



Synthèse de nouveaux catalyseurs bifonctionnels peptidiques incluant un motif acide phosphonique pour la création de liaisons C-C énantiosélective

Margery Cortes-Clerget

► To cite this version:

Margery Cortes-Clerget. Synthèse de nouveaux catalyseurs bifonctionnels peptidiques incluant un motif acide phosphonique pour la création de liaisons C-C énantiosélective. Catalyse. Université Sorbonne Paris Cité, 2015. Français. $\langle$ NNT : 2015USPCD058 $\rangle$. $\langle$ tel-01684736 $\rangle$

HAL Id: tel-01684736

<https://theses.hal.science/tel-01684736v1>

Submitted on 15 Jan 2018

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.



HAL Authorization



UNIVERSITE PARIS 13 - SORBONNE PARIS CITE
« UFR DE SANTE, MEDECINE ET BIOLOGIE HUMAINE »

Ecole doctorale Galilée



THESE

Pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université Paris 13
Discipline : Chimie

Présentée et soutenue par
Margery CORTES-CLERGET

Le 20 Novembre 2015

Synthèse de nouveaux catalyseurs bifonctionnels peptidiques incluant un motif acide phosphonique pour la création de liaisons C-C énantiosélective

Directeur de thèse : Pr. LECOUEY Marc

Encadrant : Dr. DESCHAMP Julia

Devant le jury composé de :

Pr. VIRIEUX David – IGC Montpellier – *Rapporteur*

Pr. PRIM Damien – Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines – *Rapporteur*

Dr. HANNEDOUCHE Jérôme – Université Paris Sud 11 – *Examineur*

Pr. ETHEVE-QUELQUEJEU Mélanie – Université Paris Descartes – *Examinatrice*

Dr. DESCHAMP Julia – Université Paris 13 – *Encadrant de thèse*

Pr. LECOUEY Marc – Université Paris 13 – *Directeur de thèse*

Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire de Chimie, Structures, Propriétés de Biomatériaux et d'Agents Thérapeutiques (CSPBAT) à l'Université Paris 13 et a été financé par le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche.

Je tiens en premier lieu à remercier le Pr. Marc Lecouvey pour m'avoir accueillie au sein de l'équipe « Chimie Bioorganique et Structurale » (CBS) au cours de ces trois années. Sa disponibilité et sa pédagogie m'ont permis de travailler dans un cadre épanouissant.

Cette thèse n'aurait pas été la même sans l'encadrement du Dr. Julia Deschamp. Merci pour la formation que j'ai reçue, tes conseils avisés au quotidien et pour les moments de franches rigolades. Ces trois années ont été parfaites grâce à toi.

J'adresse mes remerciements au Pr. Damien Prim, au Pr. David Virieux, au Pr. Mélanie Ethève-Quelquejeu et au Dr. Jérôme Hannedouche pour avoir accepté d'évaluer ce travail.

Je tiens à remercier chaleureusement le Dr. Olivier Gager pour son aide précieuse au laboratoire.

Le Dr. Jesús Jover de l'Université de Barcelone nous a accordé sa confiance et nous a aidé dans la modélisation des catalyseurs et de la réaction d'addition 1-4 et je tiens à l'en remercier. Son travail a été d'une aide très précieuse.

Mes pensées vont également aux membres de l'équipe de Chimie Bioorganique et Structurale (CBS), le Dr. Maëlle Monteil, le Dr. Evelyne Migianu-Griffoni et Mlle Odile Sainte-Catherine. Merci pour votre aide, votre disponibilité et votre bonne humeur.

Je remercie les doctorants du laboratoire, en particulier Corentine, Sophie, Inga, Emilie, Romain et Diego pour les bons moments passés ensemble, ainsi que les stagiaires qui ont intégrés l'équipe au cours de ces 3 années.

Enfin, je remercie tous les membres du laboratoire CSPBAT, en particulier Nadia pour ses conseils en RMN et Florence pour son aide en spectrométrie de masse.

Enfin, j'adresse ma plus profonde gratitude à ma famille, qui m'a encouragée tout au long de mes études et à mon mari, Romain, pour son soutien sans faille.

Table des matières

INTRODUCTION	11
I) Avant-propos.....	13
CHAPITRE 1 : Les modes d'activation en organocatalyse et leurs applications	17
I) Introduction.....	19
II) Activation par une base de Lewis.....	20
II.1) Aminocatalyse	20
II.2) Activation par les phosphines.....	33
III) Activation par un acide de Brønsted	36
III.1) Acides génériques : urées/thiourées.....	37
III.2) Acides spécifiques	39
IV) Multicatalyse	44
IV.1) Définitions	44
IV.2) Catalyseurs multifonctionnels	45
IV.3) Catalyse synergique	48
IV.4) Cas des peptides.....	50
V) Applications aux nitro-additions 1-4.....	54
V.1) Addition 1-4 sur des nitroalcènes	56
V.2) Addition 1-4 de nitroalcanes.....	60
V.3) Réactions multicomposants	62
VI) Conclusion.....	65
OBJECTIFS DE LA THESE	67
I) Travaux antérieurs.....	69
II) Structure générale de la bibliothèque de catalyseurs.....	69
CHAPITRE 2 : Synthèse de la bibliothèque de catalyseurs	71

I)	Introduction.....	73
II)	Stratégie de synthèse	74
II.1)	Protection de la stéréochimie.....	74
II.2)	Incrémentation de la chaîne latérale	75
II.3)	Méthodes d'introduction de l'acide phosphonique.....	75
II.4)	Libération de l'acide phosphonique.....	82
II.5)	Conclusion	83
III)	Synthèse de la bibliothèque de catalyseurs	84
III.1)	Synthèse du catalyseur H-Pro-Pro-AA ₁₍₁₎ -OMe.....	84
III.2)	Synthèse du catalyseur H-Pro-Pro-AA ₁₍₂₎ -OMe.....	93
III.3)	Synthèse du catalyseur H-Pro-Pro-AA ₁₍₃₎ -OMe.....	98
III.4)	Synthèse du catalyseur H-Pro-Pro-AA ₁₍₄₎ -OMe.....	104
IV)	Conclusion.....	107
CHAPITRE 3 : Addition 1-4 organocatalysée.....		109
I)	Introduction.....	111
II)	Travaux antérieurs.....	112
III)	Addition d'aldéhydes saturés sur des nitroalcènes.....	114
III.1)	Introduction.....	114
III.2)	Optimisation des conditions opératoires.....	115
III.3)	Champ de la réaction	128
III.4)	Eco-compatibilité.....	129
III.5)	Catalyse à plus large échelle.....	132
IV)	Addition de nitroalcanes sur des aldéhydes α,β -insaturés	133
IV.1)	Résultats préliminaires.....	133
IV.2)	Perspectives d'amélioration.....	134
V)	Conclusion.....	135

CHAPITRE 4 : Etudes mécanistiques	137
I) Introduction.....	139
II) Méthodologie.....	141
II.1) Etude de la linéarité	141
II.2) Identification des intermédiaires.....	144
II.3) Etudes cinétiques	145
III) Mode d'action du catalyseur	148
III.1) Etude de la linéarité	148
III.2) Etude cinétique	149
III.3) Importance de la fonction amine	151
III.4) Importance de l'acide phosphonique	151
IV) Etape (1) : activation de l'aldéhyde.....	153
IV.1) Identification de l'énamine	153
IV.2) Etude cinétique	160
IV.3) Conclusion	163
V) Etape (2) : activation du <i>trans</i> - β -nitrostyrène	163
V.1) Etude cinétique	165
V.2) Identification du second intermédiaire iminium.....	167
VI) Etape (3) : Formation de la liaison C-C énantiosélective.....	170
VI.1) Modifications structurales	170
VI.2) Modélisation	173
VII) Etape (4) : Hydrolyse de l'énamine.....	176
VIII) Conclusion	177
CONCLUSION GENERALE.....	179
EXPERIMENTAL PART	183
I) General remarks	185

II)	Catalysts synthesis.....	187
II.1)	Synthesis and characterization of modified amino acids AA _{1[X]1-4}	187
II.2)	Synthesis and characterization of catalysts I-IVa-d.....	214
II.3)	Determination of optical purities	234
III)	Asymmetric Michael addition reactions.....	236
III.1)	General procedure for the 1-4 addition of aldehydes with nitroalkenes.....	236
III.2)	General procedure for the 1-4 addition of nitromethane with cinnamaldehyde.....	237
III.3)	Product descriptions.....	238
IV)	Recycling of catalyst Ic	247
V)	Mechanistic investigations	250
V.1)	NMR analysis	250
V.2)	MS analyses	250
V.3)	Structural modifications.....	251
ANNEXES		257
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		263

Abréviations et acronymes

A

AA : acide aminé
Ac₂O : anhydride acétique
AlCl₃ : chlorure d'aluminium
APTS : acide *para*-toluène sulfonique
Asp : acide aspartique

B

BAIB : *bis*(acétoxy)iodobenzène
BF₃ : trifluorure de bore
BINAM : *bis*(diphenylphosphinoamino)-1,1'-binaphthyl
BINOL : 1,1'-bi-2-naphtol
Boc₂O : dicarbonate de di *tert*-butyle
BOP : benzotriazol-1-yloxy-*tris*(diméthylamino)-phosphonium hexafluorophosphate
Bu₄NBr : bromure de tétrabutylammonium
n-BuLi : *n*-butyl lithium

C

Cat. : catalyseur
CHCl₃ : chloroforme
CH₂Cl₂ : dichlorométhane
CH₃CN : acétonitrile
COSY : spectroscopie de corrélation
m-CPBA : acide *m*-chloroperbenzoïque

D

DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DEAD : diéthyl azodicarboxylate
DFT : théorie de la fonctionnelle de la densité électronique
DMF : diméthylformamide
DMP : 2,2-diméthoxypropane
DMPU : 1,3-Diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2-(1H)-pyrimidinone

DMSO : diméthylsulfoxyde

E

E : électrophile
EDC : 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
ee : excès énantiomérique
ESI : ionisation par électrospray
Et₃N : triéthylamine
Et₂O : éther diéthylique
EtOAc : acétate d'éthyle
EtOH : éthanol
EWG : electron withdrawing group (groupement électroattracteur)

G

GABA : acide γ -aminobutyrique
GC : chromatographie gazeuse
Glu : acide glutamique
GP : groupe partant

H

H₂O₂ : peroxyde d'hydrogène
HOBt : hydroxybenzotriazole
HMQC : Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
HOMO : highest occupied molecular orbital
HPLC : chromatographie liquide haute performance
HP(O)(OEt)₂ : diméthylphosphite
HWE : Horner-Wadsworth-Emmons

I

IBX : acide 2-iodoxybenzoïque
*i*PrOH : isopropanol
IR : infrarouge

K

K_2CO_3 : carbonate de potassium

L

$LiAlH_4$: tétrahydruroaluminate de lithium

LUMO : lowest unoccupied molecular orbital

M

Me : méthyl

MeOH : méthanol

MS : spectrométrie de masse

N

NaOH : hydroxyde de sodium

NFSI : *N*-fluorodi(benzènesulfonyl)amine

NLE : effet non linéaire

NMM : *N*-méthylmorpholine

NOESY : Nuclear Overhauser Spectroscopy

NTf : *N*-triflyl

Nu : nucléophile

P

PE : petroleum ether = éther de pétrole

$P(OEt)_3$: triéthylphosphite

Pd/C : palladium sur charbon

PPh_3 : triphénylphosphine

PPTS : pyridinium *p*-toluènesulfonate

Pro : proline

R

Rdt : rendement

rd : ratio diastéréoisomérique

re : ratio énantiomérique

RMN : résonnance magnétique nucléaire

T

ta : température ambiante

TADDOL : $\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ -tétraaryl-1,3-dioxolane-4,5-diméthanol

TEA : triéthylamine

TEMPO : 1- λ 1-oxidanyl-2,2,6,6-tétraméthylpipéridine

TFA : acide trifluoroacétique

THF : tétrahydrofurane

TIS : triisopropylsilane

TMEDA : tétraméthyléthylènediamine

Z

$ZnCl_2$: chlorure de zinc

INTRODUCTION

I) Avant-propos

Bien que l'origine de ce phénomène soit encore sujette à débat, la nature est tout à fait capable de ne synthétiser qu'un seul énantiomère. En effet, l'Homme –entre autres– dispose de récepteurs biologiques asymétriques constitués de briques élémentaires chirales (protéines, glucides, acides nucléiques...). L'activation de ces «cibles» se fait alors de manière énantiosélective. Il s'avère donc important pour le chimiste de synthétiser majoritairement l'énantiomère d'intérêt tant d'un point de vue thérapeutique, éthique, économique qu'environnemental.

L'accès à ces molécules énantioenrichies est possible par différents biais. Si leur synthèse est racémique, il est nécessaire de séparer les énantiomères. La synthèse peut être rendue asymétrique soit en ayant recourt aux molécules issues du réservoir chiral, soit par catalyse asymétrique, permettant le contrôle de diverses transformations chimiques de manière stéréosélective à l'image de la catalyse enzymatique en milieu biologique (Figure 1).

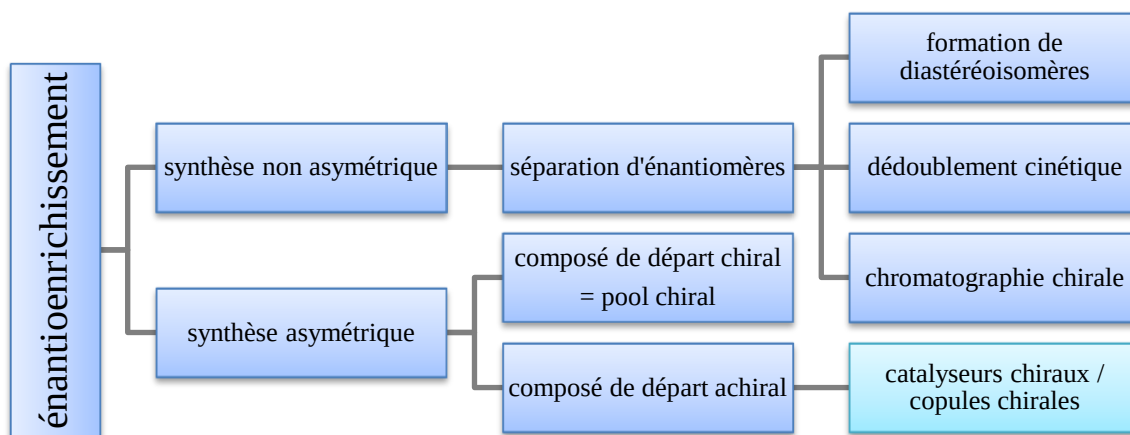
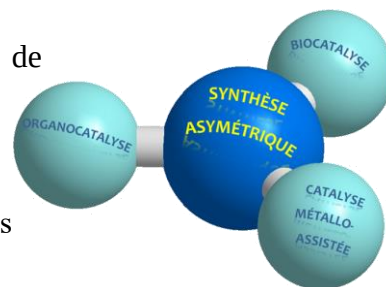


Figure 1 : Voies d'accès aux molécules énantioenrichies

Jusqu'en 2000, la catalyse asymétrique était dominée par l'utilisation de métaux de transition et leurs ligands chiraux ainsi que par la biocatalyse (utilisation d'enzymes).¹ Une troisième voie, l'organocatalyse, a ensuite émergée avec l'utilisation de petites molécules organiques chirales, bien que des exemples antérieurs existent.



[1] A. Mastracchio, A. A. Warkentin, A. M. Walji, D. W. C. MacMillan, *Proc.Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2010**, 107, 20648–20651.

Le plus significatif a sans doute été la première réaction organocatalysée passant par l'activation d'un carbonyle *via* une énamine, rapportée simultanément et indépendamment en 1971 par deux industriels, Hajos et Parrish d'une part et Eder, Sauer et Wiechert d'autre part. La L-Proline était utilisée pour l'annélation de Robinson asymétrique d'une tricétone achirale. Un précurseur de stéroïde a ainsi été obtenu avec un rendement de 100 % et un excès énantiomérique de 93 % (Figure 2).²

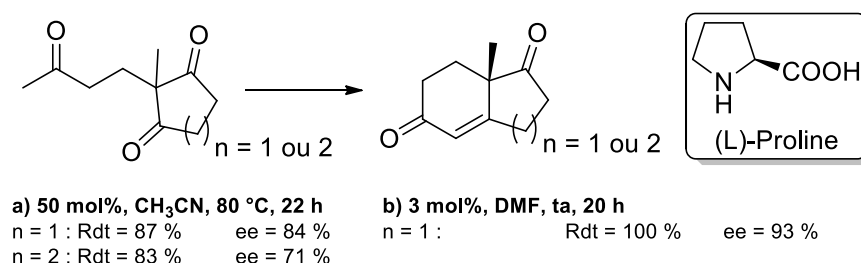


Figure 2 : Première réaction d'aldolisation intramoléculaire organocatalysée par la L-Proline

Malgré quelques autres exemples datant de plus d'un siècle, l'organocatalyse n'a été perçue comme un domaine à part entière qu'à partir des travaux de Barbas, Lerner et List.^{3,4,5} La L-proline était alors utilisée pour catalyser la réaction d'aldolisation dans sa version intermoléculaire, entre l'acétone et différents aldéhydes (Figure 3). Le terme « organocatalyse », introduit la même année par MacMillan, a permis de conceptualiser cette méthode.⁶

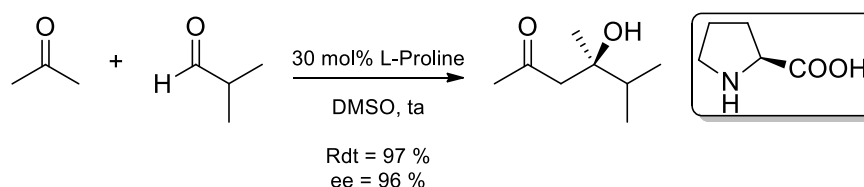


Figure 3 : Première réaction d'aldolisation intermoléculaire organocatalysée par la L-Proline

Depuis, le nombre de publications comportant le mot-clé « Organocatalysis » a évolué de manière exponentielle pour atteindre plus de 10 000 références (Figure 4 - *Web of Science* - Mai 2015). L'engouement récent pour cette méthodologie a été accentué par un fort besoin sociétal de développer des procédés plus respectueux de l'environnement.

- [2] a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, 10, 496-497 b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615-1621.
 [3] J. Liebig, *Annalen der Chemie und Pharmacie* **1860**, 13, 246-247.
 [4] G. Bredig, P. S. Fiske, *Biochem. Z.* **1912**, 7.
 [5] B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9336-9337.
 [6] D. W. MacMillan, *Nature* **2008**, 455, 304-308.

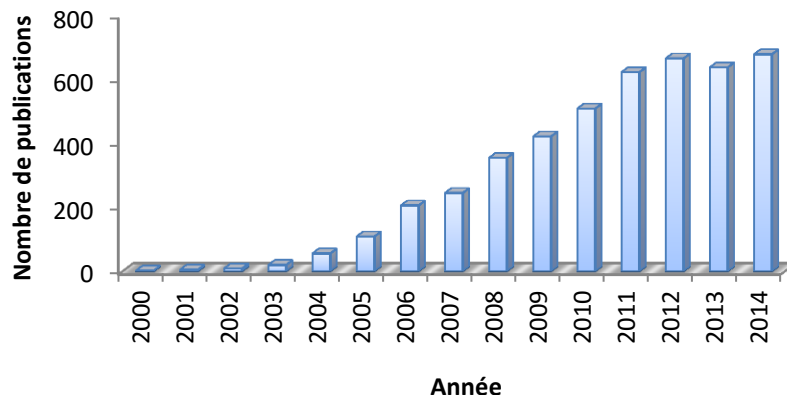


Figure 4 : Evolution du nombre de publications traitant de l'organocatalyse depuis 2000 (source: Web of Science®)

Les avantages de l'organocatalyse sont multiples puisqu'il s'agit de catalyseurs peu voire non toxiques, aisément disponibles, peu onéreux et stables en milieu aérobie. De plus, ils permettent l'accès aux deux énantiomères, contrairement à la catalyse enzymatique.

Parmi leurs utilisations possibles, la création asymétrique de liaisons carbone-carbone, permettant l'accès à des chaînes carbonées fonctionnalisées et à des molécules biologiquement actives, est devenue fondamentale. C'est notamment le cas des réactions d'aldolisation, de Mannich, de Michael, de Morita-Baylis-Hillman ou de cycloadditions organocatalysées.

Afin d'accroître le niveau de complexité des mécanismes catalytiques, des organocatalyseurs multifonctionnels, tels que les acides aminés et les peptides, ont été introduits pour activer plusieurs substrats grâce à différents sites d'activation. A l'instar de la L-Proline, ils ont montré un potentiel tout à fait intéressant en tant qu'organocatalyseurs chiraux.⁷ Dans ce contexte, le travail de cette thèse a été de développer une nouvelle bibliothèque d'organocatalyseurs peptidiques incluant un acide phosphonique.

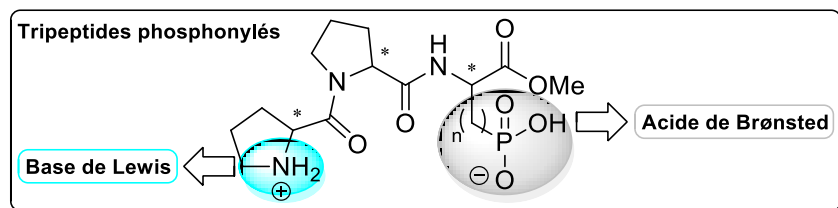


Figure 5: Nouvelle bibliothèque d'organocatalyseurs bifonctionnels

[7] a) S. Inoue, *Adv. Polym. Sci.* **1976**, 21, 78-106 b) J.-i. Oku, N. Ito, S. Inoue, *Makromol. Chem.* **1979**, 180, 1089-1091 c) M. S. Iyer, K. M. Gigstad, N. D. Namdev, M. Lipton, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4910-4911 d) T. E. Horstmann, D. J. Guerin, S. J. Miller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3635-3638 e) S. M. Mennen, J. T. Blank, M. B. Tran-Dube, J. E. Imbriglio, S. J. Miller, *Chem. Commun.* **2005**, 2, 195-197.

Différents modes d'activation existent en organocatalyse. Un état de l'art sur ceux impliqués dans ce travail sera présenté dans le premier chapitre de cette thèse.

Au cours de ces recherches, l'introduction du phosphore sur le peptide a été une problématique majeure. La synthèse de la bibliothèque de catalyseurs ainsi que les méthodes d'introduction de l'acide phosphonique feront fait l'objet d'un second chapitre.

Les propriétés catalytiques et énantiosélectives des catalyseurs développés ont ensuite été évaluées sur l'addition 1-4 entre des aldéhydes et divers composés nitrés. Les résultats de ces tests seront présentés dans un troisième chapitre.

Le quatrième et dernier chapitre s'intéressera aux études mécanistiques menées afin d'appréhender le rôle de chacun des sites activants de ces catalyseurs bifonctionnels.

Au cours de cet exposé, des notions théoriques et des rappels bibliographiques seront inclus au début de chaque chapitre.

CHAPITRE 1 : Les modes d'activation en organocatalyse et leurs applications

I) Introduction

Les organocatalyseurs sont de petites molécules organiques capables d'activer différentes fonctions chimiques grâce à leur(s) site(s) activant(s). Les différents modes d'activation peuvent être classés selon leur nature chimique (base de Lewis, base de Brønsted,⁸ acide de Brønsted, acide de Lewis^{9, 10}). Cette classification a été introduite par Benjamin List en 2005 (Figure 6).¹¹ Contrairement aux trois autres modes d'activation, les bases de Lewis se lient de manière covalente au substrat à activer.

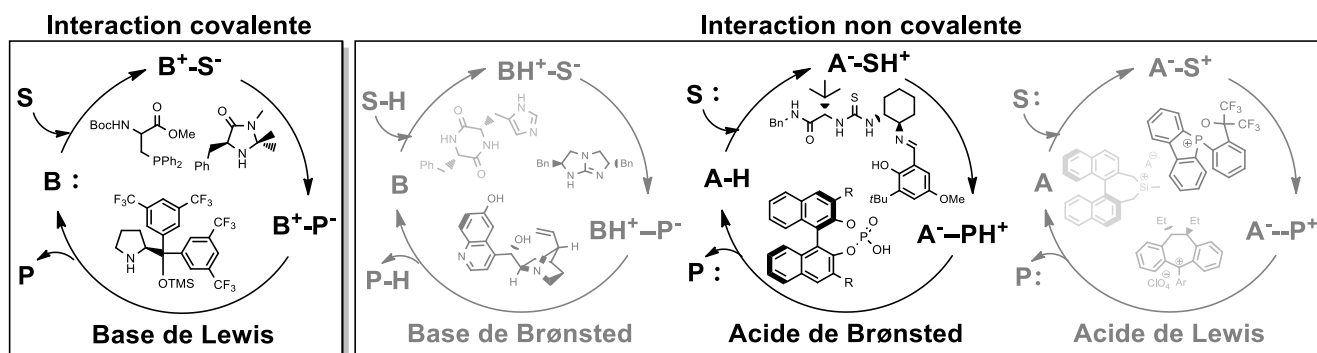


Figure 6 : Modes d'activation définis par List et quelques exemples de catalyseurs

Certains catalyseurs sont dits « multifonctionnels », c'est-à-dire qu'ils présentent deux ou plusieurs groupements fonctionnels distincts capables d'interagir soit en tant qu'acide soit en tant que base avec les substrats mis en jeu.

Le domaine de l'organocatalyse étant vaste, ce premier chapitre se limitera à la présentation des deux modes d'activation utilisés dans le cadre de ce travail de recherche, à savoir les bases de Lewis et les acides de Brønsted. Une description théorique ainsi que quelques exemples d'application significatifs, en particulier l'addition 1-4, seront rapportés.

- [8] A. Ting, J. M. Goss, N. T. McDougal, S. E. Schaus, in *Asymmetric Organocatalysis* (Ed.: B. List), Springer, Berlin, **2009**, pp. 145-200.
 [9] O. Sereda, S. Tabassum, R. Wilhelm, in *Asymmetric Organocatalysis* (Ed.: B. List), Springer, Berlin, **2009**, pp. 349-393.
 [10] T. Werner, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1469-1481.
 [11] J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719-724.

II) Activation par une base de Lewis

La catalyse par une base de Lewis est le processus par lequel un donneur de paires électroniques interagit avec un atome accepteur de l'un des substrats *via* une interaction $n-\pi^*$, augmentant ainsi la vitesse d'une réaction donnée. Le caractère soit électrophile, soit nucléophile du réactif est alors accru. La base de Lewis ne doit être ni consommée, ni altérée au cours de la réaction.¹²

L'environnement chiral du catalyseur permet une attaque énantiosélective du second substrat. Parmi ces molécules, les amines et les phosphines se sont avérées intéressantes.

II.1) Aminocatalyse

Les amines primaires et secondaires sont les principales bases de Lewis utilisées en catalyse asymétrique. On parle d'aminocatalyse. Classiquement, des acides de Lewis sont utilisés pour activer les dérivés carbonylés (AlCl_3 , BF_3 , ZnCl_2 ...) mais l'aminocatalyse s'est imposée comme étant une méthode de choix pour la fonctionnalisation des aldéhydes et des cétones. L'avantage d'utiliser un catalyseur azoté et qu'il permet, en plus d'accélérer la réaction, une application en synthèse asymétrique, du fait de sa configuration spatiale (Figure 7).¹³

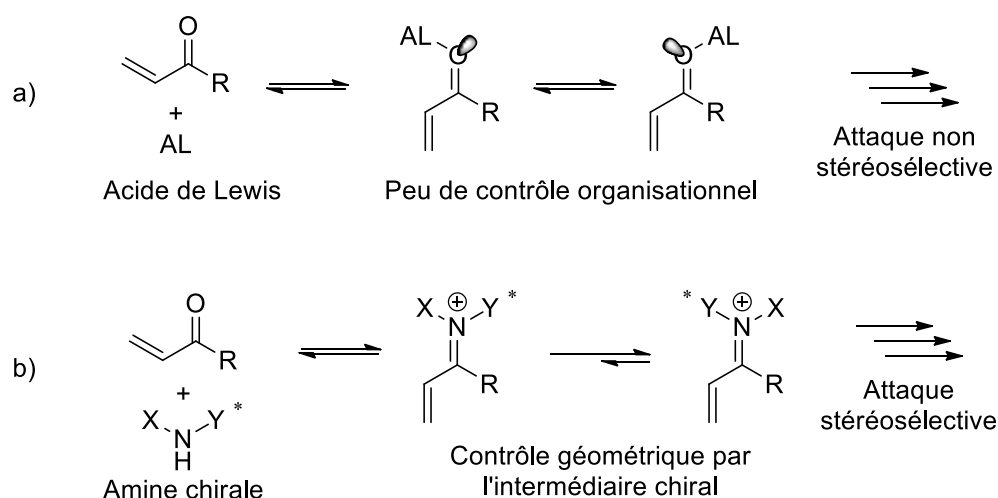


Figure 7 : Intermédiaire réactionnels lors de l'activation par a) un acide de Lewis b) une amine chirale

[12] S. E. Denmark, G. L. Beutner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1560-1638.

[13] D. W. C. MacMillan, G. Lelais, *Aldrichimica Acta* **2006**, 39, 79-87.

La Figure 15 présente quelques exemples de catalyseurs azotés couramment utilisés en organocatalyse en tant que bases de Lewis. Les amines secondaires dominent la littérature. Beaucoup de structures sont basées sur des cycles à 5 chaînons même si des dérivés de pipéridine, de pipérazine et de morpholine ainsi que des amines primaires sont également rencontrés.

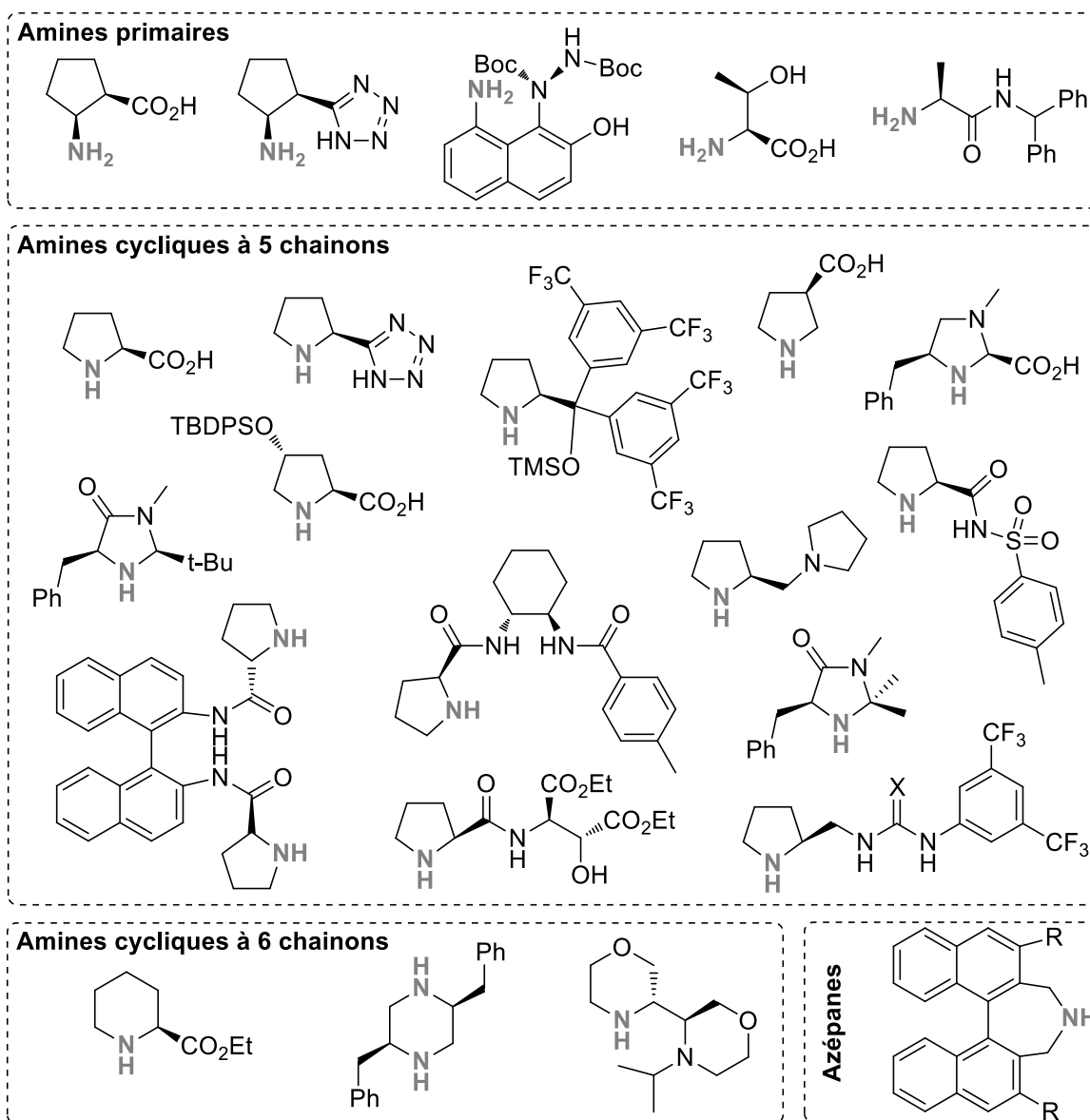


Figure 8 : Exemples d'amines utilisées en organocatalyse

Depuis le début du 21^{ème} siècle, les amines chirales ont permis la fonctionnalisation énantiosélective des composés carbonylés, permettant ainsi la création de liaisons C-X (X = H, C, N, O, S...).

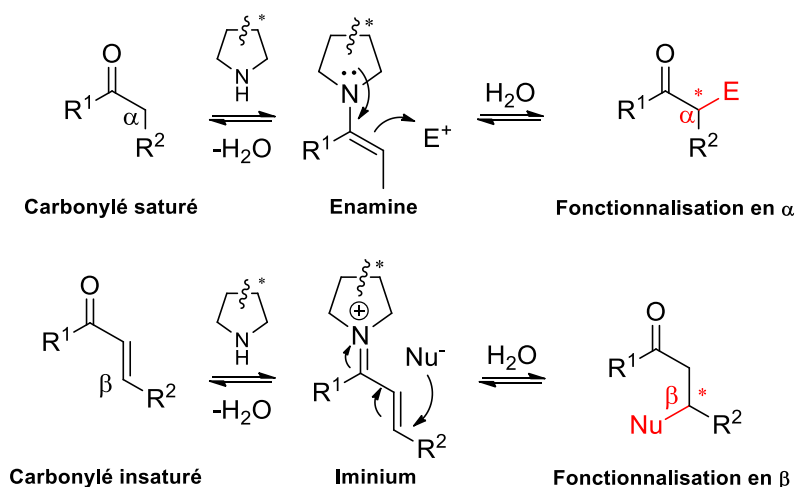


Figure 9 : Activation des carbonylés par une amine chirale

Deux modes d'activations sont décrits, le premier passant par le biais d'une énamine à partir d'un dérivé carbonylé saturé (fonctionnalisation en α), le second par l'intermédiaire d'un iminium à partir d'un dérivé carbonylé α,β -insaturé (fonctionnalisation en β) (Figure 9).

II.1.1) Activation de type énamine

(a) Mécanisme

Alors que les composés carbonylés saturés sont des espèces électrophiles, l'énolate correspondant est, quant à lui, nucléophile. L'activation par les énamines permet d'augmenter cette nucléophilie afin de les faire réagir en α avec un grand nombre d'électrophiles (Figure 10). La formation d'une énamine est réversible par hydrolyse, ce qui permet son utilisation en tant que catalyseur.

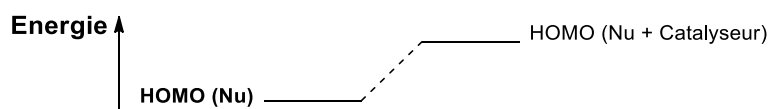


Figure 10 : Activation de l'énolate

Le cycle catalytique de l'activation par un intermédiaire énamine est présenté en Figure 11. La condensation d'un composé carbonylé (**2**) avec un catalyseur azoté chirale (**1**) mène à la formation d'un 1^{er} iminium (**3**). Après abstraction d'un proton en milieu basique, l'énamine (**4**) peut attaquer un électrophile. L'iminium (**5**) qui en résulte est ensuite hydrolysé pour libérer le produit (**6**) et régénérer

le catalyseur. Ce dernier peut alors être engagé dans un nouveau cycle catalytique. La réaction donne globalement l'addition énantiosélective en α d'un électrophile sur un dérivé carbonylé saturé.

Un transfert de proton de l'amine ou d'un co-catalyseur acide AH au substrat accepteur est essentiel pour la stabilisation de charge et la formation de la liaison C-C dans l'état de transition. Bien que cette contribution soit importante pour ce type de catalyse, l'action de la base de Lewis est l'étape essentielle du processus catalytique.

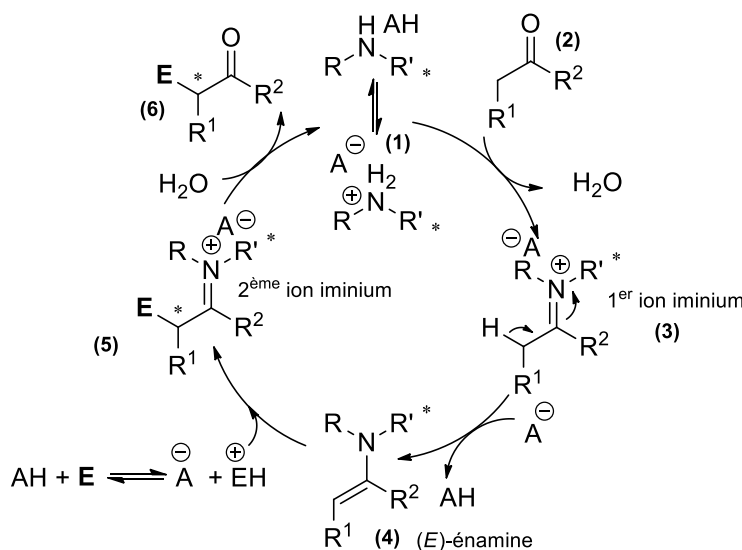


Figure 11 : Cycle catalytique de l'activation par un intermédiaire de type énamine

(b) Sélectivité

La stéréosélectivité de la catalyse par les énamines peut être induite par deux facteurs (Figure 12) :

- L'effet électrostatique : l'approche de l'électrophile est orientée grâce à un acide ou un donneur de liaison hydrogène intramoléculaire. L'électrophile est alors généralement un atome électronégatif possédant un doublet non liant accepteur de liaison hydrogène.
- L'effet stérique : une face est encombrée par un groupement non acide. L'attaque de l'électrophile se fera sur la face opposée.

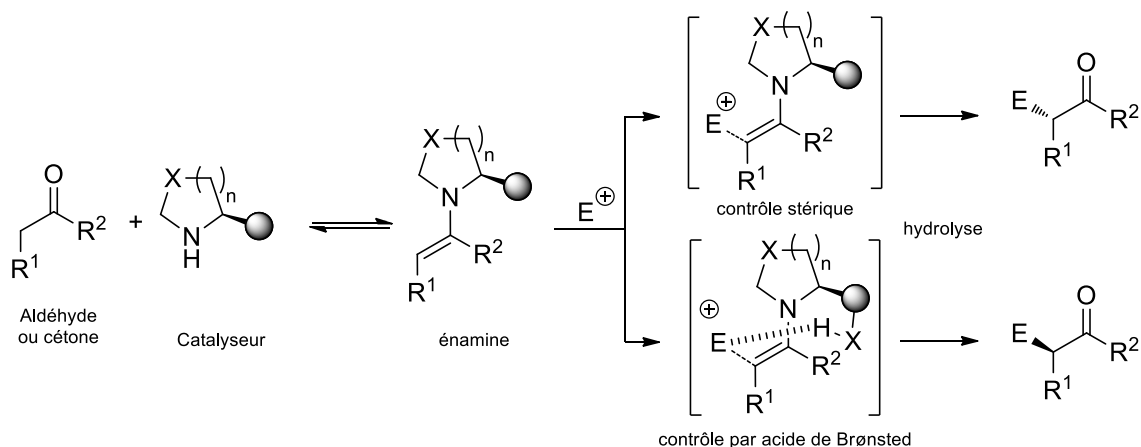
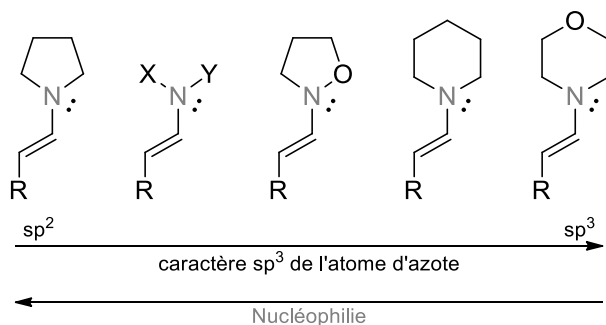


Figure 12 : Activation sous contrôle électrostatique ou stérique

Les deux approches mènent à des énantiomères opposés.

(c) Structure de l'amine

Une énamine est d'autant plus nucléophile que le doublet de l'azote est délocalisable. Sa structure doit donc être relativement plane avec un bon recouvrement entre les orbitales π de la double liaison et l'orbitale p contenant le doublet non liant. Des études ont montré que les cycles à 5 chaînons, afin de réduire leur contrainte de torsion, sont plus aptes à accepter un atome hybridé sp^2 qu'un cycle à 6 chaînons. La nucléophilie est alors 1000 fois plus élevée dans le premier cas. C'est pourquoi de nombreux catalyseurs sont basés sur un motif pyrrolidine, hétérocycle azoté saturé à 5 atomes (Figure 13).¹⁴

Figure 13 : Influence de la structure du catalyseur sur la réactivité des énamines¹⁵

[14] H. C. Brown, J. H. Brewster, H. Shechter, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 467-474.

[15] P. M. Pihko, I. Majander, A. Erkkilä, *Top. Curr. Chem.* **2009**, 291, 29-74.

Comme indiqué dans le cycle catalytique, un co-catalyseur acide AH est parfois nécessaire pour la formation de l'énamine. Les structures de type pyrrolidine sont suffisamment basiques et nucléophiles pour permettre la formation de l'énamine sans additif (Figure 14).

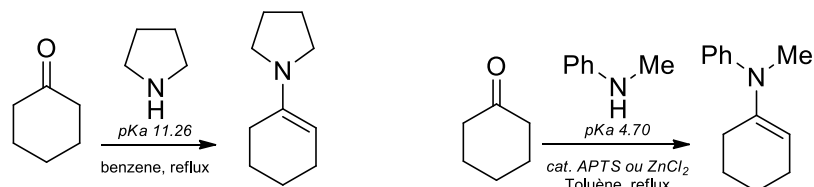


Figure 14 : Influence du pKa de l'amine sur la formation de l'énamine

La proline, seul acide aminé basé sur cette structure, est un catalyseur efficace pour ce type d'activation. Comparativement aux autres acides aminés naturels, il s'agit d'une amine secondaire, plus basique. La rigidité de la structure implique également une meilleure discrimination des faces d'attaque. En plus de son faible coût, elle est disponible sous les deux formes énantiomériques *R* et *S*, avantage certain vis-à-vis de la catalyse enzymatique. Comparativement à la complexité des aldolases de classe I, il est assez remarquable de constater l'activité catalytique d'une molécule aussi simple qu'un acide aminé. Elle a d'ailleurs été décrite par Jacobsen comme étant « the simplest enzyme ».¹⁶

L'acide carboxylique agit en tant que co-catalyseur afin d'activer un second substrat par catalyse acide (section III) et confère ainsi sa bifonctionnalité à l'acide aminé, à l'image des processus enzymatiques.¹⁷ Cette bifonctionnalité se retrouve fréquemment dans la littérature concernant l'activation par les énamines (Figure 15). Ainsi, même si la proline demeure la référence de l'aminocatalyse, des molécules plus complexes bifonctionnelles telles que les peptides offrent une meilleure sélectivité dans nombre de réactions. Ces processus seront davantage décrits en section IV) de ce chapitre.

Les catalyseurs présentés dans la Figure 15, et bien d'autres encore, ont été appliqués à de nombreuses réactions avec des sélectivités et réactivités différentes. C'est notamment le cas pour la réaction d'aldolisation et la réaction de Mannich, ainsi que pour la fonctionnalisation en α d'aldéhydes et pour les additions 1-4.¹⁵ Quelques exemples donnant accès à des précurseurs d'intérêt biologique sont présentés ci-après.

