
| C4—H4     | 0.9300     | C21—H21     | 0.9300     |
| C5—C6     | 1.408 (14) | C22—C23     | 1.37 (2)   |
| C5—H5     | 0.9300     | C22—H22     | 0.9300     |
| C6—C7     | 1.358 (11) | C23—C24     | 1.354 (18) |
| C6—H6     | 0.9300     | C23—H23     | 0.9300     |
| C7—C8     | 1.529 (12) | C24—C25     | 1.373 (16) |
| C8—N9     | 1.475 (10) | C24—H24     | 0.9300     |
| N9—C12    | 1.395 (11) | C26—C31     | 1.376 (12) |
| C8—H8     | 0.9800     | C25—H25     | 0.9300     |
| N9—C10    | 1.466 (11) | C26—C27     | 1.397 (11) |
| C10—C20   | 1.516 (13) | C27—C28     | 1.385 (13) |
| C10—C11   | 1.542 (11) | C27—H27     | 0.9300     |
| C10—H10   | 0.9800     | C28—C29     | 1.365 (15) |
| C11—C26   | 1.473 (12) | C28—H28     | 0.9300     |
| C11—H11   | 0.9800     | C29—C30     | 1.381 (16) |
| C12—N13   | 1.351 (11) | C29—H29     | 0.9300     |
| N13—C14   | 1.428 (12) | C30—C31     | 1.363 (14) |
| N13—H13   | 0.8600     | C30—H30     | 0.9300     |
| C14—C15   | 1.366 (15) | C31—H31     | 0.9300     |
| N2—Pd1—N1 | 81.6 (3)   | C14—N13—H13 | 116.2      |

|             |            |             |            |
|-------------|------------|-------------|------------|
| N2—Pd1—C11  | 173.5 (2)  | C15—C14—C19 | 119.1 (11) |
| N1—Pd1—C11  | 92.9 (2)   | C15—C14—N13 | 117.7 (10) |
| N2—Pd1—C12  | 94.6 (2)   | C19—C14—N13 | 123.1 (10) |
| N1—Pd1—C12  | 176.1 (2)  | C16—C15—C14 | 122.3 (13) |
| C11—Pd1—C12 | 90.96 (9)  | C16—C15—H15 | 118.9      |
| C8—N1—C11   | 106.1 (6)  | C14—C15—H1  | 118.9      |
| C8—N1—Pd1   | 109.9 (5)  | C15—C16—C17 | 118.3 (13) |
| C11—N1—Pd1  | 115.8 (4)  | C15—C16—H16 | 120.8      |
| C8—N1—H1    | 108.3      | C17—C16—H16 | 120.8      |
| C11—N1—H1   | 108.3      | C18—C17—C16 | 120.6 (12) |
| Pd1—N1—H1   | 108.3      | C18—C17—H17 | 119.7      |
| C7—N2—C3    | 117.2 (8)  | C16—C17—H17 | 119.7      |
| C7—N2—Pd1   | 116.0 (5)  | C17—C18—C19 | 120.4 (13) |
| C3—N2—Pd1   | 126.7 (7)  | C17—C18—H18 | 119.8      |
| N2—C3—C4    | 122.9 (9)  | C19—C18—H18 | 119.8      |
| N2—C3—H3    | 118.6      | C14—C19—C18 | 119.1 (12) |
| C4—C3—H3    | 118.6      | C14—C19—H1  | 120.4      |
| C3—C4—C5    | 119.5 (9)  | C18—C19—H19 | 120.4      |
| C3—C4—H4    | 120.3      | C21—C20—C25 | 119.8 (9)  |
| C5—C4—H4    | 120.3      | C21—C20—C10 | 119.7 (9)  |
| C4—C5—C6    | 117.9 (10) | C25—C20—C10 | 120.5 (9)  |
| C4—C5—H5    | 121.1      | C20—C21—C22 | 118.6 (12) |
| C6—C5—H5    | 121.1      | C20—C21—H21 | 120.7      |
| C7—C6—C5    | 119.5 (10) | C22—C21—H21 | 120.7      |
| C7—C6—H6    | 120.3      | C23—C22—C21 | 118.5 (12) |
| C5—C6—H6    | 120.3      | C23—C22—H22 | 120.7      |
| N2—C7—C6    | 122.9 (8)  | C21—C22—H22 | 120.7      |
| N2—C7—C8    | 114.2 (7)  | C24—C23—C22 | 123.7 (13) |
| C6—C7—C8    | 122.6 (8)  | C24—C23—H23 | 118.2      |
| N1—C8—N9    | 105.1 (6)  | C22—C23—H23 | 118.2      |
| N1—C8—C7    | 110.2 (7)  | C23—C24—C25 | 119.0 (14) |
| N9—C8—C7    | 112.1 (7)  | C23—C24—H24 | 120.5      |
| N1—C8—H8    | 109.8      | C25—C24—H24 | 120.5      |

|             |           |             |            |
|-------------|-----------|-------------|------------|
| N9—C8—H8    | 109.8     | C24—C25—C20 | 120.1 (12) |
| C7—C8—H8    | 109.8     | C24—C25—H25 | 119.9      |
| C12—N9—C10  | 117.0 (7) | C31—C26—C27 | 119.9      |
| C12—N9—C8   | 117.0 (7) | C31—C26—C27 | 116.1 (9)  |
| C10—N9—C8   | 111.4 (6) | C31—C26—C11 | 122.1 (8)  |
| N9—C10—C20  | 112.7 (7) | C27—C26—C11 | 121.7 (8)  |
| N9—C10—C11  | 103.0 (6) | C28—C27—C26 | 122.1 (9)  |
| C20—C10—C11 | 112.9 (9) | C28—C27—H27 | 119.0      |
| N9—C10—H10  | 109.3     | C26—C27—H27 | 119.0      |
| C20—C10—H10 | 109.3     | C29—C28—C27 | 119.8 (11) |
| C11—C10—H10 | 109.3     | C29—C28—H28 | 120.1      |
| C26—C11—N1  | 114.3 (6) | C27—C28—H28 | 120.1      |
| C26—C11—C10 | 115.8 (6) | C28—C29—C30 | 118.7 (11) |
| N1—C11—C10  | 103.5 (6) | C28—C29—H29 | 120.6      |
| C26—C11—H11 | 107.6     | C30—C29—H29 | 120.6      |
| N1—C11—H11  | 107.6     | C31—C30—C29 | 121.1 (10) |
| C10—C11—H11 | 107.6     | C31—C30—H30 | 119.5      |
| O1—C12—N13  | 125.1 (9) | C29—C30—H30 | 119.5      |
| O1—C12—N9   | 120.7 (9) | C30—C31—C26 | 122.1 (9)  |
| N13—C12—N9  | 114.2 (9) | C30—C31—H31 | 119.0      |
| C12—N13—C14 | 127.6 (9) | C26—C31—H31 | 119.0      |
| C12—N13—H13 | 116.2     |             |            |

*Hydrogen-bond geometry (Å, °)*

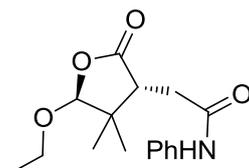
| <i>D</i> —H... <i>A</i>  | <i>D</i> —H | H... <i>A</i> | <i>D</i> ... <i>A</i> | <i>D</i> —H... <i>A</i> |
|--------------------------|-------------|---------------|-----------------------|-------------------------|
| N1—H1...C12 <sup>i</sup> | 0.98        | 2.48 3        | 296 (6)               | 141                     |
| C4—H4...O1 <sup>ii</sup> | 0.93        | 2.24          | 3.093 (13)            | 152                     |
| C3—H3...C12              | 0.93        | 2.67          | 3.250 (12)            | 121                     |
| C6—H6...O1               | 0.93        | 2.52          | 3.187 (14)            | 129                     |
| C8—H8...C12 <sup>i</sup> | 0.98        | 2.85          | 3.386 (9)             | 115                     |
| C19—H19...O1             | 0.93        | 2.26          | 2.862 (12)            | 122                     |

Symmetry codes: (i)  $-x, y-1/2, -z+2$ ; (ii)  $-x+1, y+1/2, -z+2$ .