[16] M. Movassaghi, E. N. Jacobsen, *Science*, **2002**, 298, 1904-1905.

[17] B. List, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5573-5590.

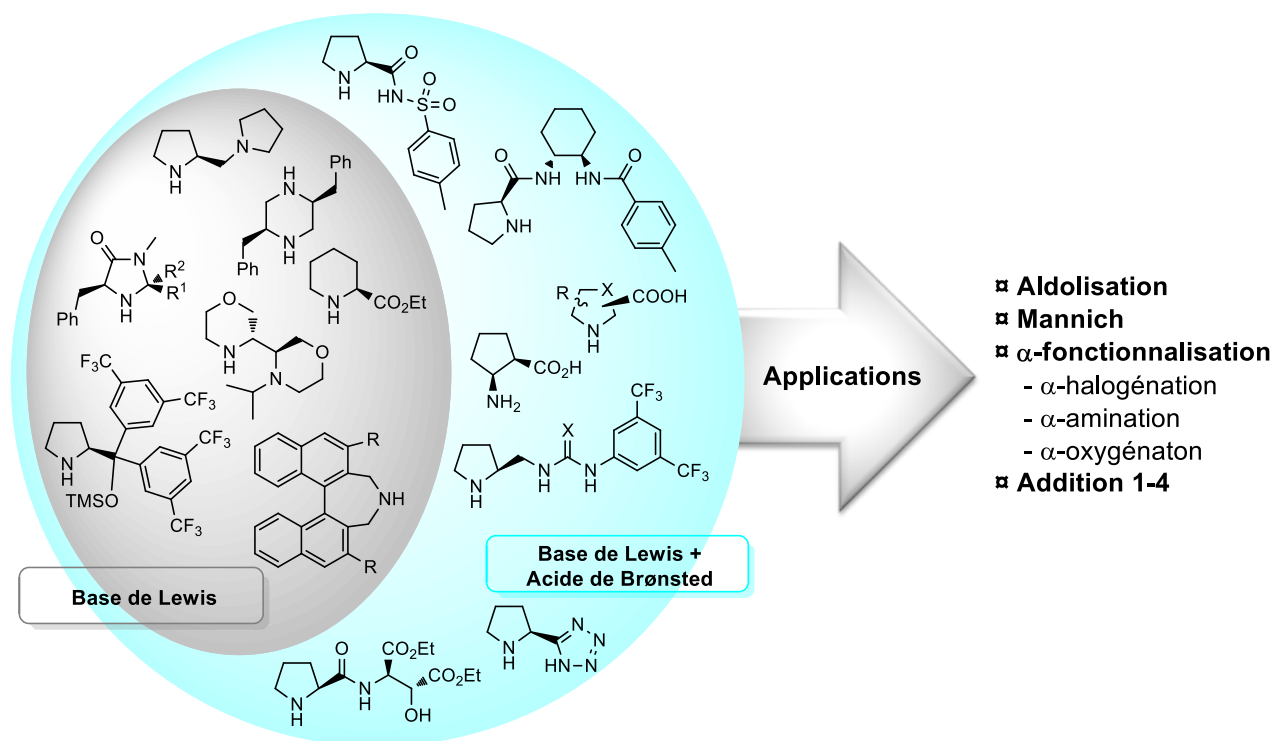
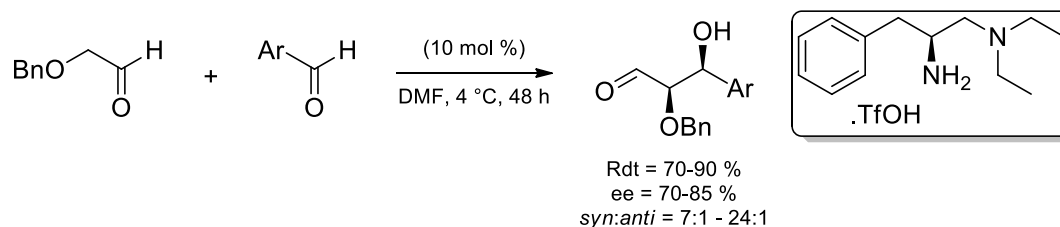


Figure 15 : Applications des énamines en organocatalyse

(d) Exemples d'application

Les β -hydroxycétones, motif de base de nombreuses molécules d'intérêt thérapeutique, peuvent être obtenues *via* une réaction d'aldolisation entre un énolate et un carbonyle, générant ainsi une liaison C-C et un, voire deux nouveaux centres asymétriques. Dans ce dernier cas, la configuration des deux substituants est majoritairement *trans*.¹⁸ Néanmoins, quelques exemples *syn*-sélectifs ont été décrits avec des diamines primaires-tertiaires, notamment avec un dérivé de la phénylalanine, proposé par Cheng et coll. (Figure 16).¹⁹

Figure 16 : Aldolisation *syn*-selective proposée par Cheng[18] U. Scheffler, R. Mahrwald, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 14346-14396.[19] a) J. Li, N. Fu, X. Li, S. Luo, J. P. Cheng, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4501-4507 b) A. Kumar, S. Singh, V. Kumar, S. S. Chimni, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 2731-2742.

A l'inverse, la réaction de Mannich est davantage *syn*-sélective. Là encore, quelques exemples de sélectivité *trans* existent. Peng et *coll.* ont rapporté la réaction entre des aldéhydes et diverses imines protégées, catalysée par une pyrrolidine chirale portant un motif thiourée (Figure 17).²⁰

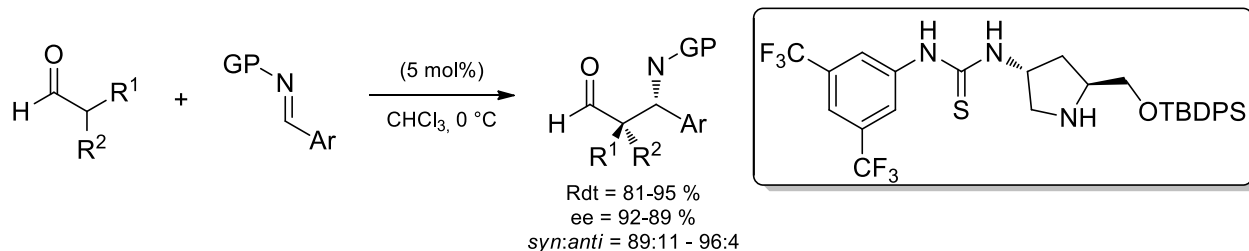


Figure 17: Réaction de Mannich *anti*-sélective

Bien que l'aminocatalyse soit essentielle pour catalyser ces deux réactions, l'assistance d'un co-acide est rencontrée dans la plupart des exemples de la littérature. Dans le dernier exemple, celui-ci fait partie intégrante de la structure du catalyseur (thiourée). L'activation par ces acides de Brønsted sera décrite dans la prochaine section.

Un autre exemple d'intérêt thérapeutique est la liaison C-F, présentant l'avantage d'avoir une stabilité métabolique plus importante qu'une liaison C-H. Elle interagit avec les cibles biologiques de par sa faculté à accepter des liaisons hydrogènes.²¹ L'introduction énantiosélective d'un atome de fluor en α d'un aldéhyde a donc fait l'objet de nombreuses recherches.²² En 2005, Jørgensen et MacMillan ont présenté deux dérivés d'acides aminés, respectivement de proline et de phénylalanine, pour introduire le fluor en α de composés carbonylés avec une excellente stéréosélectivité (Figure 18).

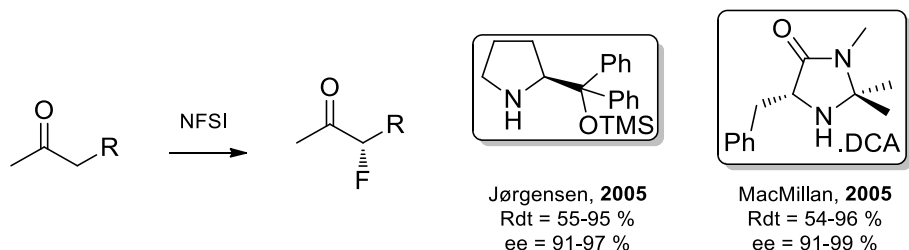


Figure 18 : α -fluoruration d'aldéhydes catalysée par des dérivés d'acides aminés

[20] Y. M. Chuan, G. H. Chen, J. Z. Gao, H. Zhang, Y. G. Peng, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 3260-3262.

[21] G. Valero, X. Companyo, R. Rios, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 2018-2037.

[22] a) M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Fielenbach, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 794-797 b) P. M. Pihko, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 544 - 547 c) T. D. Beeson, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8826-8828.

Les exemples concernant l'addition 1-4 sont nombreux et certains seront présentés dans la partie relative à l'addition de nitro-Michael (section V).

II.1.2) Activation de type Iminium²³

(a) Mécanisme

A l'inverse des énamines, les ions iminiums sont plus électrophiles que leurs homologues carbonylés, l'énergie de la LUMO du système π -conjugué étant plus faible (Figure 19). Ce sont donc des intermédiaires réactifs susceptibles de subir l'attaque d'un large éventail de nucléophiles. Là encore, la formation d'un iminium est réversible, ce qui permet son utilisation en tant que catalyseur.

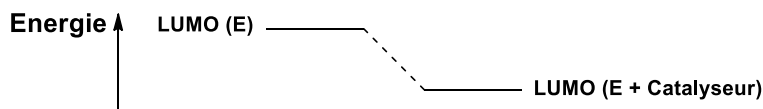


Figure 19 : Activation de l'électrophile

Le cycle catalytique suivant (Figure 20) présente les différentes étapes d'activation des dérivés carbonylés α,β -insaturés *via* un iminium. La condensation d'un composé carbonylé α,β -insaturé (**2**) avec un catalyseur azoté chiral (**1**) mène à la formation d'un iminium insaturé (**3**). L'électrophile est suffisamment activé pour subir l'attaque d'un nucléophile.

La présence d'un co-catalyseur acide AH est indispensable pour protoner l'énamine obtenue et atteindre un second iminium (**4**), saturé cette fois, qui, après hydrolyse, mène à un dérivé carbonylé β -substitué (**5**). La réaction aboutit globalement à l'addition énantiosélective d'un nucléophile en β d'un dérivé carbonylé, initialement α,β -insaturé.

[23] A. Erkkila, I. Majander, P. M. Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5416–5470.

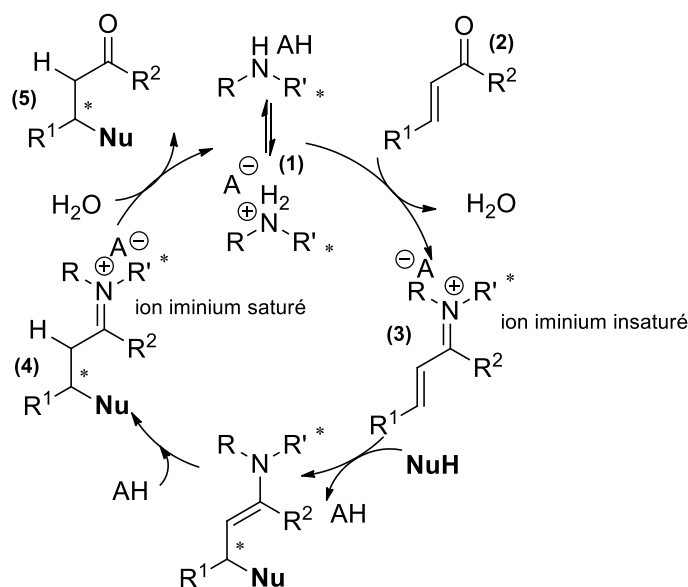


Figure 20 : Cycle catalytique de l'activation par un intermédiaire de type iminium

(b) Structure de l'amine

La Figure 21 présente quelques exemples d'organocatalyseurs utilisés pour l'activation par des intermédiaires iminiums. La plupart des exemples repose sur des amines secondaires, bien que des amines primaires aient pu être utiles dans le cas d'aldéhydes encombrés. On trouve par exemple des imidazoles, le BINAM ou encore des motifs de type pyrrolidine avec notamment la proline.

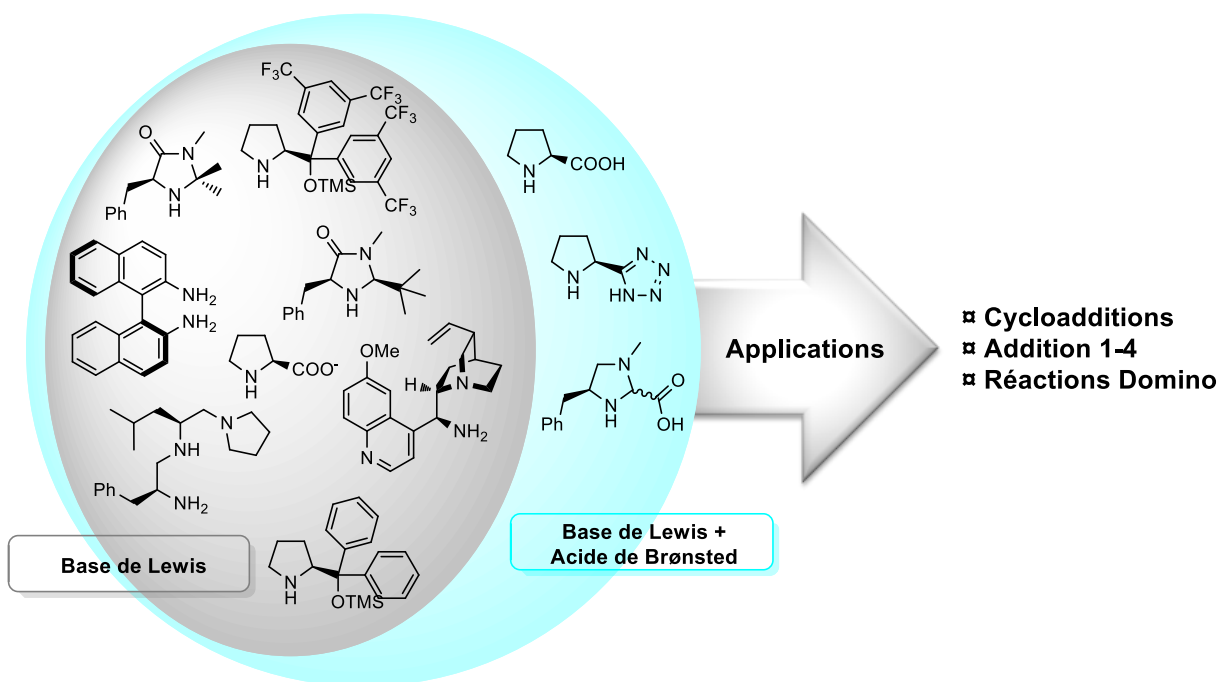


Figure 21 : Applications des intermédiaires iminiums en organocatalyse

Néanmoins, contrairement à l'activation par une énamine, la présence d'un groupement acide sur le catalyseur est moins répandue. Hogberg et *coll.* ont d'ailleurs montré que le diarylprolinol, en présence de l'aldéhyde, était sujet à la formation parasite d'un *N,O*-acétal plutôt qu'à la formation de l'iminium (Figure 22).²⁴

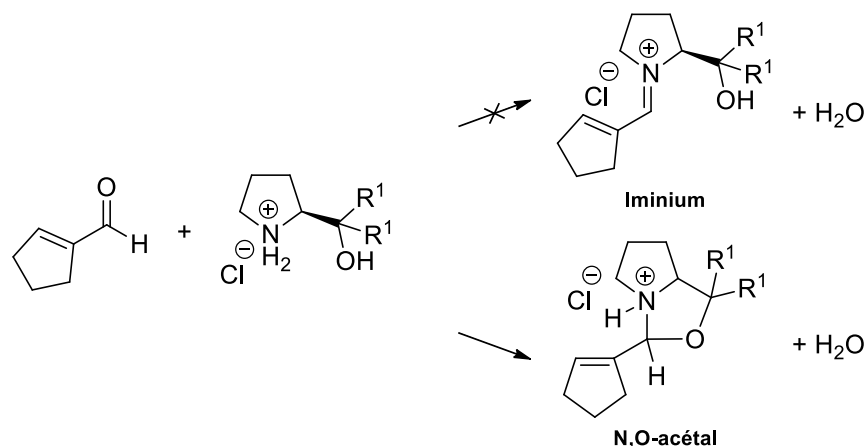


Figure 22 : Formation parasite d'un *N,O*-acétal cyclique non réactif

Ces catalyseurs ont été principalement appliqués aux cycloadditions, aux additions 1-4 et aux réactions domino.

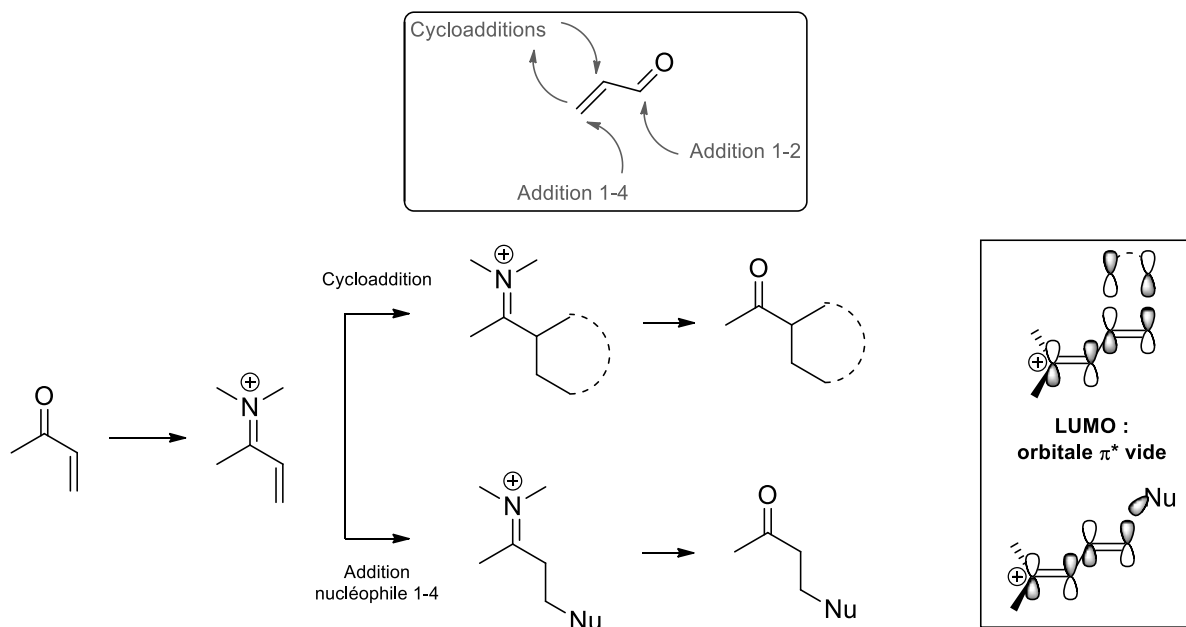


Figure 23 : Applications de l'aminocatalyse via un iminium : fonctionnalisation des composés carbonylés

[24] S. Karlsson, H.-E. Hogberg, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 923-926.

(c) Exemples d'application

Le rôle de l'activation par les iminiums dans les réactions de cycloadditions a été découvert par Viehe et Baum en 1976.²⁵ Il a été montré que les sels d'iminium accélèrent significativement la réaction de Diels-Alder, mais ce n'est pas avant l'année 2000 qu'une version énantiosélective *via* un iminium chiral a été présentée par MacMillan.²⁶ Le concept a été rapidement étendu aux additions conjuguées et aux réactions multicomposants, en tirant profit du passage par un intermédiaire énamine.

La réaction de Diels-Alder entre des aldéhydes α,β -insaturés et le cyclopentadiène catalysée par une imidazolidinone chirale a permis d'atteindre des bicyclo[2.2.1]hept-2-ènes *endo*- et *exo*- de configuration majoritaire 2*S* (Figure 24). Il s'agissait ici de la première génération de catalyseurs de MacMillan, dérivant de la phénylalanine.

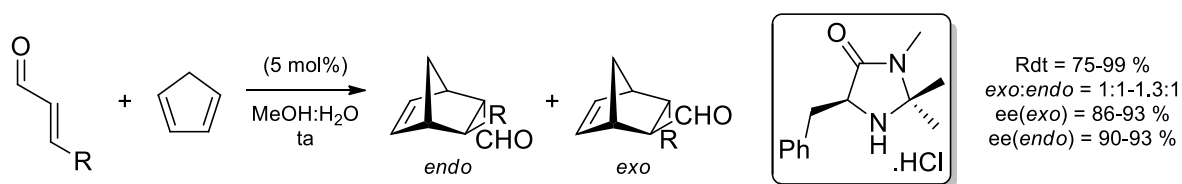


Figure 24: Première réaction énantiosélective de Diels-Alder organocatalysée

Bien que la réaction n'ait pas été diastéréosélective, de très bons excès énantiomériques ont été obtenus. MacMillan a montré que l'iminium d'isométrie *E* se formait préférentiellement afin d'éviter la gêne stérique entre les groupements méthyles du catalyseur et l'hydrogène de la double liaison (Figure 25).

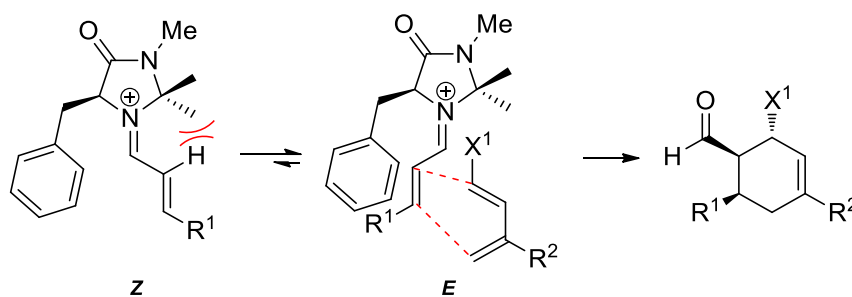


Figure 25: Interprétation de la sélectivité lors de la réaction de Diels-Alder

[25] J. S. Baum, H. G. Viehe, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 183-187.

[26] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.

La conformation de moindre énergie serait celle où le groupement benzyle recouvrirait la double liaison C=C par π -stacking. Le diène approcherait alors l'iminium par la face *Si* opposée.

Des cycloadditions [2+1],²⁷ [3+2] avec des nitrones²⁸ et [4+3] avec le furanne²⁹ ont également été catalysées par des acides aminés modifiés.

Concernant les réactions d'addition 1-4, la nature du nucléophile peut être diverse (Figure 26).

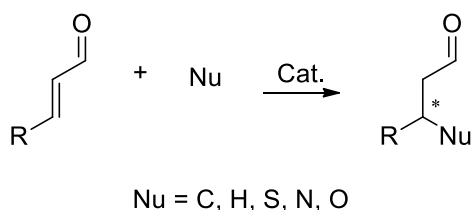


Figure 26 : Diversité de la création de liaisons C-Nu par activation de type iminium

L'imidazole de MacMillan s'est également avérée efficace pour ces réactions. L'alkylation de Friedel-Craft a ainsi été possible par addition d'un pyrrole sur un aldéhyde α,β -insaturé (Figure 27).³⁰

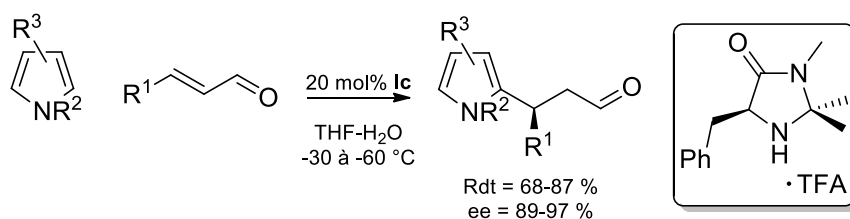


Figure 27: Alkylation de Friedel-Craft organocatalysée par l'imidazolidinone de MacMillan

Ceci témoigne de l'efficacité d'un même catalyseur à favoriser différents types de réactions, et ce, de manière énantiosélective. Davantage d'exemples concernant les additions 1-4 et les processus domino seront présentés en section V).

Les amines, principalement secondaires, sont largement utilisées pour la fonctionnalisation en α ou en β de dérivés carbonylés mais le phosphore, appartenant à la même période, est également rencontré.

- [27] a) R. L. Davis, K. L. Jensen, B. Gschwend, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 64-67 b) M. Marigo, J. Franzen, T. B. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964-6965 c) R. K. Kunz, D. W. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3240-3241.
[28] W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874-9875.
[29] M. Harmata, S. K. Ghosh, X. Hong, S. Wacharasindhu, P. Kirchhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2058-2059.
[30] N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370-4371.

II.2) Activation par les phosphines

(a) Mécanisme

Le doublet non liant de l'atome de phosphore lui confère une nucléophilie plus forte et une basicité plus faible que son homologue azoté. Le mode d'activation est le suivant :

La phosphine s'additionne sur le site déficitaire en électrons d'un substrat insaturé activé (alcène, alcyne ou allène) pour former un intermédiaire réactionnel zwitterionique. L'attaque sur un électrophile (alcène, imine, aldéhydes...) donne accès à des réactions d'annélation [2+2], [3+3] ou [4+2] (Figure 28).

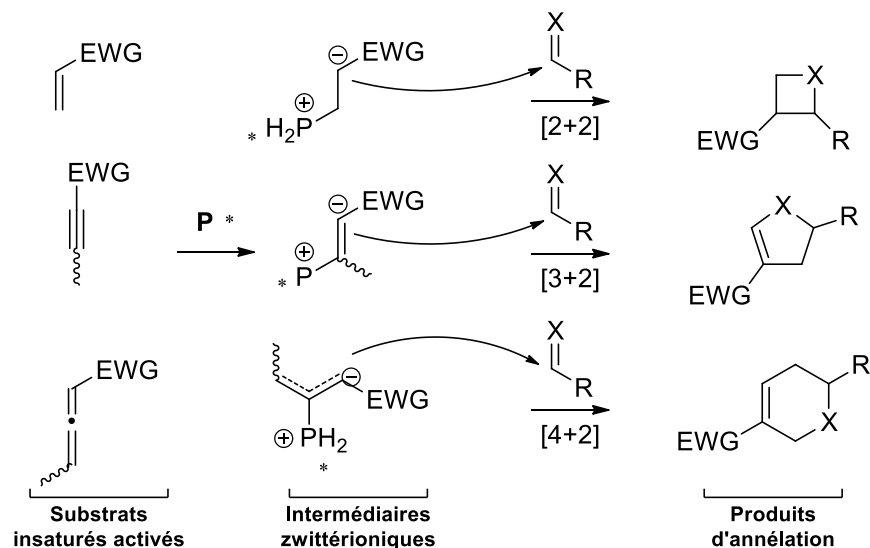


Figure 28 : Mécanisme de la catalyse par les phosphines

Le mode d'activation est donc différent de celui des amines. Un exemple illustrant parfaitement cette différence de comportement est la réaction entre l'éthyl buta-2,3-dienoate et une énone catalysée soit par une phosphine soit par une amine. Les deux voies mènent à deux produits différents (Figure 29).³¹

[31] C. A. Evans, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12394-12395.

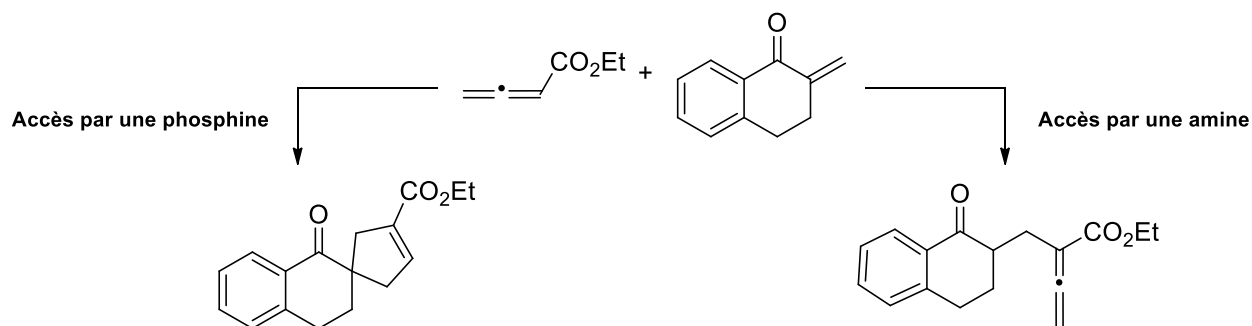


Figure 29 : Différence de réactivité entre les catalyseurs de type phosphine et amine

(b) Structure

L'efficacité du catalyseur dépend de la nature de la phosphine de départ. Les arylphosphines, bien que très utilisés en tant que ligands en catalyse organométallique, ne montrent qu'une faible énantiosélectivité en organocatalyse. Les trialkylphosphines sont plus nucléophiles et donc plus actives mais la difficulté d'accès à des versions chirales et leur instabilité à l'air limitent les exemples dans la littérature.

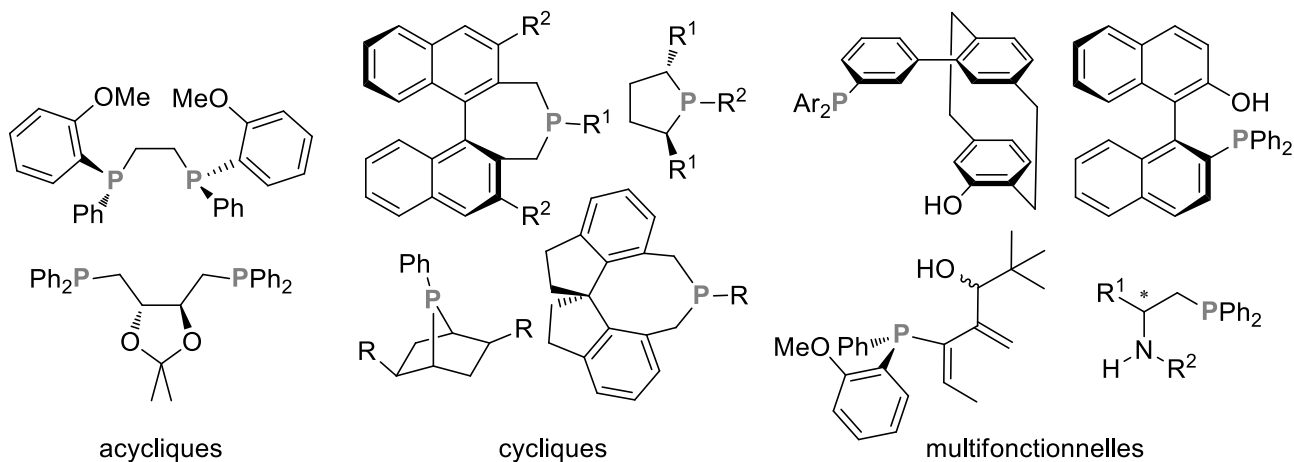


Figure 30 : Quelques exemples de phosphines utilisées en organocatalyse

La plupart des phosphines utilisées ont une chiralité axiale, centrale ou planaire.³²

[32] Y. Xiao, Z. Sun, H. Guo, O. Kwon, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2089-2121.

(c) Exemples d'application

Bien que traditionnellement utilisées en tant que ligands par la catalyse métallo-assistée, les phosphines ont commencé à trouver des applications en organocatalyse à la fin du XX^{ème} siècle, notamment en tant que base de Lewis.^{33,34}

Des applications dans grand nombre de réactions ont été rapportées, notamment pour la réaction de Morita-Baylis-Hillman et les réactions de cycloadditions, mais seulement quelques catalyseurs offrent une excellente sélectivité.³⁵

Des acides aminés, ayant l'avantage de provenir du « pool chiral », ont également été décrits.³⁶ En 2007, Miller proposa la diphenylphosphinylalanine, initialement utilisée en catalyse métallo-assistée,³⁷ pour la réaction de cycloaddition [3+2] entre des allénoates et une tétralone (Figure 31). Il montra que l'hydrogène porté par l'azote du carbamate ($R^1 = H$) était crucial pour l'énantiosélectivité de la réaction.³⁸

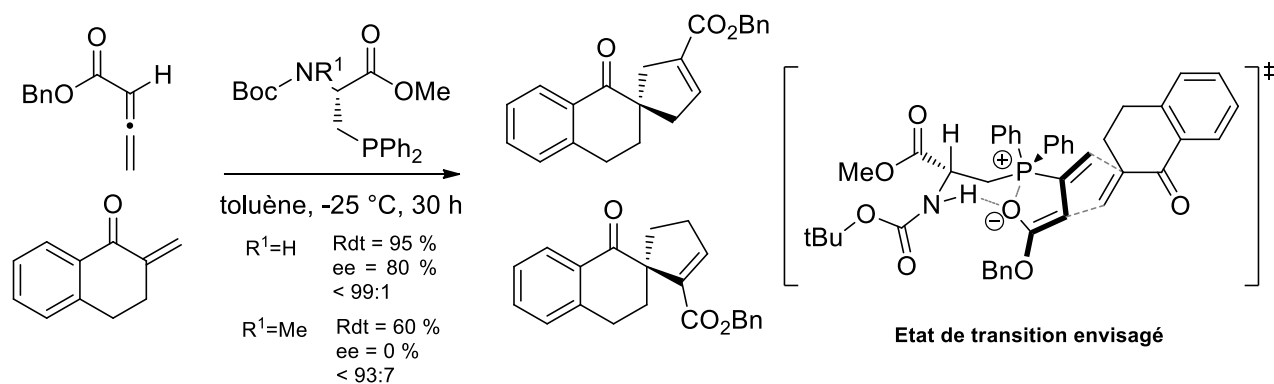


Figure 31: Cycloaddition [3+2] par la diphenylphosphinylalanine

Les bases de Lewis permettent d'activer différents types de substrats en jouant soit sur leur nucléophilie, soit sur leur électrophilie. Les amines sont les plus fréquemment rencontrées dans la littérature mais beaucoup sont combinées à un acide de Brønsted, mode d'activation décrit ci-après.

[33] E. Vedejs, O. Daugulis, S. T. Diver, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 430-431.

[34] E. Vedejs, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5813-5814.

[35] a) A. Marinetti, A. Voituriez, *Synlett* **2009**, 2010, 174-194 b) Y. Wei, M. Shi, *Chem. Asian J.* **2014**, 9, 2720-2734.

[36] L.-W. Xu, *ChemCatChem* **2013**, 5, 2775-2784.

[37] a) S. R. Gilbertson, S. E. Collibee, A. Agarkov, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6522-6523 b) A. Agarkov, S. Greenfield, D. Xie, R. Pawlick, G. Starkey, S. R. Gilbertson, *Biopolymers* **2006**, 84, 48-73.

[38] B. J. Cowen, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10988-10989.

III) Activation par un acide de Brønsted

Initialement, les acides de Brønsted étaient moins réactifs que les acides de Lewis, et n'activaient donc que des électrophiles suffisamment basiques tels que les aldimines, les cétimines ou les aziridines. Des acides organiques plus forts ont alors été développés pour activer des substrats moins réactifs.³⁹

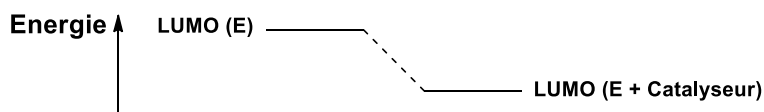


Figure 32 : Activation de l'électrophile

Selon ce critère, il faut distinguer la catalyse par un acide de Brønsted spécifique de la catalyse par un acide générique. Dans le premier cas, l'acide est suffisamment fort pour protoner le substrat alors qu'il est activé par le biais d'une liaison hydrogène dans le second cas.

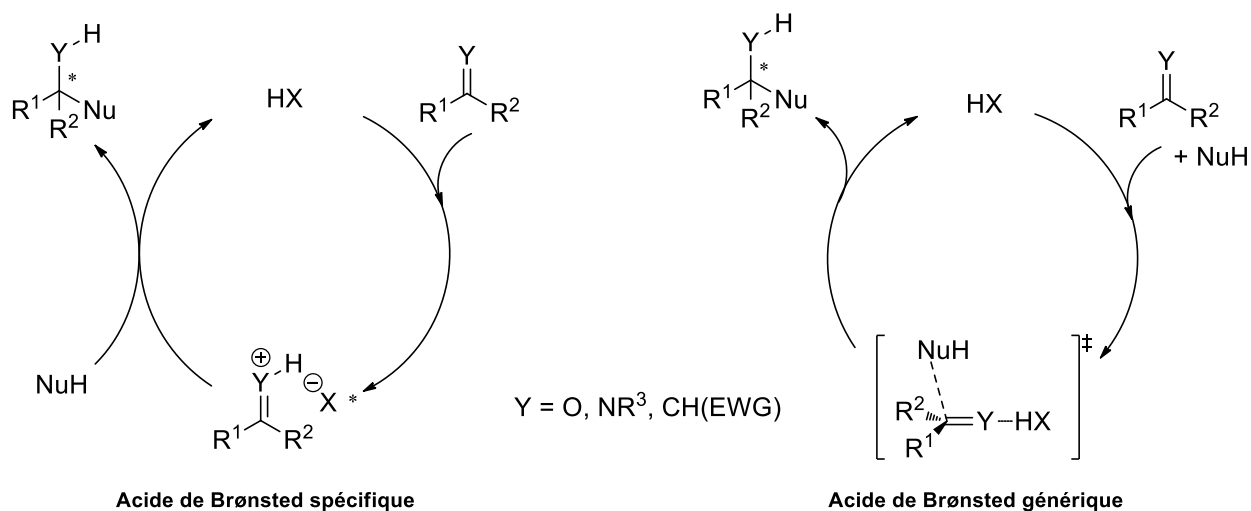


Figure 33 : Activation par un acide de Brønsted spécifique ou générique

L'un ou l'autre appauvrit le centre électrophile, qui peut ainsi subir plus facilement l'attaque d'un nucléophile.

[39] M. Rueping, B. J. Nachtsheim, W. Jeawsuwan, I. Atodiresei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6706-6720.

A titre d'exemple, les urées et les thiourées sont des catalyseurs génériques, activant donc les substrats par liaison hydrogène. Les acides phosphoriques, les phosphoramides et les diacides carboxyliques sont des acides de Brønsted suffisamment forts donc spécifiques, c'est-à-dire qu'ils protonent les substrats à activer (Figure 34).

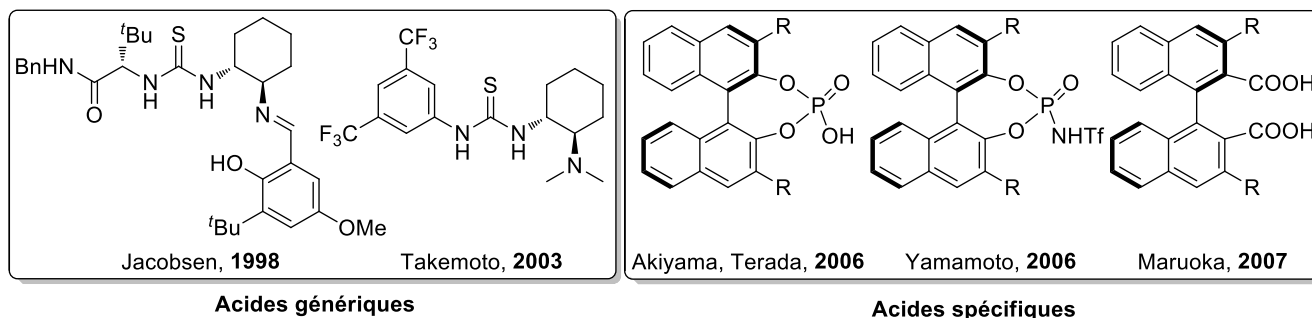


Figure 34 : Acides de Brønsted chiraux

Lorsque leur environnement est chiral, les acides de Brønsted sont des outils intéressants pour la création énantiosélective de liaisons C-C et C-X. Le BINOL et ses dérivés sont fréquemment rencontrés dans la littérature.

III.1) Acides génériques : urées/thiourées

Les urées et les thiourées sont de petites molécules organiques capables de catalysées différentes réactions au travers d'une double interaction de type liaison hydrogène avec le substrat (Figure 35).

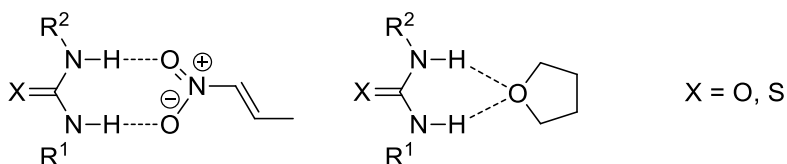


Figure 35 : Double activation par les (thio)urées

Bien que le premier exemple de thiourée appliquée à l'organocatalyse ait été présenté par Jacobsen en 1998 pour la réaction de Strecker, les catalyseurs de Takemoto restent une référence dans ce domaine.⁴⁰

[40] M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901-4902.

En 2003, ce dernier montra que l'activité du catalyseur était d'autant plus importante que l'acidité du groupement donneur de liaisons hydrogène était élevée, et ce, au cours de l'addition du malonate de diéthyle sur le *trans*- β -nitrostyrène. Le rendement et la sélectivité de la réaction ont augmenté avec l'acidité des protons du groupement urée de son catalyseur (Figure 36).

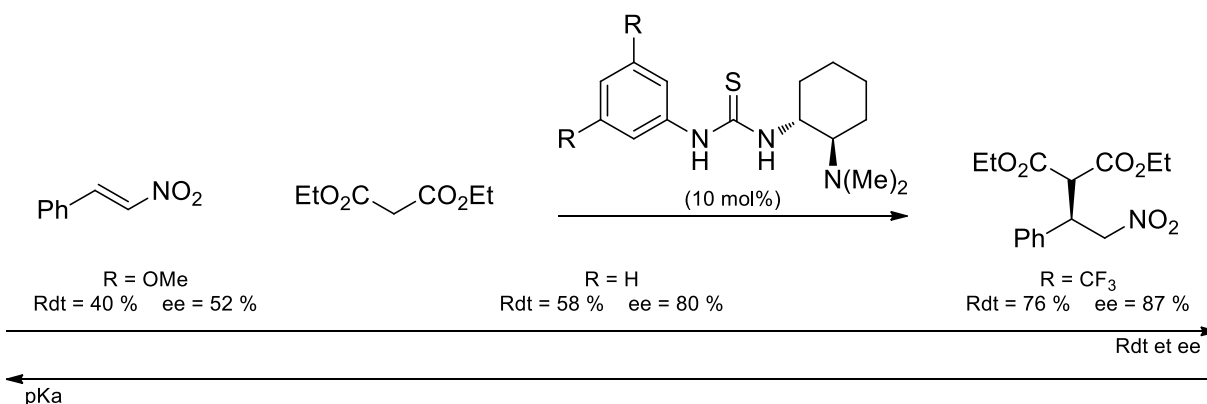


Figure 36 : Effet des substituants du cycle aromatique sur l'activité des thiourées

Le motif 3,5-bis(trifluorométhyl)phényle augmente considérablement l'acidité de la thiourée. Il est également très présent dans d'autres familles de catalyseurs, telles que le dérivé de proline proposé par Jørgensen et les acides phosphoriques basés sur une structure 3,3'-diaryl BINOL (Figure 37).⁴¹

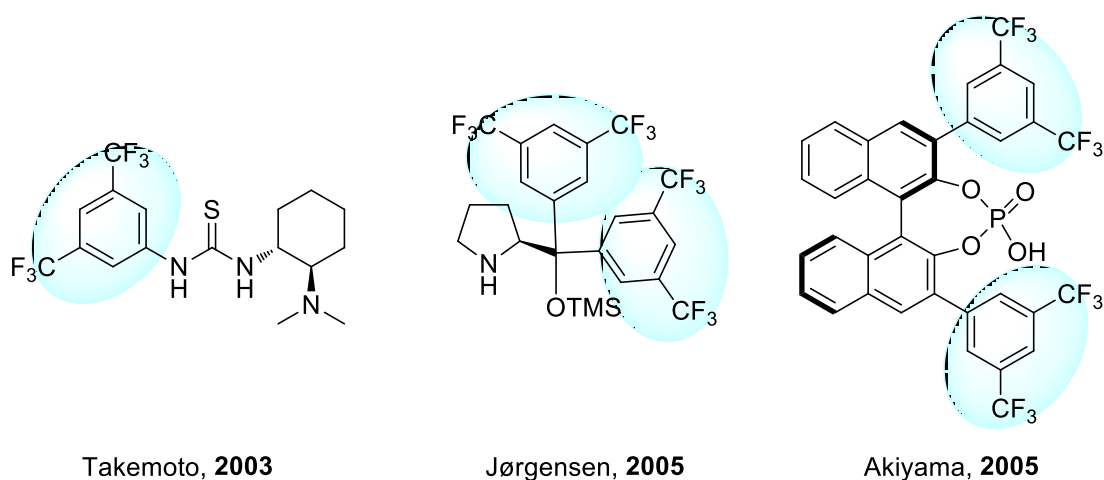


Figure 37 : Le motif 3,5-CF₃-aryl en organocatalyse

[41] P. R. Schreiner, A. Wittkopp, *Org. Lett.* **2002**, 4, 217-220.