## II. Semi-empirical analysis structure report (Hyperchem 8.0.7 – AM1)

(Heat from 20 K to 2500 K then cool from 2500 K to 20 K)

### 2-((3*R*,5*S*)-5-ethoxy-4,4-dimethyl-2-oxotetrahydrofuran-3-yl)-*N*-phenylacetamide **263**



-HYPER- 04271517083D

42 43 0 0 0 0 0 0 0 0999 V2000

|         |         |         |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---------|---------|---------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.4801  | 0.7299  | -2.1004 | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4.8167  | 2.1654  | -2.0621 | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3.6467  | 1.9617  | -1.0684 | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3.4811  | 0.4528  | -0.9818 | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4.5116  | -0.2098 | -1.6091 | O | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6.5328  | 0.6488  | -1.1801 | O | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 7.3703  | -0.4970 | -1.4032 | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 8.4331  | -0.4433 | -0.3204 | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2.5880  | -0.2288 | -0.4864 | O | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4.3971  | 2.5309  | -3.4834 | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5.7970  | 3.2000  | -1.5156 | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2.3525  | 2.7088  | -1.3026 | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1.6650  | 3.1636  | -0.0137 | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1.1091  | 2.1775  | 0.7746  | N | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1.6044  | 4.3843  | 0.2572  | O | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0.3486  | 2.3807  | 1.9324  | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0.1616  | 1.2629  | 2.7792  | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| -0.5884 | 1.3944  | 3.9392  | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| -1.2170 | 2.5904  | 4.2570  | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

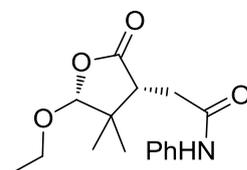
---

-1.1315 3.6556 3.3454 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
-0.3092 3.5887 2.2279 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
5.7585 0.4356 -3.1422 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
4.0369 2.2158 -0.0292 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
6.7658 -1.4346 -1.3557 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
7.8311 -0.4208 -2.4070 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
9.1392 0.4124 -0.4890 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
7.9527 -0.3136 0.6787 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
8.9946 -1.3980 -0.3387 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
5.2400 2.5291 -4.1807 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
3.5808 1.8416 -3.8464 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
4.0003 3.5820 -3.4551 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
6.1632 2.9107 -0.5202 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
6.6861 3.3343 -2.1885 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
5.2816 4.2184 -1.4311 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
2.5749 3.6546 -1.8288 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
1.6414 2.0866 -1.8954 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
1.4219 1.2400 0.6305 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
0.6050 0.2901 2.5344 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
-0.7265 0.4892 4.5592 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
-1.8043 2.7033 5.1875 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
-1.6927 4.5928 3.5590 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
-0.1977 4.4776 1.5789 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
1 2 1 0 0 0 0  
1 5 1 0 0 0 0  
1 6 1 0 0 0 0  
1 22 1 0 0 0 0  
2 3 1 0 0 0 0  
2 10 1 0 0 0 0  
2 11 1 0 0 0 0  
3 4 1 0 0 0 0  
3 12 1 0 0 0 0  
3 23 1 0 0 0 0  
4 5 1 0 0 0 0

---

4 9 2 0 0 0 0  
6 7 1 0 0 0 0  
7 8 1 0 0 0 0  
7 24 1 0 0 0 0  
7 25 1 0 0 0 0  
8 26 1 0 0 0 0  
8 27 1 0 0 0 0  
8 28 1 0 0 0 0  
10 29 1 0 0 0 0  
10 30 1 0 0 0 0  
10 31 1 0 0 0 0  
11 32 1 0 0 0 0  
11 33 1 0 0 0 0  
11 34 1 0 0 0 0  
12 13 1 0 0 0 0  
12 35 1 0 0 0 0  
12 36 1 0 0 0 0  
13 14 1 0 0 0 0  
13 15 2 0 0 0 0  
14 16 1 0 0 0 0  
14 37 1 0 0 0 0  
16 17 4 0 0 0 0  
16 21 4 0 0 0 0  
17 18 4 0 0 0 0  
17 38 1 0 0 0 0  
18 19 4 0 0 0 0  
18 39 1 0 0 0 0  
19 20 4 0 0 0 0  
19 40 1 0 0 0 0  
20 21 4 0 0 0 0  
20 41 1 0 0 0 0  
21 42 1 0 0 0 0  
M END

2-((3*R*,5*R*)-5-ethoxy-4,4-dimethyl-2-oxotetrahydrofuran-3-yl)-*N*-  
phenylacetamide **264**



-HYPER- 04281511573D

42 43 0 0 0 0 0 0 0 0999 V2000

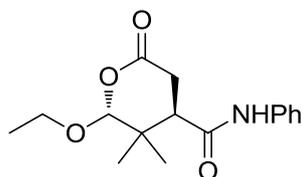
|         |         |         |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---------|---------|---------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3.1848  | -0.9625 | -1.3213 | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2.3080  | -0.0554 | -0.3959 | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3.2140  | 1.1703  | -0.1122 | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4.5976  | 0.6590  | -0.4544 | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4.5608  | -0.5231 | -1.1422 | O | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3.2197  | -2.2823 | -0.8631 | O | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3.8838  | -3.2246 | -1.7279 | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2.9724  | -3.7271 | -2.7986 | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5.7008  | 1.1418  | -0.2353 | O | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1.9471  | -0.8173 | 0.8682  | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1.0426  | 0.3854  | -1.1322 | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3.1904  | 1.7409  | 1.2841  | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2.0698  | 2.7697  | 1.4200  | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2.3386  | 4.0373  | 0.8879  | N | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0.9784  | 2.4622  | 1.9242  | O | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1.4397  | 5.1179  | 0.7770  | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0.1105  | 5.0568  | 1.2591  | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| -0.6986 | 6.1827  | 1.1837  | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| -0.2175 | 7.3780  | 0.6562  | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1.1121  | 7.4368  | 0.1963  | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

1.9474 6.3257 0.2213 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
 2.9440 -0.8898 -2.3784 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
 2.9654 1.9852 -0.8490 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
 4.7822 -2.7606 -2.1717 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
 4.1745 -4.0330 -1.0085 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
 2.6753 -2.9105 -3.5143 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
 3.4505 -4.5519 -3.3777 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
 2.0411 -4.1653 -2.3540 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
 1.3802 -1.7478 0.5609 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
 2.8724 -1.1382 1.4393 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
 1.2902 -0.2217 1.5319 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
 1.3350 0.9399 -2.0801 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
 0.4022 -0.4619 -1.3595 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
 0.4703 1.1169 -0.4703 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
 3.0579 0.9803 2.0926 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
 4.1959 2.2513 1.4477 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
 3.2777 4.2271 0.5642 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
 -0.2861 4.1558 1.7210 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
 -1.7568 6.1055 1.5273 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
 -0.8751 8.2667 0.6173 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
 1.5241 8.3744 -0.2133 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
 2.9643 6.3749 -0.2254 H 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0  
 1 2 1 0 0 0 0  
 1 5 1 0 0 0 0  
 1 6 1 0 0 0 0  
 1 22 1 0 0 0 0  
 2 3 1 0 0 0 0  
 2 10 1 0 0 0 0  
 2 11 1 0 0 0 0  
 3 4 1 0 0 0 0  
 3 12 1 0 0 0 0  
 3 23 1 0 0 0 0  
 4 5 1 0 0 0 0  
 4 9 2 0 0 0 0