III.2) Acides spécifiques

III.2.1) Acides phosphoriques

Beaucoup de catalyseurs « acide phosphorique » sont basés sur une structure de type BINOL.⁴² Contrairement aux acides carboxyliques et sulfoniques, la pentavalence du phosphore permet de former des structures cycliques à 7 chaînons. Cet environnement contraint empêche la libre rotation autour de la liaison P-O. Les variations structurales se font principalement au niveau des substituants aromatiques en positions 3 et 3', par couplage de Suzuki ou de Kumada. Ces groupements s'avèrent essentiels pour une bonne énantiosélectivité.

Les substrats sont activés par protonation, augmentant ainsi leur électrophilie. L'attaque nucléophile se fait ensuite de manière stéréosélective. En effet, la paire d'ions formée entre l'espèce protonée et l'anion phosphate génère un environnement chiral autour du site réactionnel.

Il est à noter que les doublets non liants de l'oxygène phosphorylé peuvent également agir en tant que base de Brønsted, conférant ainsi une certaine bifonctionnalité au catalyseur (Figure 38).

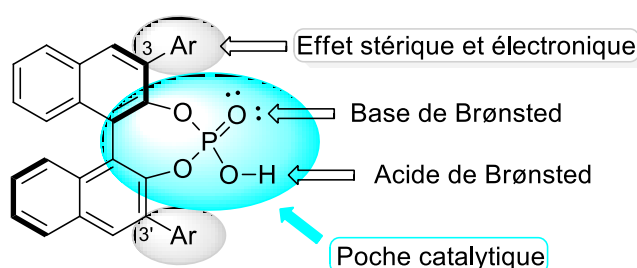


Figure 38 : Bifonctionnalité des acides phosphoriques

Les premiers acides phosphoriques de type BINOL ont été décrits indépendamment par Akiyama et Terada en 2004, pour la réaction de Mannich énantiosélective.^{43,44}

Akiyama et *coll.* ont ensuite introduit des substituants 4-NO₂C₆H₄ en position 3,3' pour la réaction de Mannich entre un éther d'énol silylé et une aldimine dérivée de la 2-hydroxyalanine (Figure 39). Un intermédiaire zwitterionique cyclique à 9 chaînons s'est formé grâce à la présence d'un groupement

[42] A. Zamfir, S. Schenker, M. Freund, S. B. Tsogoeva, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 5262-5276.

[43] D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5356-5357.

[44] T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1566-1568.

hydroxy en position 2 de l'aldimine. Celui-ci s'est avéré crucial pour une bonne réactivité et sélectivité. Des études mécanistiques par DFT ont en effet montré une double coordination de l'aldimine par le catalyseur.⁴⁵

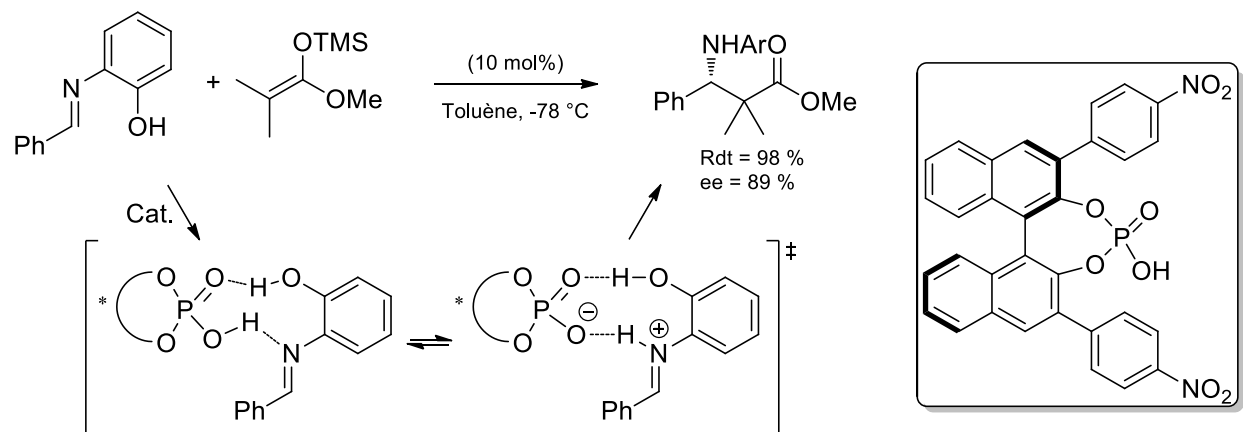


Figure 39 : Etude mécanistique de la réaction de Mannich catalysée par un acide phosphorique

D'autres structures ont été développées, notamment basées sur le TADDOL.⁴⁶ Les groupements aryles présents sur le catalyseur affectent à la fois la réactivité et l'énantiosélectivité, les meilleurs résultats étant obtenus avec les groupements 4-CF₃C₆H₄.

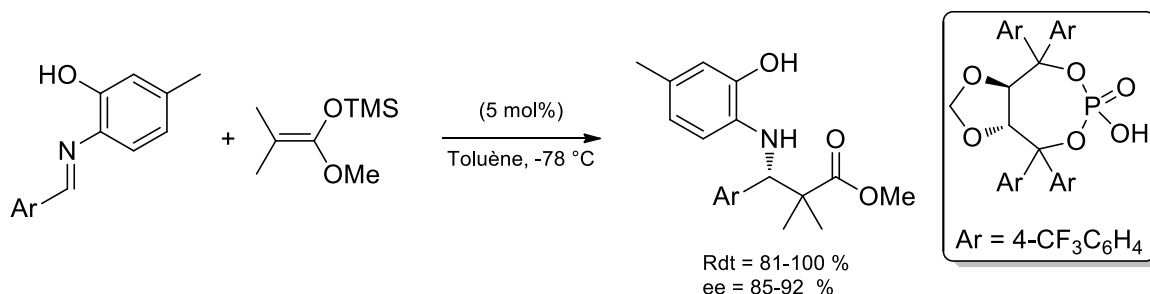


Figure 40 : Réaction de Mannich catalysée par un dérivé du TADDOL

Le type de réaction a ensuite été étendu à l'alkylation de Friedel-Crafts⁴⁷ à la réaction de Pictet-Spengler,⁴⁸ aux réactions d'hydrogénation,⁴⁹ à la réaction de Strecker,⁵⁰ aux cycloadditions⁵¹ et aux réactions multicomposants.⁵²

[45] M. Yamanaka, J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6756-6764.

[46] T. Akiyama, Y. Saitoh, H. Morita, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1523-1526.

[47] a) V. Terrasson, R. Marcia de Figueiredo, J. M. Campagne, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 14, 2635-2655 b) D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11804-11805.

III.2.2) Phosphoramides

Bien que les acides phosphoriques soient des outils puissants pour l'activation d'imines, ils ne sont pas suffisamment acides pour activer des dérivés carbonylés. L'approche consiste donc ici à introduire un groupement électroattracteur à proximité du motif acide afin d'augmenter la stabilité de l'anion. Le remplacement d'un oxygène par un groupement *N*-triflyl- (NTf) a été proposé pour augmenter l'acidité de l'acide de Brønsted.

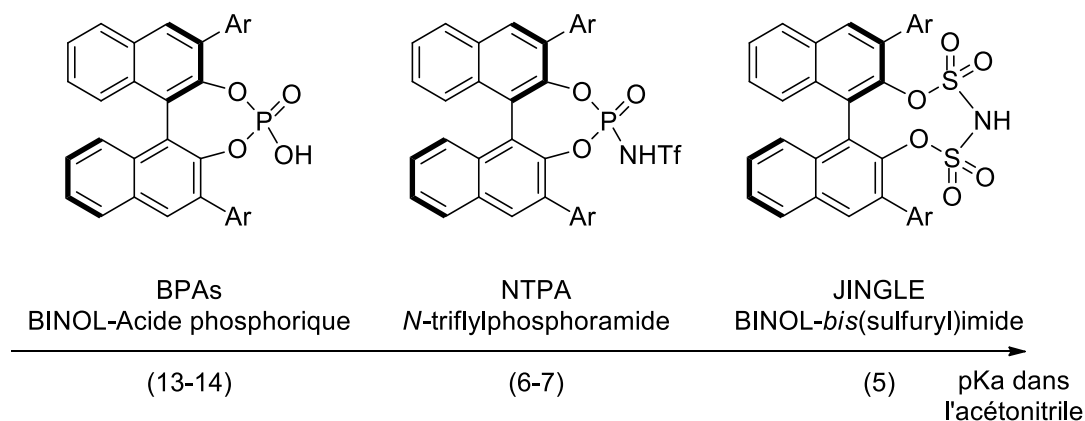


Figure 41 : Variation de l'acidité des acides de Brønsted de type BINOL

Les premiers phosphoramides ont été développés en 2006 par Yamamoto et Nakashima pour permettre d'étendre le champ des substrats aux composés non activés.⁵³ La réaction de Diels-Alder entre des cétones α,β -insaturées a alors été réalisée (Figure 42).

- [48] a) S. Duce, F. Pesciaoli, L. Gramigna, L. Bernardi, A. Mazzanti, A. Ricci, G. Bartoli, G. Bencivenni, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 860-864 b) D. Huang, F. Xu, X. Lin, Y. Wang, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 3148-3152 c) J. Seayad, A. M. Seayad, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1086-1087 d) N. V. Sewgobind, M. J. Wanner, S. Ingemann, R. d. Gelder, J. H. v. Maarseveen, H. Hiemstra, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6405-6408.
- [49] a) S. Hoffmann, A. M. Seayad, B. List, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7590-7593 b) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3781-3783 c) K. Saito, K. Horiguchi, Y. Shibata, M. Yamanaka, T. Akiyama, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 7616-7620 d) R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 84-86.
- [50] a) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2617-2619 b) M. Rueping, E. Sugiono, S. A. Moreth, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 759-764.
- [51] a) T. Akiyama, H. Morita, K. Fuchibe, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13070-13071 b) X.-H. Chen, W.-Q. Zhang, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5652-5653 c) L. He, G. Laurent, P. Retailleau, B. Folleas, J. L. Brayer, G. Masson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 11088-11091 d) J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4796-4798 e) S. Muller, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9975-9978 f) O. V. Serdyuk, A. Zamfir, F. Hampel, S. B. Tsogoeva, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 3115-3121.
- [52] a) X.-H. Chen, X.-Y. Xu, H. Liu, L.-F. Cun, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14802-14803 b) J. Jiang, J. Yu, X. X. Sun, Q. Q. Rao, L. Z. Gong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2458-2462 c) F. Lv, S. Liu, W. Hu, *Asian J. Org. Chem.* **2013**, 2, 824-836.
- [53] D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9626-9627.

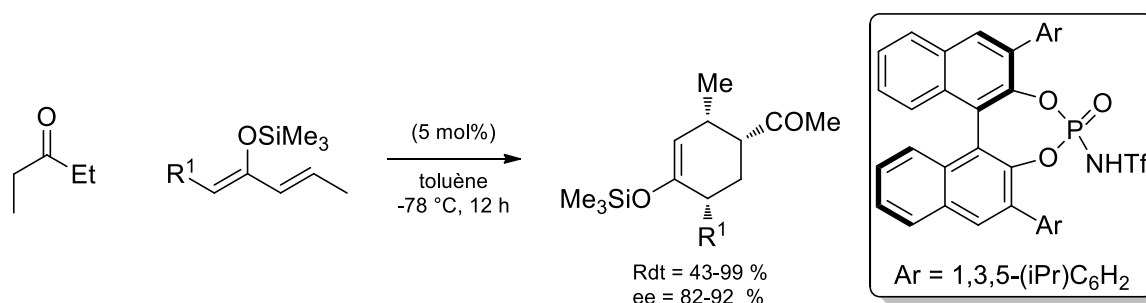


Figure 42 : Réaction de Diels-Alder oganocatalysée pr un *N*-triflylphosphoramide

La même équipe proposa d'augmenter davantage l'acidité du catalyseur en remplaçant l'oxygène du P=O par un atome plus gros donc plus stabilisant pour la base conjuguée, à savoir le soufre ou le sélénium (Figure 43).⁵⁴

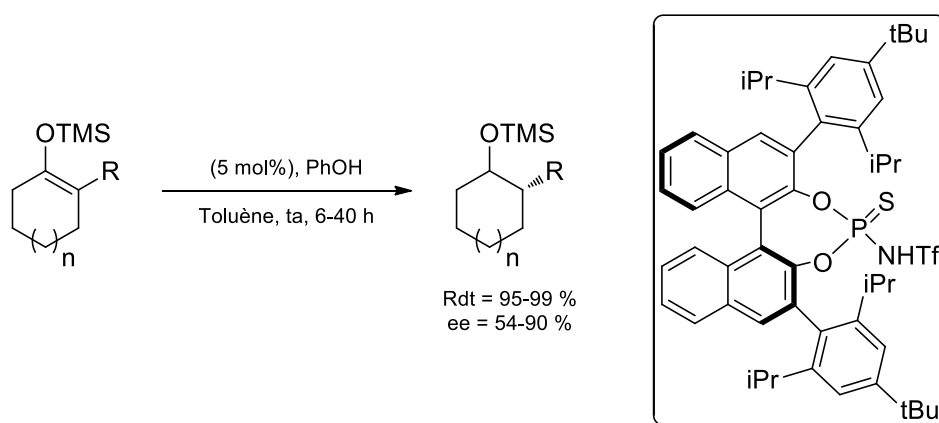


Figure 43 : Hydrogénation d'éthers d'énols silylés par Yamamoto

III.2.3) Acides carboxyliques

Alors que l'acidité de l'acide phosphorique a été exacerbée avec les phosphoramides afin d'activer des substrats non activés, il s'avère aussi intéressant de proposer des catalyseurs moins acides pour les substrats les plus sensibles.

En 2005, Yamamoto et Momiyama ont utilisé l'acide (*S*)-1-naphtylglycolique pour la réaction de nitroso-aldolisation asymétrique de diverses énamines. Une liaison hydrogène intramoléculaire entre un doublet non liant de l'alcool et l'acide carboxylique du catalyseur serait à l'origine de la conformation de la structure et donc de la grande sélectivité (70-93 % ee) (Figure 44).⁵⁵

[54] C. H. Cheon, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9246-9247.

[55] N. Momiyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1080-1081.

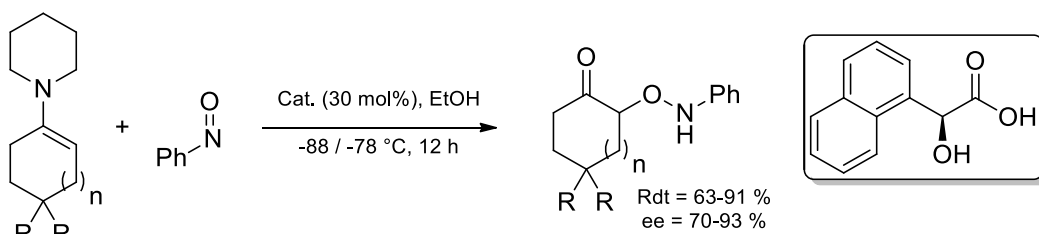
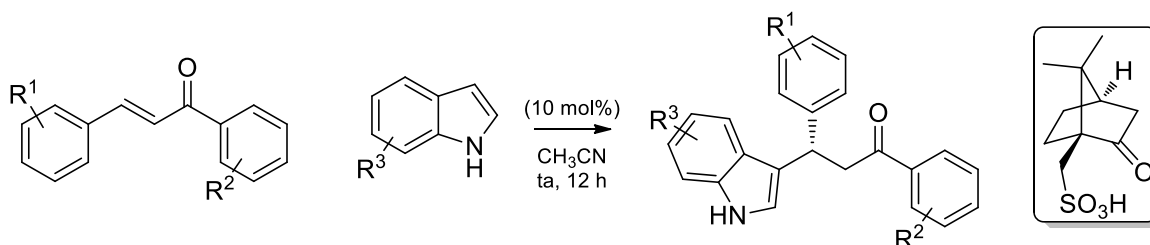


Figure 44 : Réaction de nitroso-aldolisation par Yamamoto

D'autres acides organiques tels que les acides sulfoniques ont été utilisés de manière plus marginale.⁵⁶



[56] W. Zhou, L.-W. Xu, L. Li, L. Yang, C.-G. Xia, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5225-5227.

IV) Multicatalyse

Deux modes d'activation ont été présentés dans les sections précédentes. Le premier mode repose sur l'activation par une base de Lewis, dominée par l'aminocatalyse. Il permet l'activation de dérivés carbonylés pour leur fonctionnalisation en α ou en β respectivement *via* une énamine ou un intermédiaire iminium. Le second mode d'activation repose sur une interaction faible de type électrostatique ou liaison hydrogène avec un acide de Brønsted. De plus, il a également été mentionné que la plupart des activations par une énamine requérait la présence d'un groupement acide sur la structure du catalyseur.

L'un des avantages de l'organocatalyse est la possibilité de combiner plusieurs modes d'activation sur un même catalyseur. Ainsi, l'activation simultanée d'un nucléophile et d'un électrophile est envisageable. On parle alors de multicatalyse. L'augmentation de la complexité des organocatalyseurs a permis non seulement d'améliorer leur sélectivité mais aussi leur réactivité tout en donnant accès à des molécules plus complexes, inaccessibles par un seul système catalytique.

IV.1) Définitions

Schreiner a défini trois types de multicatalyse (Figure 45) :⁵⁷

- La *catalyse coopérative*, nécessitant la combinaison de deux catalyseurs, partageant un même cycle catalytique. La réaction ne fonctionne pas si seulement l'un des deux est introduit. Du fait du peu d'exemples présents dans la littérature, cette notion ne sera pas traitée ici.
- Les *catalyseurs multifonctionnels*, constitués d'une chaîne carbonée équipée de plusieurs sites catalytiques réactifs orthogonaux. L'activation des substrats se fait séparément (généralement un nucléophile et un électrophile).
- La *catalyse synergique*, transformant deux réactifs A+B en un intermédiaire I grâce à un premier catalyseur. Le produit P est ensuite obtenu à partir de I grâce au second catalyseur. Il s'agit de l'activation simultanée d'un nucléophile et d'un électrophile par des catalyseurs indépendants dans des cycles catalytiques directement couplés.

[57] R. C. Wende, P. R. Schreiner, *Green Chem.* **2012**, *14*, 1821.

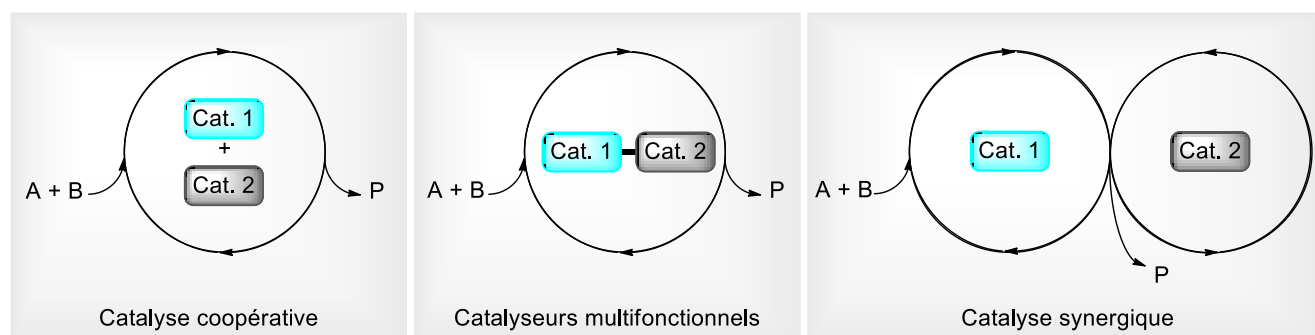


Figure 45 : Les différents types de multicatalyse

IV.2) Catalyseurs multifonctionnels

Les catalyseurs multifonctionnels combinent plusieurs modes d'activation sur un même squelette carboné. La proximité des sites catalytiques permet de concentrer les substrats dans un petit volume et ainsi d'accélérer la réaction.

Les catalyseurs combinant à la fois une base de Lewis et un acide de Brønsted permettant l'activation de l'électrophile (E) et du nucléophile (Nu), sont très répandus (Figure 46).

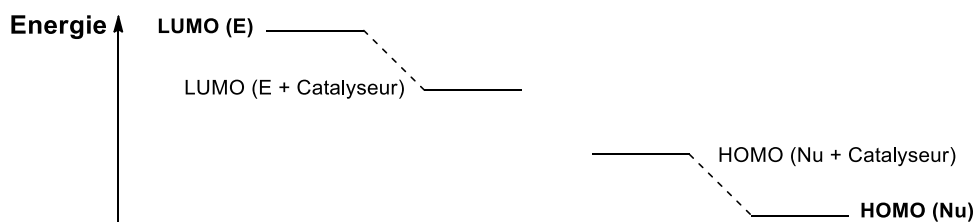
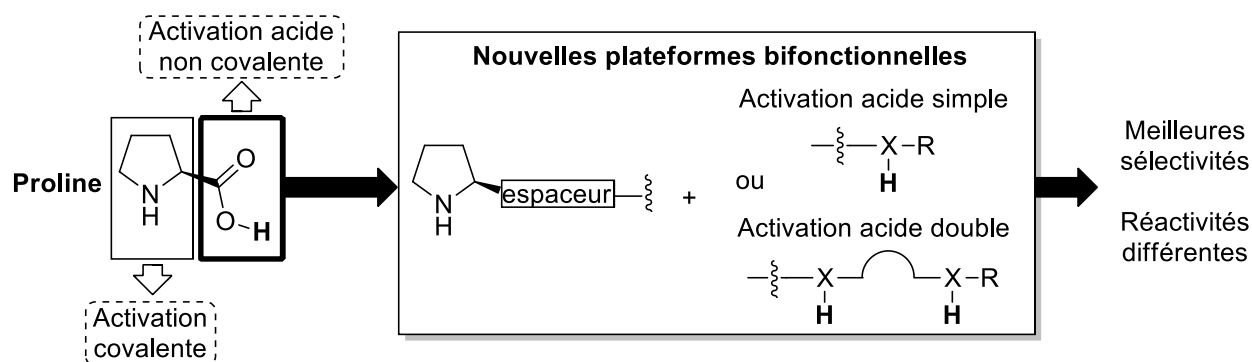


Figure 46 : Activation des deux partenaires E et Nu

Comme mentionné dans la section aminocatalyse, grand nombre de catalyseurs azotés sont basés sur un motif pyrrolidine pour l'activation de dérivés carbonylés *via* un lien covalent. A l'instar de la proline, des groupements acides peuvent être liés au cycle à 5 chaînons en position 2. Ces groupements peuvent créer une ou plusieurs liaisons hydrogène avec le substrat (Figure 47) en donnant, comparativement à l'acide carboxylique, de meilleurs résultats ou des réactivités différentes.

Figure 47: Dérivés bifonctionnels de la proline ⁵⁸

L'annélation de Robinson, premier exemple d'utilisation de la proline en organocatalyse, a été testée avec la prolinamide. Un groupement R^2 plus long et fonctionnalisé (Figure 48) a permis la formation d'un troisième cycle et l'accès à des dérivés d'alcaloïdes.⁵⁹ Dans les mêmes conditions, la prolinamide a montré une meilleure sélectivité bien que la réactivité ait été moindre (ee = 79 % vs. 66 %).

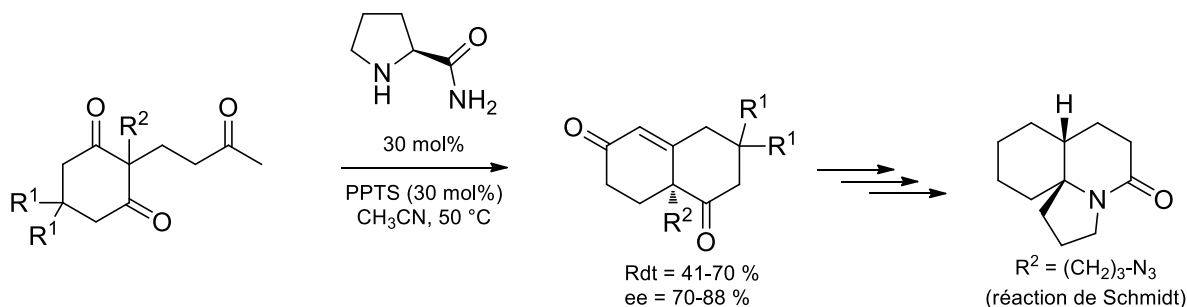
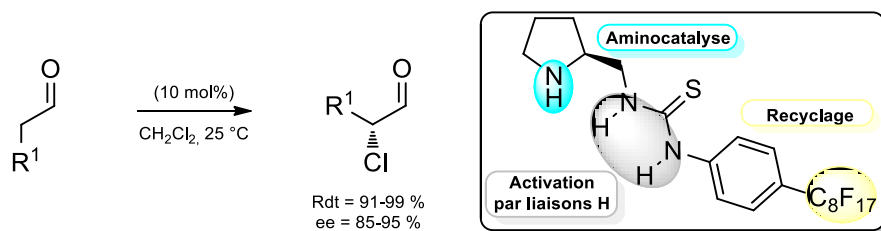


Figure 48: Annélation de Robinson catalysée par la prolinamide

Un exemple d'activation acide double est la S-pyrrolidine thiourée recyclable, utilisée par Zhang et coll. pour l' α -chloration d'aldéhydes. Ce catalyseur combine à la fois l'aminocatalyse et l'activation par un acide de Brønsted générique, la thiourée (Figure 49).⁶⁰

Figure 49: α -chloration organocatalysée par une S-pyrrolidine thiourée[58] L. Albrecht, H. Jiang, K. A. Jorgensen, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 358-368.[59] F.-M. Zhang, Y.-Q. Tu, X.-M. Zhang, M. Wang, C.-A. Fan, Y.-J. Jiang, S.-Y. Zhang, *Synlett* **2008**, *2008*, 2831-2835.[60] W. Zhang, C. Cai, L. Wang, D. Curran, *Synlett* **2010**, *2010*, 433-436.

L'activation acide seule peut également s'avérer efficace. Ainsi, l'addition conjuguée d'un oxindole sur une vinylcétone menant à un centre stéréogène quaternaire a été rapportée par Lu et *coll.* Le catalyseur regroupe une thiourée, un acide aminé – la valine – et une quinidine, tous 3 donneurs de liaisons hydrogènes (Figure 50).⁶¹

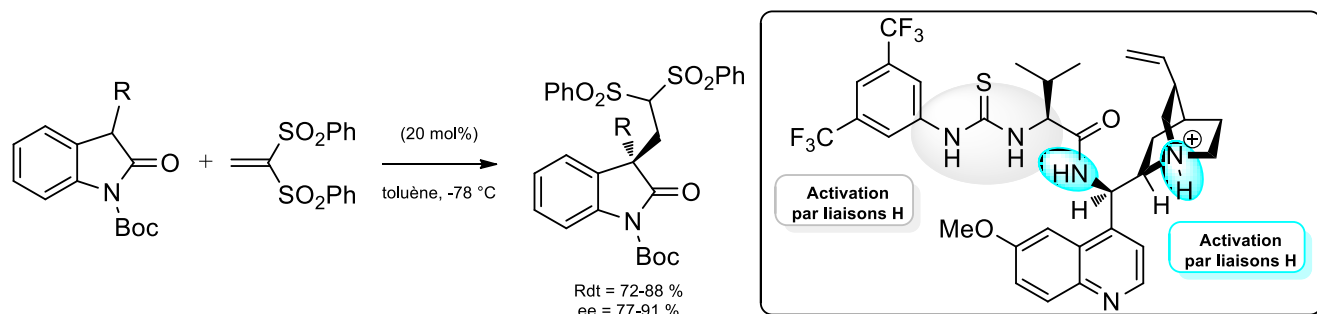


Figure 50 : Addition 1-4 catalysée par liaisons hydrogène

L'acétylation et l'oxydation ont également été combinées en « one-pot » grâce au peptide bifonctionnel développé par Schreiner et *coll.* Une amine méthylée a permis l'acétylation d'une des fonctions alcool d'un 1,2-diol alors qu'un motif TEMPO a permis l'oxydation sélective de la seconde (Figure 51).⁶²

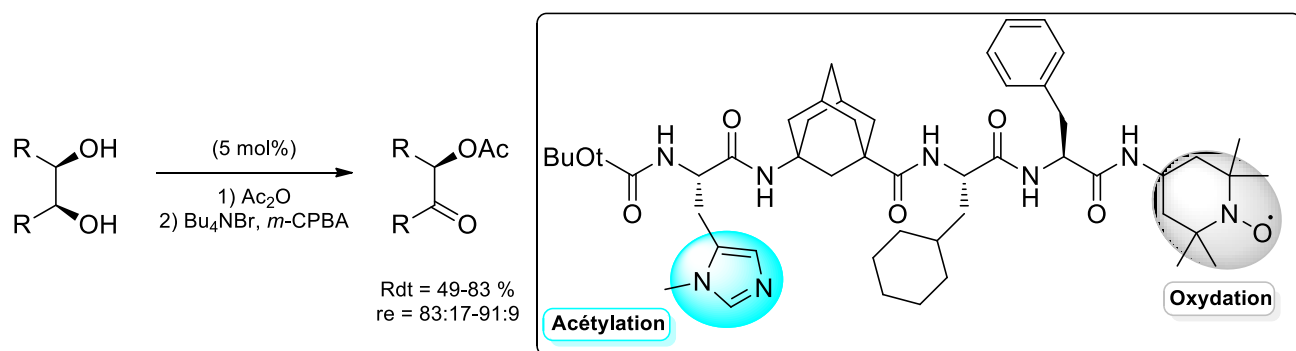


Figure 51: Peptide bifonctionnel pour l'acétylation/oxydation de diols

Ces exemples montrent la modularité de ces squelettes chiraux. En effet, en attachant différents groupements activants sur une même chaîne carbonée, il est possible de combiner différents types de réactions chimiques pour accéder à des structures toujours plus complexes. Les peptides par exemple, structures hautement fonctionnalisées, se prêtent parfaitement à ce type d'ancrage.

[61] Q. Zhu, Y. Lu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7753-7756.

[62] C. E. Muller, D. Zell, P. R. Schreiner, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 9647-9650.

IV.3) Catalyse synergique

Fréquemment rencontrée dans les processus enzymatiques, la catalyse synergique est une stratégie permettant d'activer le nucléophile et l'électrophile grâce à deux catalyseurs distincts. Elle présente l'avantage d'utiliser des catalyseurs faciles d'accès, contrairement aux catalyseurs bifonctionnels pouvant nécessiter plusieurs étapes de synthèse.

Une réaction en cascade permettant l'accès à des γ -nitroaldéhydes avec un centre stéréogénique quaternaire a été rapportée par Greck et *coll.* en 2011. Une première addition de Michael entre des aldéhydes et des nitroalcènes catalysée par le diarylprolinol silylé a donné accès à un γ -nitroaldéhyde. Une seconde addition de Michael a permis l' α -amination grâce à une quinidine (Figure 52).⁶³

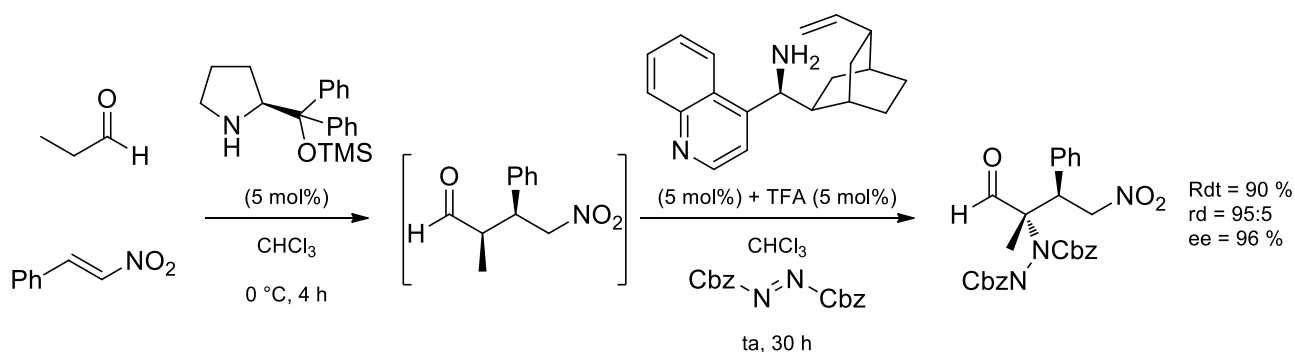


Figure 52: Réaction en cascade de type énamine-énamine

Les imidazolidinones décrites par MacMillan sont capables d'activer tant les carbonyles saturés qu'insaturés et donc de passer par un intermédiaire de type énamine ou iminium. Néanmoins, il ne s'agit que d'une mono-activation, à l'inverse de la proline qui, grâce à son acide carboxylique, peut activer un second substrat par catalyse acide. La proline étant un mauvais catalyseur des carbonyles α,β -insaturés, MacMillan a combiné ces deux catalyseurs aux modes d'activation orthogonaux et les a appliqués à différentes transformations chimiques.⁶⁴ En effet, en présence d'un carbonyle α,β -insaturé, l'iminium se forme exclusivement avec l'imidazolidinone. Une addition 1-4 a alors lieu avec le triméthysilyloxyfurane. Le second catalyseur, la proline, intervient ensuite pour activer l'aldéhyde résultant de manière bifonctionnelle avec formation d'une énamine, permettant ainsi à une réaction d'aldolisation intramoléculaire d'avoir lieu (Figure 53).

[63] A. Desmarchelier, J. Marrot, X. Moreau, C. Greck, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 994-997.

[64] B. Simmons, A. M. Walji, D. W. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4349-4353.

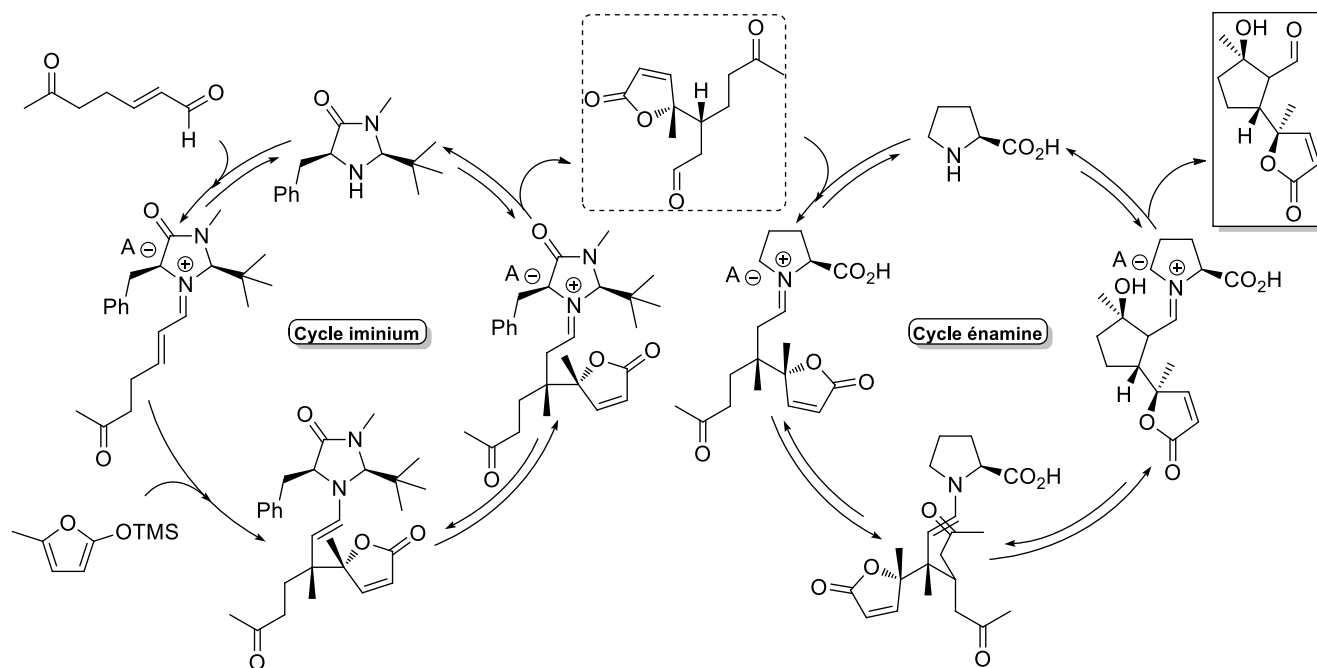


Figure 53 : Addition 1-4 suivie d'une aldolisation intramoléculaire, exemple de catalyse synergique

Cette combinaison synergique a été appliquée à d'autres réactions pour l' α,β -fonctionnalisation d'aldéhydes insaturés (Figure 54). Selon la configuration des catalyseurs, les produits *syn* ou *anti* ont été obtenus. Cette modulation est un outil puissant pour obtenir l'un ou l'autre des diastéréoisomères sans avoir recours à des modifications structurales du catalyseur.

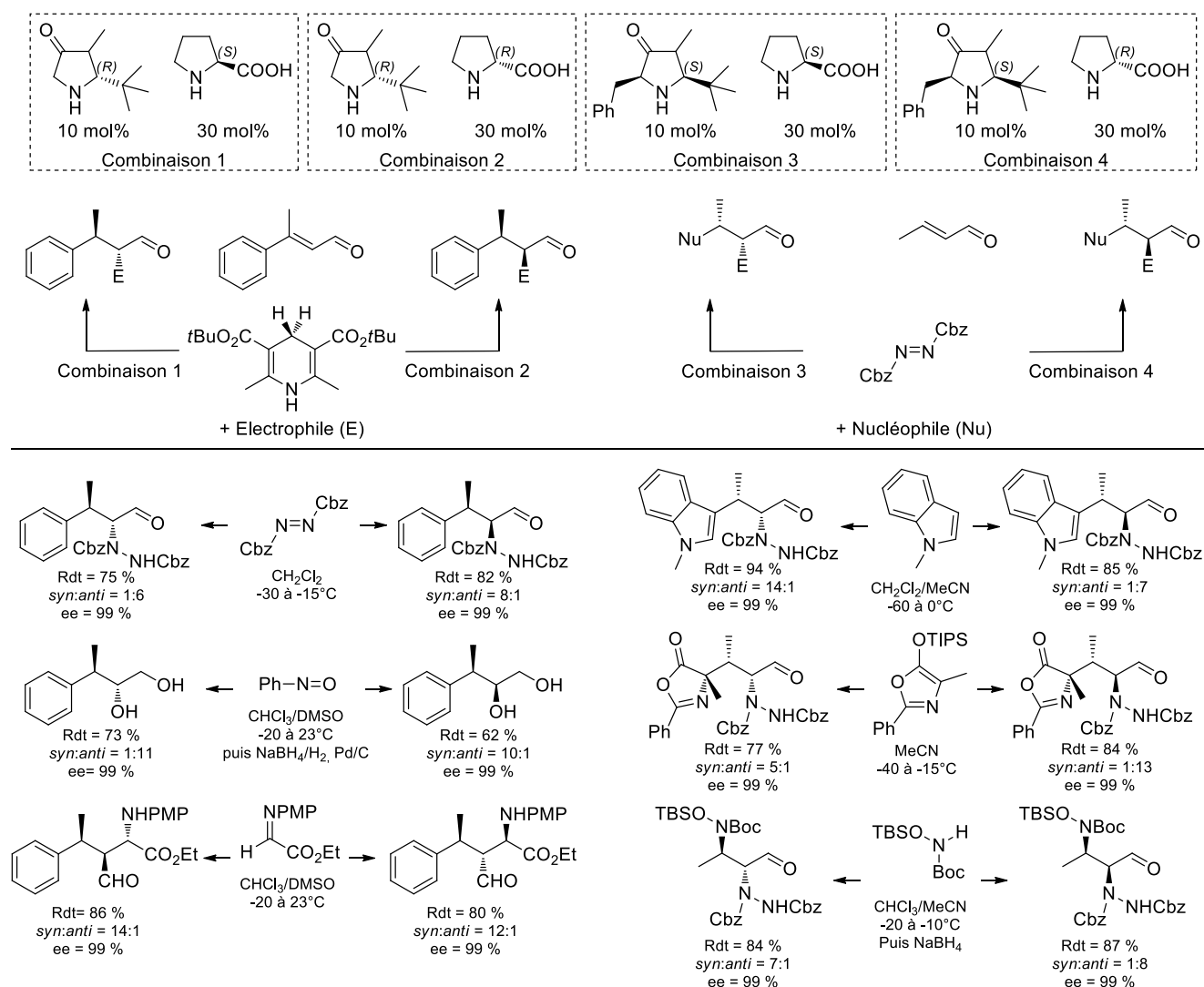


Figure 54: Réactions en cascade avec les catalyseurs de MacMillan et la proline en synergie

Comme mentionné dans l'introduction de ce manuscrit, la synthèse asymétrique est dominée par la catalyse métallo-assistée, la biocatalyse et l'organocatalyse. Des exemples multicatalytiques combinant ces différents procédés d'activation ont été décrits mais sortent du cadre de ce travail.^{65, 66, 67}

IV.4) Cas des peptides

Du fait de leur grande diversité structurale, le champ d'application des peptides est très large, allant du diagnostic à l'industrie agroalimentaire en passant par la chimie médicinale. L'utilisation des peptides

[65] D. F. Chen, Z. Y. Han, X. L. Zhou, L. Z. Gong, *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 2365-2377.

[66] D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 9047-9153.

[67] M. Rueping, R. M. Koenigs, I. Atodiresi, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 9350-9365.

en tant que catalyseurs asymétriques est devenue populaire en raison de leur similarité de structurale avec les enzymes, de leurs conditions douces d'utilisation et de leur sélectivité.

Le premier exemple d'organocatalyseur peptidique a été présenté par Inoue et Oku en 1976. Il s'agissait d'une dicétopipérazine -un dipeptide cyclique- dérivée d'histidine, pour l'hydrocyanation énantiosélective d'aldéhydes. L'énantiosélectivité était alors inférieure à 10 %.⁷ L'utilisation de peptides en organocatalyse a ensuite été largement développée par Miller et Wennemers.

IV.4.1) Travaux de Miller

Il ne semble pas évident d'établir une structure catalytique efficace de manière rationnelle. Miller et *coll.* ont ingénieusement utilisé le fait que la réaction d'acétylation par l'anhydride acétique menait non seulement à l'ester correspondant mais également à un équivalent d'acide acétique, afin de développer une méthode « Split and Pool » pH-dépendante.

La méthode consistait à immobiliser sur une même résine le catalyseur et un fluorochrome pH-dépendant. Les supports dont les catalyseurs permettaient la réaction d'acétylation se coloraient, permettant la validation du peptide en tant qu'agent d'acétylation (Figure 55).⁶⁸

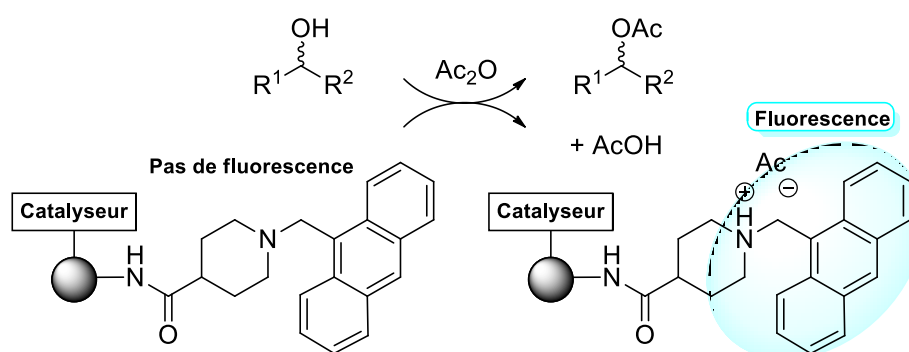


Figure 55 : Identification de peptides pour la réaction d'acétylation

Miller et *coll.* ont ainsi montré que de petits peptides contenant une histidine alkylée pouvaient être utilisés pour le dédoublement cinétique d'alcools secondaires voire tertiaires. En effet, seulement un des deux énantiomères réagit lors de la réaction d'acétylation (Figure 56).⁶⁹

[68] G. T. Copeland, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6496-6502.

[69] E. R. Jarvo, C. A. Evans, G. T. Copeland, S. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5522-5527.