---

6 7 1 0 0 0 0  
7 8 1 0 0 0 0  
7 24 1 0 0 0 0  
7 25 1 0 0 0 0  
8 26 1 0 0 0 0  
8 27 1 0 0 0 0  
8 28 1 0 0 0 0  
10 29 1 0 0 0 0  
10 30 1 0 0 0 0  
10 31 1 0 0 0 0  
11 32 1 0 0 0 0  
11 33 1 0 0 0 0  
11 34 1 0 0 0 0  
12 13 1 0 0 0 0  
12 35 1 0 0 0 0  
12 36 1 0 0 0 0  
13 14 1 0 0 0 0  
13 15 2 0 0 0 0  
14 16 1 0 0 0 0  
14 37 1 0 0 0 0  
16 17 4 0 0 0 0  
16 21 4 0 0 0 0  
17 18 4 0 0 0 0  
17 38 1 0 0 0 0  
18 19 4 0 0 0 0  
18 39 1 0 0 0 0  
19 20 4 0 0 0 0  
19 40 1 0 0 0 0  
20 21 4 0 0 0 0  
20 41 1 0 0 0 0  
21 42 1 0 0 0 0  
M END

(2*R*,4*R*)-2-ethoxy-3,3-dimethyl-6-oxo-*N*-phenyltetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamide **265**



-HYPER- 04281510493D

42 43 0 0 0 0 0 0 0 0999 V2000

|         |         |         |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---------|---------|---------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 6.5415  | -0.3804 | -1.5980 | O | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6.6207  | 0.6124  | -0.5825 | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5.3039  | 0.7679  | 0.2461  | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4.1365  | 1.0064  | -0.6884 | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4.0202  | -0.1333 | -1.7059 | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5.3318  | -0.5731 | -2.2461 | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6.8441  | 1.8133  | -1.2863 | O | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 8.2125  | 2.1652  | -1.5219 | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 8.7898  | 1.2799  | -2.5937 | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5.4989  | -1.2637 | -3.2557 | O | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5.4984  | 1.9088  | 1.2356  | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5.1005  | -0.5200 | 1.0121  | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2.7928  | 1.1904  | 0.0277  | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2.0236  | 0.2202  | 0.1891  | O | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2.5251  | 2.4609  | 0.5053  | N | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1.3685  | 2.8828  | 1.1995  | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0.1723  | 2.1333  | 1.2190  | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| -0.9018 | 2.5726  | 1.9998  | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| -0.8427 | 3.7757  | 2.6995  | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

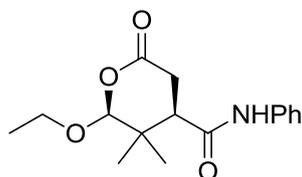
---

|         |         |           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---------|---------|-----------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0.3088  | 4.5632  | 2.6216 C  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1.4032  | 4.1274  | 1.8759 C  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 7.4818  | 0.3272  | 0.0782 H  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4.3696  | 1.9644  | -1.2298 H | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3.3298  | 0.1672  | -2.5224 H | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3.6049  | -1.0404 | -1.2091 H | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 8.1352  | 3.2283  | -1.8566 H | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 8.7939  | 2.0985  | -0.5632 H | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 8.8174  | 0.2270  | -2.2614 H | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 8.1402  | 1.3238  | -3.4837 H | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 9.8321  | 1.5966  | -2.8863 H | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4.7246  | 1.9401  | 2.0603 H  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6.5319  | 1.8362  | 1.6832 H  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5.4500  | 2.8777  | 0.6697 H  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5.3418  | -1.4380 | 0.3520 H  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5.7784  | -0.5574 | 1.8485 H  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4.0410  | -0.6009 | 1.3871 H  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3.2105  | 3.1643  | 0.3576 H  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0.0696  | 1.1913  | 0.6317 H  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| -1.7845 | 1.9507  | 2.0548 H  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| -1.7036 | 4.0967  | 3.3121 H  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0.3926  | 5.5512  | 3.1392 H  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2.3231  | 4.7440  | 1.8734 H  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1       | 2       | 1         | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1       | 6       | 1         | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2       | 3       | 1         | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2       | 7       | 1         | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2       | 22      | 1         | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3       | 4       | 1         | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3       | 11      | 1         | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3       | 12      | 1         | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4       | 5       | 1         | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4       | 13      | 1         | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4       | 23      | 1         | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

---

5 6 1 0 0 0 0  
5 24 1 0 0 0 0  
5 25 1 0 0 0 0  
6 10 2 0 0 0 0  
7 8 1 0 0 0 0  
8 9 1 0 0 0 0  
8 26 1 0 0 0 0  
8 27 1 0 0 0 0  
9 28 1 0 0 0 0  
9 29 1 0 0 0 0  
9 30 1 0 0 0 0  
11 31 1 0 0 0 0  
11 32 1 0 0 0 0  
11 33 1 0 0 0 0  
12 34 1 0 0 0 0  
12 35 1 0 0 0 0  
12 36 1 0 0 0 0  
13 14 2 0 0 0 0  
13 15 1 0 0 0 0  
15 16 1 0 0 0 0  
15 37 1 0 0 0 0  
16 17 4 0 0 0 0  
16 21 4 0 0 0 0  
17 18 4 0 0 0 0  
17 38 1 0 0 0 0  
18 19 4 0 0 0 0  
18 39 1 0 0 0 0  
19 20 4 0 0 0 0  
19 40 1 0 0 0 0  
20 21 4 0 0 0 0  
20 41 1 0 0 0 0  
21 42 1 0 0 0 0  
M END

(2*S*,4*R*)-2-ethoxy-3,3-dimethyl-6-oxo-*N*-phenyltetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamide **265**



-HYPER- 04281515123D

42 43 0 0 0 0 0 0 0 0999 V2000

|        |         |         |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|--------|---------|---------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5.6083 | -1.6121 | 0.2109  | O | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6.2064 | -0.3251 | 0.0862  | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5.2773 | 0.7751  | -0.4432 | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3.8052 | 0.4562  | -0.1964 | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3.6130 | -0.4175 | 1.0258  | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4.3881 | -1.6692 | 0.8426  | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6.6041 | -0.0703 | 1.4161  | O | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 7.7335 | -0.8691 | 1.8098  | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 8.1387 | -0.3907 | 3.1762  | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5.5224 | 0.8336  | -1.9777 | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5.6924 | 2.0884  | 0.1803  | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4.0559 | -2.8242 | 1.0852  | O | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2.9468 | 1.6918  | -0.0066 | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2.6610 | 2.0933  | 1.1294  | O | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2.4041 | 2.2443  | -1.1653 | N | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1.6653 | 3.4298  | -1.2500 | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1.3068 | 4.1965  | -0.1175 | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0.5706 | 5.3711  | -0.2718 | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0.1387 | 5.7577  | -1.5342 | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