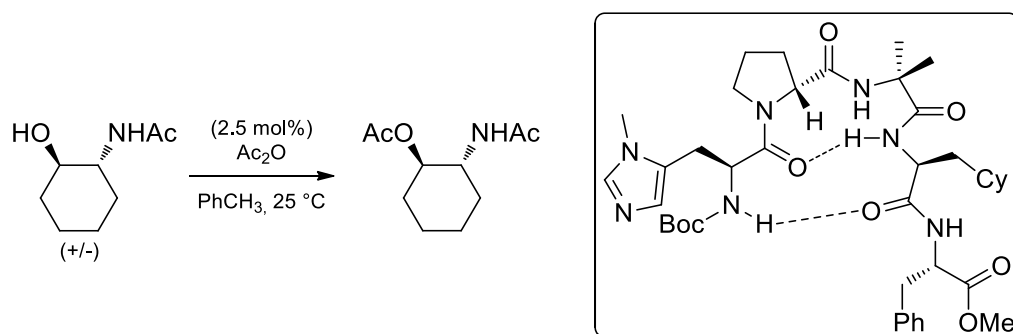


Figure 56 : Acétylation d'alcools secondaires

Par la suite, Miller a également étudié la réaction de Morita-Baylis-Hillman en présence d'un mélange de proline et d'un octapeptide par catalyse de type synergique (Figure 57).⁷⁰ L'un ou l'autre des catalyseurs, indépendamment, est peu énantiosélectif (<10 % ee). La proline semble néanmoins importante pour la sélectivité puisque l'énantiomère opposé est obtenu en changeant sa configuration.

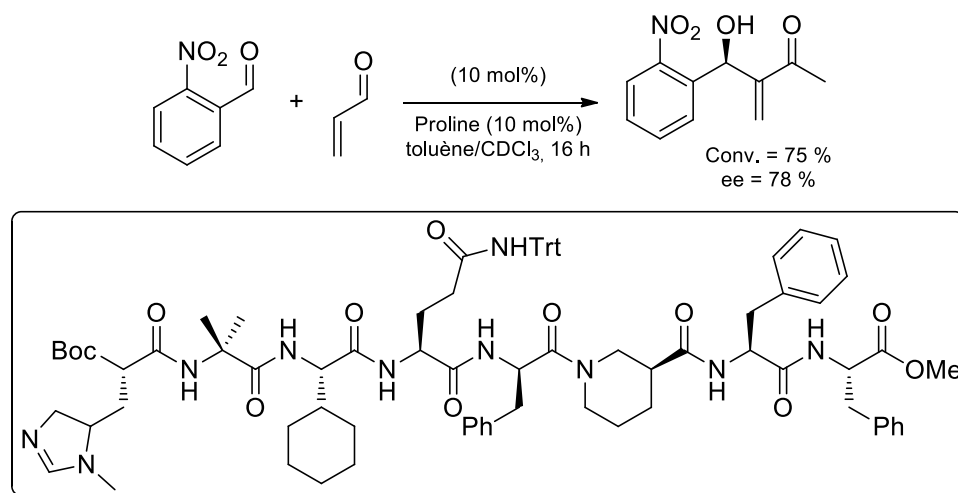


Figure 57 : Réaction de Morita-Baylis-Hillman organocatalysée par un octapeptide et la proline

IV.4.2) Travaux de Wennemers

L'équipe de Wennemers a mis au point une méthode de criblage de 3375 tripeptides similaire à celle de Miller. Il s'agissait de co-immobiliser une cétone et le catalyseur sur une résine de manière covalente *via* un espaceur bifonctionnel. La réaction d'aldolisation avec un aldéhyde coloré a ensuite été testée.

[70] M. M. Vasbinder, J. E. Imbriglio, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2006**, 62, 11450-11459.

Les peptides actifs ont été capables de générer des produits d'aldolisation colorés alors que les aldéhydes n'ayant pas réagi ont été éliminés par simple filtration (Figure 58).

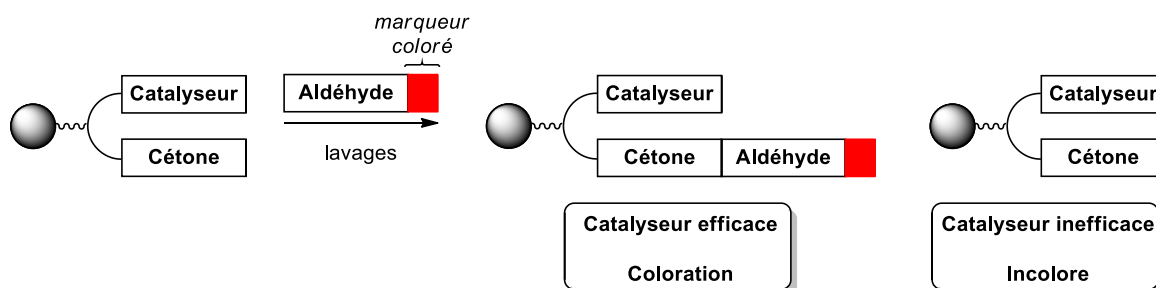


Figure 58 : Méthode du Split & Mix pour l'identification de catalyseurs efficaces

Les résultats ont mis en évidence l'importance de la proline en position *N*-terminale.⁷¹ Des études plus poussées sur la réaction d'aldolisation ont montré que le tripeptide H-Pro-Pro-Asp-NH₂ était plus actif que la proline seule. Seulement 1 mol% (contre 30 mol% pour la proline) a été nécessaire pour catalyser la réaction entre un énolate et un dérivé carbonylé avec des rendements allant jusqu'à 99 % et des excès énantiomériques jusqu'à 82 % (Figure 59).⁷²

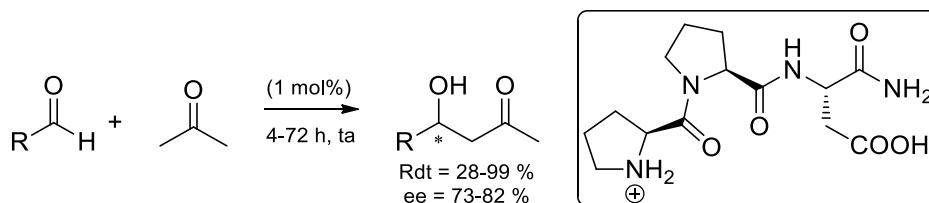


Figure 59 : Aldolisation par le tripeptide de Wennemers

Afin de comprendre le mécanisme de la réaction, des relations entre la structure et l'activité catalytique ont été établies. Ainsi, l'amine secondaire de la proline terminale a été méthylée ou acétylée. Dans les deux cas, la réactivité du catalyseur était quasiment nulle (rendement < 5 %). L'amine est donc essentielle pour la catalyse.

De la même manière, l'acide carboxylique de la chaîne latérale de l'acide aspartique a été protégé par une fonction amide ou remplacé par un acide plus fort, l'acide sulfonique. Tant la sélectivité que la

[71] P. Krattiger, C. McCarthy, A. Pfaltz, H. Wennemers, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 1722-1724.

[72] P. Krattiger, R. Kovács, J. D. Revell, H. Wennemers, *QSAR & Combinatorial Science* **2005**, 24, 1158-1163.

réactivité ont été moindres. Enfin, le groupement NH_2 de l'amide C-terminal, remplacé par un groupement OMe a donné des résultats comparables.⁷³

Ces résultats suggèrent un mécanisme similaire à celui proposé pour la proline par List et Houk, impliquant la formation d'une énamine et un transfert de proton de la fonction acide vers le substituant (Figure 60).⁷⁴

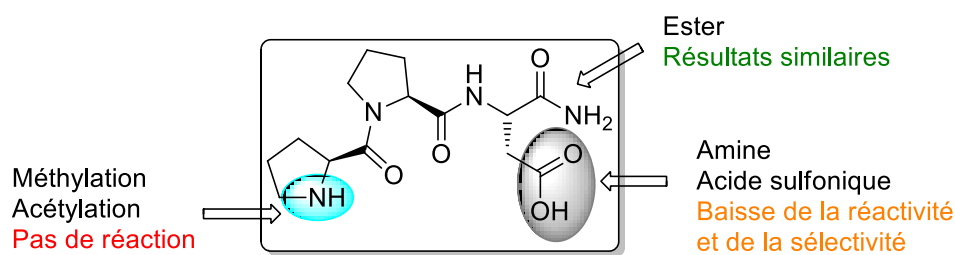


Figure 60 : Etude mécanistique par modification structurale du catalyseur de Wennemers

Le même type de catalyseurs a été appliqué à l'addition 1-4 entre des aldéhydes saturés et des nitroalcènes. C'est l'objet de la section suivante.

V) Applications aux nitro-additions 1-4

Les catalyseurs de type «base de Lewis» ou «acide de Brønsted» permettent d'activer aussi bien des substrats nucléophiles qu'électrophiles. Des versions bifonctionnelles ont ensuite été développées, certaines combinant ces deux modes, permettant une activation simultanée des deux partenaires réactionnels. Ceci a été appliqué à diverses réactions pour accéder, de façon énantiosélective, à des molécules fonctionnalisées. L'exemple de l'imidazolidinone de MacMillan montre bien qu'un seul catalyseur peut être performant dans plusieurs types de réaction.

En partant d'un aldéhyde saturé, l' α -fonctionnalisation énantiosélective du dérivé carbonyle est possible avec un large éventail d'électrophiles E. Inversement, différents nucléophiles sont susceptibles d'attaquer l'iminium formé à partir d'un aldéhyde α,β -insaturé. Différentes réactions peuvent être envisagées, telles que les cycloadditions, l'aldolisation ou la réaction de Mannich. Dans le cas de l'addition 1-4, le choix du nucléophile est limité aux nucléophiles mous.

[73] J. D. Revell, H. Wennemers, *Tetrahedron* **2007**, 63, 8420-8424.

[74] L. Hoang, S. Bahmanyar, K. N. Houk, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 16-17.

Cette partie ne s'intéressera qu'aux additions 1-4 avec un substrat nitré. Ces transformations permettent d'accéder à des molécules d'intérêt biologique telles que les pyrrolidines, les butyrolactones, les acides γ -aminés ou les tetrahydropyranes. Récemment, des réactions dominos/tandems ont émergés. Quelques exemples seront également présentés.

Le groupement nitro est une des fonctions chimiques les plus versatiles et est très utilisé en catalyse asymétrique pour la synthèse de cibles contenant un ou plusieurs atomes d'azote.

Il permet de masquer diverses fonctionnalités (amine, dérivé carbonylé, oxyde de nitrile, acide carboxylique) et peut être engagé dans d'autres réactions chimiques (Figure 61).⁷⁵

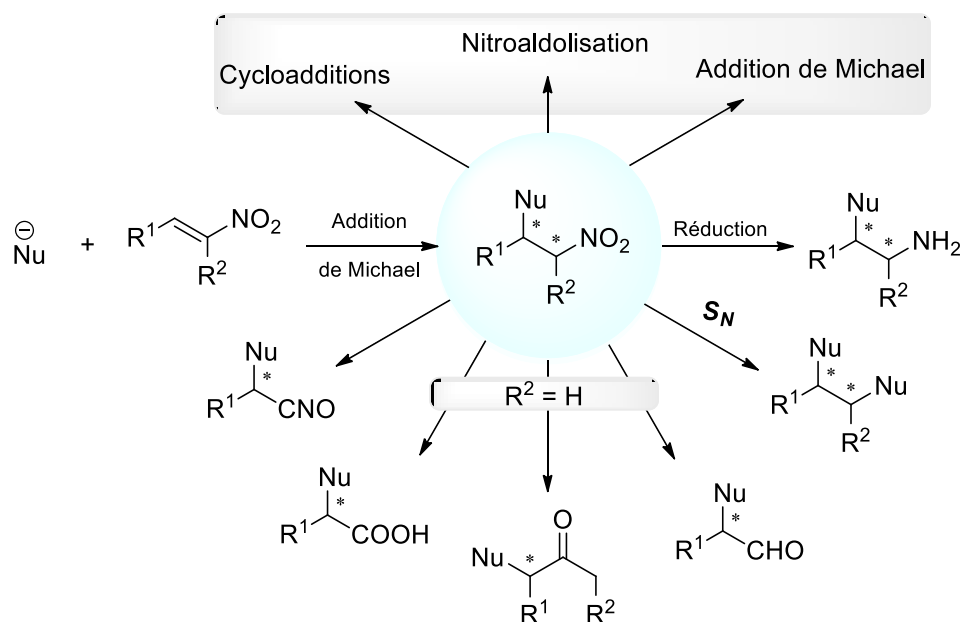


Figure 61 : Versatilité du groupement nitro

Selon son environnement, il se comporte en partenaire nucléophile ou électrophile dans la réaction de Michael avec respectivement un dérivé carbonylé saturé ou insaturé. C'est pourquoi deux types de réactions sont décrits ici. Le premier consiste en l'addition d'un aldéhyde saturé (via une énamine) sur un nitroalcène. Le second repose sur l'addition d'un nitroalcane, partenaire nucléophile, sur un aldéhyde α,β -insaturé (via un intermédiaire iminium).

[75] O. M. Berner, L. Tedeschi, D. Enders, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 12, 1877-1894.

V.1) Addition 1-4 sur des nitroalcènes

Dans le cycle catalytique de l'addition 1-4 d'aldéhydes saturés sur un nitroalcène, l'énamine se forme dans un premier temps avec l'aldéhyde pour le rendre nucléophile. Le nitroalcène, grâce à la présence du groupement nitro, peut subir une activation acide par l'acide carboxylique. L'énamine peut ensuite l'attaquer en position 4. La configuration du catalyseur permet une attaque stéréosélective. Après hydrolyse, l'aldéhyde γ -nitré est obtenu et le catalyseur libéré. Cette addition de Michael est généralement hautement *syn*-sélective.

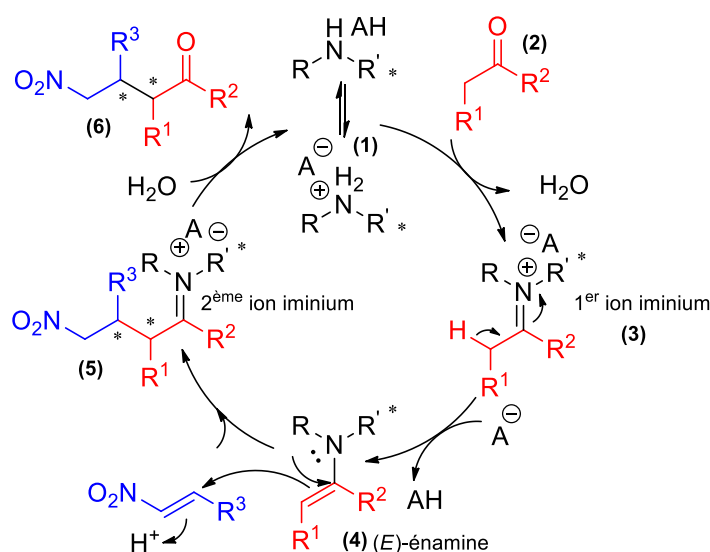


Figure 62 : Cycle catalytique appliqué à la nitroaddition 1-4 via une énamine

Alors qu'elle est efficace sur les réactions d'aldolisation, la proline n'est pas le meilleur catalyseur pour effectuer des additions 1-4, son site catalytique étant restreint.⁵⁸

Wennemers et *coll.* ont d'ailleurs montré, par des études de modélisation moléculaire, que la distance entre les deux sites activants de leur catalyseur tripeptidique H-Pro-Pro-Asp-NH₂ (entre l'amine secondaire et l'acide carboxylique) dans l'état de transition de plus faible énergie, était supérieure d'environ 3Å par rapport à la *L*-proline.^{80b} Cet espace permet l'introduction de deux atomes supplémentaires sur l'électrophile et permet donc l'accès à des additions en position 4 (Figure 63).

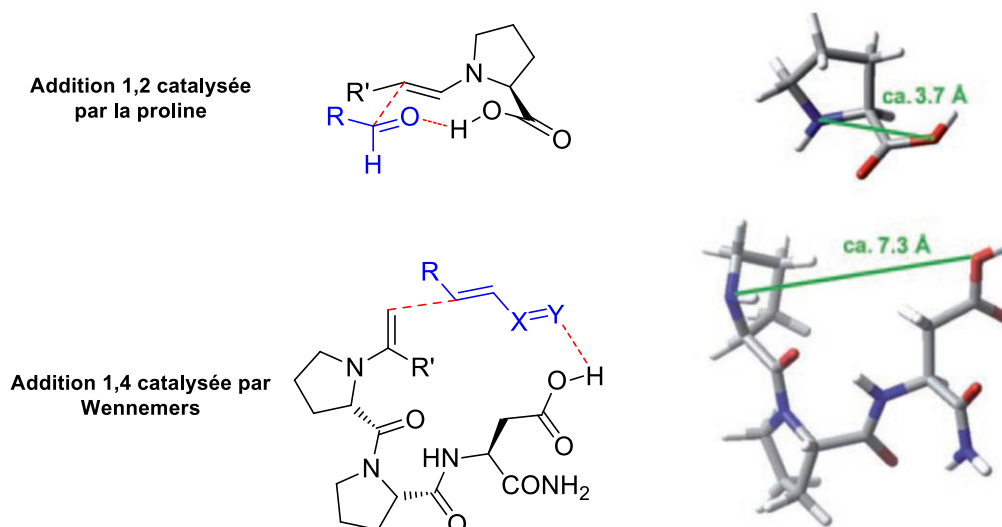


Figure 63 : Etat de transition de plus faible énergie pour la proline et le catalyseur de Wennemers

Pour augmenter l'efficacité de la proline et développer des catalyseurs performants, sa structure a été modulée. Dans la littérature, les modifications ont principalement été faites selon plusieurs paramètres :

- la longueur et la flexibilité de l'espaceur séparant la pyrrolidine et le second site d'activation
- l'acidité de l'acide de Brønsted
- la complémentarité entre le site activant et le substrat pour une meilleure reconnaissance

Une modification même minime peut ainsi augmenter l'efficacité du catalyseur de manière spectaculaire. La simple introduction d'un groupement silylé sur la proline en position 4 a permis d'augmenter sa sélectivité, permettant ainsi une réduction du taux catalytique (ee = 75 % vs 28 %). La solubilité du catalyseur en est probablement une des raisons. De la même manière, le 2,2-diarylprolinol découvert par Corey en 1987 en tant que ligand du bore et utilisé pour les réactions de Diels-Alder et de réduction énantiosélective, a été modifié par Hayashi en 2005. L'introduction d'un groupement silylé sur l'alcool a permis d'améliorer encore les résultats (Figure 64).⁷⁶ Le faible rendement obtenu avec le 2,2-diarylprolinol peut être expliqué par la réaction parasite proposée par Hogberg.²⁴

[76] Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew Chem Int Ed Engl* **2005**, 44, 4212-4215.

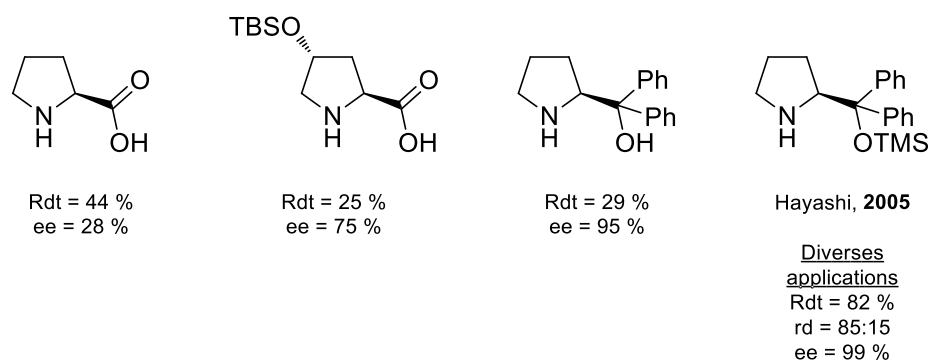


Figure 64 : Modifications de la structure de la proline

Quelques exemples sont présentés en Figure 65.

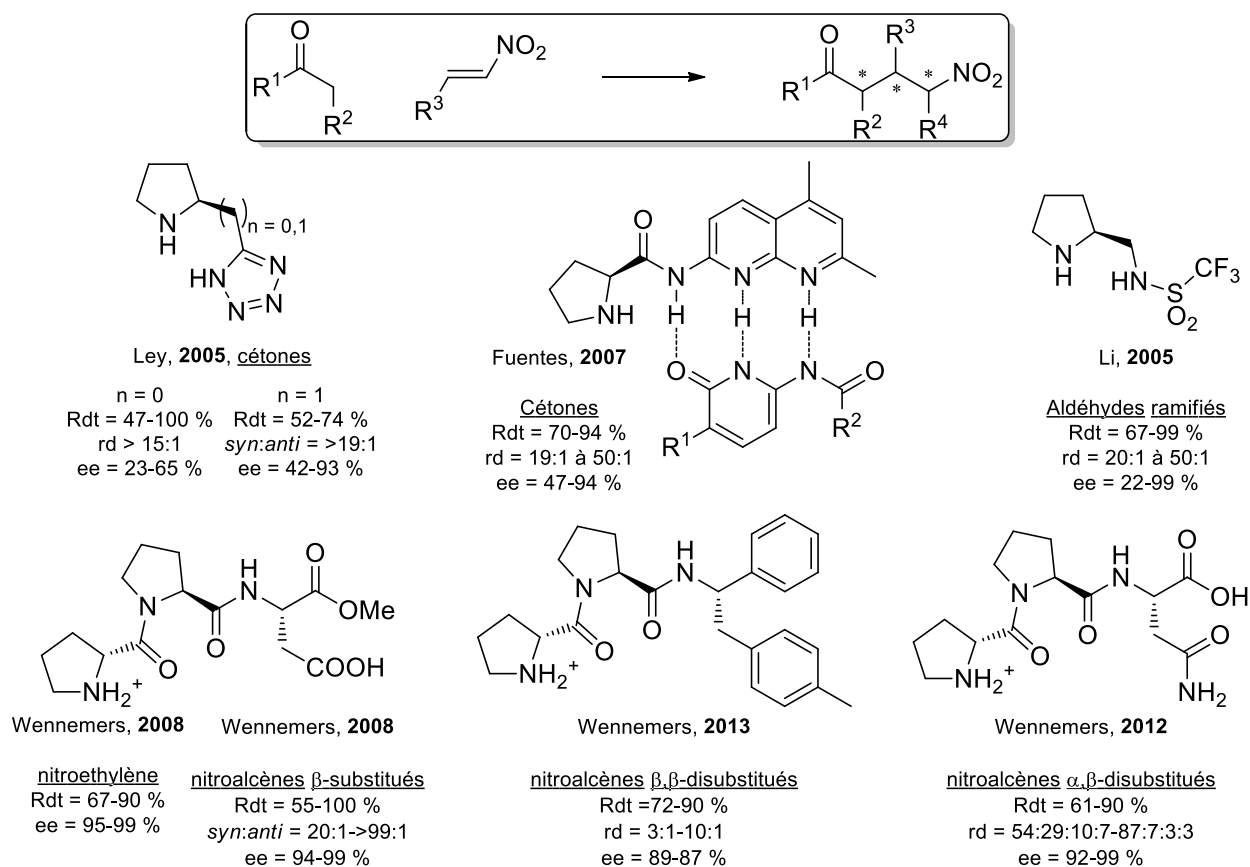


Figure 65 : Quelques exemples de catalyseurs appliqués à l'addition 1-4 sur des nitroalcènes

Le groupement 1H-tétrazole, aux propriétés physico-chimiques proches de celles de l'acide carboxylique, a été introduit sur le motif pyrrolidine par Ley et *al.* en 2005.⁷⁷ Ces nouveaux catalyseurs

[77] a) A. J. Cobb, D. M. Shaw, D. A. Longbottom, J. B. Gold, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 84-96 b) S. V. Ley, C. E. Mitchell, A. J. Cobb, *Synlett* **2005**, 611-614.

ont été appliqués tant sur l'addition 1-4 de dérivés carbonylés saturés sur des nitroalcènes que de nitroalcènes sur des carbonylés α,β -insaturés. Les résultats ont été bien meilleurs que la proline seule, notamment en termes d'énantiosélectivité (Rdt = 52 % - ee = 51 % vs. Rdt = 88 % - ee = 91 % dans les mêmes conditions). L'avantage de ces catalyseurs est leur meilleure solubilité dans les solvants organiques et un fort potentiel à former des liaisons hydrogène. En effet, la proline requière généralement l'utilisation de solvants polaires tels que le DMSO.

De même, l'introduction d'hétérocycles aromatiques par Fuentes et *coll.* sur la prolinamide confère un caractère donneur-accepteur de liaisons H intéressant au catalyseur. Un auto-assemblage avec un second catalyseur a grandement amélioré la sélectivité lors de l'addition 1-4 sur des nitroalcènes.⁷⁸

Afin d'augmenter l'acidité de l'hydrogène, l'introduction d'un groupement électro-attracteur telle qu'une sulfone sur la prolinamide s'est avérée intéressante. En réduisant l'encombrement à proximité de l'amine et en apportant davantage de flexibilité à la chaîne portant le site acide, Li et *coll.* ont pu additionner des aldéhydes ramifiés sur des nitroalcènes.⁷⁹

Les catalyseurs décrits précédemment ne présentent qu'un seul centre chiral. L'introduction d'autres centres stéréogènes a permis d'affiner la sélectivité du catalyseur du fait d'un environnement chiral à proximité de chaque site réactionnel.

Les peptides bifonctionnels de Wennemers et *coll.* ont ainsi donné accès à des précurseurs d'acides γ -aminés monosubstitués, α,β - et β,β -disubstitués grâce à l'addition 1-4 de divers aldéhydes sur des nitroalcènes.⁸⁰ En plus de l'activation acide par l'acide carboxylique de la chaîne latérale de l'acide glutamique, Wennemers et *coll.* ont présenté un autre mode d'induction de la chiralité avec des groupements aromatiques sur le peptide. Une meilleure reconnaissance entre le catalyseur et le substrat a pu être obtenue grâce au π -stacking avec des substituants aromatiques, permettant ainsi d'orienter la face d'attaque.

[78] M. L. Clarke, J. A. Fuentes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 930-933.

[79] W. Wang, J. Wang, H. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1369-1371.

[80] a) M. Wiesner, J. D. Revell, S. Tonazzi, H. Wennemers, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5610-5611 b) M. Wiesner, J. D. Revell, H. Wennemers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1871-1874 c) J. Duschmale, H. Wennemers, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 1111-1120 d) R. Kastl, H. Wennemers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7228-7232.

V.2) Addition 1-4 de nitroalcanes

Dans le cycle catalytique de l'addition 1-4 d'un nitroalcane sur un aldéhyde insaturé, l'intermédiaire iminium se forme dans un premier temps avec l'aldéhyde pour augmenter son électrophilie. Le nitroalcane peut ensuite attaquer la position 4 de l'iminium. Après hydrolyse, l'aldéhyde γ -nitré est obtenu et le catalyseur libéré.

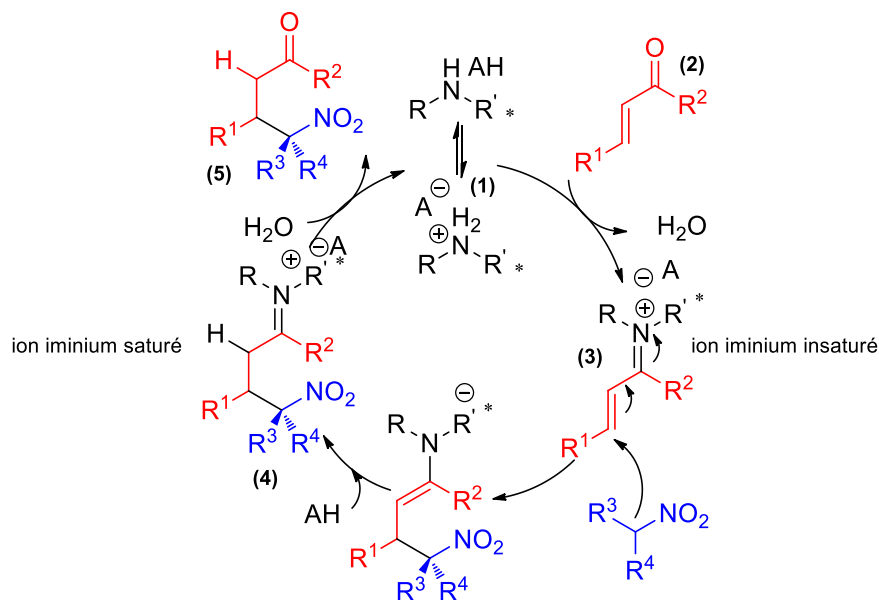
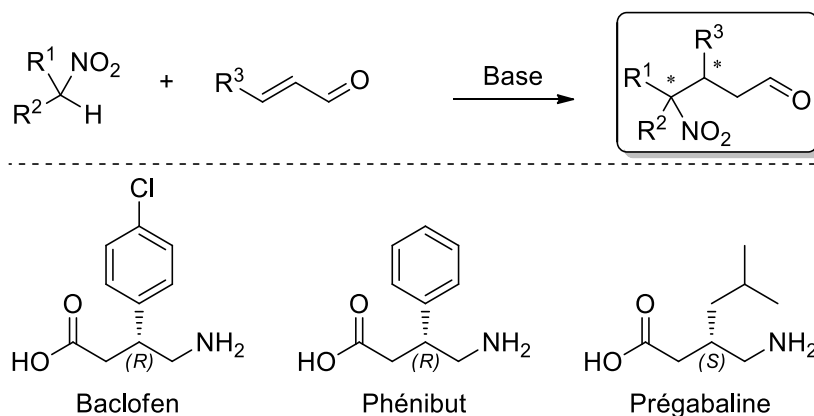


Figure 66 : Cycle catalytique appliqué à la nitroaddition 1-4 via un intermédiaire iminium

Les amines secondaires sont les organocatalyseurs les plus utilisés pour transformer les aldéhydes α,β -insaturés en accepteurs de Michael activés. L'électroattractivité du groupement nitro des nitroalcanes rend l'hydrogène en α acide. L'utilisation d'une base permet ainsi de générer un nitronate nucléophile. L'accès à des précurseurs d'acides γ -aminés est alors possible par addition de l'anion en β de l'aldéhyde. Des dérivés GABA tels que le Baclofen, le Phénibut ou la Pregabaline ont ainsi pu être synthétisés de manière énantiosélective (Figure 67).^[81] Une quinidine, développée par Zhang et coll. a d'ailleurs permis d'accéder au Baclofen avec un excès énantiomérique de 70 % (95 % après recristallisation).^[82]

[81] M. Tsakos, C. G. Kokotos, G. Kokotos, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 740-746.

[82] E. J. Corey, F.-Y. Zhang, *Org. Lett.* **2000**, 2, 4257-4259.

Figure 67 : Accès à des acides γ -aminés à partir de nitroalcane

Quelques exemples de catalyseurs sont présentés en Figure 68.

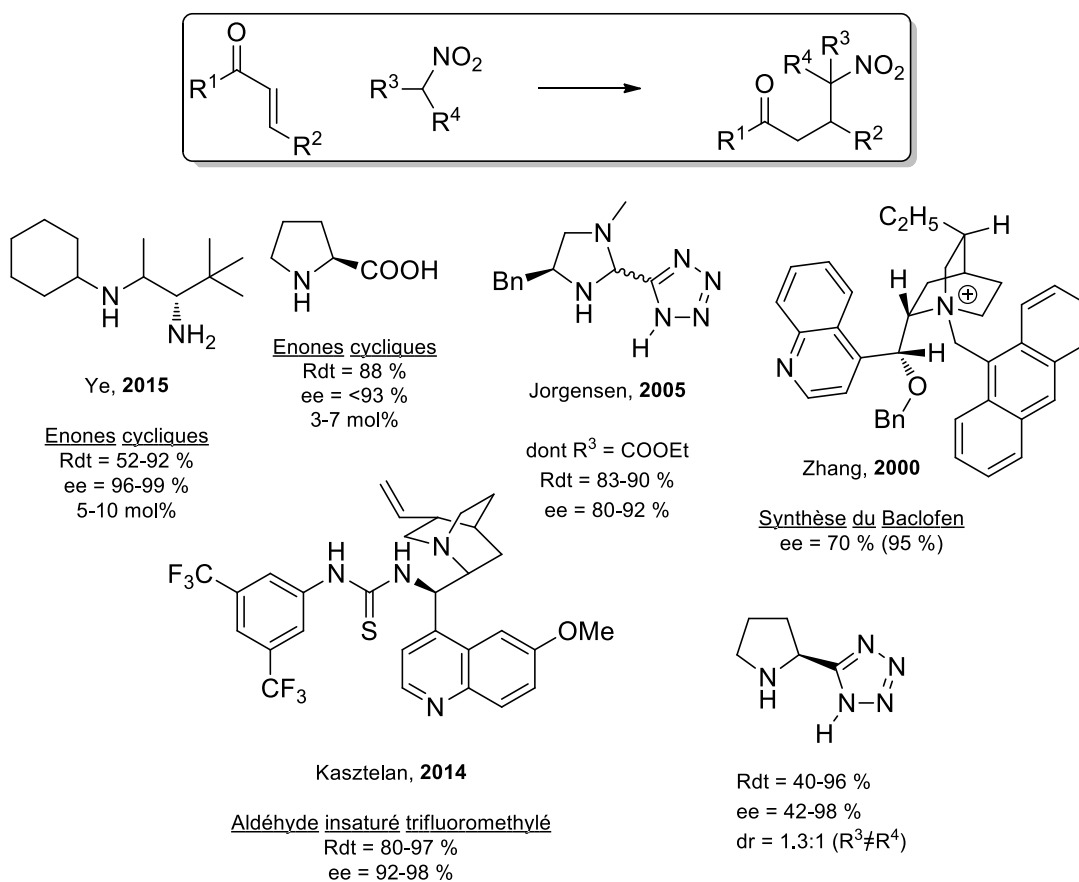


Figure 68 : Quelques exemples de catalyseurs appliqués à l'addition 1-4 de nitroalcane

En 2005, Jørgensen introduit un tetrazole sur le catalyseur de MacMillan pour l'addition de divers nitroalcanes sur des carbonyles α,β -insaturés, dont l'éthyl nitroacétate donnant accès à des acides α -aminés modifiés chiraux.⁸³

Toujours dans une optique thérapeutique, le nitrométhane a été introduit par Kasztelan et *coll.* en β d'une énone β,β -disubstituée dont un groupement CF_3 , donnant accès à un centre chiral quaternaire fluoré. Un catalyseur bifonctionnel associant une thiourée et une quinidine utilisé à faible taux catalytique (0.5 à 3 mol%) a permis de réaliser cette réaction avec très bonne énantiosélectivité.⁸⁴

Une diamine chirale dérivée de la *tert*-leucine a permis l'addition de nitrométhane sur des énone cycliques β -substituées.⁸⁵

V.3) Réactions multicomposants

Une réaction multicomposants est une réaction impliquant les atomes d'au moins trois réactifs. Elles sont devenues très attractives car elles permettent d'accéder rapidement et simplement à des molécules complexes. La catalyse bifonctionnelle ou synergique est un outil puissant pour réaliser de telles réactions puisqu'elle permet d'activer plusieurs substrats simultanément.

Contrairement aux acides de Lewis, les catalyseurs aminés peuvent activer des composés carbonyles α,β -insaturés ainsi que, *in situ*, l'intermédiaire réactionnel qui en découle, pour une double fonctionnalisation. En effet, dans le cas du cycle catalytique passant par un intermédiaire iminium, l'énamine (**4**) peut réagir avec un électrophile **E**, entraînant également sa fonctionnalisation en α (Figure 69).

De nombreux exemples de double fonctionnalisation ont été rapportés : cycloadditions, Michael-Mannich, Michael-aldol, Michael-Henry, Michael-alkylation, hydrogénation-halogénéation, Friedel-Crafts-halogénéation...⁸⁶

[83] A. Prieto, N. Halland, K. A. Jørgensen, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2897-3900.

[84] P. Kwiatkowski, A. Cholewiak, A. Kasztelan, *Org. Lett.* **2014**, 16, 5930-5933.

[85] X. Gu, Y. Dai, T. Guo, A. Franchino, D. J. Dixon, J. Ye, *Org. Lett.* **2015**, 17, 1505-1508.

[86] S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2178-2189.

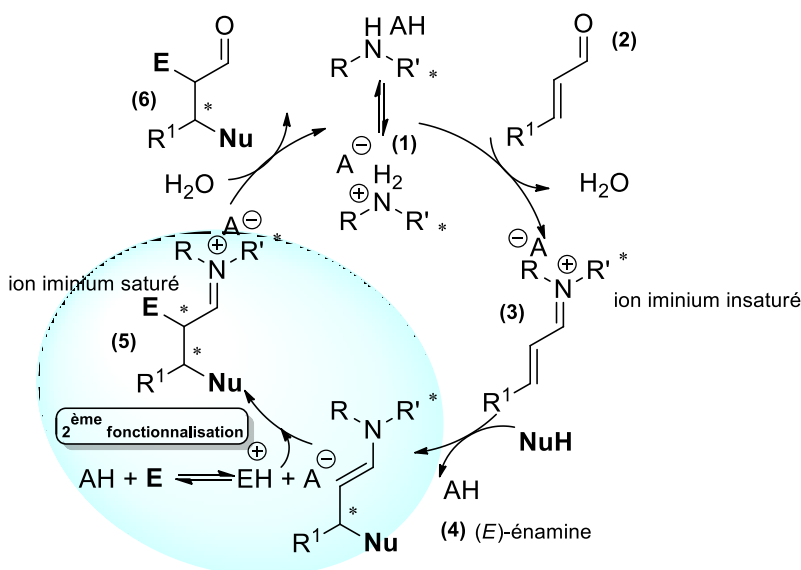


Figure 69 : Cycle catalytique d'activation multiple par un intermédiaire de type iminium puis énamine

Le 2,2-diarylprolinol silylé a été utilisé pour contrôler l'addition d'un composé di-nitré sur des aldéhydes α,β -insaturés. La double addition, en β puis en α (addition 1-4 suivie d'une réaction de Henry), a permis d'obtenir des cyclohexanols avec deux nouveaux centres asymétriques (Figure 70).⁸⁷

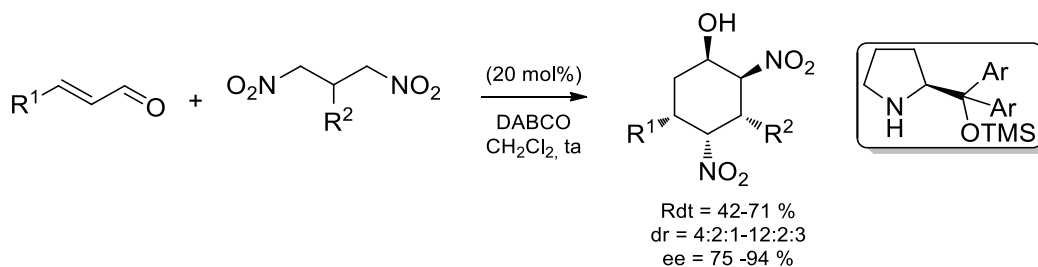


Figure 70 : Formation de cyclohexanols chiraux

Le même catalyseur impliqué dans un mécanisme d'activation de type énamine a également été rencontré, notamment pour la synthèse du Tamiflu®, molécule antivirale utilisée pour le traitement contre la grippe (Figure 71). Une première réaction entre un aldéhyde et un nitroalcène a donné un adduit de Michael. Ce composé a ensuite réagi avec un phosphonate pour donner, après une réaction de Wittig et l'addition 1-4 d'un thiol, un précurseur de l'anti-grippal.⁸⁸

[87] E. Reyes, H. Jiang, A. Milelli, P. Elsner, R. G. Hazell, K. A. Jorgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 9202-9205.

[88] H. Ishikawa, T. Suzuki, Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1304-1307.

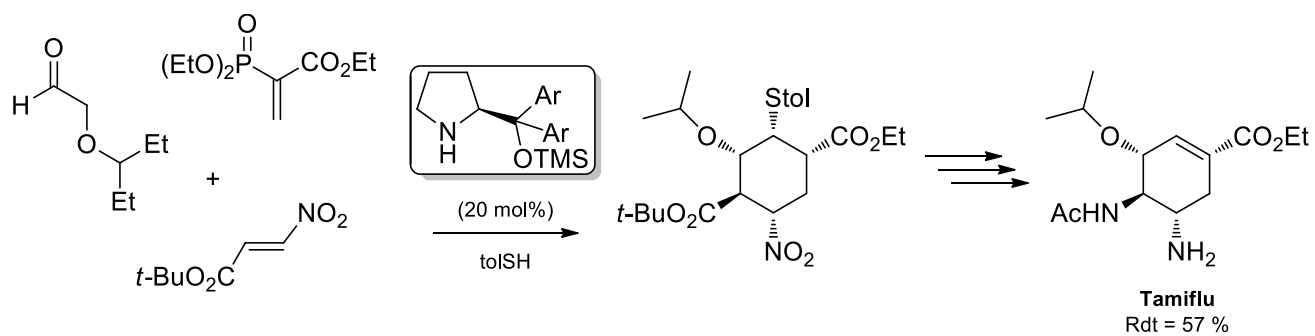


Figure 71 : Synthèse du Tamiflu

VI) Conclusion

En organocatalyse, deux modes d'activation dominent la littérature. Le premier mode repose sur l'activation d'aldéhydes par les amines pour leur fonctionnalisation en α ou en β . Le second mode d'activation repose sur l'interaction électrostatique ou par liaison hydrogène avec un acide de Brønsted. L'un des avantages de l'organocatalyse est de pouvoir activer à la fois un électrophile et un nucléophile grâce à la multicatalyse. Le développement de catalyseurs bifonctionnels permet ainsi d'atteindre des structures de plus en plus complexes, avec une efficacité croissante. Le développement de nouveaux organocatalyseurs chiraux efficaces continue d'être un axe de recherche prisé en synthèse organique. Les méthodes « Split & Mix » utilisés par Miller et Wennemers ont été des outils efficaces pour identifier des structures peptidiques énantiodiscriminantes. Ces molécules, très fonctionnalisées et modulables du fait de la variété des acides aminés disponibles, sont des plateformes intéressantes et de plus en plus étudiées en organocatalyse.

Dans la suite de ce travail, nous proposons une nouvelle bibliothèque de catalyseurs bifonctionnels, basé sur une structure peptidique. Deux modes d'activation sont combinés, à savoir l'aminocatalyse et l'activation par un acide de Brønsted, un acide phosphonique.

OBJECTIFS DE LA THESE

I) Travaux antérieurs

Les travaux de Wennemers ont permis d'isoler des catalyseurs bifonctionnels de structure tripeptidique intéressante (Figure 72-a) pour la synthèse énantiosélective de liaisons carbone-carbone. Les résultats ont été encourageants pour la réaction d'aldolisation catalysée sélectivement par le H-Pro-Pro-Asp-NH₂ (m=1) entre l'acétone et différents aldéhydes (rendement = 60-99 %, excès énantiomériques = 78-82 %).⁸⁹ L'addition 1-4 catalysée par le peptide H-Pro-Pro-Glu-NH₂ (m=2) d'aldéhydes sur différents nitroalcènes a permis l'accès à des γ -nitroaldéhydes avec une excellente stéréosélectivité (rendement = 67-90 %, excès énantiomériques = 95-99 %), confirmant le potentiel de ces structures.⁸⁰

Des études mécanistiques ont montré que l'amine secondaire de la proline terminale et l'acide carboxylique de la chaîne latérale étaient essentiels à la stéréosélectivité de la réaction.⁷³

A ce jour, aucun exemple combinant l'aminocatalyse et l'activation par un acide phosphonique n'a été décrit.

II) Structure générale de la bibliothèque de catalyseurs

Sur ce constat, le but de ce travail de thèse a été de développer une nouvelle bibliothèque de catalyseurs bifonctionnels, basée sur une structure tripeptidique incluant un acide phosphonique. La problématique a été d'appréhender l'influence d'un groupement phosphonique sur la chaîne latérale du premier acide aminé (Figure 72-b). Le groupement acide carboxylique (pK_a $\approx$ 4), ne présentant qu'une seule acidité, a été remplacé par un groupement plus acide, l'acide phosphonique (pK_a $\approx$ 2 & 7.5). Ce motif est à lui-même bifonctionnel puisque les doublets non liants de l'oxygène du phosphonyle lui confèrent un rôle de base de Brønsted. Selon la nature du substrat à activer, l'une ou l'autre des activations peut être envisagée.

Bien que s'appuyant sur les travaux de Wennemers, différents paramètres concernant la structure des catalyseurs ont été modulés. En effet, l'étude étant empirique, la géométrie adéquate du site catalytique était inconnue. C'est pourquoi tant les longueurs des chaînes latérales –n variant de 1 à 4 carbones–, tant la stéréochimie des 3 centres asymétriques ont été modifiées.

[89] P. Krattiger, R. Kovasy, J. D. Revell, S. Ivan, H. Wennemers, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1101-1103.

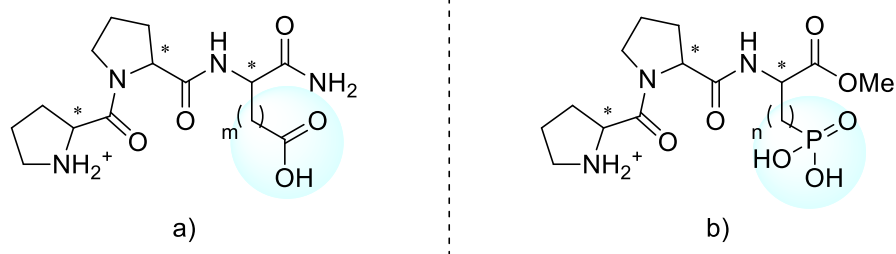


Figure 72 : Structure générale des catalyseurs développés a) par Wennemers b) dans le cadre de cette thèse

Les objectifs ont été de synthétiser cette bibliothèque de catalyseurs puis d'évaluer son potentiel catalytique sur une réaction modèle, l'addition 1-4 entre divers aldéhydes et composés nitrés.

Le chapitre 2 s'attachera à la description de la synthèse de ces catalyseurs. L'application de cette bibliothèque à la réaction modèle d'addition 1-4 sera présentée dans le chapitre 3. Enfin, des études mécanistiques permettant de comprendre le fonctionnement de ces catalyseurs seront présentées dans le quatrième et dernier chapitre.

CHAPITRE 2 : Synthèse de la bibliothèque de catalyseurs

I) Introduction

Le premier objectif de ce travail a été de développer une bibliothèque d'organocatalyseurs tripeptidiques incluant un acide phosphonique. La longueur de la chaîne latérale n – variant de 1 à 4 atomes de carbone – et la stéréochimie des 3 centres stéréogéniques ont été modulées (Figure 73).

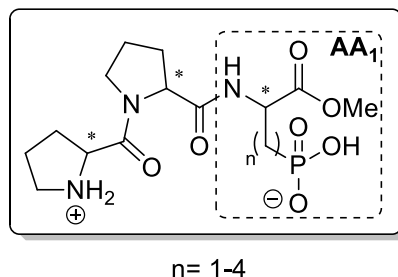


Figure 73 : Structure générale des organocatalyseurs développés

Ces catalyseurs sont le résultat du couplage de trois acides- α -aminés H-AA₃-AA₂-AA₁-OMe. La Proline (AA₂ et AA₃), quelle que soit sa configuration D ou L, était commerciale. En revanche, l'acide aminé AA₁ portant l'acide phosphonique sur la chaîne latérale a dû être synthétisé.

Pour atteindre l'acide aminé AA₁, plusieurs problématiques ont dû être résolues :

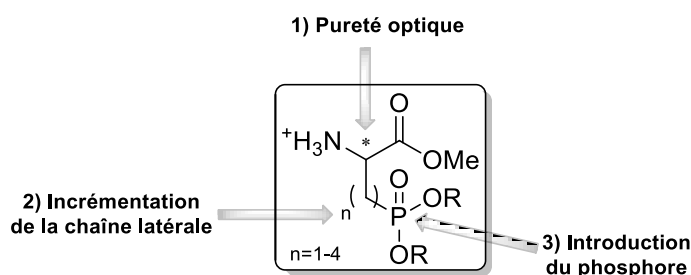


Figure 74 : Problématiques de synthèse de l'AA₁

- Comment conserver la pureté optique du centre stéréogène ?
- Comment incrémenter la chaîne latérale ?
- Comment et quand introduire l'acide phosphonique ?

II) Stratégie de synthèse

II.1) Protection de la stéréochimie

La stéréochimie des catalyseurs est très importante car elle module la géométrie du site catalytique et la distance entre les groupements dits « activants ». C'est pourquoi les conditions de synthèse doivent être non scalémisantes. Un substrat très utile pour la synthèse stéréosélective d'acides aminés non naturels est l'aldéhyde de Garner. Celui-ci permet d'obtenir un acide aminé modifié à partir de la sérine tout en conservant la pureté optique du centre chiral.⁹⁰ Il est à noter une inversion de la configuration initiale du centre stéréogène (Figure 75).

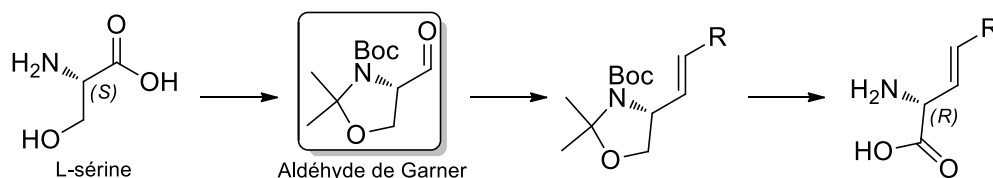


Figure 75 : Inversion de configuration d'un AA non naturel après hydrolyse de l'aldéhyde de Garner

La synthèse en 4 étapes de l'aldéhyde de Garner a été rapportée par P. Garner en 1984 (Figure 76).⁹¹

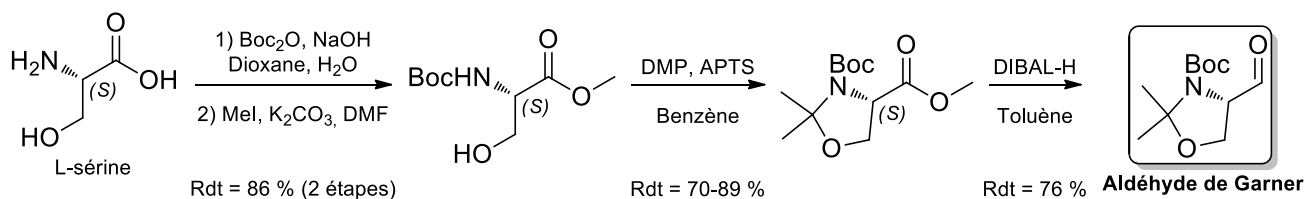


Figure 76 : Synthèse de l'aldéhyde de Garner selon Philip Garner

Une première étape permettait de protéger l'amine primaire grâce au dicarbonate de di-*tert*-butyle en milieu basique suivi d'une estérification de l'acide par l'iodométhane en présence de carbonate de potassium. La protection simultanée de l'alcool et de l'azote en oxazolidine a été effectuée par le 2,2-diméthoxypropane en présence d'acide *para*-toluènesulfonique dans le benzène. Enfin, la dernière étape permettait de réduire l'ester méthylique en aldéhyde grâce au DIBAL-H. Le rendement sur 4

[90] M. Passiniemi, A. M. Koskinen, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2641-2659.

[91] P. Garner, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5855-5858.

étapes était de 46 %. En 2000, ce protocole a été optimisé par Dondoni et Perrone, notamment l'étape de formation de l'ester méthylique. L'utilisation de chlorure d'éthanoyle dans le méthanol leur a permis d'obtenir rapidement et quantitativement l'ester sans purification supplémentaire. Il a été observé que la réaction de réduction au DIBAL-H menait à un mélange d'aldéhyde, d'alcool primaire et d'ester méthylique de départ difficiles à séparer. Il a donc été proposé de réduire dans un premier temps l'ester en alcool puis de l'oxyder en aldéhyde *via* la réaction de Swern.⁹²

II.2) Incrémentation de la chaîne latérale

Lorsque $n=1$, une simple substitution de l'alcool de la sérine par un bon groupe partant (GP) pourrait être envisagée. Lorsque $n>1$, la réaction d'Emmons-Wadsworth-Horner entre l'aldéhyde de Garner et différents organophosphonates permettrait l'élongation de la chaîne.

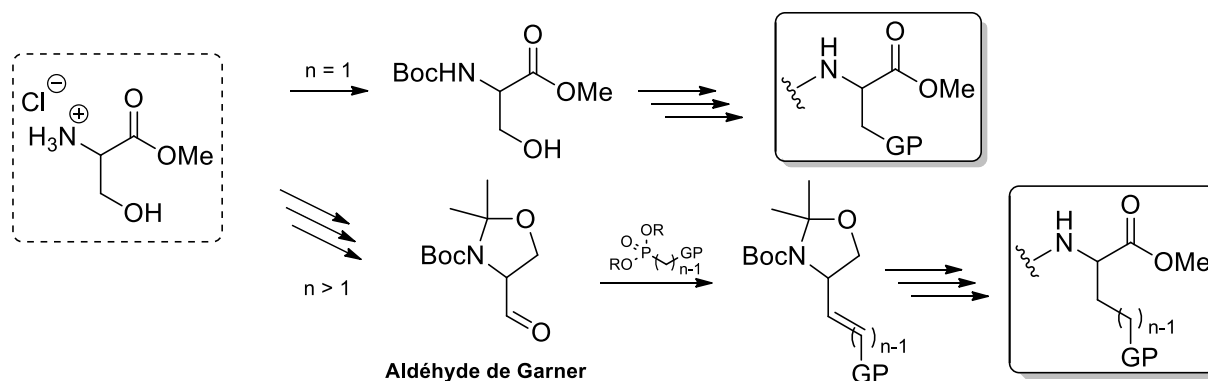
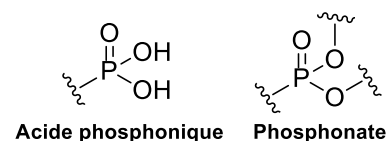


Figure 77: Stratégie d'incrémentement de la chaîne latérale de AA₁

Un phosphonate pourrait ensuite être incorporé par substitution nucléophile du GP.

II.3) Méthodes d'introduction de l'acide phosphonique

Afin d'éviter les réactions secondaires et pour des raisons de solubilité, l'acide phosphonique doit être introduit sous sa forme protégée, c'est-à-dire sous forme de phosphonate. La déprotection n'aura lieu qu'au cours d'une dernière étape de synthèse.



[92] A. Dondoni, D. Perrone, *Org. Synt.* **2000**, 10, 64.

II.3.1) Introduction du phosphonate : Quand ?

Pour répondre à la question « **Quand ?** » procéder à la substitution nucléophile du GP par le phosphonate, deux stratégies de rétrosynthèse peuvent être envisagées (Figure 78):

- **Stratégie de rétrosynthèse A** : le phosphonate est introduit sur le tripeptide
Il s'agit ici d'introduire un groupement partant sur AA₁. Après couplage de l'acide aminé sur le dipeptide Boc-AA₃-AA₂-OH, le groupement partant GP est substitué afin d'introduire le phosphonate sur la chaîne latérale.
- **Stratégie de rétrosynthèse B** : le phosphonate est introduit sur AA₁
Le phosphonate est introduit par substitution d'un groupement partant directement sur l'AA₁. S'en suit le couplage au dipeptide Boc-AA₃-AA₂-OH.

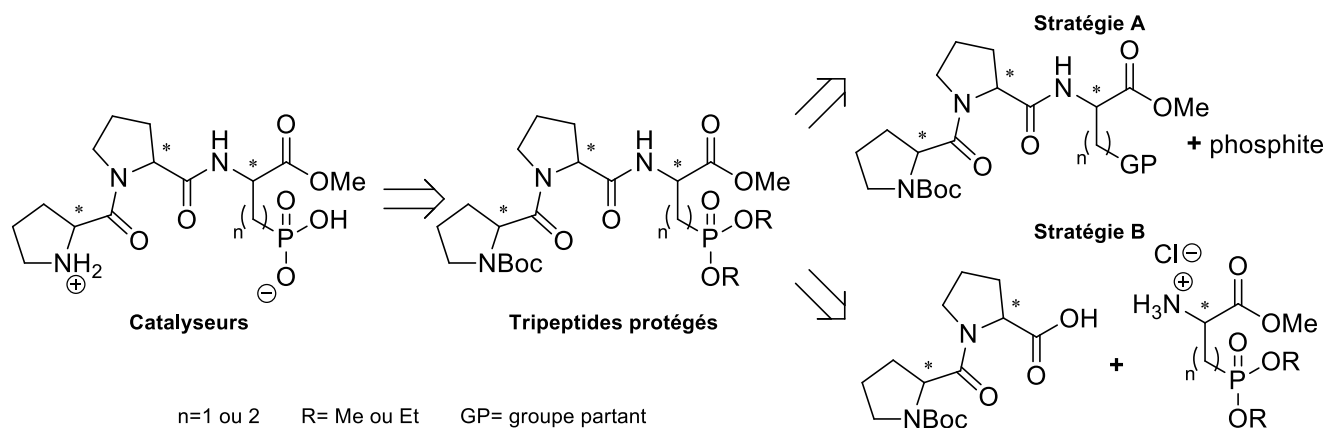


Figure 78 : Stratégies de rétrosynthèse pour l'introduction du phosphonate

Les deux stratégies présentent des avantages et des inconvénients :

Dans le cas de la voie de rétrosynthèse **A**, les intermédiaires seront solubles dans les solvants organiques. Leur manipulation ainsi que les éventuelles purifications chromatographiques seront aisées. Dans le cas de la voie de rétrosynthèse **B**, les molécules seront plus polaires, avec une affinité pour l'eau plus accrue. Leur manipulation sera alors moins aisée. Néanmoins, la présence de l'atome de phosphore sur les substrats permettra de suivre toutes les réactions par RMN ³¹P.

II.3.2) Introduction du phosphonate : Comment ?

Pour répondre à la question « **Comment ?** », une liste non exhaustive de réactions permettant l'introduction d'un phosphonate a été envisagée (Figure 79).

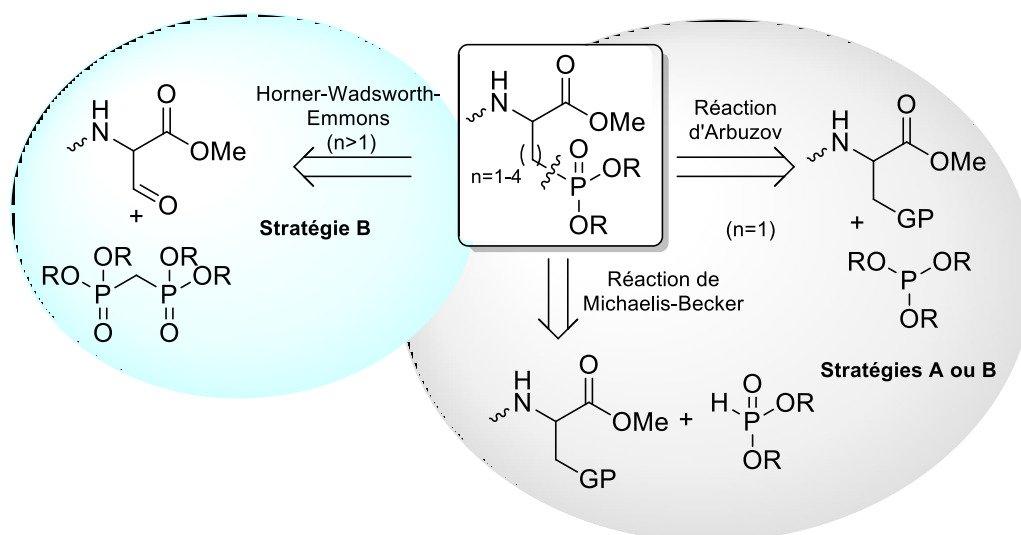


Figure 79 : Voies de rétrosynthèse des acides aminés portant un phosphonate

(a) Réactions de Michaelis-Arbuzov et Michaelis-Becker

Les phosphonates peuvent être facilement préparés par les réactions de Michaelis-Arbuzov ou Michaelis-Becker à partir d'halogènes primaires, substitués respectivement par un trialkyl- ou un dialkylphosphite (Figure 80).

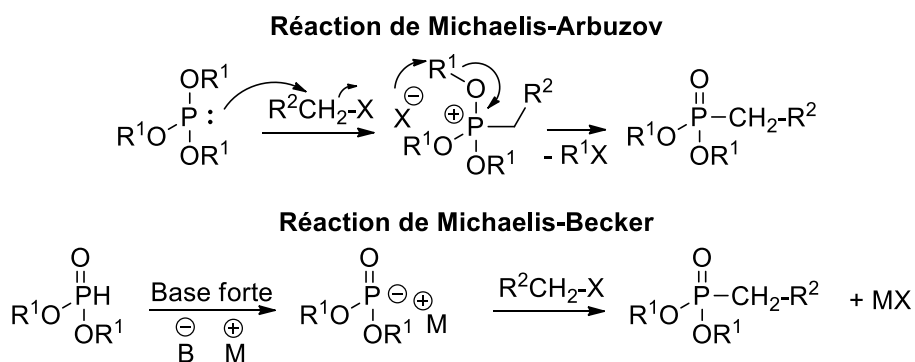


Figure 80 : Synthèse d'un phosphonate à partir d'un halogénure d'alkyle

Dans le cas des catalyseurs développés, le phosphonate peut être introduit directement sur le tripeptide par substitution d'un groupement partant approprié sur l'acide aminé (voie de rétrosynthèse A), ou au préalable sur l'acide aminé avant couplage (voie de rétrosynthèse B).

En 1994, Coward et *coll.* ont ainsi introduit un phosphonate sur la chaîne latérale de l'acide glutamique avec un rendement de 18 % sur 2 étapes de synthèse (Figure 81).^[93]

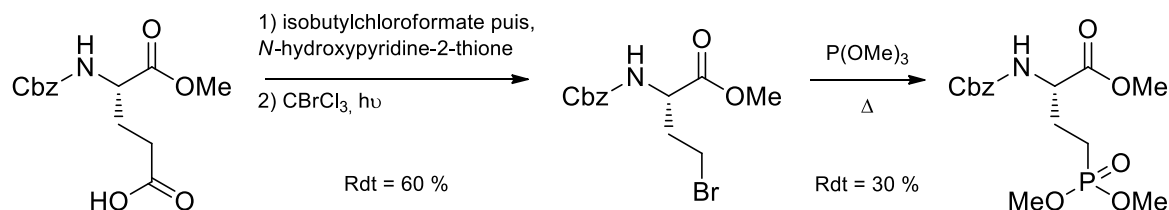


Figure 81: Synthèse d'un analogue phosphonylé de l'acide glutamique

La réaction de Michaelis-Becker permet également d'obtenir un phosphonate en présence d'une base, généralement l'hydrure de sodium. Alors que la réaction d'Arbuzov n'a pas fonctionné, Hock et *coll.* ont obtenu des analogues de nucléosides phosphonylés, pouvant servir d'intermédiaires de synthèse fonctionnalisés, grâce à cette méthode (Figure 82).^[94]

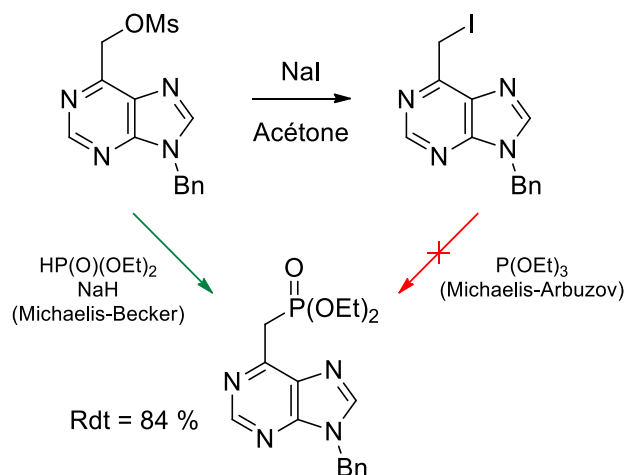


Figure 82: Synthèse de purines phosphonylées par la réaction de Michaelis-Becker

[93] W. P. Malachowski, J. K. Coward, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7625-7634.

[94] Z. Hasník, R. Pohl, M. Hock, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2464-2466.

(b) Réaction de Wittig⁹⁵

La réaction de Wittig est une réaction très importante pour la formation d'alcènes substitués. Elle consiste en l'addition nucléophile d'un ylure de phosphore sur un composé carbonyle (Figure 83).

La première étape est la déprotonation d'un sel de phosphonium pour former l'ylure. Elle peut être effectuée par différentes bases mais la nature du contre-cation est importante pour la stabilité de l'ylure et donc pour la sélectivité de la réaction.

La seconde étape est l'addition de cet ylure sur un aldéhyde ou une cétone pour former une bétaine qui évoluera en oxaphosphétane. Selon la nature de l'ylure (stabilisé ou non, encombrement stérique) et le solvant utilisé, l'oxaphosphétane thermodynamique ou cinétique se forme majoritairement (Figure 83). Le mécanisme reste controversé concernant la nature du composé initialement formé, c'est-à-dire soit la bétaine, soit l'oxaphosphétane via une cycloaddition [2+2] *supra-antara*.

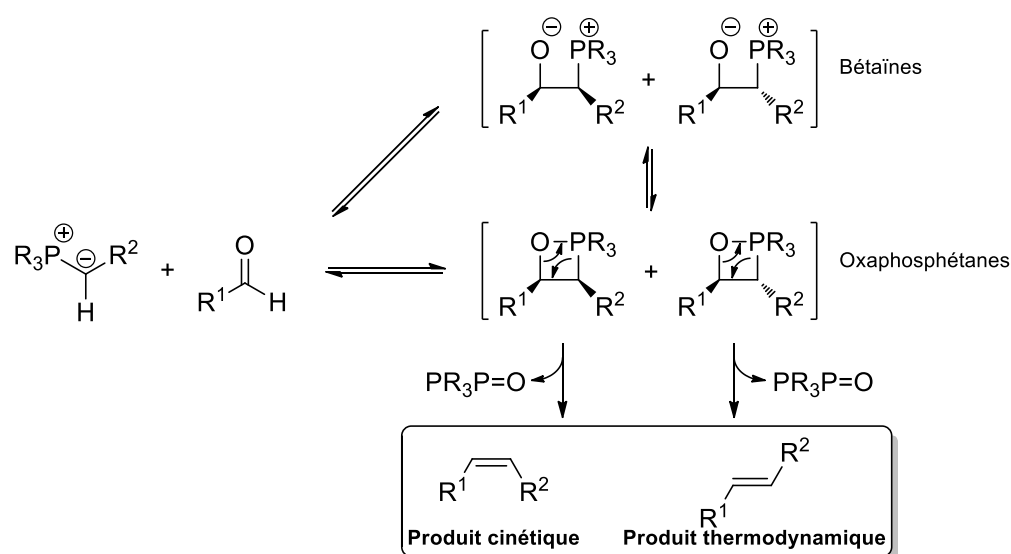


Figure 83 : Mécanisme de la réaction de Wittig

Pour expliquer la sélectivité de la réaction, deux cas doivent être envisagés :

- Ylure non stabilisé (substitué par des chaînes alkyles ou un hydrogène, contre-cation gros, solvant chélatant, absence de sels)

La formation de l'ylure nécessite une base forte. La première étape de formation de la bétaine est rapide et irréversible. Les groupements R^1 et R^2 sont en *anti*, de même que les deux groupements chargés (d'autant plus vrai lors de la solvation par des solvants polaires). La formation de la liaison $P=O$, force motrice de la réaction, implique une rotation autour de la liaison C-C pour mener, après élimination, à l'alcène Z (Figure 84).

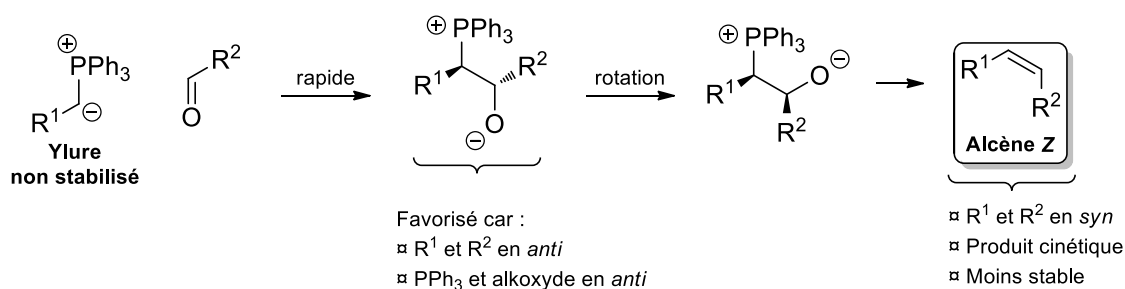


Figure 84 : Sélectivité de la réaction de Wittig dans le cas d'un ylure non stabilisé

- Ylure stabilisé (par un groupement électroattracteur, par la présence de sels de lithium)

La formation de l'ylure nécessite une base plus faible (ex : NaOH). Les premières étapes sont maintenant réversibles. Même si la voie cinétique existe, la dernière étape d'élimination est plus rapide dans le cas de substituants en *anti* (voie thermodynamique). Les équilibres mènent donc à l'alcène *E*, majoritairement formé. Etant moins réactifs, ces ylures réagissent difficilement avec les cétones (Figure 85).

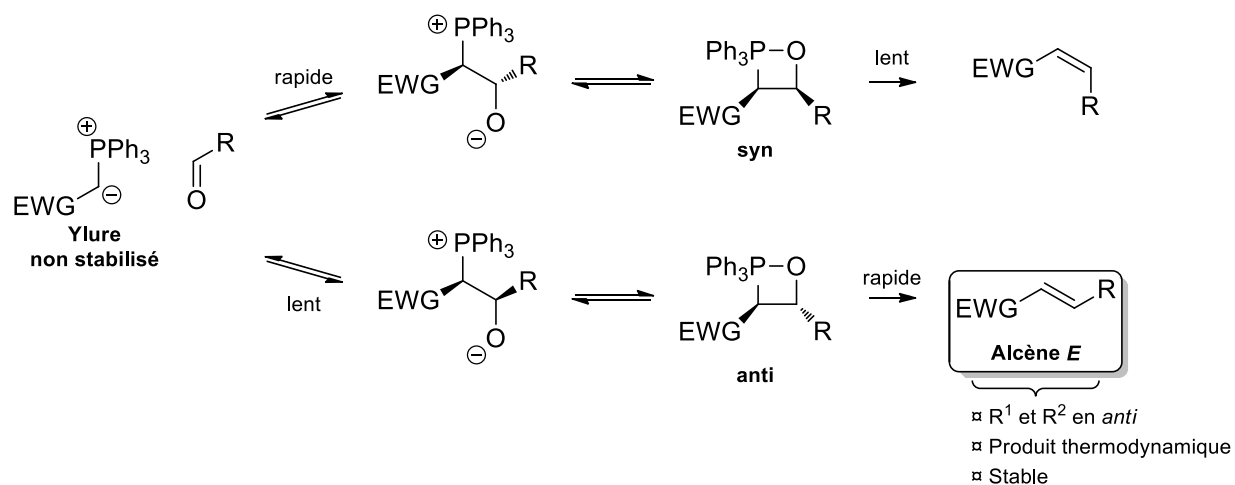


Figure 85 : Sélectivité de la réaction de Wittig dans le cas d'un ylure stabilisé

Parmi les avantages de cette réaction, citons des rendements élevés, des produits de départ peu onéreux et une bonne régiosélectivité. Néanmoins, l'alcène est obtenu sous forme de mélange *E/Z* et la triphénylphosphine est difficile à éliminer du produit.

(c) Réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons

La réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) est une variante de la réaction de Wittig. Elle permet l'accès à un alcène, majoritairement de configuration *E*, à partir d'un anion phosphonate et d'un aldéhyde. A la différence de la réaction de Wittig, le sel de phosphonium est remplacé par un phosphonate stabilisé par un groupement attracteur en α . L'intermédiaire réactionnel est donc un nucléophile plus fort. La réaction génère un sel de dialkylphosphonate hydrosoluble facilement éliminé. C'est un avantage certain par rapport à la réaction de Wittig. A ce jour, le mécanisme n'est pas parfaitement connu (Figure 86).

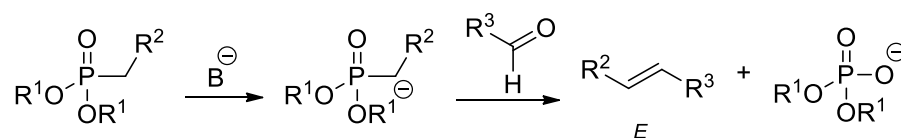
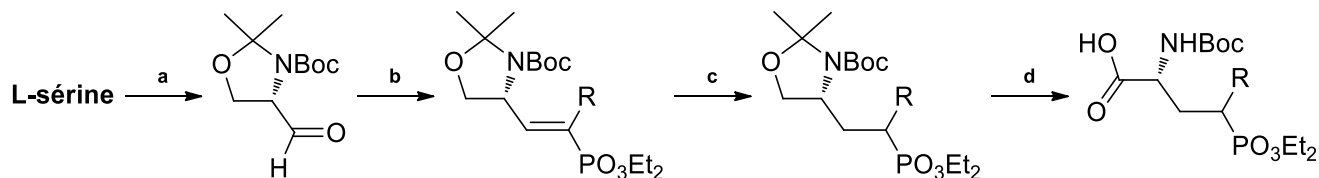


Figure 86 : Réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons

En 2007, Macdonald et *coll.* ont présenté une méthode de synthèse d'acides α -amino- γ -phosphonates basée sur la réaction d'HWE entre l'aldéhyde de Garner et le méthylènebisphosphonate de tétraéthyle (Équation 1).⁹⁶



Équation 1. Synthèse d'acides α -amino- γ -phosphonates selon Macdonald. Réactifs et conditions : (a) i -SOCl₂, MeOH, ta, 16 h ; ii- Boc₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, ta, 12 h ; iii- 2,2-diméthoxypropane, p -TsOH, CH₂Cl₂, 0 °C à ta, 2 h ; iv- NaBH₄, LiCl, EtOH/THF, 0 °C à ta, 4 h, v- DMSO, (COCl)₂, CH₂Cl₂, -78 °C, Et₃N -78 °C à ta 2-4 h (b) méthylènebisphosphonate de tétraéthyle, n -BuLi, THF, -78 °C à ta, 1 nuit (c) H₂, Pd/C (20 w/w % puis 10 w/w %), EtOH, ta, 3 j (d) RuCl₃.H₂O_x, NaIO₄, 2:2:3 CCl₄/CH₃CN/H₂O, ta, 1-3 h.

[96] F. W. J. Foss, A. H. Snyder, M. D. Davis, M. Rouse, M. D. Okusa, K. R. Lynch, T. L. Macdonald, *Biorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 663–677.

Dans ce cas de figure, le phosphonate est introduit sur l'acide aminé avant l'étape de couplage peptidique (stratégie de rétrosynthèse B). Cette voie ne peut être envisagée que pour les catalyseurs dont la chaîne latérale présente plus de 2 atomes de carbone.

II.4) Libération de l'acide phosphonique

Les méthodes d'introduction du phosphore précédemment citées s'appuient sur l'introduction d'un phosphonate. Une hydrolyse des esters doit être effectuée pour mener à l'acide phosphonique correspondant. Plusieurs méthodes de di-déalkylation ont été rapportées dans la littérature.⁹⁷ Une première méthode consiste en l'utilisation d'un acide inorganique (HCl ou HBr) concentré dans un solvant polaire.⁹⁸ Dans le cas de HCl, un chauffage à reflux est nécessaire. Ces acides étant forts, des réactions secondaires peuvent avoir lieu.

Une seconde méthode utilise les halogénotriméthylsilanes (Me_3SiBr , Me_3SiI , $\text{Me}_3\text{SiCl} + \text{NaI}$) dans un solvant polaire aprotique.⁹⁹ Les conditions sont ici plus douces, mais certains groupements protecteurs sont sensibles à ce type d'hydrolyse (acétals). La silylation est suivie d'une hydrolyse pour libérer l'acide phosphonique (Figure 87).

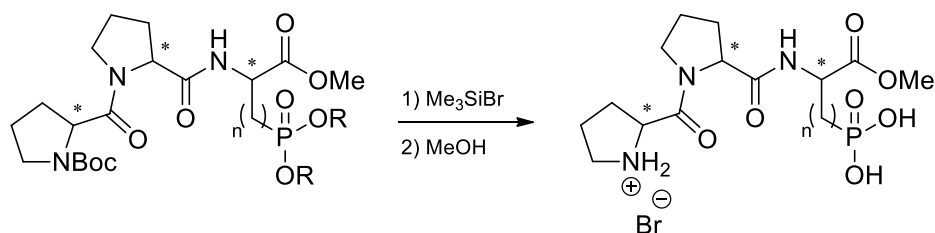


Figure 87 : Silylation suivie de la méthanolyse des tripeptides envisagés

Le mécanisme de cette deuxième méthode est le suivant : l'addition électrophile du bromotriméthylsilane sur l'oxygène de la liaison $\text{P}=\text{O}$ conduit au *bis*(triméthylsilyl)phosphonate avec libération d'un ion bromure. Celui-ci réagit avec un des groupements alkyles protecteurs pour former le bromoalcane correspondant. Cette suite réactionnelle est répétée autant de fois que de groupements alkoxy présents afin de protéger les oxygènes des liaisons $\text{C}-\text{O}$ par le groupement triméthylsilyle.¹⁰⁰

[97] C. S. Demmer, N. Krosgaard-Larsen, L. Bunch, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 7981-8006.

[98] R. Rabinowitz, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2975-2978.

[99] C. E. McKenna, M. T. Higa, N. H. Cheung, M.-C. McKenna, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 155-158.

[100] K. M. Blazewska, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 408-412.

Lors de la seconde étape, l'oxygène du méthanol attaque le silicium de l'ester pour former du méthoxytriméthylsilane. Les deux sous-produits formés, le bromoalcane et le méthoxytriméthylsilane, ont des points d'ébullition bas ce qui les rend facilement éliminables par évaporation sous vide (Figure 88).

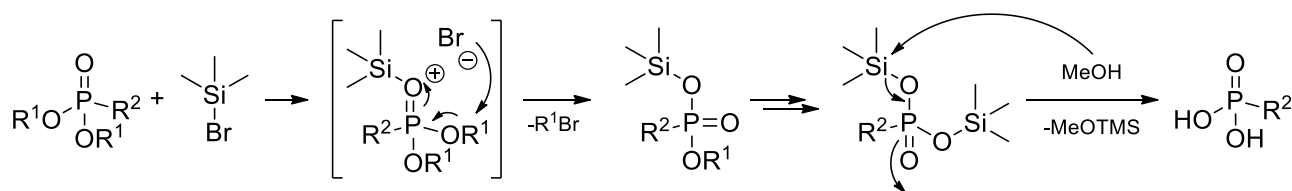
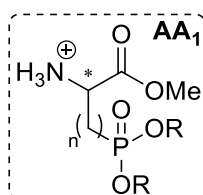


Figure 88 : Mécanisme de la réaction de silylation/méthanolyse du dialkylphosphonate

II.5) Conclusion

La stratégie de synthèse diffère selon la longueur de la chaîne carbonée de l'acide aminé modifié AA₁. Lorsqu'un seul atome de carbone est présent, la stratégie s'appuie sur une modification de la sérine, acide aminé naturel. Pour une chaîne plus longue, la stéréochimie devra être protégée avant d'incrémenter la chaîne latérale via une réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons. Le phosphore pourra être introduit avant ou après le couplage peptidique.

Dans la suite de cet exposé, l'acide aminé AA₁ sera mentionné comme suit, selon la voie de rétrosynthèse A ou B et la longueur n de la chaîne latérale:



AA₁ [voie de rétrosynthèse] (longueur de la chaîne carbonée)

III) Synthèse de la bibliothèque de catalyseurs

III.1) Synthèse du catalyseur H-Pro-Pro-AA₁₍₁₎-OMe

4 couples de diastéréoisomères existent pour le tripeptide incluant l'analogue phosphoré de l'acide aspartique. Un énantiomère de chaque a été développé (Figure 89).

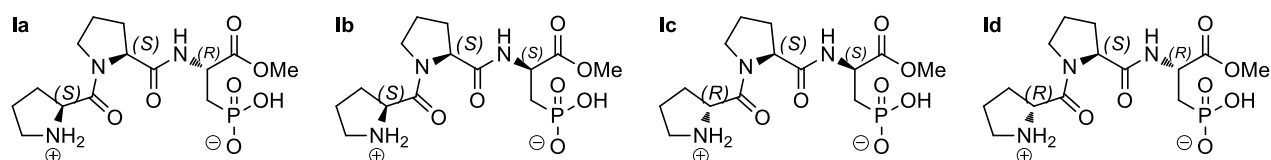


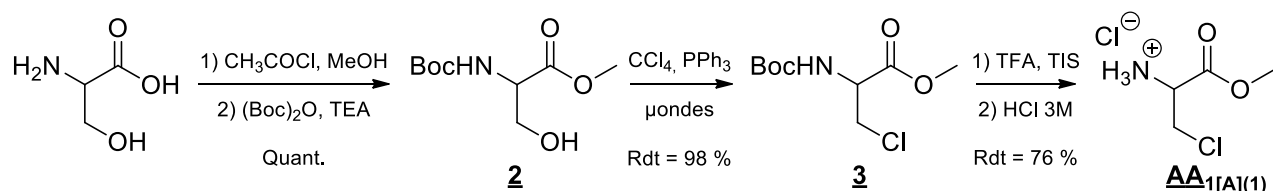
Figure 89 : Bibliothèque de catalyseurs pour n=1

La synthèse des catalyseurs **Ia-d** a dans un premier temps été envisagée à partir de la voie de rétrosynthèse A, puis B. La modification de l'acide aminé AA₁, basée sur les méthodes présentées en section II), a été suivie de la réaction de couplage au dipeptide Boc-Pro-Pro-OH.

III.1.1) H-Pro-Pro-AA_{1[A](1)}-OMe par la réaction de Michaelis-Arbuzov

(a) Synthèse de l'acide aminé modifié AA_{1[A](1)}

Le groupement alcool présent sur la chaîne latérale de la sérine est un mauvais nucléofuge. Après protection de ses fonctionnalités amine et acide, la sérine a été engagée dans une réaction d'Appel pour introduire un atome de chlore sur la chaîne latérale.



L'ester méthylique **1** de la sérine a été obtenu quantitativement par méthylation de la fonction acide par le chlorure d'éthanoyle dans le méthanol à reflux pendant 2.5 h. La protection de l'amine primaire par

le dicarbonate de di-*tert*-butyle en présence de triéthylamine a permis d'obtenir quantitativement la sérine protégée **2**.

Pour préparer l'intermédiaire halogéné **3** nécessaire à la réaction de substitution, le phosphore peut s'avérer utile grâce à la forte nucléophilie des phosphines. L'halogénéation de la sérine peut ainsi être envisagée (Figure 90).

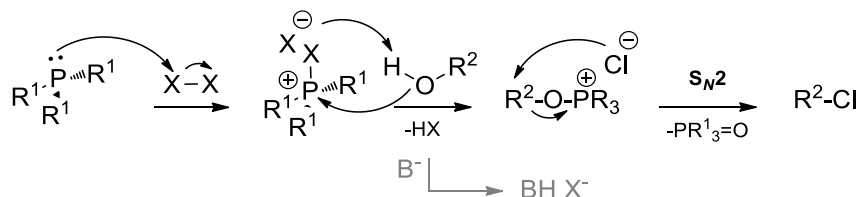


Figure 90 : Réaction d'halogénéation des alcools

La force motrice de la réaction est la formation de la liaison P=O (≈ 200 kcal/mol), le phosphore étant très oxophile. Généralement, une base est utilisée pour piéger l'acide halogénohydrique formé.

L'halogénération s'est faite en présence de tétrachlorure de carbone et de triphénylphosphine dans un mélange 1:1 de dichlorométhane et de chloroforme. En l'absence de micro-onde, la réaction est très lente (moins de 20 % de conversion après 5 jours). Après 20 cycles de 30 secondes sous micro-ondes (150 W - 80 °C), ainsi qu'une étape de purification, le produit chloré **3** a été obtenu avec un rendement de 98 %. La fonction amine a ensuite été libérée par hydrolyse acide grâce à une solution d'acide trifluoroacétique à 60 % dans le dichlorométhane en présence de triisopropylsilane. Un échange d'ions $\text{TFA}^- \leftrightarrow \text{Cl}^-$ a été effectué avec une solution de HCl 3M sur résine Dowex® 50WX-200 ion exchange resin pour mener à l'acide aminé **AA₁[A]₁** avec un rendement de 76 %. L'**AA₁[A]₁** a donc été obtenu avec un rendement global de 74 % sur 4 étapes de synthèse.

(b) Couplage peptidique de AA₁[A]₍₁₎

Le couplage entre le dipeptide Boc-Pro-Pro-OH¹⁰¹ et **AA_{1|A|1}** a été mené en présence d'un agent d'activation de type carbodiimide, le *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide hydrochloride (EDC) et de triéthylamine (3.3 équivalents). L'utilisation de benzotriazole (HOBt) a permis de prévenir d'éventuels problèmes de racémisation et la formation de *N*-acylurée.

[101] H. Wennemers, M. Messerer, *Synlett* **2011**, 2011, 499-502.

Malgré l'obtention d'un tripeptide, l'élimination du chlore a été observée au niveau de l'AA₁ (formation de déhydroalanine). En effet, le chlore étant un bon groupe partant et l'alcène formé étant conjugué, une base même faible telle que la triéthylamine ou l'amine de l'EDC a pu favoriser le départ de l'halogène. Un second essai en utilisant non pas 3.3 équivalents de triéthylamine mais en ajustant le pH de manière à être légèrement basique a mené au même résultat (Figure 91).

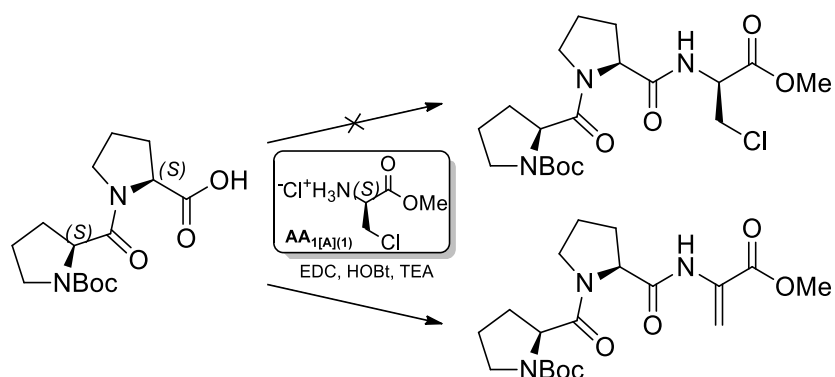


Figure 91 : Réaction d'élimination lors du couplage peptidique

Un autre agent de couplage n'incluant pas de motif basique, le benzotriazol-1-yloxy)-*tris*(diméthylamino)phosphonium hexafluorophosphate (BOP), a également été testé en présence d'une quantité minimale de triéthylamine. Non seulement le couplage a été plus lent, mais le problème d'élimination était toujours présent.

Il semble que le couplage de l'AA_{1[A]1} soit compromis par la stratégie de rétrosynthèse **A**, du fait de la présence du chlore en position β de la liaison C=O. La stratégie de rétrosynthèse **B** implique que le groupement phosphonate soit déjà présent sur l'AA_{1[B]1} avant le couplage. L'absence de groupement partant devrait empêcher ce problème d'élimination.

(c) Synthèse de l'acide aminé $AA_{1[B](1)}$

La réaction d'Arbuzov a d'abord été testée sur la chloroalanine **3**. La température élevée (reflux du triéthylphosphite à 156 °C) a entraîné la dégradation du produit (Figure 92a). Il a ensuite été envisagé d'utiliser un meilleur groupement partant, le brome, afin de diminuer la température lors de la substitution nucléophile. Cependant, la synthèse de l'acide aminé bromé a été compromise par une élimination de l'halogène et l'obtention de la dehydroalanine, malgré une diminution de la température à -20 °C lors de la réaction de substitution (Figure 92b).