---

|         |         |         |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---------|---------|---------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0.4451  | 4.9891  | -2.6531 | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1.2075  | 3.8342  | -2.5270 | C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 7.0850  | -0.4579 | -0.5892 | H | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3.4108  | -0.1637 | -1.0670 | H | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2.5076  | -0.6437 | 1.1647  | H | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4.0144  | 0.1197  | 1.9288  | H | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 7.4102  | -1.9375 | 1.8294  | H | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 8.5524  | -0.7456 | 1.0773  | H | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 8.4749  | 0.6761  | 3.1717  | H | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 7.2552  | -0.4903 | 3.8690  | H | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 8.9596  | -1.0307 | 3.5766  | H | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4.7484  | 1.4361  | -2.4596 | H | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6.5241  | 1.3375  | -2.1732 | H | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5.5215  | -0.2035 | -2.3863 | H | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5.5147  | 2.1123  | 1.2738  | H | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6.7900  | 2.2736  | -0.0033 | H | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5.1080  | 2.8928  | -0.3513 | H | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2.7068  | 1.8599  | -2.0410 | H | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1.6051  | 3.9203  | 0.9147  | H | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0.3346  | 5.9602  | 0.6151  | H | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| -0.4996 | 6.6431  | -1.6136 | H | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0.0931  | 5.2698  | -3.6630 | H | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1.4670  | 3.2702  | -3.4360 | H | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1       | 2       | 1       | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1       | 6       | 1       | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2       | 3       | 1       | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2       | 7       | 1       | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2       | 22      | 1       | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3       | 4       | 1       | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3       | 10      | 1       | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3       | 11      | 1       | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4       | 5       | 1       | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4       | 13      | 1       | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4       | 23      | 1       | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

---

5 6 1 0 0 0 0  
5 24 1 0 0 0 0  
5 25 1 0 0 0 0  
6 12 2 0 0 0 0  
7 8 1 0 0 0 0  
8 9 1 0 0 0 0  
8 26 1 0 0 0 0  
8 27 1 0 0 0 0  
9 28 1 0 0 0 0  
9 29 1 0 0 0 0  
9 30 1 0 0 0 0  
10 31 1 0 0 0 0  
10 32 1 0 0 0 0  
10 33 1 0 0 0 0  
11 34 1 0 0 0 0  
11 35 1 0 0 0 0  
11 36 1 0 0 0 0  
13 14 2 0 0 0 0  
13 15 1 0 0 0 0  
15 16 1 0 0 0 0  
15 37 1 0 0 0 0  
16 17 4 0 0 0 0  
16 21 4 0 0 0 0  
17 18 4 0 0 0 0  
17 38 1 0 0 0 0  
18 19 4 0 0 0 0  
18 39 1 0 0 0 0  
19 20 4 0 0 0 0  
19 40 1 0 0 0 0  
20 21 4 0 0 0 0  
20 41 1 0 0 0 0  
21 42 1 0 0 0 0  
M END

## Résumé

Les travaux exposés dans ce manuscrit s'articulent autour de l'élaboration de nouvelles plateformes pyridylalkylamines polyfonctionnelles et chirales afin de permettre le développement d'un nouveau processus de réactions catalysées en cascade. La première partie de ce document décrit la synthèse de plateformes pyridylméthylamines (pma) portant des motifs chiraux et (thio)urées. La seconde partie traite de leur utilisation dans des réactions d'organocatalyse et de métallo-catalyse asymétriques, puis dans des réactions catalysées en cascade séquencée. La troisième partie porte sur la synthèse de plateformes pyridyléthylamines (pea) *via* l'utilisation d'une réaction d'amination électrophile organocatalysée et une réaction de cyclisation de Prins.

**Mots-clés :** métallo-catalyse asymétrique, organocatalyse asymétrique, réactions catalysées en cascade, plateforme pyridylalkylamine, urées et thiourées, imidazolidine, amination électrophile, réaction de Prins.

## Abstract

The works described in this manuscript is dealing with the construction of new polyfunctional chiral pyridylmethyamine (pma) platforms in order to allow the development of new one-pot catalytic reaction sequences. The first part of this document focuses on the synthesis of pyridylméthylamine platforms carrying chiral motifs and (thio)ureas. The second part reports their use in asymmetric organocatalysis and metallocatalysis and then in catalyzed cascade reaction sequences. The third part deals with the synthesis of pyridyléthylamine (pea) platforms through an organocatalyzed electrophilic reaction followed by a Prins cyclisation.

**Keywords :** asymmetric metallocatalysis, asymmetric organocatalysis, catalyzed cascade reaction, pyridylalkylamine platforms, ureas and thioureas, imidazolidine, electrophilic amination, Prins reaction.