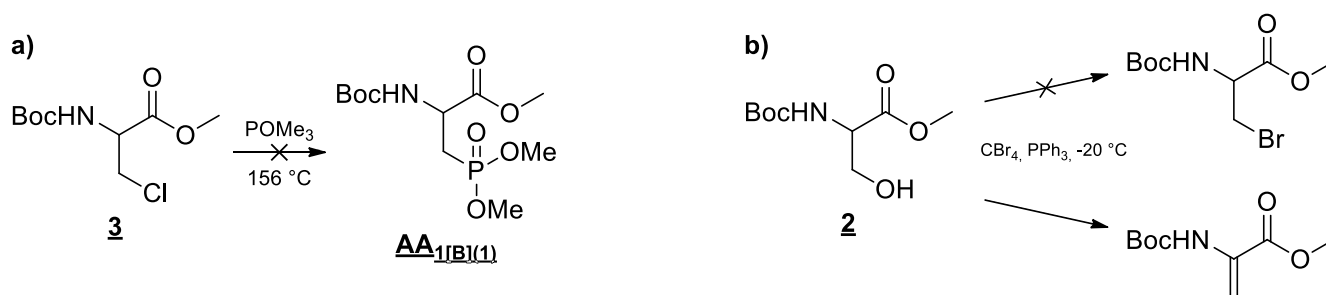


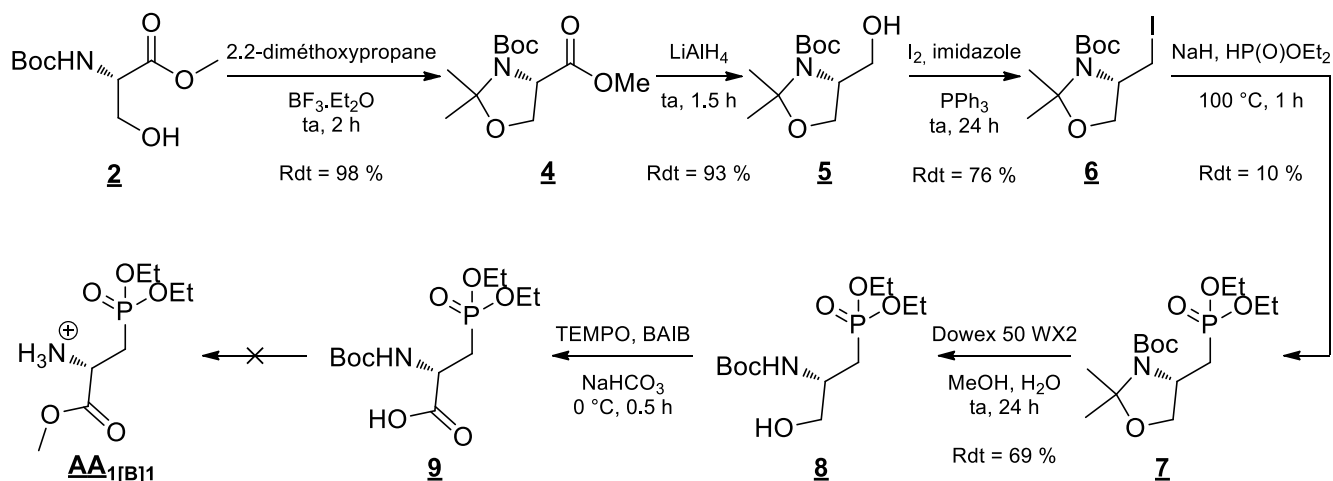
Figure 92 : Réaction d'Arbuzov sur des dérivés halogénés de la sérine

Les conditions opératoires de la réaction de Michaelis-Arbuzov ont été trop drastiques pour l'acide aminé considéré. De plus, l'acidité du proton en position β de l'halogène a conduit à des réactions d'élimination. La formation de l'oléfine est devenue prépondérante à haute température et en présence d'un bon nucléofuge. C'est pourquoi la réaction de Michaelis-Becker a ensuite été étudiée.

III.1.2) *H-Pro-Pro-AA_{1[B](1)}-OMe par la réaction de Michaelis-Becker*

(a) Synthèse de l'acide aminé AA_{1[B](1)}

La réaction de Michaëlis-Becker, nécessitant l'utilisation d'une base forte, implique le passage par une oxazolidine pour prévenir la perte de la stéréochimie du carbone en α . Dans ce cas de figure, la stratégie de rétrosynthèse **B** est la seule envisagée (Figure 93).

Figure 93: Voie de synthèse de l'acide aminé AA_{1[B](1)} par la réaction de Michaelis-Becker

L'alcool **2** a été protégé par le 2,2-diméthoxypropane en présence d'une quantité catalytique de trifluorure de bore dans l'acétone. L'oxazolidine **4** a été obtenue quantitativement. L'ester méthylique a ensuite été réduit par le tétrahydruroaluminate de lithium en l'alcool **5** avec un rendement de 93 %. L'halogénéation de **5** en présence de PPh_3 et de I_2 a permis d'obtenir **6** avec un rendement de 76 %. L'étape de purification s'est avérée critique car l'oxyde de triphénylphosphine générée lors de la réaction a été difficile à éliminer. Alors que la réaction d'Arbuzov s'est révélée infructueuse sur cette étape (destruction de l'oxazolidine), la réaction de substitution par le diéthylphosphite de sodium a permis d'obtenir le phosphonate avec un faible rendement de 10 % (Michaelis-Becker). L'oxazolidine a ensuite été hydrolysée en présence de Dowex 50 WX2 et de méthanol pour obtenir l'alcool **8** avec un rendement de 69 %.

Pour oxyder l'alcool **8** en acide carboxylique, plusieurs méthodes ont été envisagées. Celles ayant recourt aux métaux de transition ont été exclues pour éviter les interférences de traces résiduelles lors des tests catalytiques. L'oxydation au permanganate de potassium présentait un risque pour la pureté optique de l'acide généré, du fait des conditions fortement alcalines.¹⁰² Une autre méthode pour oxyder les alcools en acides carboxyliques, en présence de TEMPO et de bisacetoxyiodobenzène (BAIB), a été rapportée par Epp et Lidwanski.¹⁰³

Initialement, le TEMPO• est un radical stable du fait de la présence de quatre groupements méthyles en α (effets stérique et électronique). Une catalyse acide permet néanmoins de dismuter le TEMPO• en sel d'oxoammonium (TEMPO⁺), et en hydroxylamine (TEMPOH). Lors de la réaction d'oxydation, la forme oxydante du TEMPO, le sel d'oxoammonium, est réduite en TEMPOH. Le BAIB, qui ré-oxyde le TEMPOH en TEMPO•, libère de l'iodobenzène et 2 équivalents d'acide acétique. C'est cet acide qui va permettre la dismutation du radical en forme oxydante et forme réduite. Au départ de la réaction, l'acide acétique est probablement libéré par échange de ligands entre l'alcool à oxyder et les groupements acétyles (Figure 94).

[102] G. Tojo, M. I. Fernandez, *Oxidation of Primary Alcohols to Carboxylic Acids*, 1 ed., Springer-Verlag New York, 2007.

[103] J. B. Epp, T. S. Widlanski, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 293-295.

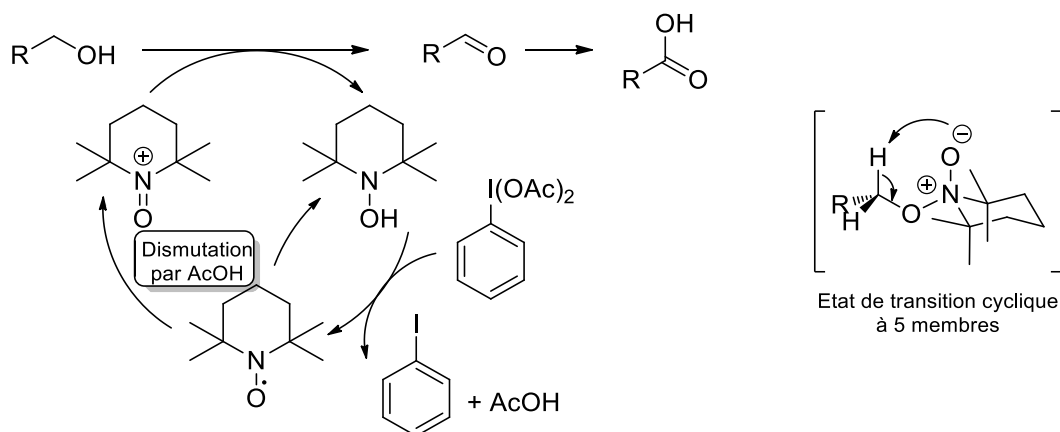


Figure 94: Mécanisme postulé de l'oxydation par le TEMPO/BAIB ¹⁰⁴

Le TEMPO a une activité dépendante du pH (compris entre 8 et 10). La présence d'une base (NaHCO_3) s'est avérée indispensable pour neutraliser l'équivalent d'acide acétique en excès, généré lors de la réaction. En son absence, l'oxydation s'est arrêtée à l'aldéhyde.

L'alcool **8** a été mis en présence d'une quantité catalytique de TEMPO (0.3 équivalents) ainsi qu'un excès de BAIB (2.2 équivalents) et 2.0 équivalents d'hydrogencarbonate de sodium dans un mélange d'eau et d'acétonitrile (1:1) à 0 °C. Le suivi par ^{31}P RMN a indiqué que la réaction était terminée après une demi-heure d'agitation. Le problème majeur rencontré a été la forte solubilité de cet acide aminé dans l'eau, même à pH acide. Malgré une conversion totale, le produit n'a pas pu être isolé en quantité suffisante. Le rendement global étant très faible avec voie de synthèse, une autre méthode passant par une addition nucléophile a été envisagée.

III.1.3) *H-Pro-Pro-AA_{1[B](1)}-OMe par addition nucléophile*

(a) Synthèse de l'acide aminé AA_{1[B](1)}

Vederas et *coll.* ont rapporté l'addition de divers nucléophiles sur des 3-amino-2-oxetanones pour mener, après ouverture, aux acides aminés substitués correspondants.¹⁰⁵ C'est en 1990 DeHonesto et

[104] P. L. Anelli, C. Biffi, F. Montanari, S. Quici, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2559-2562.

[105] L. D. Arnold, T. H. Kalantar, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 7105-7109.

coll. ont proposé d'utiliser le triméthylphosphite pour obtenir l'acide 2-amino-3-phosphonopropanoïque.¹⁰⁶ Cette méthodologie a été appliquée à partir de la sérine (Figure 95).

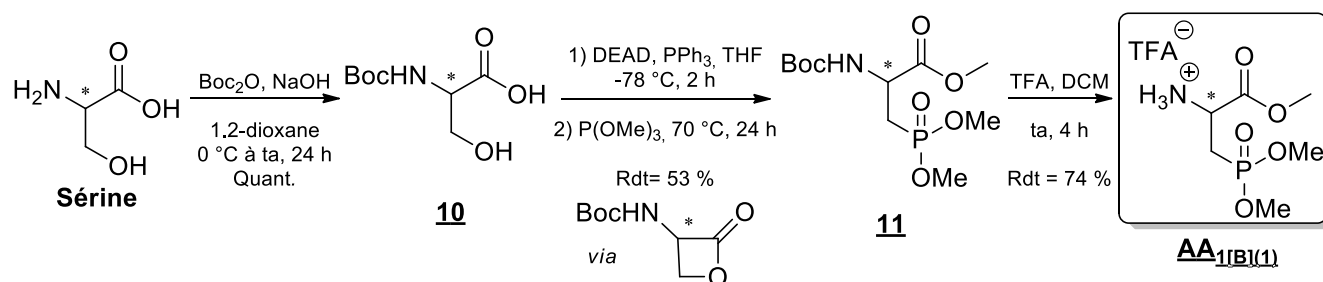


Figure 95 : Synthèse de **AA₁[B](1)** par addition nucléophile du triméthylphosphite

Après protection de l'amine de la sérine, une réaction de Mitsunobu a permis de former une β -lactone intermédiaire. Celle-ci a été immédiatement engagée dans une réaction d'addition nucléophile avec le triméthylphosphite pour donner le phosphonate **11** avec un rendement de 37 % sur 2 étapes après purification. L'acide aminé **AA₁[B](1)** a été obtenu après déprotection de l'amine terminale avec un rendement global de 27 % sur 4 étapes (Figure 95). Cette voie, plus efficace et nécessitant moins d'étapes de synthèse, a été retenue.

La pureté optique des deux énantiomères *R* et *S* a été vérifiée par dérivatisation en présence de l'acide de Mosher. L'amide a été formé entre l'amine primaire de **AA₁[B](1)** et l'acide de Mosher de configuration *S* par couplage en présence d'EDC, d'HOBt et de triéthylamine dans un mélange de dichlorométhane et de diméthylformamide (1:1). Les spectres ^{19}F RMN (référence externe : $\delta_{\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}} = -77.0$ ppm) ne présentent qu'un seul pic respectivement à -76.39 et -76.33 ppm pour les diastéréoisomères issus de *R* et *S*. La pureté optique est supérieure à 95 % (limite de détection de l'appareil).

[106] E. C. R. Smith, L. A. McQuaid, J. W. Paschal, J. DeHoniesto, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4472-4474.

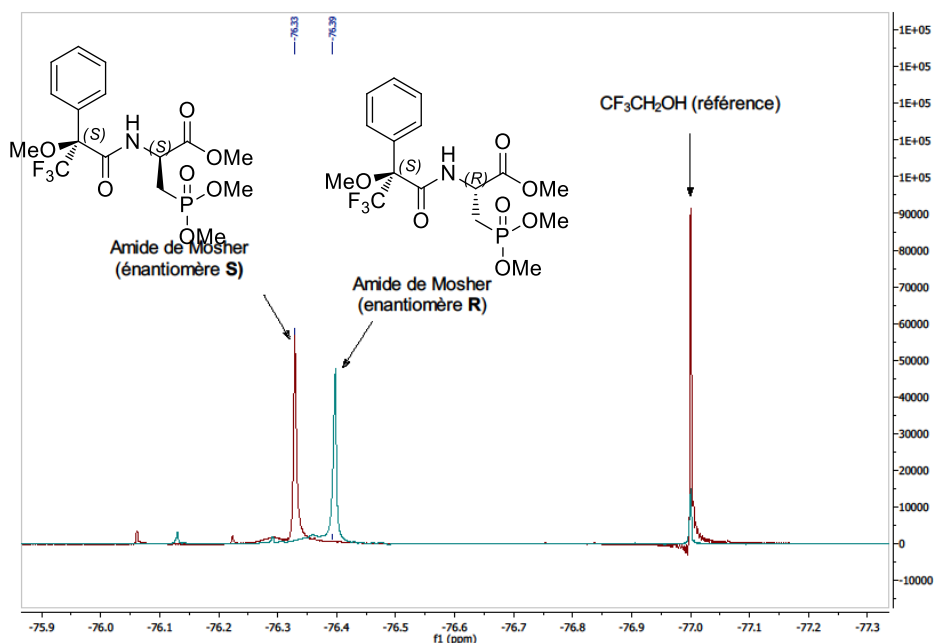


Figure 96: Superposition des spectres ^{19}F RMN des amides de Mosher issus de $\text{AA}_{1[\text{B}]1}$

(b) Couplage peptidique de $\text{AA}_{1[\text{B}](1)}$

L' $\text{AA}_{1[\text{B}](1)}$ a été couplé au dipeptide Boc-Pro-Pro-OH en présence d'EDC.HCl et d'HOBT. Selon la configuration des centres asymétriques, le rendement de la réaction après purification a varié de 36 à 60 %. La déalkylation du phosphonate **12** par silylation/méthanolyse a donné accès aux catalyseurs **Ia-d** quantitativement. Un contrôle et un ajustement du pH par une solution de soude suivi d'une étape de lyophilisation a permis un ajustement de l'état d'ionisation des catalyseurs à pH = 6.6 ou 11.5 (Figure 97).

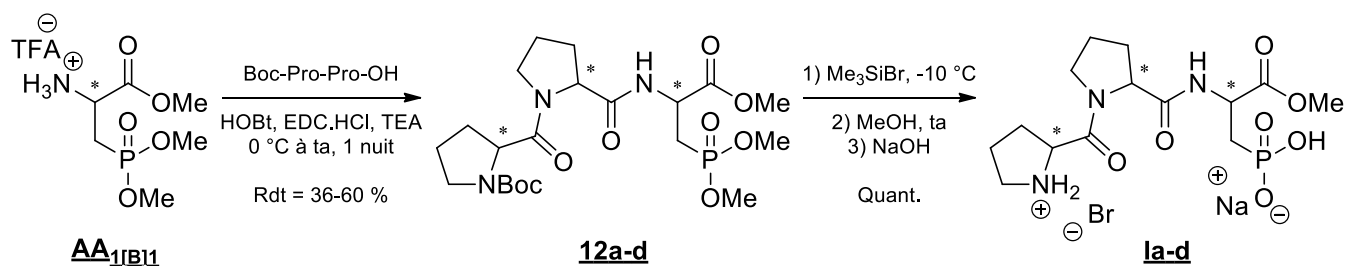


Figure 97 : Synthèse des catalyseurs Ia-d

Afin de vérifier que l'étape de synthèse peptidique est non scalémisante, la pureté optique de deux tripeptides énantiomères de configuration *RSR* et *SRS* a été vérifiée par dérivatisation en présence de

l'acide de Mosher. De la même manière que pour **AA₁[B]₁**, l'amide a été formé entre l'amine secondaire du tripeptide **12e** et **12f** (respectivement issus des tripeptides de configuration *RSR* et *SRS*) et l'acide de Mosher de configuration *R* par couplage en présence d'EDC, de HOBt et de triéthylamine dans un mélange de dichlorométhane et de diméthylformamide (1:1).

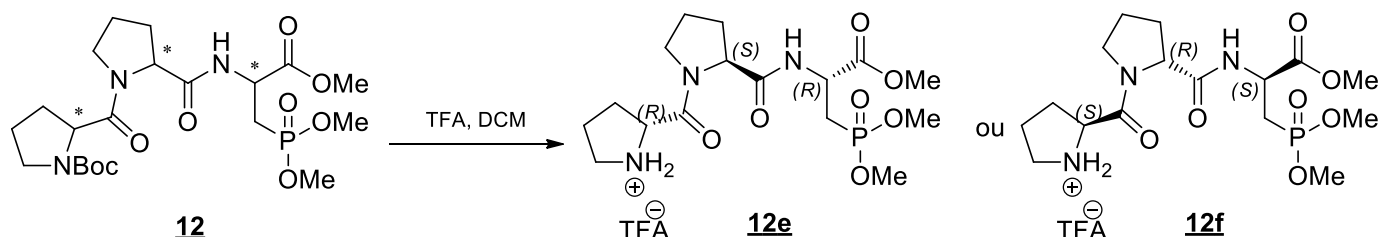


Figure 98 : Déprotection de l'amine secondaire du composé **13**

Les spectres ^{31}P RMN (référence externe : $\delta_{\text{H}_3\text{PO}_4} = 0.0$ ppm) ne présentent qu'un seul pic respectivement à 30.25 et 30.05 ppm pour les diastéréoisomères issus de *RSR* et *SRS*. La pureté optique est supérieure à 95 % (limite de détection de l'appareil). La synthèse peptidique n'a donc pas affecté la pureté optique des acides aminés. Les spectres ^{19}F RMN n'ont pas pu être exploités car ils présentaient des rotamères. Les spectres relatifs au phosphore, plus éloigné des centres stéréogènes, en était exempts.

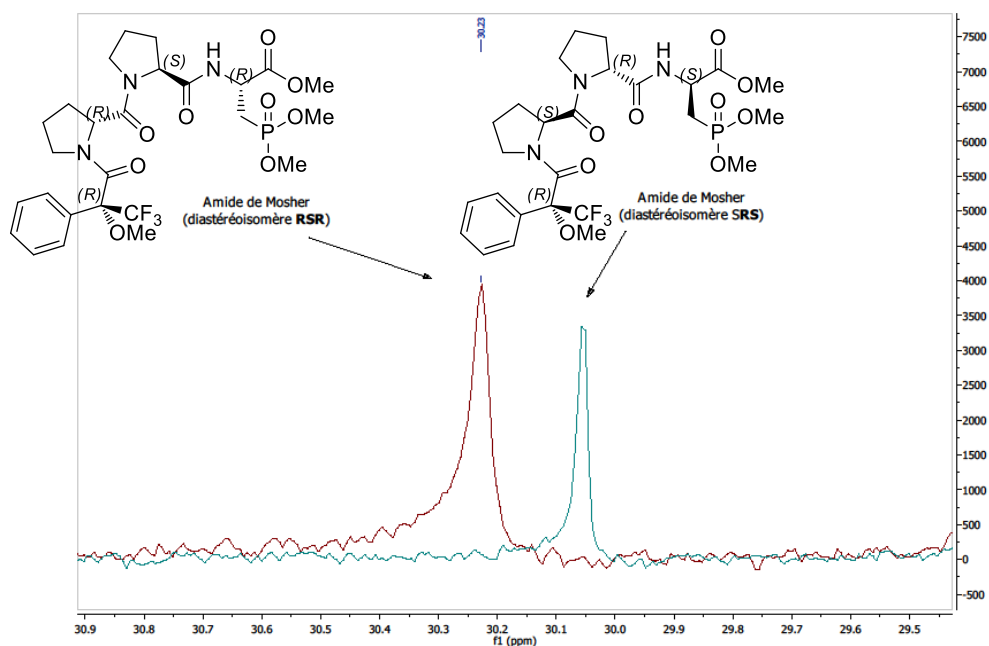


Figure 99 : Superposition des spectres ^{31}P RMN des amides de Mosher issus des peptides *RSR* et *SRS*

III.2) Synthèse du catalyseur H-Pro-Pro-AA₁₍₂₎-OMe

Quatre couples de diastéréoisomères existent pour le tripeptide incluant l'analogue phosphoré de l'acide glutamique. Là encore, un énantiomère de chaque couple a été développé (Figure 89).

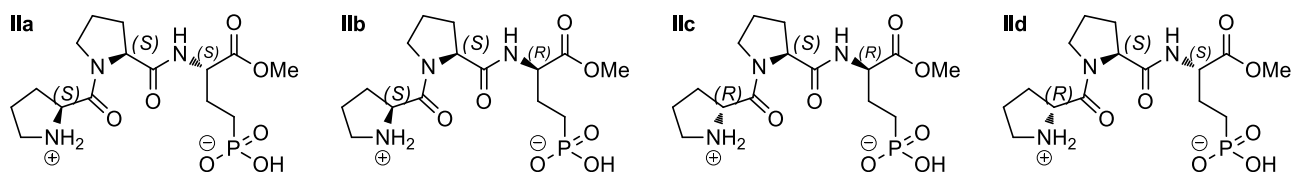


Figure 100 : Bibliothèque de catalyseurs pour n=2

Comme mentionné précédemment, Macdonald et *coll.* ont proposé la synthèse de l'acide 2-amino-4-phosphonobutyrique *via* la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons entre l'aldéhyde de Garner et le méthylènebisphosphonate de tétraéthyle (**Error! Reference source not found.**). La synthèse des catalyseurs **IIa-d** a été envisagée à partir de cette méthode. Il s'agit donc ici d'introduire le phosphonate avant l'étape de couplage peptidique (stratégie de rétrosynthèse B).

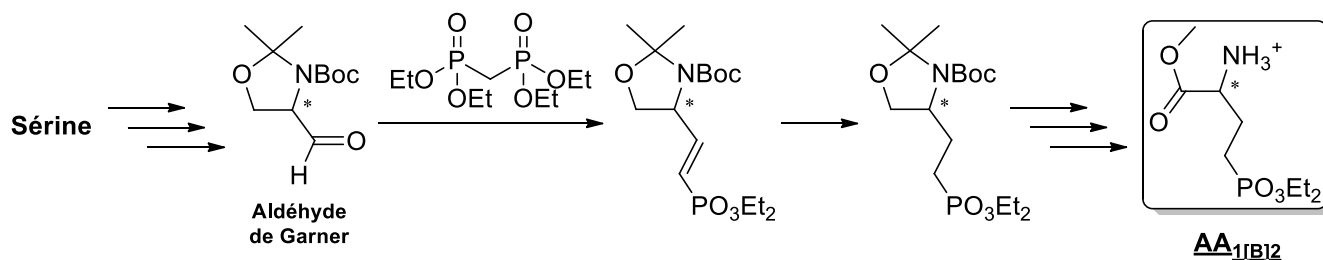


Figure 101 : Stratégie de synthèse globale de AA_{1[B]2}

III.2.1) H-Pro-Pro-AA_{1[B](2)}-OMe par la réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons

La synthèse de l'aldéhyde de Garner a fait l'objet d'une première étape. Celui-ci a ensuite été engagé dans une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons pour mener à **AA_{1[B](2)}**.

(a) Synthèse de l'aldéhyde de Garner

A partir de l'alcool **5** (III.1.2)(a), la réaction de Swern a mené à l'aldéhyde **15a** avec un rendement de 70 %, soit un rendement global de 49 % en partant de la sérine.

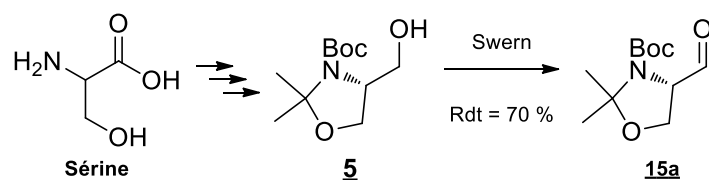


Figure 102: Réaction de Swern à partir de l'aldéhyde de Garner

Afin d'atteindre l'aldéhyde de Garner avec un meilleur rendement et un nombre d'étapes moindre, une seconde voie de synthèse passant par un amide de Weinreb a été exploitée (Figure 103).¹⁰⁷

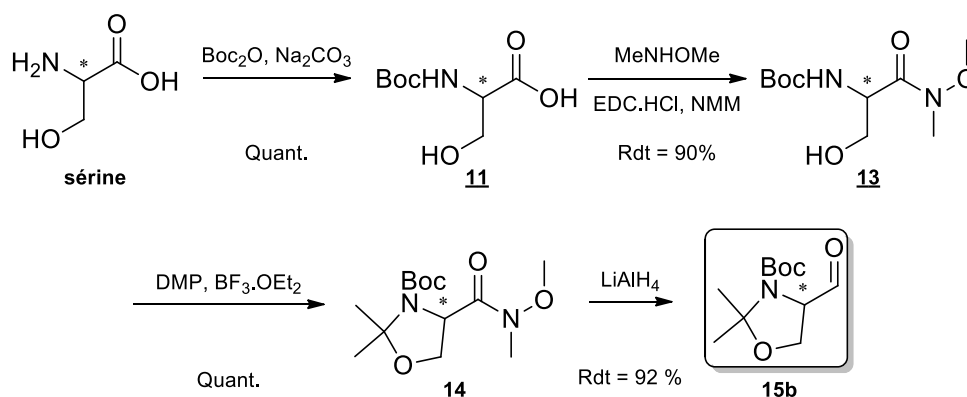


Figure 103 : Synthèse de l'aldéhyde de Garner via l'amide de Weinreb

L'amide de Weinreb **13** a été formé à partir de **11** en présence de *N,O*-diméthylhydroxylamine, *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide hydrochloride et d'une base, la *N*-méthylmorpholine. Le rendement a été de 90 %. La protection de la stéréochimie de l'acide aminé par le 2,2-diméthoxypropane et une quantité catalytique de trifluorure de bore ont mené quantitativement à la molécule **14**. Enfin, une dernière étape de réduction de l'amide de Weinreb directement en aldéhyde par le tétrahydrualuminate de lithium a permis d'obtenir l'aldéhyde de Garner **15b** avec un rendement de 92 %. L'intérêt de l'amide de Weinreb est qu'il peut être réduit directement en aldéhyde. L'ester, en revanche, doit d'abord être réduit en alcool (**5**) avant d'être oxydé en aldéhyde afin d'éviter un mélange de produits à différents états d'oxydation. Le mécanisme de cette étape est présenté en Figure 104.¹⁰⁸ Un hydrure s'additionne sur le carbone du dérivé carbonyle pour conduire à un intermédiaire tétraédrique, stabilisé par chélation de l'aluminate. Une étape d'hydrolyse acide permet de protoner l'azote, favorisant son départ, pour générer l'aldéhyde.

[107] P. Li, C. D. Evans, Y. Wu, B. Cao, E. Hamel, M. M. Joullié, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2351-2364.

[108] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815 - 3818.

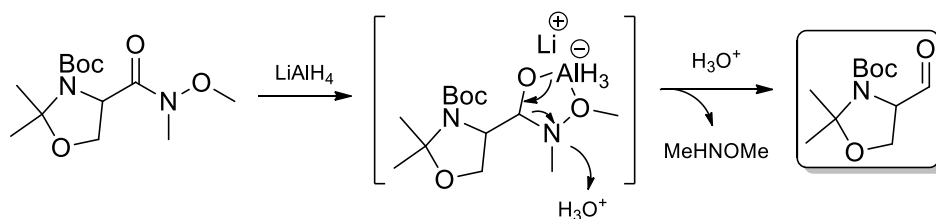
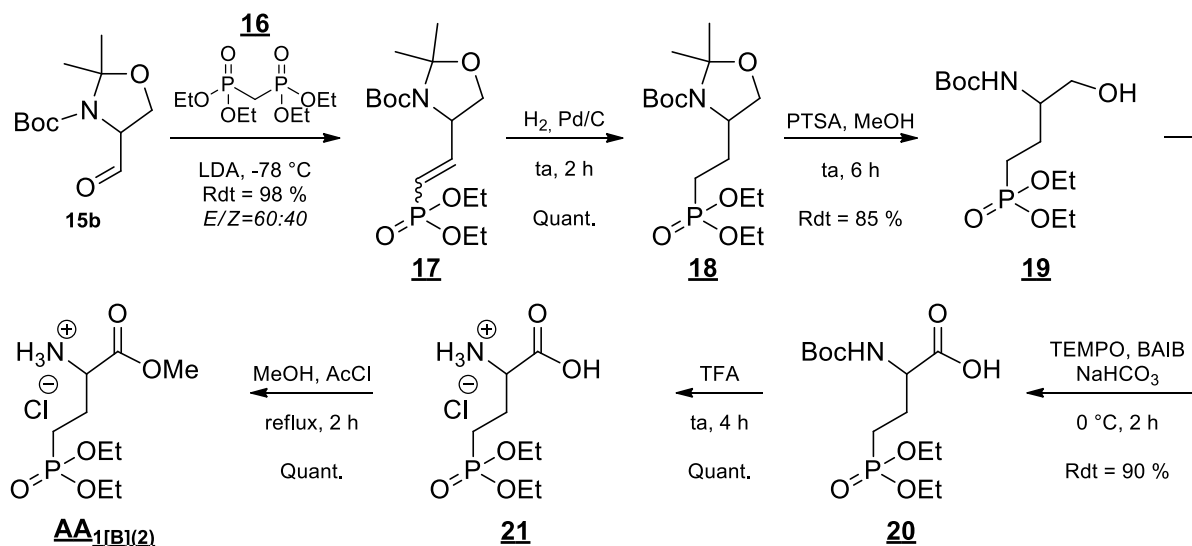


Figure 104 : Mécanisme de réduction de l'amide de Weinreb

Le rendement s'est avéré meilleur avec cette seconde voie de synthèse (83 % sur seulement 4 étapes de synthèse). La présence des sels de lithium a permis de chélater la *N,O*-diméthylhydroxylamine libérée lors de la dernière étape de réduction. Aucune étape de purification n'a été nécessaire. Cette voie a donc été retenue.

(b) Réaction d'Horner-Wadsworth-Horner

L'aldéhyde de Garner **15b** a été engagé dans une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons avec le méthylènebisphosphonate de tétraéthyle **16** en présence de LDA à -78 °C. L'alcène **17** a été obtenu avec un rendement de 98 % sans étape de purification complémentaire. La configuration de l'alcène est majoritairement *E* (*E/Z* = 60:40). La sélectivité est faible mais a peu d'importance car l'étape suivante est une étape de réduction.

Figure 105 : Voie de synthèse de l'acide aminé AA_{1[B](2)}

Le bisphosphonate **16** a été obtenu à partir du diéthylphosphite et du dichlorométhane. Les deux atomes de chlore du dichlorométhane ont été substitués par 2 équivalents d'anion phosphite généré après déprotonation du diéthylphosphite par le sodium. Après 3 semaines d'agitation à température ambiante, et après distillation, le bisphosphonate **16** a été obtenu avec un rendement de 56 %.¹⁰⁹

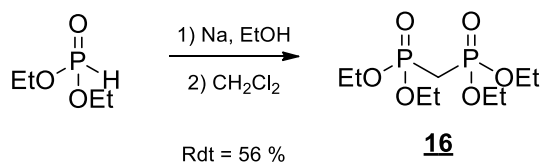


Figure 106 : Synthèse du méthylènebisphosphonate de tétraéthyle

Une étape de réduction au Pd/C 10 % (20 % w/w) en présence de dihydrogène dans l'éthanol pendant 2 h a permis d'hydrogéner la double liaison C=C pour donner l'oxazolidine **18** quantitativement. Les travaux de Macdonald et coll. ont montré que l'addition d'une quantité supplémentaire de Pd/C 10 % et une agitation supplémentaire de 72 h permettaient de libérer l'amine et l'alcool. Cette étape de réduction a donc également permis le clivage de l'oxazolidine pour donner la molécule **19**. Néanmoins, cette méthode a nécessité des quantités stœchiométriques de Pd/C et des temps de réaction très longs (jusqu'à une semaine). La voie de l'hydrolyse classique par le méthanol en présence d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluène sulfonique, pendant 6 h à température ambiante a été préférée pour donner la molécule **19** avec un rendement de 85 %. L'alcool a été oxydé en acide carboxylique **20** en présence de TEMPO, de BAIB et de NaHCO₃ (méthode précédemment décrite III.1.3)(a)) avec un rendement de 90 %. Dans le cas de n = 2, la solubilité dans l'eau de l'acide carboxylique sous sa forme acide était moindre que pour n = 1. Les lavages ont été moins problématiques. Cette méthode s'est avérée intéressante car, en plus d'un rendement bon et reproductible, l'iodobenzène et l'acétate de sodium généré lors de la synthèse ont été facilement éliminés lors du traitement. De plus, en solubilisant l'anion carboxylate en phase aqueuse basique, des lavages au toluène ont permis d'éliminer le BAIB en excès et l'iodobenzène, mais également les traces éventuelles de produits organiques provenant des étapes précédentes. En diminuant le pH vers 2, l'acide a pu être extrait avec de l'acétate d'éthyle pour éliminer l'acide acétique. Il a ainsi été possible de retrouver une structure de type acide aminé dont la configuration absolue a été inversée par rapport à la sérine de départ. Après déprotection de l'amine en présence de TFA, l'acide a été protégé sous la forme d'un ester méthylique en présence de chlorure d'éthanoyle dans le méthanol. L'acide aminé modifié **AA_{1|B|2}** a ainsi été obtenu sous forme

[109] O. Bortolini, I. Mulani, A. D. Nino, L. Maiuolo, M. Nardi, B. Russo, S. Avnet, *Tetrahedron* **2011**, 67, 5635-5641.

de chlorhydrate avec un rendement sur 10 étapes de 62 % et ce, sans aucune étape de purification. Toutes les réactions ont pu être suivies par ^{31}P RMN jusqu'à conversion totale.

La pureté optique des deux énantiomères a été vérifiée par dérivation *via* l'acide de Mosher.

L'amide a été formé entre l'amine primaire de **AA_{1[B](2)}** et l'acide de Mosher de configuration *S* par couplage en présence d'EDC, de HOBT et de triéthylamine dans un mélange de dichlorométhane et de diméthylformamide (1:1). Les spectres ^{31}P RMN (référence externe : $\delta_{\text{H}_3\text{PO}_4} = 0.0$ ppm) ne présentent qu'un seul pic respectivement à 30.49 et 30.37 ppm pour les diastéréoisomères issus de *R* et *S*. La pureté optique est supérieure à 95 % (limite de détection de l'appareil).

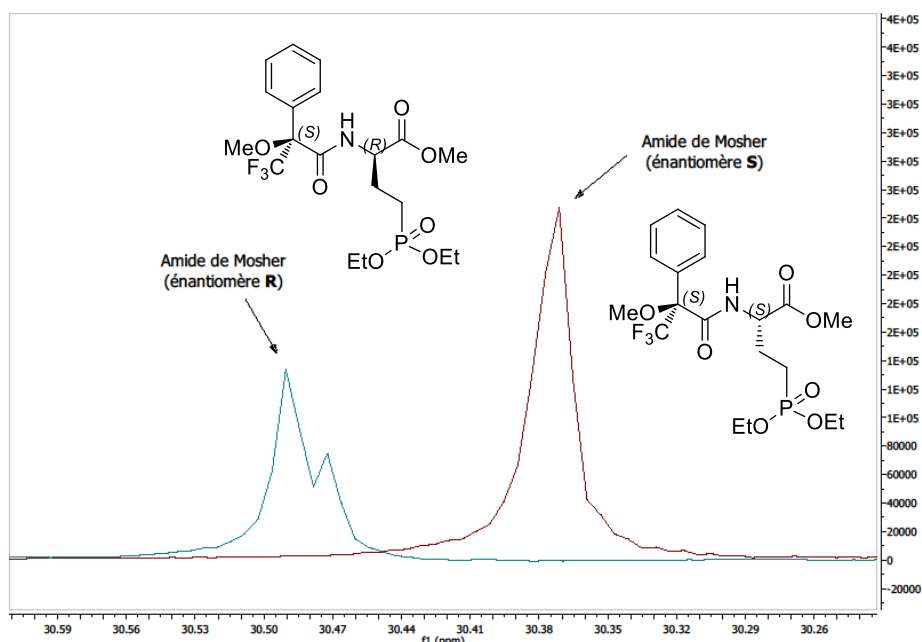
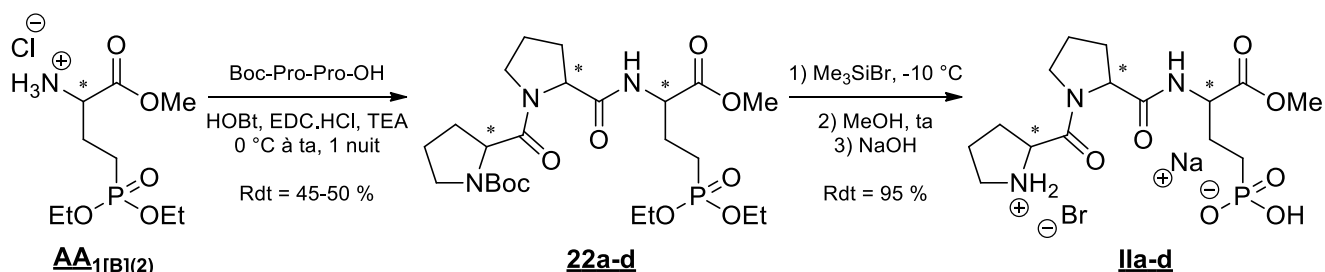


Figure 107 : Superposition des spectres ^{31}P des amides de Mosher issus de **AA_{1[B](2)}**

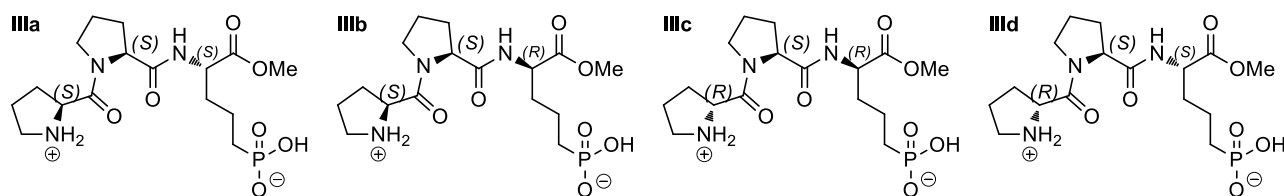
(c) Couplage peptidique de **AA_{1[B](2)}**

L'**AA_{1[B](2)}** a été couplé au dipeptide Boc-Pro-Pro-OH de la même manière que pour **AA_{1[B](1)}**. Selon la configuration des centres asymétriques, le rendement de la réaction après purification a varié de 45 à 50 %. La déalkylation des phosphonates **22a-d** par silylation suivie d'une méthanolyse a donné accès aux catalyseurs **IIa-d** avec un rendement de 95 %. Là encore, un ajustement du pH par une solution de soude a été opéré à 6.6 ou 11.5 (Figure 108).

Figure 108 : Synthèse des catalyseurs **IIa-d**

III.3) Synthèse du catalyseur **H-Pro-Pro-AA₁₍₃₎-OMe**

Quatre couples de diastéréoisomères existent pour le tripeptide incluant l'analogue phosphoré de l'acide α -amino adipique ($n=3$). Un énantiomère de chaque a été développé (Figure 109).

Figure 109: Bibliothèque de catalyseurs pour $n=3$

III.3.1) **H-Pro-Pro-AA_{1[B](3)}-OMe** par la réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons

De la même manière que pour $n=2$, la synthèse des catalyseurs **IIIa-d** a été envisagée à partir de la stratégie de Macdonald et *coll.* via la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons. Deux voies de rétrosynthèse ont été exploitées pour incrémenter la chaîne latérale. La première consistait à introduire un atome de carbone supplémentaire sur le diphosphonate (Figure 110 - voie grise, $m = 1$ ou 2). La seconde voie s'appuyait sur la réaction entre le méthylène diphosphonate et un aldéhyde de Garner modifié (Figure 110 - voie bleue, $n = 1$ ou 2).

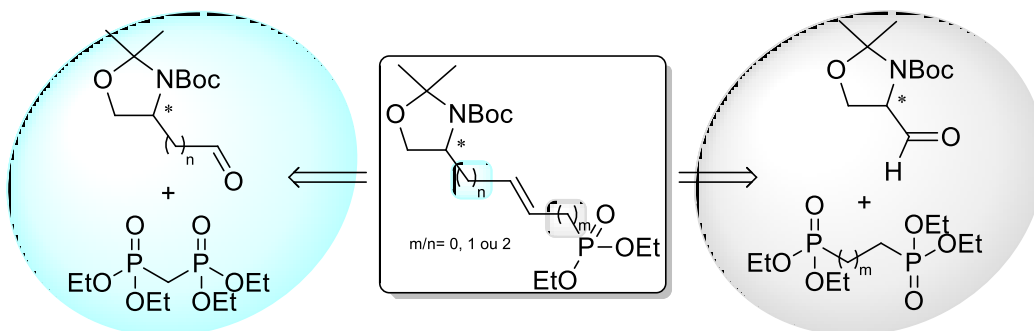


Figure 110: Voies de rétrosynthèse pour l'incrémentation de la chaîne latérale

(a) Synthèse de l'aldéhyde modifié

L'incrémentation du diphosphonate a d'abord été exploitée. La stratégie de Macdonald et *coll.* via la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons a été appliquée entre l'aldéhyde de Garner et l'éthylènebisphosphonate de diéthyle ($m=1$). La réaction a été menée dans les mêmes conditions que précédemment, à savoir en présence de LDA à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Figure 111).

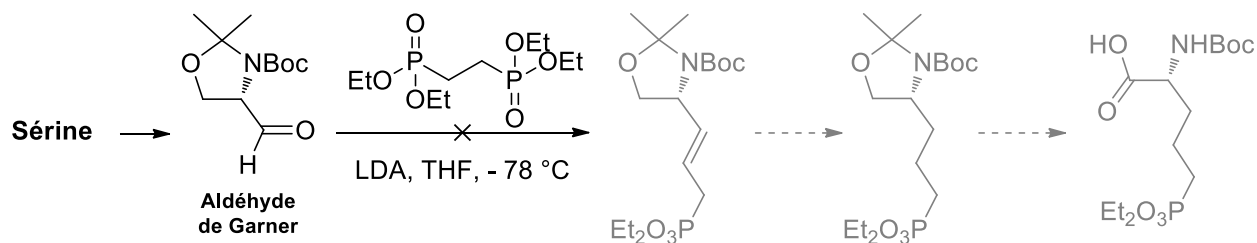


Figure 111: Incrémentation de la chaîne latérale par le diphosphonate

La réaction n'a pas fonctionnée et seuls les réactifs de départ ont été récupérés.

Afin de vérifier la faisabilité de cette réaction, le bisphosphonate de diéthyle a été déprotoné et mis en présence d'un aldéhyde témoin, le benzaldéhyde (Figure 112).

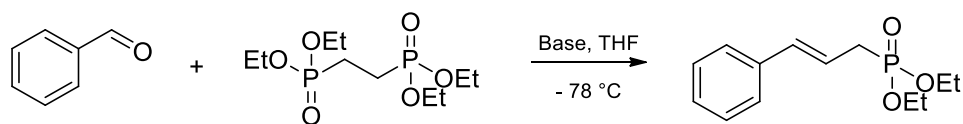


Figure 112: Réaction témoin pour la réaction d'HEW pour $n=3$

Que la base utilisée soit l'hydruide de sodium, le butyl lithium ou le *tert*-butyl lithium, aucune réaction n'a été observée.

L'hypothèse est que la plus grande flexibilité du bisphosphonate, du fait de la présence d'un carbone supplémentaire, lui confère un rôle de ligand du métal (Na ou Li). Cette chélation le rendrait alors non réactif. Pour pallier à ce problème, la même réaction a été menée en présence de TMEDA, ligand connu pour son affinité avec les sels de lithium. Là encore, aucune réaction n'a été observée. Cette voie de synthèse a donc été abandonnée.

Il a ensuite été envisagé d'incrémenter la chaîne portant l'aldéhyde (voie bleue), selon une méthode décrite dans la littérature (Figure 113).¹¹⁰

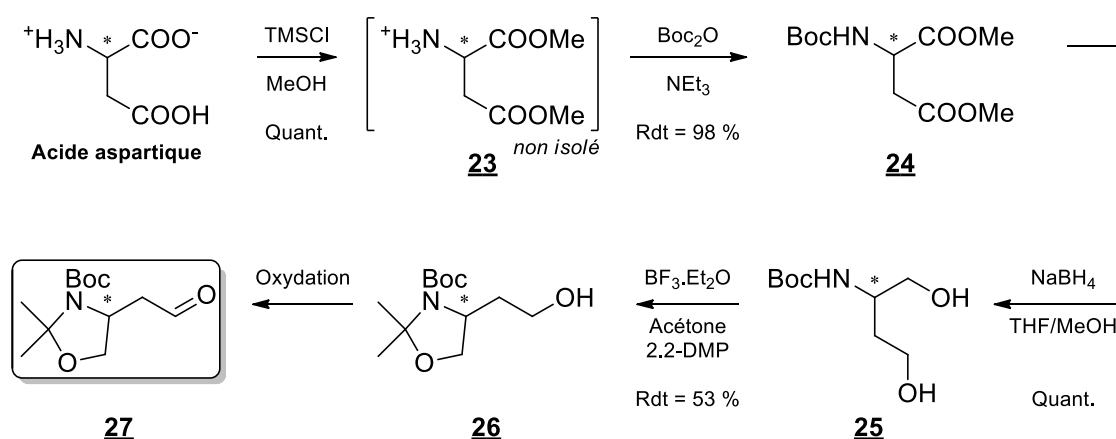


Figure 113: Voie de synthèse de l'aldéhyde incrémenté d'un carbone

L'estérification des deux fonctions acides de l'acide aspartique a été réalisée en présence de chlorure de triméthylsilyle dans le méthanol pour donner quantitativement le diester **23**. Le chlorhydrate d'ammonium correspondant a directement été protégé *in situ* en présence de dicarbonate de *tert*-butyle et de triéthylamine à température ambiante. Le carbamate **24** a été obtenu avec un rendement de 98 %. Les deux fonctions esters ont ensuite été réduites par $NaBH_4$ dans un mélange de tétrahydrofurane et de méthanol à température ambiante. Le diol **25** a été obtenu quantitativement, sans étape de purification. La protection de la stéréochimie par une oxazolidine a été effectuée en présence de 2,2-diméthoxypropane et d'une quantité catalytique de trifluorure de bore dans l'acétone anhydre. Il est

[110] Z. Xu, F. Zhang, L. Zhang, Y. Jia, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 2512-2517.

à noter qu'une quantité non négligeable de composé cyclique à 6 chaînons (20 %) s'est formée au cours de la réaction, comme l'avait observé Burgess *et coll.* (Figure 114).¹¹¹

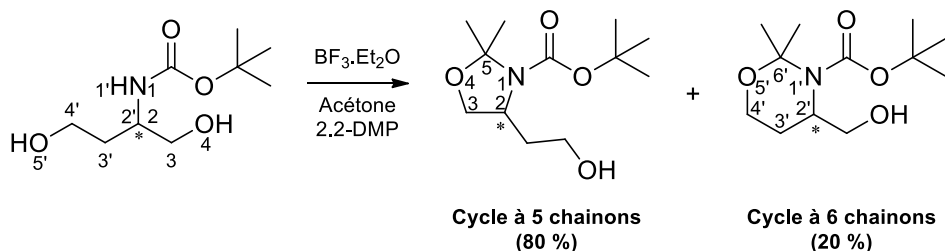


Figure 114: Formation de cycles à 5 ou 6 chaînons lors de l'étape de protection

Une étape de purification a permis d'isoler le composé **26** avec un rendement de 53 %. L'alcool obtenu a ensuite été oxydé en aldéhyde. Les conditions de Swern ont tout d'abord été testées. L'analyse du spectre ^1H RMN montre la présence de signaux de l'aminoalcool **25**. Cela suppose que l'oxazolidine se soit dégradée au cours de la réaction.

D'autres conditions classiques d'oxydation ont ensuite été envisagées. Le réactif de Sarett a permis d'obtenir l'aldéhyde avec un rendement de 54 % à l'échelle d'une millimole. Néanmoins, le produit s'est dégradé sur colonne de silice et l'augmentation d'échelle n'a pas été possible. L'oxydation de l'alcool avec l'IBX a permis d'obtenir avec succès l'aldéhyde sans aucune purification puisqu'une simple filtration permet d'éliminer le dérivé d'IBX réduit. L'aldéhyde a ainsi pu être isolé avec un rendement quantitatif. La formation de l'aldéhyde a été mise en évidence par ^1H RMN. Le pic caractéristique de l'aldéhyde (9-10 ppm) a été observé. En ^{13}C RMN, une faible quantité d'acide a toutefois pu être détectée.

La synthèse de l'IBX a été réalisée au laboratoire d'après la procédure décrite dans la littérature.¹¹²

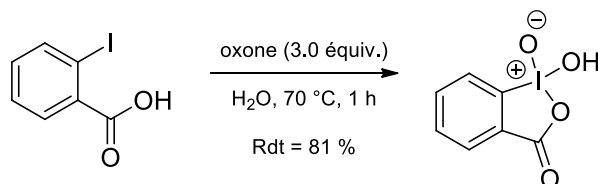


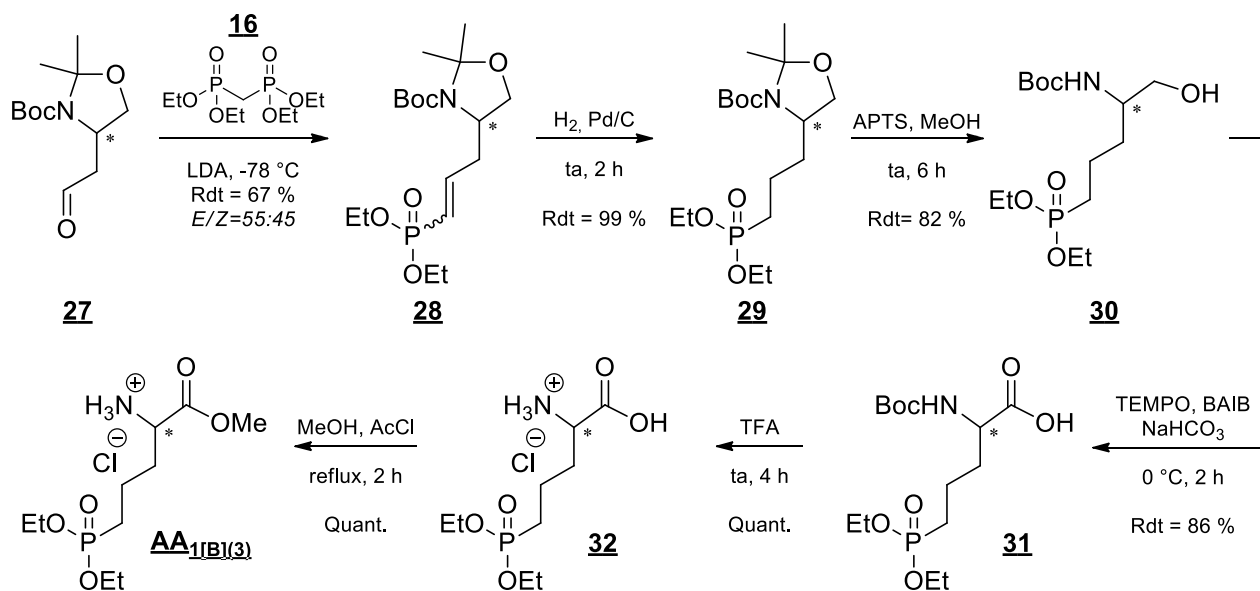
Figure 115: Synthèse de l'IBX

[111] D.-R. Hou, K. Burgess, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1745-1747.

[112] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4537-4538.

(b) Réaction d'Horner-Wadsworth-Horner

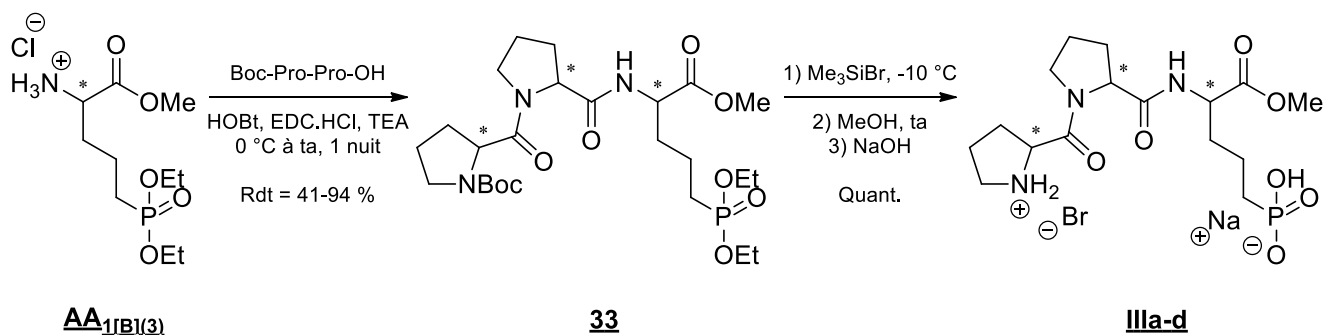
L'aldéhyde **27** a été engagé dans une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons avec le méthylènebisphosphonate de tétraéthyle **16** comme précédemment décrit. L'alcène **28** a été obtenu avec un rendement de 67 %. La configuration de l'alcène est majoritairement *E* (*E/Z* = 55:45).

Figure 116: Voie de synthèse de l'**AA**₁[**B**]₃

Une étape de réduction au Pd/C 10 % (20 % w/w) en présence de dihydrogène dans l'éthanol pendant 3 h a permis d'hydrogéner la double liaison pour donner l'oxazolidine **29** avec un rendement de 99 %. L'hydrolyse de l'oxazolidine par le méthanol en présence d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluène sulfonique, pendant 6 h à température ambiante a permis d'atteindre la molécule **30** avec un rendement de 82 %. L'alcool a été oxydé en acide carboxylique **31** en présence de TEMPO, de BAIB et de NaHCO₃ (méthode précédemment décrite III.1.3)(a)) avec un rendement de 86 %. Après déprotection de l'amine en présence de TFA, l'acide a été protégé sous la forme d'un ester méthylique en présence de chlorure d'éthanoyle dans le méthanol. L'acide aminé modifié **AA**₁[**B**]₃ a ainsi été obtenu sous forme de chlorhydrate avec un rendement sur 11 étapes de 24 %. Toutes les réactions ont pu être suivies en ³¹P RMN jusqu'à conversion totale.

(c) Couplage peptidique de $AA_{1[B](3)}$

L' $AA_{1[B](3)}$ a été couplé au dipeptide Boc-Pro-Pro-OH de la même manière que pour $AA_{1[B](1)}$ et $AA_{1[B](2)}$. Selon la configuration des centres asymétriques, le rendement de la réaction après purification a varié de 41 à 94 %. La déalkylation des phosphonates **33a-d** par silylation/méthanolyse a donné accès aux catalyseurs **IIIa-d** quantitativement. Là encore, un ajustement du pH par une solution de soude a été opéré à 6.6 ou 11.5 (Figure 117).

Figure 117 : Synthèse des catalyseurs **IIIa-d**

III.4) Synthèse du catalyseur H-Pro-Pro-AA₁₍₄₎-OMe

Quatre couples de diastéréoisomères existent pour le tripeptide incluant l'analogue phosphoré de l'acide α -amino pimélique. Un énantiomère de chaque a été développé (Figure 118).

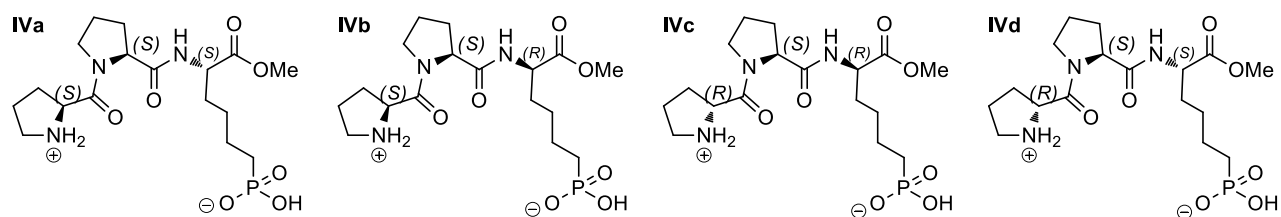


Figure 118: Bibliothèque de catalyseurs pour n=4

La stratégie de synthèse a été identique à AA_{1|B3} en partant cette fois de l'acide glutamique.

(a) Synthèse de l'aldéhyde modifié

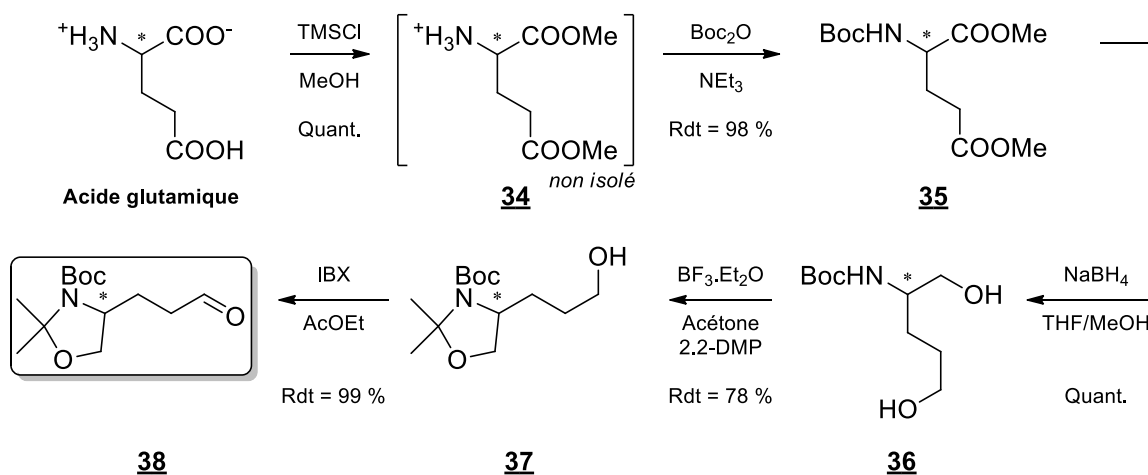


Figure 119: Voie de synthèse de l'aldéhyde incrémenté de deux carbones

L'estérification des deux fonctions acides de l'acide glutamique a été réalisée en présence de chlorure de triméthylsilyle dans le méthanol pour donner quantitativement le diester **34**. L'amine a directement été protégée *in situ* en présence de dicarbonate de *tert*-butyle et de triéthylamine à température ambiante. Le carbamate **35** a été obtenu avec un rendement de 98 %. Les deux fonctions esters ont ensuite été réduites par le NaBH₄ dans un mélange de tétrahydrofurane et de méthanol à température ambiante. Le diol **36** a été obtenu quantitativement, sans étape de purification. La protection de la

stéréochimie par une oxazolidine a été effectuée en présence de 2.2-diméthoxypropane et d'une quantité catalytique de trifluorure de bore dans l'acétone anhydre. Une étape de purification a permis d'isoler le composé **37** avec un rendement de 78 %. L'oxydation de l'alcool avec l'IBX a permis d'obtenir quantitativement l'aldéhyde **38**.

(a) Réaction d'Horner-Wadsworth-Horner

L'aldéhyde **38** a été engagé dans une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons avec le méthylènebisphosphonate de tétraéthyle **16** comme précédemment décrit. L'alcène **39** a été obtenu avec un rendement de 85 % après purification. La configuration de l'alcène est majoritairement *E* (*E/Z* = 60/40).

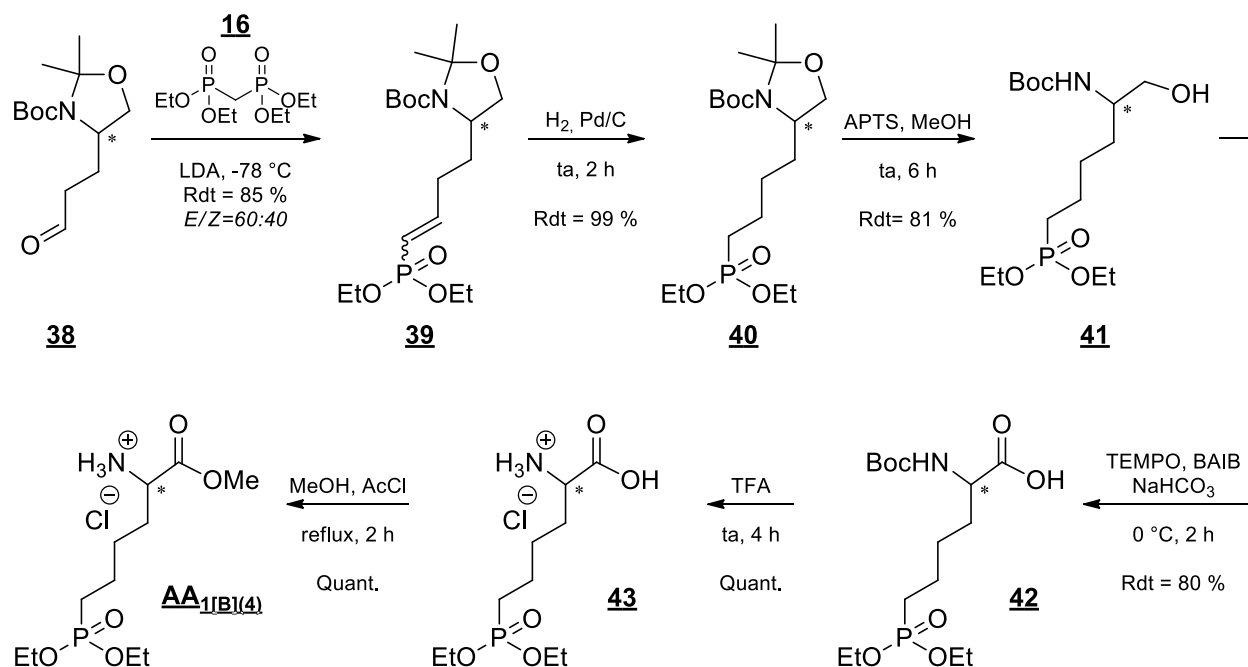


Figure 120 : Voie de synthèse de l'**AA**₁[**B**]₄

Une étape de réduction au Pd/C 10 % (20 % w/w) en présence de dihydrogène dans l'éthanol pendant 3 h a permis d'hydrogéner la double liaison pour donner l'oxazolidine **40** avec un rendement de 99 %. L'hydrolyse de l'oxazolidine par le méthanol en présence d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluène sulfonique, pendant 6 h à température ambiante a permis d'atteindre la molécule **41** avec un rendement de 81 %. L'alcool a été oxydé en acide carboxylique **42** en présence de TEMPO, de BAIB et de NaHCO₃ (méthode précédemment décrite III.1.3)(a)) avec un rendement de 80 %. Après

déprotection de l'amine en présence de TFA, l'acide carboxylique a été protégé sous la forme d'un ester méthylique en présence de chlorure d'éthanoyle dans le méthanol. L'acide aminé modifié **AA_{1[B]4}** a ainsi été obtenu sous forme de chlorhydrate avec un rendement sur 11 étapes de 41 %. Le rendement est meilleur que pour la synthèse de **AA_{1[B]3}**. En effet, non seulement l'oxazolidine se forme exclusivement via un cycle à 5 chaînons mais la solubilité dans les solvants organiques est accrue, impliquant moins de pertes lors des différents lavages.

(b) Couplage peptidique de **AA_{1[B]4}**

L'**AA_{1[B]4}** a été couplé au dipeptide Boc-Pro-Pro-OH de la même manière que les précédents. Selon la configuration des centres asymétriques, le rendement de la réaction après purification a varié de 27 à 33 %. La déalkylation des phosphonates **44a-d** par silylation/méthanolyse a donné accès aux catalyseurs **IVa-d** avec un rendement supérieur à 95 %. Là encore, un ajustement du pH par une solution de soude a été opéré à 6.6 et 11.5 (Figure 121).

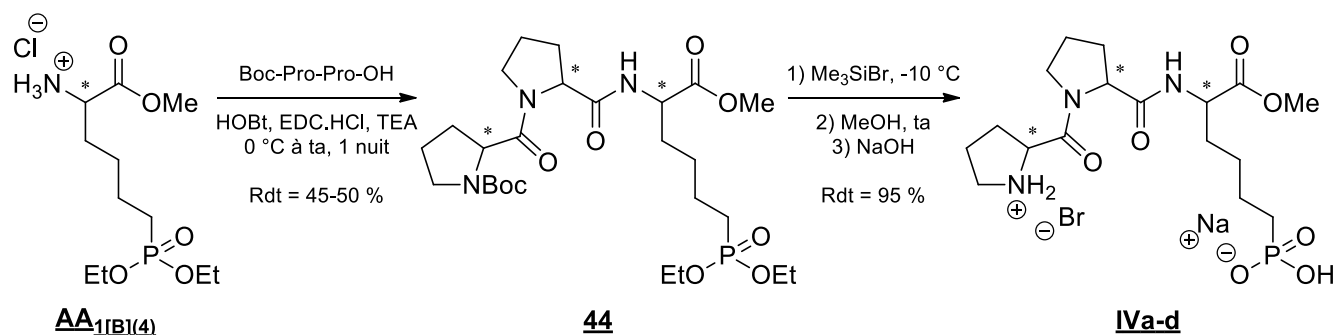


Figure 121 : Synthèse des catalyseurs IVa-d

IV) Conclusion

Les deux énantiomères des acides aminés $\underline{AA_1|B_1}$, $\underline{AA_1|B_2}$, $\underline{AA_1|B_3}$ et $\underline{AA_1|B_4}$ ont été synthétisés avec succès avec un rendement global respectivement de 27, 62, 24 et 41 %, et ce, sans perte de pureté optique. Ils ont été couplés aux dipeptides Boc-S-Pro-S-Pro-OH et Boc-R-Pro-S-Pro-OH afin d'obtenir l'un des énantiomères des 4 couples possibles, à savoir SSS, SSR, RSR et RSS (Figure 122).

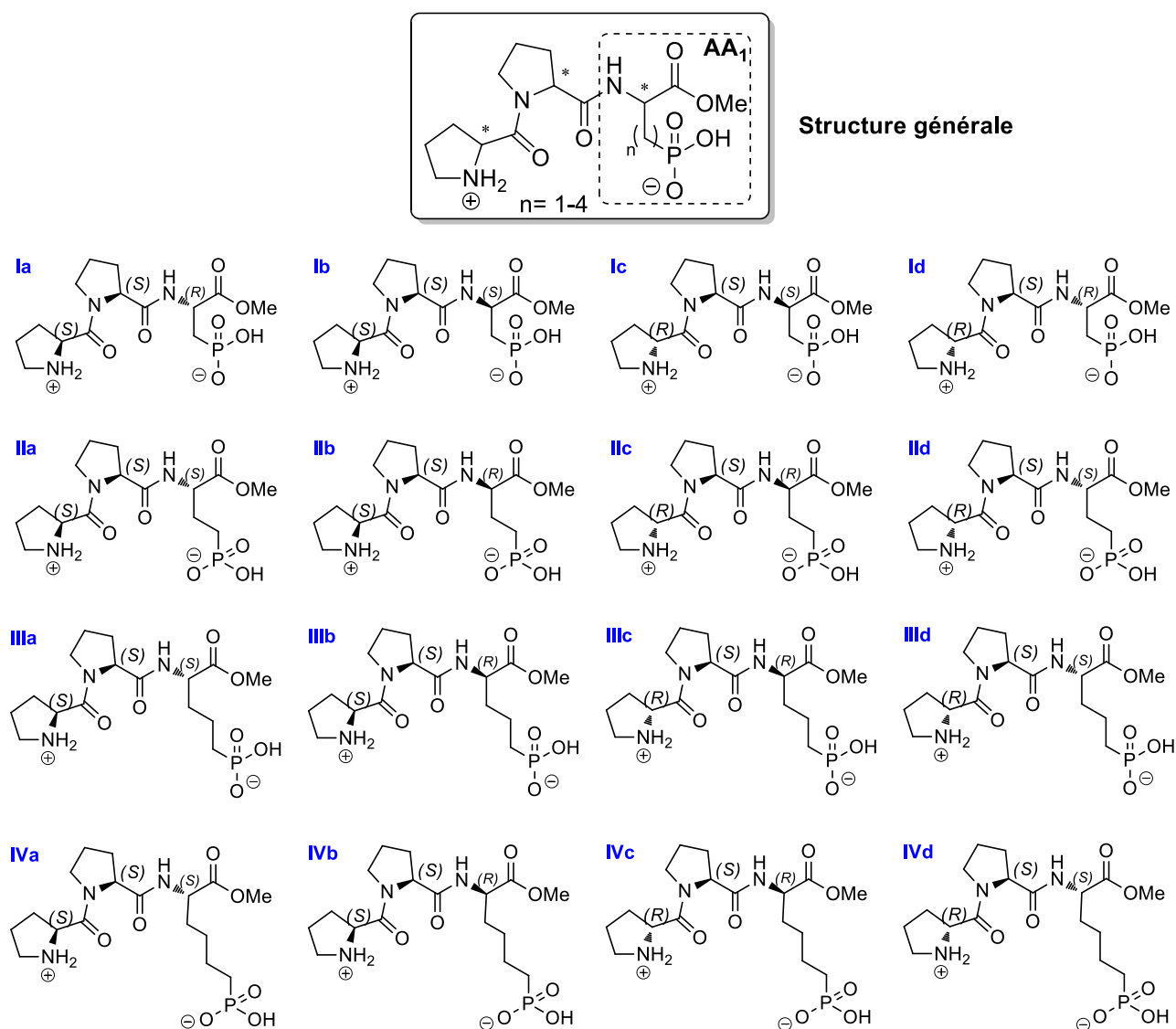


Figure 122: Bibliothèque de catalyseurs développés

L'étape de couplage n'a été optimisée que sur un catalyseur (n=3 RSS $\rightarrow$ Rdt = 94 %). En effet, la solubilité des acides aminés s'est avérée très faible dans le dichlorométhane. Le diméthylformamide a

ensuite été utilisé sans améliorer les résultats. Dernièrement, en utilisant le méthanol, la solubilité de l'acide aminé AA₁B₃ a été bien meilleure et le couplage plus efficace. Aucune trace de produit d'estérification n'a été détectée par RMN. Ses nouvelles conditions devraient permettre d'optimiser cette étape de couplage quel que soit l'acide aminé.

Le pouvoir catalytique de cette bibliothèque de 16 organocatalyseurs **I-IVa-d** a ensuite été testé sur l'addition de Michael en tant que réaction modèle.

CHAPITRE 3 : Addition 1-4

organocatalysée

I) Introduction

Parmi les différentes réactions de création de liaisons C-C, la réaction conjuguée de nitro-Michael est un exemple intéressant puisqu'elle permet l'introduction du groupement nitro, précurseur de nombreuses autres fonctionnalités, ainsi que la formation d'un voire de deux centres stéréogéniques. Bien que l'étendue des organocatalyseurs utilisés pour cette réaction soit très large, une attention particulière a été portée aux catalyseurs portant à la fois une fonction basique et une fonction acide pour l'activation simultanée du nucléophile et de l'électrophile. Les amines sont fréquemment utilisées en tant que base, activant des composés carbonylés par le biais d'une énamine ou d'un intermédiaire iminium. Le champ des groupements acides est lui, bien plus vaste.

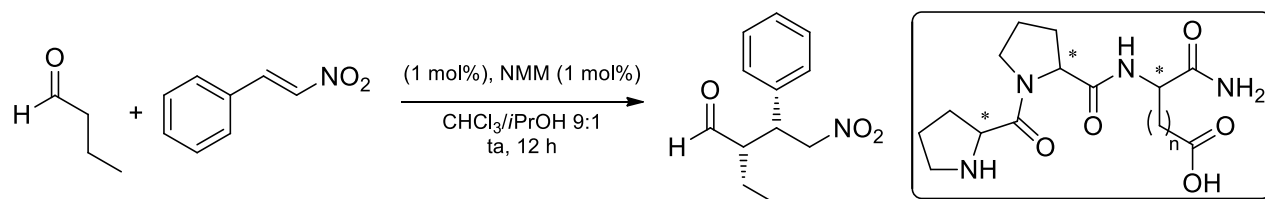
Parmi les exemples de la littérature, les catalyseurs de Wennemers, impliquant une seconde activation par un acide carboxylique, ont été très efficaces pour l'addition 1-4 entre des aldéhydes saturés et des nitroalcènes. Un aperçu de l'optimisation des conditions opératoires et des observations faites par son équipe est présenté dans la première partie de ce chapitre.

Le potentiel de la bibliothèque d'organocatalyseurs, développée dans le chapitre 2, impliquant l'utilisation d'un acide phosphonique, a ensuite été évalué pour la réaction diastéreo- et énantiosélective entre des aldéhydes et différents composés nitrés.

II) Travaux antérieurs

Les premiers travaux de Wennemers et *coll.*, basés sur la méthode « Split & Mix », ont permis d'identifier que le catalyseur tripeptidique H-L-Pro-L-Pro-L-Asp-NH₂ était efficace pour la réaction d'aldolisation énantiosélective.

Des études de modélisation ont ensuite montrée que les dimensions du site catalytique se prêteraient davantage aux réactions d'addition 1-4. C'est pourquoi le catalyseur a été testé sur l'addition 1-4 de divers aldéhydes, dans un premier temps sur le nitroéthylène puis sur des nitroalcènes, générant ainsi deux centres asymétriques.^{80b}



L'espace entre la chaîne carbonée du peptide et l'acide carboxylique de la chaîne latérale a été modifié (n variant de 1 à 5).

	Conv. [%]	<i>syn:anti</i>	ee [%]	
	n = 1	95	25:1	95
	n = 2	quanti.	50:1	97
	n = 3	quanti.	50:1	94
	n = 4	95	27:1	92
	n = 5	85	24:1	86

Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le peptide incluant l'acide glutamique (n=2) de configuration H-D-Pro-L-Pro-L-Glu-NH₂. Le γ-nitroaldéhyde a ainsi été obtenu avec une excellente diastéréosélectivité (*syn:anti* = 50:1) et énantiosélectivité (ee = 97 %). Même les catalyseurs avec une chaîne plus flexible (n = 3 à 5) ont montré une bonne sélectivité bien que décroissante à mesure que la chaîne latérale a augmentée.¹¹³

[113] M. Wiesner, M. Neuburger, H. Wennemers, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10103-10109.

Le butanal et le *trans*- β -nitrostyrène ont été choisis pour substrat de départ. La solubilité tant des substrats que du catalyseur a orienté le choix du solvant de la réaction. Le mélange *i*PrOH/CHCl₃ 9:1 (v/v) a été le meilleur compromis.

La diastéréoselectivité s'est avérée supérieure à plus faible taux catalytique (*syn:anti* = 11:1 vs. 2:1 à respectivement 0.5 mol% et 10 mol%). De plus, une base additionnelle, la *N*-methyilmorpholine, a permis d'accélérer considérablement la réaction (24 h $\rightarrow$ 3 h). Il a été postulé que la base permettait de déprotoner l'amine secondaire de la proline et donc favoriserait la formation de l'énamine.

Une comparaison de 4 diastéréoisomères du tripeptide TFA.H-Pro-Pro-Glu-NH₂ a montré que des énantiomères opposés étaient obtenus en changeant la configuration de la première proline. Les produits obtenus sont majoritairement de configuration *syn*.

III) Addition d'aldéhydes saturés sur des nitroalcènes

III.1) Introduction

Comme mentionné dans le premier chapitre de cette thèse, les aldéhydes saturés peuvent être activés par une amine *via* la formation d'une énamine. La proline terminale des catalyseurs **I-IV/a-d**, amine secondaire basée sur une structure pyrrolidine largement rencontrée en organocatalyse, a donc été employée dans ce but. L'activation d'un second substrat par l'acide phosphonique, acide de Brønsted, a été envisagée. Le nitroalcène, grâce à son groupement nitro- est un substrat tout à fait approprié pour ce type d'activation.

En s'appuyant sur les données de la littérature, le cycle catalytique de la réaction d'addition du propanal sur le *trans*- β -nitrostyrène a été envisagé (Figure 123).

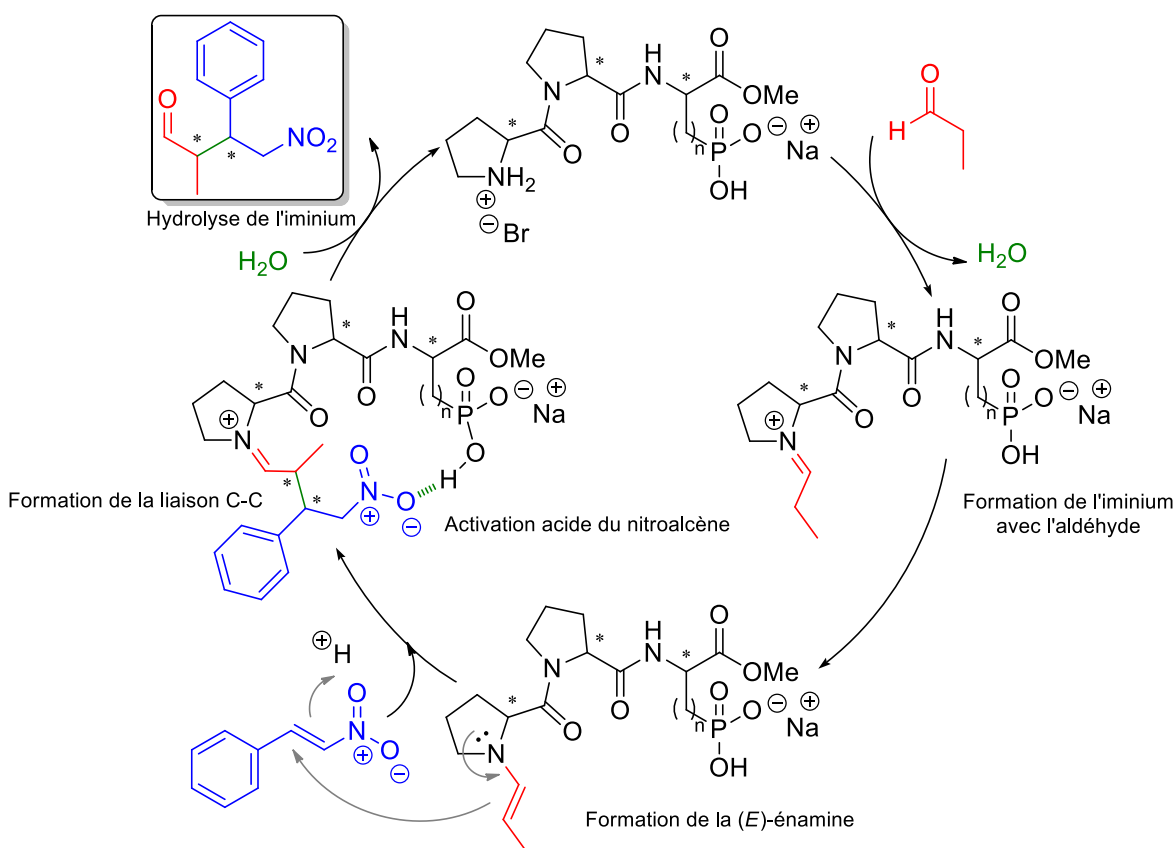


Figure 123 : Cycle catalytique postulé pour l'addition 1-4 du propanal sur le *trans*- β -nitrostyrène catalysée par **Ia-d/IVa-d**

L'énamine de configuration *E* se formerait entre la proline terminale du catalyseur et le propanal. Le *trans*- β -nitrostyrène, interagissant avec l'acide phosphonique, serait activé et orienté *via* une liaison hydrogène. La géométrie du site catalytique devrait imposer une face d'attaque de l'énamine sur l'alcène. Une liaison C-C et deux nouveaux centres stéréogéniques seraient ainsi créés. L'eau, libérée lors de la formation de l'énamine, permettrait son hydrolyse afin d'isoler le produit d'une part, et le catalyseur d'autre part.

Remarque : Des études mécanistiques ont été menées et seront présentées dans le quatrième et dernier chapitre de cette thèse afin de valider ce postulat.

Afin d'optimiser la réactivité et la sélectivité des catalyseurs, la géométrie du site catalytique est cruciale. La configuration et la longueur de la chaîne latérale des catalyseurs ont donc été des points importants à moduler. De plus, étant de structure peptidique, donc très fonctionnalisés, les catalyseurs peuvent se déployer ou au contraire se replier en fonction du solvant utilisé (effet hydrophobe, liaisons hydrogènes...). Il a donc été primordial de choisir un milieu réactionnel compatible à la fois avec la réaction et les catalyseurs. Dans ce sens, un criblage de solvants a été effectué.

L'interaction entre l'acide phosphonique et le groupement nitro- peut s'appuyer sur une interaction électrostatique ou une liaison hydrogène. En jouant sur le pH d'ajustement de cette fonction acide lors de sa préparation et donc sur son état d'ionisation, différents résultats peuvent être espérés. Enfin, une énantiosélectivité différente peut être envisagée en passant d'un contrôle thermodynamique à un contrôle cinétique. C'est pourquoi tant l'influence de la température que du taux catalytique ont été étudiés.

III.2) Optimisation des conditions opératoires

La réaction d'addition 1-4 entre le propanal et le *trans*- β -nitrostyrène a été choisie pour optimiser les conditions opératoires de la réaction et atteindre des γ -nitroaldéhydes avec une bonne sélectivité. Différents paramètres tels que le solvant, la configuration du catalyseur choisi parmi la bibliothèque décrite au chapitre 2, la température, l'état d'ionisation des fonctions activantes et les quantités de réactifs ont été modulés (Figure 124).

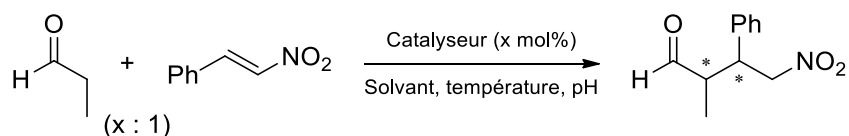
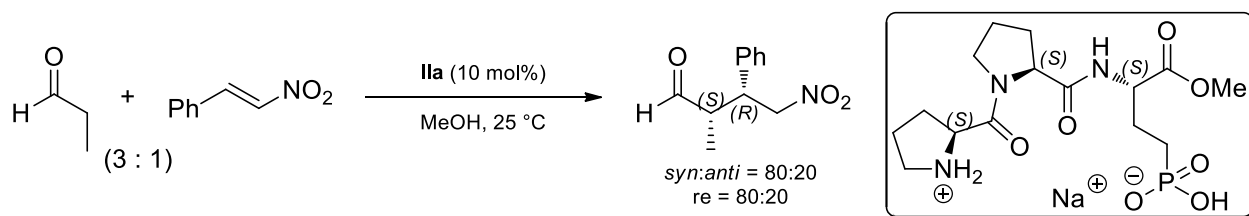


Figure 124 : Equation générale de l'addition 1-4 à optimiser

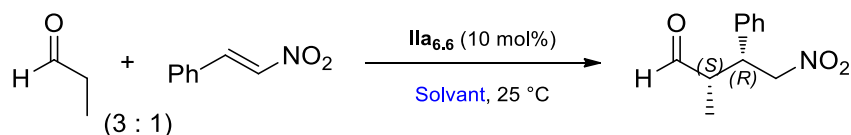
Un essai préliminaire dans le méthanol à 25 °C avec 10 mol% de catalyseur **IIa** ajusté à pH=6.6 a donné des résultats encourageants (*syn:anti* = 80:20 ; *re* = 80:20 – 3 h) (Figure 125). Il est à noter qu'aucune réaction ne s'est produite en l'absence totale de catalyseur.

Figure 125 : Addition 1-4 organocatalysée par **IIa**, essai préliminaire

Afin d'améliorer la sélectivité, l'influence du solvant a été étudiée.

III.2.1) Choix du solvant

La réaction d'addition 1-4 du propanal avec le *trans*- β -nitrostyrène à 25 °C a permis de déterminer le solvant le plus efficace pour atteindre une bonne réactivité et une bonne sélectivité. Les autres paramètres de la réaction sont restés inchangés. Le catalyseur **IIa** (configuration SSS) ajusté à un pH de 6.6 a été conservé pour ce criblage.



Les milieux apolaires ont été exclus de cette étude du fait de la faible solubilité du catalyseur. Différents solvants polaires, protiques ou aprotiques, ont été évalués (Tableau 1).

Tableau 1 : Addition entre le propanal et le *trans*- β -nitrostyrène, catalysée par le catalyseur **IIa** : criblage des solvants

Entrée	Solvant	t[h] ^[a]	rd <i>syn:anti</i> ^[b]	re ^[c]	Conf. ^[d]
1	MeOH	3	80:20	20:80	2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>
2	EtOH	18	59:41	23:77	2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>
3	<i>i</i> PrOH	18	68:32	21:79	2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>
4	<i>t</i> BuOH	18	65:35	17:83	2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>
5	DMSO	43	60:40	35:65	2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>
6	DMF	7	71:29	29:71	2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>
7	DMPU	6	60:40	32:68	2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>
8	CH ₃ CN	>200 ^[e]	81:19	31:69	2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>
9	1,4-Dioxane	>300 ^[e]	87:13	23:77	2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>
10	CHCl ₃	>300 ^[e]	81:19	16:84	2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>
11	MeOH:CHCl ₃ 50:50	4	80:20	17:83	2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>
12	MeOH:CHCl ₃ 25:75	>300 ^[e]	82:18	16:84	2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>

^[a] Temps pour atteindre une conversion totale, estimé par analyse GC ^[b] Déterminé par spectroscopie ¹H RMN sur le produit brut avant traitement ^[c] Déterminé par analyse HPLC en phase chirale ^[d] Déterminé par comparaison avec le pouvoir rotatoire donné dans la littérature ^[e] Pas de conversion totale

Quel que soit le solvant utilisé, il apparaît que la réaction est *syn*-sélective. Le remplacement du méthanol par d'autres alcools à chaînes plus longues (entrées 1 à 4) a diminué la réactivité du catalyseur (3 h $\rightarrow$ 18 h), la solubilité de **IIa** étant proportionnelle à la polarité de l'alcool. Alors que l'énantiosélectivité est restée similaire (re $\approx$ 20:80), la diastéréosélectivité s'est avérée moins bonne (rd : 80:20 $\rightarrow$ 59:41).

Les solvants aprotiques (entrées 5 à 10) ont donné soit une mauvaise sélectivité, soit une mauvaise réactivité. La meilleure sélectivité a été obtenue dans le chloroforme avec un ratio énantiomérique de 16:84 (entrée 10). Néanmoins, la réaction n'est pas parvenue à une conversion totale (87 % de conversion après 14 jours). Les solvants aprotiques menant à une conversion totale ont, en revanche, rendu le catalyseur beaucoup moins sélectif (re < 29:71).

Afin d'améliorer tant la sélectivité que la réactivité de la réaction, différents mélanges de méthanol et de chloroforme ont été effectués (entrées 11 et 12). Un minimum de 50 % de méthanol a été nécessaire pour une conversion totale. Dans ces conditions, la sélectivité était proche de celle obtenue dans le chloroforme pure (entrée 11 : t = 4 h ; rd = 80:20 ; re = 17:83). Un mélange 1:1 de méthanol et de chloroforme a été retenu pour cette réaction.

III.2.2) Quantité de substrats

La concentration et le ratio entre les deux substrats ont ensuite été optimisés (Tableau 2). Pour une concentration en *trans*- β -nitrostyrène donnée (0.05 M), la quantité de propanal a été réduite à 1:1 (entrée 2) et 0.5:1 (entrée 3). La réactivité (4 h $\rightarrow$ 28 h) et la diastéréosélectivité (80:20 $\rightarrow$ 60:40) ont nettement diminué (entrées 1 à 3). Les travaux de Wennemers ont également montré que les meilleurs résultats ont été obtenus avec un ratio propanal:*trans*- β -nitrostyrène de 3:1.

La concentration initiale des réactifs (relative au *trans*- β -nitrostyrène) était de 0.05 M (entrée 1) avec un ratio entre les réactifs de 3:1. L'influence de la concentration a ensuite été évaluée en augmentant la concentration (0.25 M – entrée 4) ou en la diminuant (0.01 M - entrée 5). Dans les deux cas, la réaction a été dix fois plus lente et la sélectivité moins bonne.

Tableau 2 : Addition entre le propanal et le *trans*- β -nitrostyrène, catalysée par le catalyseur IIa : détermination des quantités de réactifs optimales

Entrée	Concentration [M]	ratio propanal: <i>trans</i> - β -nitrostyrène	t[h] ^[a]	rd syn:anti ^[b]	re ^[c]
1	0.05	3:1	4	80:20	17:83
2	0.05	1:1	24	39:61	22:78
3	0.05	0.5:1	28	40:60	22:78
4	0.25	3:1	49	31:69	19:81
5	0.01	3:1	49	30:70	24:76

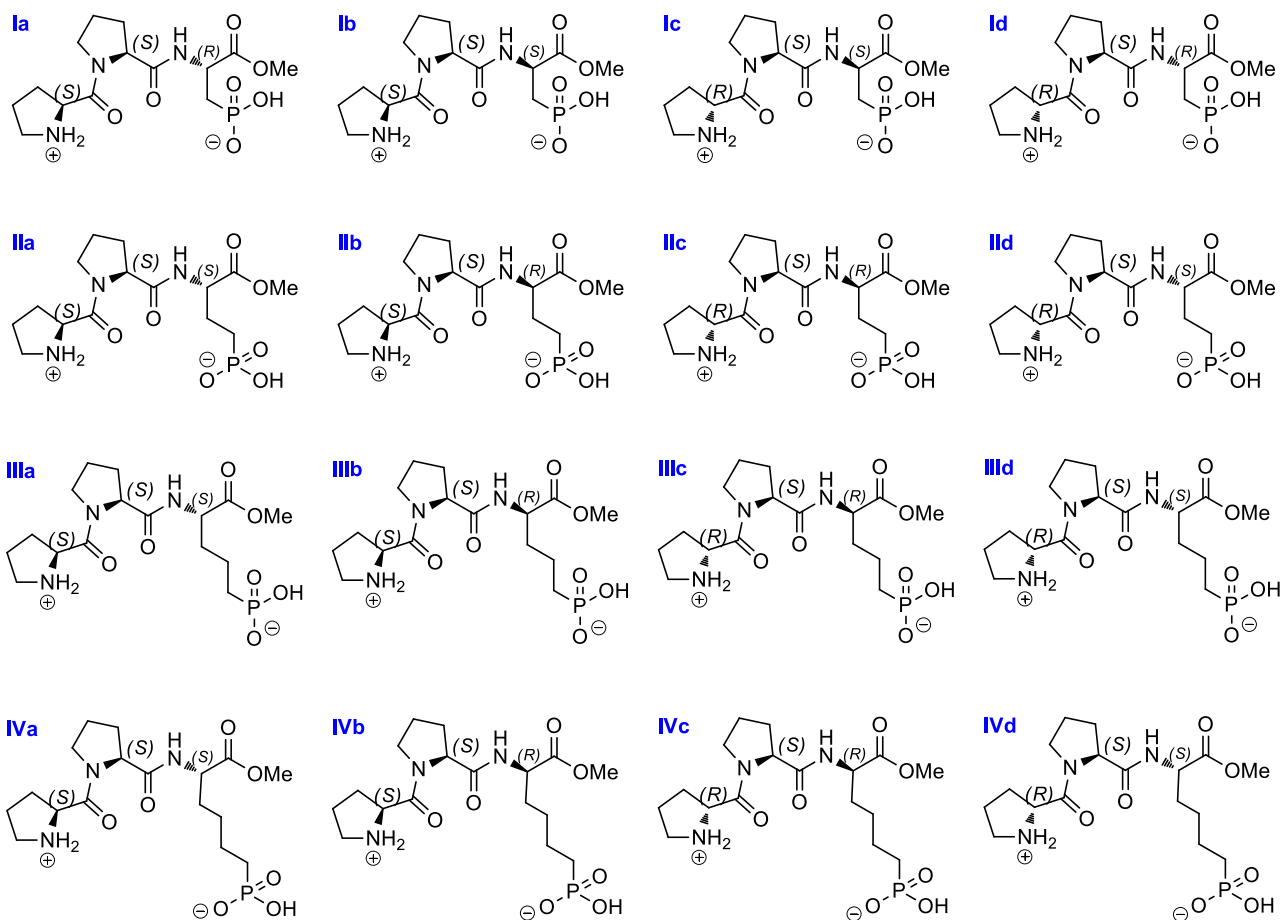
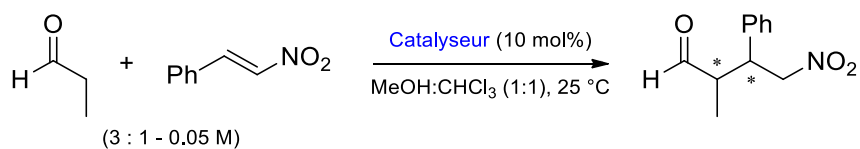
^[a] Temps pour atteindre une conversion totale, estimé par analyse GC ^[b] Déterminé par spectroscopie ¹H RMN sur le produit brut avant traitement ^[c]

Déterminé par analyse HPLC en phase chirale

Les meilleurs conditions ont donc été les mêmes que pour l'essai initial, à savoir une concentration de 0.05 M de *trans*- β -nitrostyrène et un ratio de 3:1 entre le *trans*- β -nitrostyrène et le propanal.

III.2.3) Structure du catalyseur

Il a été vu dans la littérature que les modifications structurales des catalyseurs bifonctionnels étaient, entres autres, apportées au niveau de la distance et de la flexibilité entre les deux sites activants. Ainsi, les 16 catalyseurs **I-IV/a-d**, variant de par la longueur de la chaîne portant l'acide phosphonique et de par leur stéréochimie, ont été évalués dans les conditions précédemment validées (Tableau 3).



Le Tableau 3 présente les temps de réaction nécessaires pour atteindre une conversion totale ainsi que la sélectivité obtenue avec chaque catalyseur.

Tableau 3 : Addition entre le propanal et le *trans*- β -nitrostyrène : Evaluation des 8 diastéréoisomères

Entrée	Catalyseur	t[h] ^[a]	rd <i>syn:anti</i> ^[b]	re ^[c]	Conf. ^[d]
1	Ia (SSR)	1	82:18	14:86	2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>
2	Ib (SSS)	1.5	60:40	21:79	2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>
3	Ic (RSS)	1.5	87:13	89:11	2<i>R</i>,3<i>S</i>
4	Id (RSR)	1	62:38	89:11	2<i>R</i>,3<i>S</i>
5	IIa (SSS)	4	80:20	17:83	2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>
6	IIb (SSR)	3.5	80:20	20:80	2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>
7	IIc (RSR)	3.5	82:18	87:13	2<i>R</i>,3<i>S</i>
8	IId (RSS)	3	76:24	76:24	2<i>R</i>,3<i>S</i>
9	IIIa (SSS)	3	58:42	17:83	2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>
10	IIIb (SSR)	4.5	73:27	18:82	2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>
11	IIIc (RSR)	6	62:38	83:17	2<i>R</i>,3<i>S</i>
12	IIId (RSS)	3	70:30	87:13	2<i>R</i>,3<i>S</i>
13	IVa (SSS)	5	61:39	16:84	2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>
14	IVb (SSR)	2	66:34	16:84	2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>
15	IVc (RSR)	4	79:21	83:17	2<i>R</i>,3<i>S</i>
16	IVd (RSS)	4.5	71:29	86:14	2<i>R</i>,3<i>S</i>

^[a] Temps pour atteindre une conversion totale, estimé par analyse GC ^[b] Déterminé par spectroscopie ¹H RMN sur le produit brut avant traitement ^[c] Déterminé par analyse HPLC en phase chirale ^[d] Déterminé par comparaison avec le pouvoir rotatoire donné dans la littérature

La réactivité a été excellente puisqu'une conversion totale a été atteinte en moins de 6 h pour l'ensemble des catalyseurs.

La configuration du peptide semble être importante pour la sélectivité de la réaction. En changeant la configuration de l'acide aminé modifié (**Ia** et **Ib** par exemple), la diastéréo- (60:40 $\rightarrow$ 82:18) et l'énantiosélectivité (21:79 $\rightarrow$ 14:86) du produit *syn* majoritaire ont été améliorées. A l'image de ce qu'a observé Wennemers et *coll*, l'un ou l'autre des énantiomères a été obtenu en changeant uniquement la configuration de la première proline (entrées 1 et 2 vs. entrées 3 et 4). Un effet mismatch est donc observé pour les 4 diastéréoisomères d'une même série.

Pour une même configuration spatiale, il est apparu que l'incrémentation de la chaîne latérale diminuait soit l'énantiosélectivité, soit la diastéréosélectivité, voire les deux en même temps. En effet, en comparant **Ia**, **IIa**, **IIIa** et **IVa**, l'énantiosélectivité est restée similaire (re $\approx$ 85:15) mais la diastéréosélectivité a diminuée (rd = 82:18 > 80:20 > 58:42 $\approx$ 61:39). Dans le cas de **Ic**, **IIc**, **IIIc** à **IVc**,

l'énantiosélectivité a diminué avec la longueur de chaîne ($89:11 > 87:13 > 83:17$), de même que la diastéréosélectivité ($87:13 > 82:18 > 62:38$).

Les meilleurs énantiosélectivités ont été obtenues avec les catalyseurs **Ic** (entrée 3 : 1.5 h ; rd = 87:13, re = 89:11) et **Id** (entrée 4 : 1 h ; rd = 62:38 ; re = 89:11). Ils ont donc été retenus pour davantage d'optimisations, malgré la diastéréosélectivité modeste de **Id**. Les deux premières prolines ont la même configuration que le meilleur catalyseur de Wennemers pour cette réaction. Inverser la configuration de l'acide aminé modifié n'affecte pas l'énantiosélectivité (Figure 126).

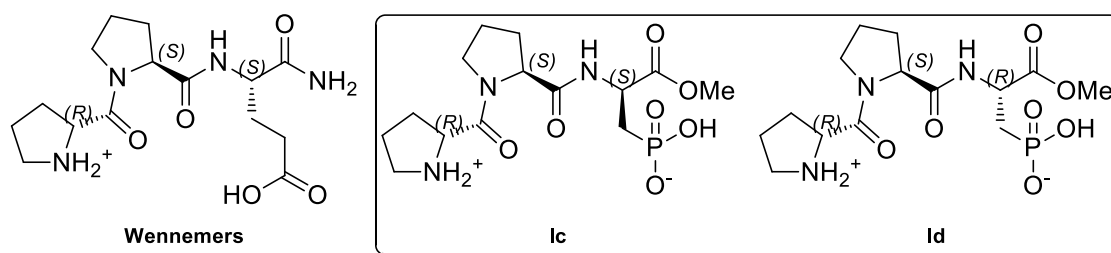


Figure 126 : Catalyseurs efficaces pour l'addition 1-4 d'aldéhydes avec des nitroalcènes

Dans le cas de Wennemers, le catalyseur optimal possédait 2 atomes de carbone entre le C α et la fonction acide carboxylique (acide glutamique). Dans le cas présent, la chaîne latérale ne portant qu'un atome de carbone s'est avérée meilleure. Ceci est probablement dû à la différence géométrique existant entre les acides carboxylique et phosphonique. L'élongation de la chaîne latérale de l'acide aminé modifié n'a pas amélioré les résultats, comme en témoignent les essais avec les catalyseurs **II-IVa-d** (entrées 5 à 16). Une plus grande flexibilité de la chaîne latérale implique certainement une structure moins rigide donc moins discriminante. Parmi les catalyseurs dont la chaîne a été incrémentée, le catalyseur **Ic** a également montré des résultats encourageants (entrée 7 : 3.5 h ; rd = 82:18 ; re = 87:13).

Ces trois catalyseurs, à savoir **Ic**, **Id** et **Ic** ont été retenus pour de plus amples optimisations.

III.2.4) Influence de la température, du taux catalytique et du pH

L'influence de la température, du taux catalytique et de l'état d'ionisation des catalyseurs **Ic**, **Id** et **Iic** a été ensuite évaluée (Tableau 4). La même configuration absolue a été obtenue quelles que soient les conditions.

(a) Influence du taux catalytique

Une des limitations de l'organocatalyse, par rapport à la catalyse métallo-assistée, et la nécessité d'utiliser un taux catalytique important. Il s'avère que dans certains cas de figure, la sélectivité est d'autant plus importante que le taux catalytique est faible. Gröger et *coll.* ont ainsi observé une amélioration de l'excès énantiomérique lors de la réaction d'aldolisation organocatalysée par le dipeptide Pro-Ile(Ph-Ph).¹¹⁴ Il a été montré que la réaction était sous contrôle cinétique à faible taux catalytique et sous contrôle thermodynamique à partir de 5 mol%.

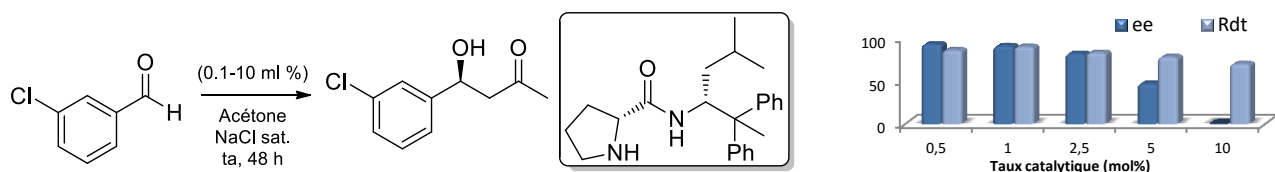


Figure 127 : Aldolisation catalysée par le dipeptide Pro-Ile(Ph-Ph), influence du taux catalytique

Le taux catalytique sera ici étudié à 10, 2.5 et 1 mol%.

(b) Influence de l'état d'ionisation

Contrairement aux travaux de Wennemers et *coll.* qui nécessitaient l'addition d'une base dans le milieu réactionnel pour favoriser la formation de l'énamine, les catalyseurs développés ici présentent l'avantage d'être préalablement ionisé de manière à permettre la réaction. En effet, l'ajustement du pH suivi d'une étape de lyophilisation lors de leur préparation a permis de s'affranchir de tout additif.

Afin d'appréhender l'influence de l'état d'ionisation du peptide sur la réactivité et la sélectivité, le pKa des différentes fonctions présentes a dû être déterminé. Afin de visualiser correctement les 3 sauts de

[114] G. Rulli, N. Duangdee, K. Baer, W. Hummel, A. Berkessel, H. Groger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7944-7947.

pH, deux dosages ont été effectués. Le premier, par une solution d'hydroxyde de sodium, a permis de mettre en avant le pKa des deux fonctions de l'acide phosphonique. Le second, par l'acide chlorhydrique, a permis de déterminer le pKa de la fonction amine et de valider la valeur de la deuxième acidité de l'acide.

Pour le catalyseur **Id**, les pKa ont été de (Figure 128):

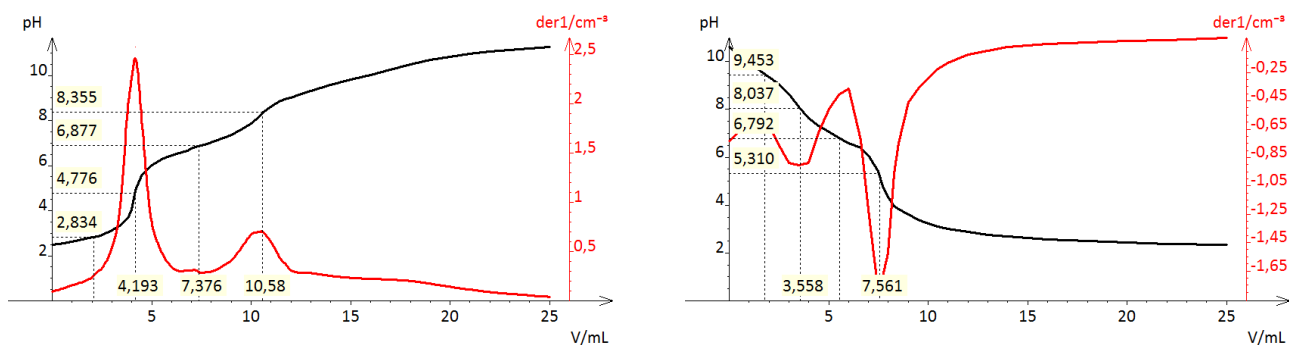
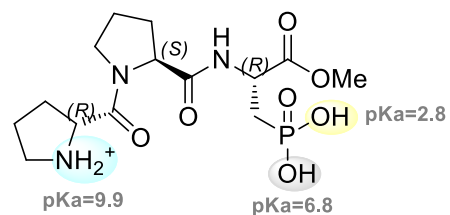


Figure 128 : Courbes de dosage du catalyseur **Id**

Ainsi, l'état d'ionisation des catalyseurs **Ic** et **Id** a pu être modulé lors de leur préparation (Figure 129).

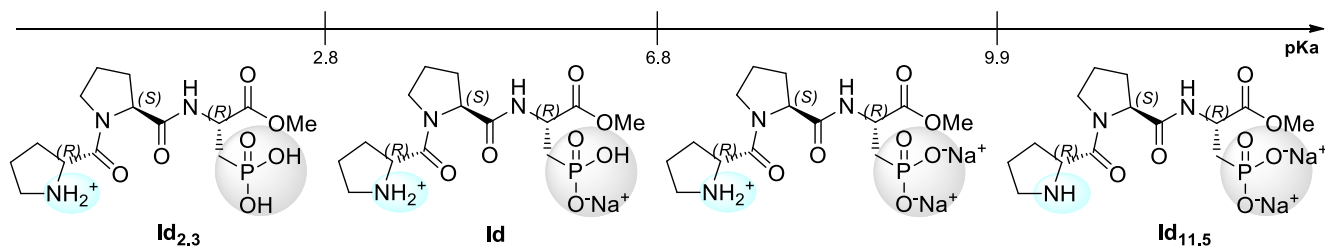
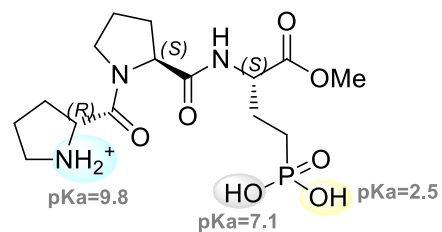


Figure 129 : Prédominance des espèces en fonction du pH d'ajustement pour **Id**

Pour le catalyseur **Ic**, les pKa ont été de (Figure 130):



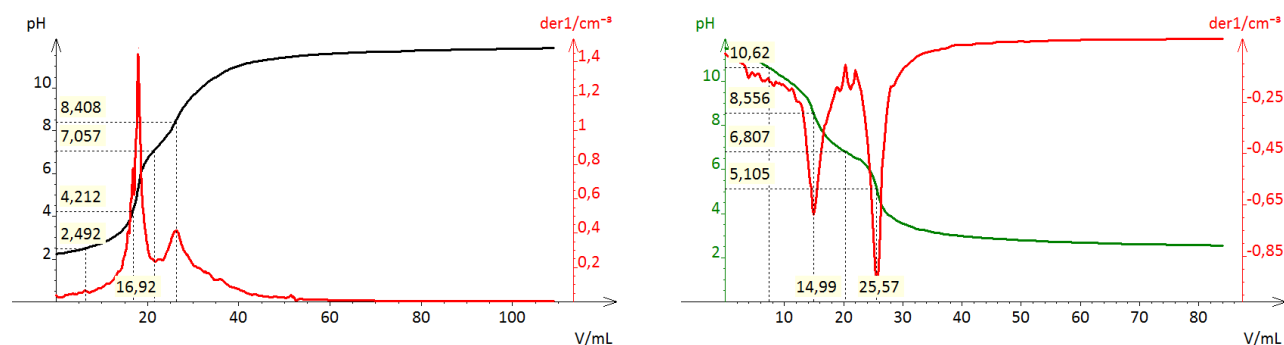


Figure 130 : Courbes de dosage du catalyseur IIc

Ainsi, l'état d'ionisation du catalyseur **IIc** a pu être modulé lors de sa préparation (Figure 131).

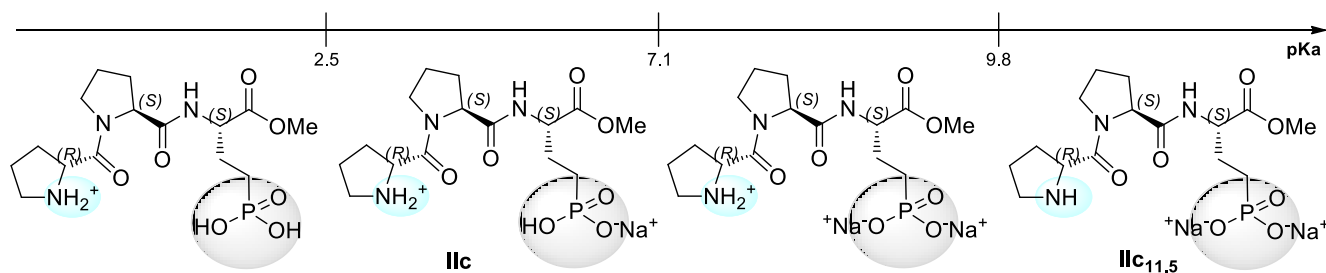


Figure 131: Prédominance des espèces en fonction du pH d'ajustement pour IIc

Par extrapolation des données de la littérature concernant l'acide phosphorique, l'acide phosphonique devrait jouer un rôle d'acide de Brønsted. La question qui s'est alors posée était : S'agit-il d'une interaction électrostatique ou simplement d'une liaison hydrogène entre le groupement nitro et l'acide phosphonique (Figure 132) ? A-t-on besoin d'un hydrogène sur la fonction acide du catalyseur ?
Remarque : D'autres études sur l'importance de ce groupement fonctionnel seront présentées dans le chapitre 4.

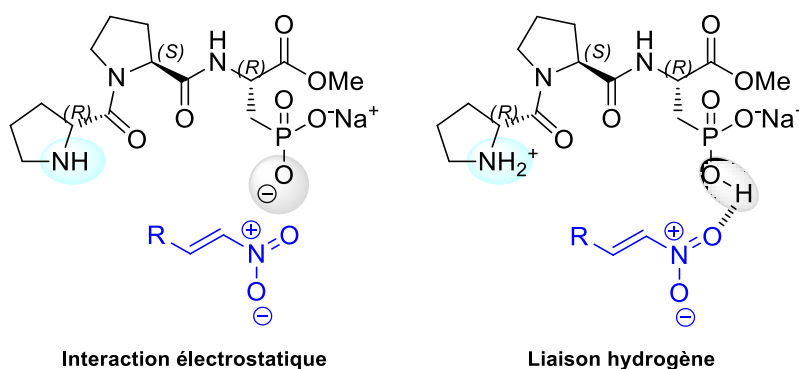


Figure 132 : Interactions nitro-peptide envisagées

En effet, en 2010, Ishihara et *coll.* ont montré que l'acide phosphorique, utilisé pour la réaction de Mannich énantiosélective, pouvait être pollué par des sels métalliques alcalins ou alcalino-terreux lors des étapes de purification sur silice. Ils ont alors montré que tant l'acide phosphorique que son sel de calcium étaient efficaces sur cette même réaction. En revanche, d'autres sels, tels que les sels de sodium, de lithium ou de magnésium, malgré une très bonne réactivité, ont donné une moins bonne énantiosélectivité.¹¹⁵

Les tests catalytiques ont été conduits avec des espèces pré-ajustées à pH = 2.3, 6.6 et 11.5 (Figure 133).

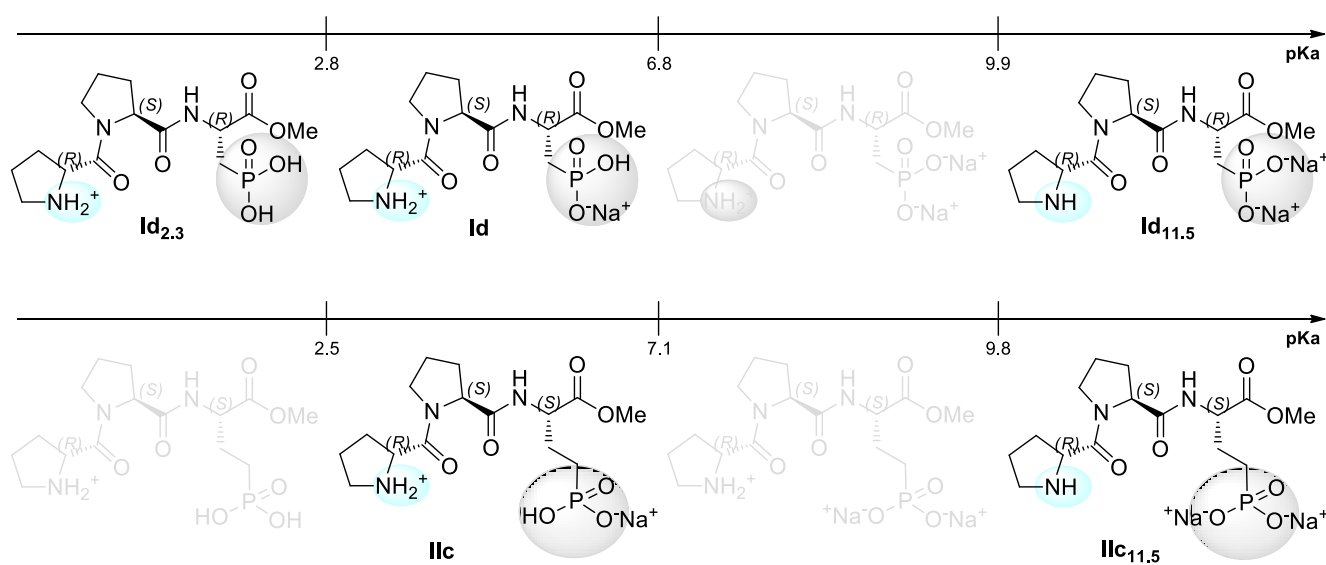


Figure 133 : Etats d'ionisation évalués dans le cadre de ce travail

[115] M. Hatano, K. Moriyama, T. Maki, K. Ishihara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3823-3826.

(c) Résultats

Tableau 4 : Addition entre le propanal et le *trans*- β -nitrostyrène, catalysée par les catalyseurs Ic, Id et Iic : Optimisation des conditions de réaction

Entrée	Cat.	Loading [mol %]	t[h] ^[a]		rd syn:anti ^[b]		re ^[c]	
			25 °C	0 °C	25 °C	0 °C	25 °C	0 °C
1	Ic_{2.3}	10	nd	nd	nd	nd	nd	nd
2	Ic	10	1.5	3.5	87:13	79:21	89:11	93:7
3	Ic	2.5	3.5	46	83:17	60:40	90:10	92:8
4	Ic	1	3.5	46	88:12	73:27	89:11	91:9
5	Ic_{11.5}	10	nd ^[d]	25	nd ^[d]	61:39	nd ^[d]	87:13
6	Ic_{11.5}	2.5	6.5	20	86:14	87:13	89:11	90:10
7	Ic_{11.5}	1	nd ^[d]	25	86:14	85:15	89:11	87:13
8	Id	10	1	21	62:38	58:42	89:11	91:9
9	Id	2.5	3.5	70	84:16	80:20	89:11	91:9
10	Id	1	3.5	24	89:11	89:11	88:12	89:11
11	Id_{11.5}	10	nd ^[d]	6.5	nd ^[d]	62:38	nd ^[d]	90:10
12	Id_{11.5}	2.5	nd ^[d]	20	84:16	86:14	91:9	93:7
13	Id_{11.5}	1	nd ^[d]	20	88:12	91:9	91:9	93:7
14	Iic	10	3.3	16	82:18	66:34	88:12	88:12
15	Iic	2.5	6	40	86:14	72:28	88:12	89:11
16	Iic	1	24	nd ^[d]	84:16	90:10	86:14	88:12
17	Iic_{11.5}	10	nd ^[d]	8	nd ^[d]	74:26	nd ^[d]	89:11
18	Iic_{11.5}	2.5	6	24	88:12	90:10	88:12	91:9
19	Iic_{11.5}	1	24	nd ^[d]	89:11	81:19	89:11	88:12

^[a] Temps pour atteindre une conversion totale, estimé par analyse GC ^[b] Déterminé par spectroscopie ¹H RMN sur le produit brut avant traitement ^[c]

Déterminé par analyse HPLC en phase chirale ^[d] Pas de conversion totale

- Catalyseur **Ic**

A pH = 2.3, aucune réaction n'a lieu. A un pH trop acide, l'amine et l'acide phosphonique sont sous forme protonée. La formation de l'énamine n'est sans doute pas favorisée en présence de la 1^{ère} acidité forte de l'acide phosphonique.

A pH = 6.6, le facteur qui a montré le plus d'influence sur la sélectivité a été la température. En diminuant la température de 25 à 0 °C, l'énantiosélectivité a légèrement augmentée (entrées 2 à 4 – **re**)

mais la diastéréosélectivité a diminuée (entrées 2 à 4 – **rd**). La réaction a également été testée à 40 °C avec 10 mol% du catalyseur **Ic**_{6.6}. La réactivité de la réaction a été similaire à celle obtenue à température ambiante et la sélectivité a été la même qu'à 0 °C (t = 4 h ; rd = 65:35 ; re = 84:16). La diminution du taux de catalyseur n'a eu que très peu d'effet, si ce n'est l'augmentation du temps des réactions. En augmentant le pH d'ajustement à 11.5, la sélectivité a été similaire voire légèrement moins bonne.

Meilleures conditions pour **Ic** (entrée 2) : 10 mol%, pH = 6.6 et 0 °C (rd = 79:21 - re = 93:7).

- Catalyseur **Id**

A pH = 6.6, le facteur qui a montré le plus d'influence sur la sélectivité a été la diminution du taux catalytique. En diminuant la quantité de catalyseur de 10 à 1 mol%, la diastéréosélectivité a augmentée (entrées 8 et 10 – rd = ≈60:40 vs. 89:11). La diminution de la température n'a eu que très peu d'effet, si ce n'est l'augmentation du temps des réactions. En augmentant le pH d'ajustement à 11.5, la diastéréosélectivité et dans une moindre mesure l'énantiosélectivité ont augmenté (entrées 8 à 10 vs. entrées 11 à 13).

Le pH a été suivi lors d'une réaction avec le catalyseur **Id**_{11.5}. Dès les premières minutes, le pH a chuté à 6.6 (pH d'équilibre du catalyseur). Il est probable que le peptide se reprotonne dans le milieu réactionnel. Des études à ce propos seront présentées dans le chapitre suivant.

Meilleures conditions pour **Id** (entrée 13) : 1 mol%, pH = 11.5 et 0 °C (rd = 91:9 - re = 93:7).

- Catalyseur **Iic**

A pH = 6.6, le facteur qui a montré le plus d'influence sur la sélectivité a été la diminution du taux catalytique. En diminuant la quantité de catalyseur de 10 à 1 mol%, la diastéréosélectivité a augmentée (entrées 14 et 16 – **rd** = ≈66:34 vs. 90:10). La diminution de la température a seulement diminué la réactivité. En augmentant le pH d'ajustement à 11.5, la diastéréosélectivité a augmentée (entrées 14 à 16 vs. entrées 17 à 19).

Meilleures conditions pour **Iic** (entrée 18) : 2.5 mol%, pH = 11.5 et 0 °C (rd = 90:10 - re = 91:9).

Parmi ces trois catalyseurs, le catalyseur **Id**_{11.5} a montré de très bons résultats tant en termes de diastéréo- que d'énantiosélectivité. L'optimisation des conditions opératoires a permis d'améliorer nettement le ratio *syn:anti* médiocre observé précédemment avec ce même catalyseur.

III.3) Champ de la réaction

Afin de vérifier l'efficacité et l'adaptabilité de ce catalyseur, le champ de la réaction a été élargi à d'autres substrats. Ainsi, la réaction d'addition 1-4 en présence du catalyseur **Id** utilisé dans les conditions optimales a été appliquée à divers aldéhydes et nitroalcènes (Figure 134).

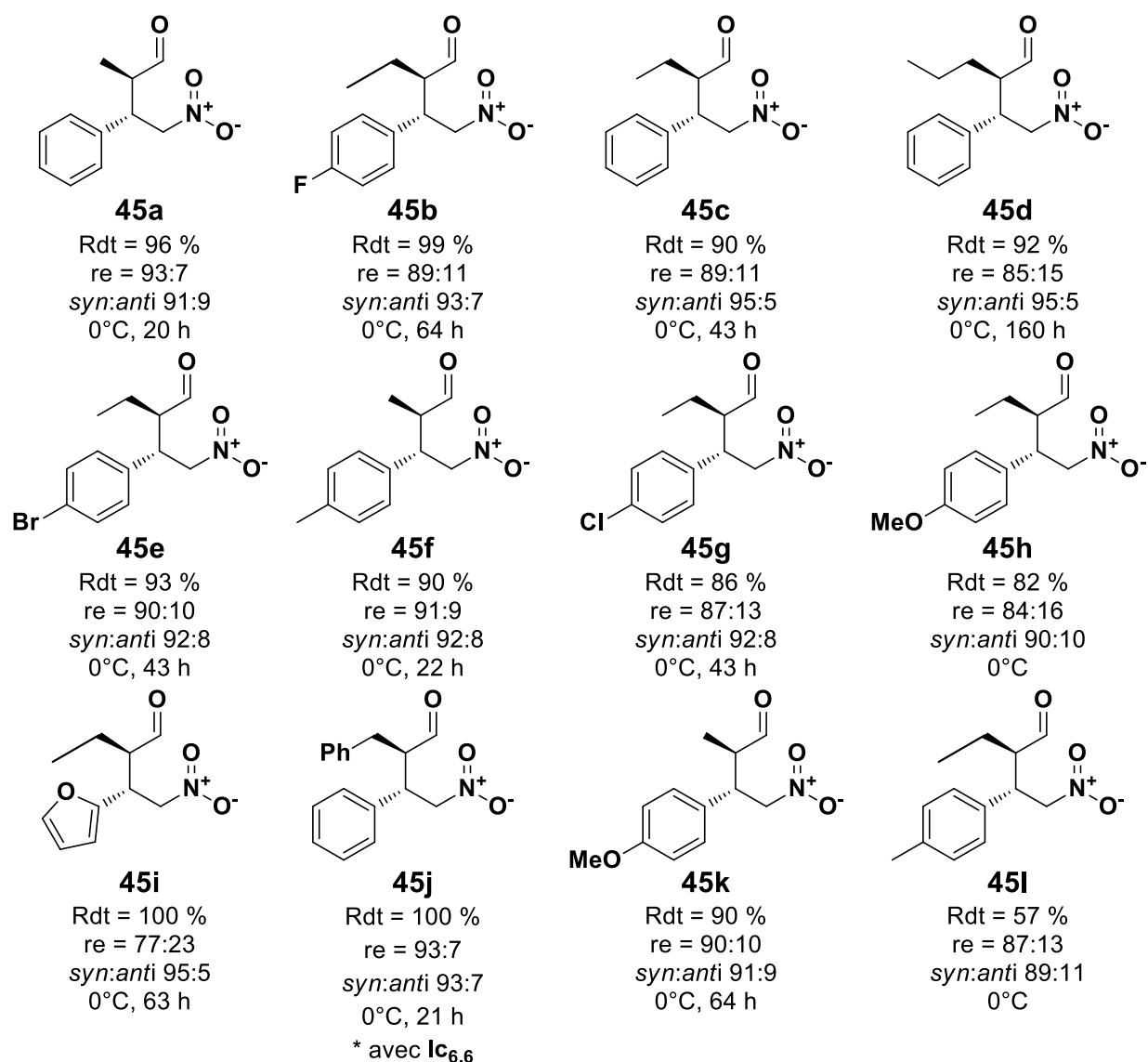


Figure 134 : Réaction d'addition 1-4 de divers aldéhydes sur des nitroalcènes

La diastéréosélectivité s'est avérée meilleure dans le cas d'aldéhydes à chaîne plus longue (propanal (**45a**) < butanal (**45c**) < pentanal (**45d**) / 3-phenylpropionaldéhyde (**45j**)). L'encombrement stérique dans l'état de transition lors de la formation de la liaison C-C pourrait expliquer ce résultat. La sélectivité a été bonne à très bonne (*syn:anti* > 90:10 et re compris entre 77:23 et 93:7). Bien que **Id** ait été supérieur sur la majorité des substrats, il s'avère que **Ic** a donné de meilleurs résultats dans le cas du 3-phenylpropionaldéhyde (**45j**) (*syn:anti* = 93:7 et re = 93:7 et vs. *syn:anti* = 73:27 et re = 86:14).

III.4) Eco-compatibilité

III.4.1) Recyclage du catalyseur

Bien qu'inscrit dans une démarche de chimie verte, les organocatalyseurs sont parfois utilisés en grandes quantités, contrairement à la catalyse organo-métallique.¹¹⁶ Néanmoins, leur recyclage peut être envisagé du fait de leur stabilité à l'air et à l'humidité. Des efforts ont été faits dans ce sens.¹¹⁷

C'est le cas de Wennemers et *coll.* qui ont immobilisé le tripeptide H-D-Pro-Pro-Glu-NH₂ sur un support solide insoluble de type Tentagel. L'activité catalytique du catalyseur a été évaluée sur la réaction d'addition 1-4 entre des aldéhydes et des nitroalcènes (Rdt = 92-97 % ; *syn:anti* = 37:1->99:1 ; ee = 92-97 %). En fin de réaction, le catalyseur a pu être recyclé par simple filtration. Le catalyseur a ainsi été réutilisé plus de 30 fois, sans perte de sélectivité.¹¹⁸

Le catalyseur **Ic**, efficace pour l'addition 1-4 du 3-phénylpropionaldéhyde sur le *trans*-β-nitrostyrène, a été retenu pour les tests de recyclage. En effet, aux conditions optimales, ce catalyseur est utilisé à 10 mol%, quantité non négligeable. Il est alors tout à fait judicieux de pouvoir le récupérer et le ré-utiliser.

Un avantage certain des catalyseurs développés au cours de cette thèse est leur forte solubilité dans l'eau, du fait de la présence de l'acide phosphonique. Lorsque le *trans*-β-nitrostyrène, réactif en défaut, a été totalement consommé (suivi par chromatographie gazeuse), le solvant de la réaction a été évaporé

[116] J. G. Hernandez, E. Juaristi, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 5396-5409.

[117] a) E. Alza, S. Sayalero, P. Kasaplar, D. Almasi, M. A. Pericas, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 11585-11595 b) A. M. Caminade, A. Ouali, M. Keller, J. P. Majoral, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 4113-4125 c) L. Osorio-Planes, C. Rodriguez-Esrich, M. A. Pericas, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 2367-2372 d) S. B. Otvos, I. M. Mandity, F. Fulop, *ChemSusChem* **2012**, 5, 266-269.

[118] Y. Arakawa, M. Wiesner, H. Wennemers, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1201-1206.

et le brut a été dissout dans de l'acétate d'éthyle. 3 lavages successifs à l'eau déminéralisée ont été effectués pour isoler le produit de la réaction. Le catalyseur est, quant à lui, resté en phase aqueuse. Après 3 lavages au dichlorométhane, la phase aqueuse a été lyophilisée et le catalyseur ré-engagé dans la même réaction (Figure 135).

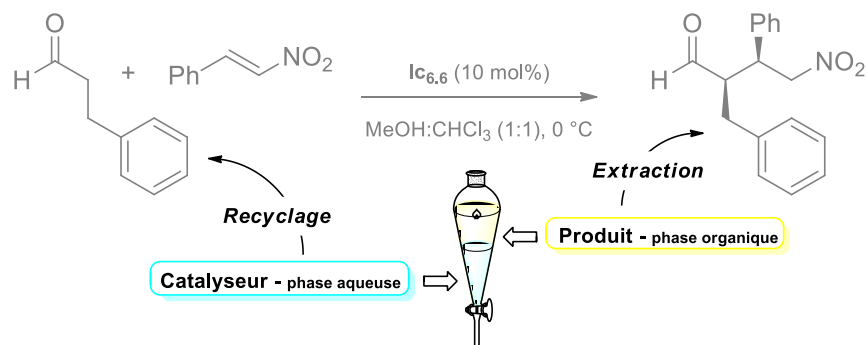


Figure 135 : Isolation du catalyseur en fin de réaction

La réaction a été réalisée 10 fois avec le même catalyseur (Figure 136). Le taux de recyclage était en moyenne de 85 % sur les 10 cycles. Le produit a toujours été obtenu de manière quantitative. L'énantiosélectivité est restée très bonne au cours des 10 cycles (variant de 91:9 à 93:7) alors que diastéréosélectivité a eu tendance à diminuer après le 8ème cycle (variant de 94:6 à 82:18). Après le 4ème cycle, les temps de réaction se sont allongés (passant globalement de 21 h à 40 h). L'hypothèse est que des sels minéraux présents dans l'eau, non détectables par RMN, ont pu s'accumuler, réduisant de fait, le taux catalytique.

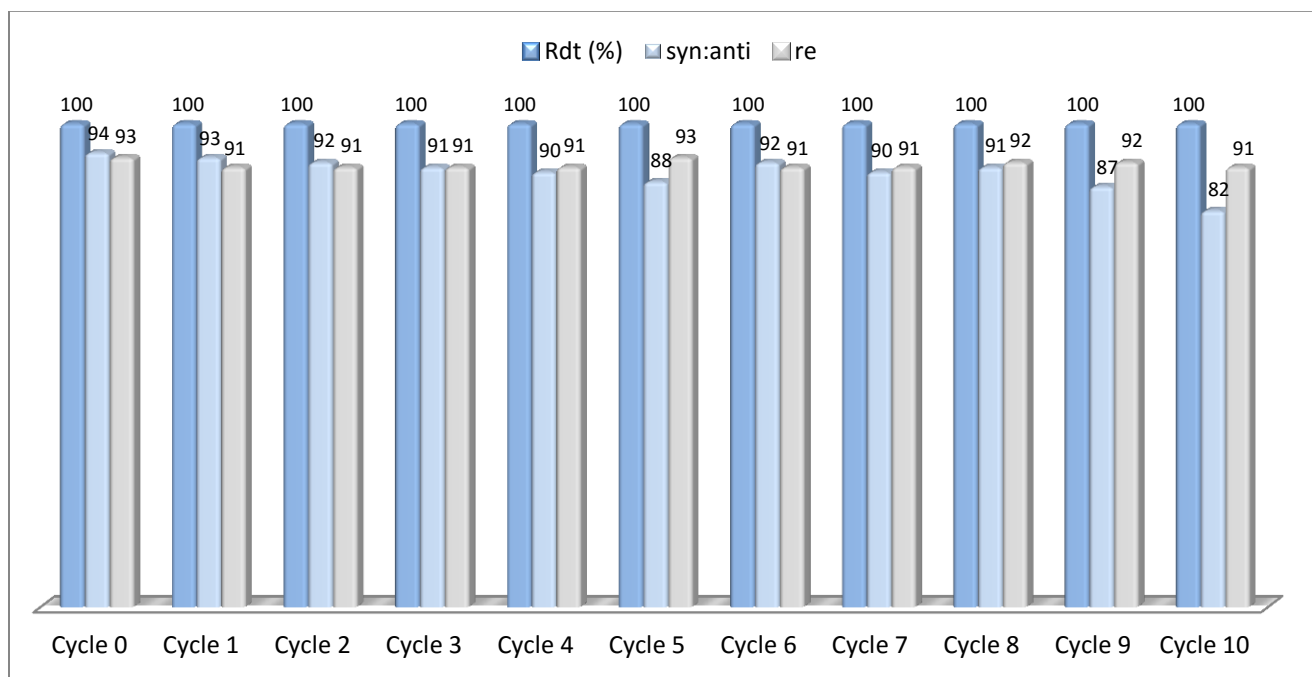


Figure 136 : Evolution de la réactivité et de la sélectivité du catalyseur après 10 recyclages

III.4.2) Réduction du taux catalytique

La recherche d'un taux catalytique plus bas s'inscrit également dans une démarche de chimie verte. Le catalyseur **Id**_{11.5}, sur la réaction d'addition du propanal sur le *trans*-β-nitrostyrène, a été évalué à 0.5 et 0.1 mol% (Tableau 5).

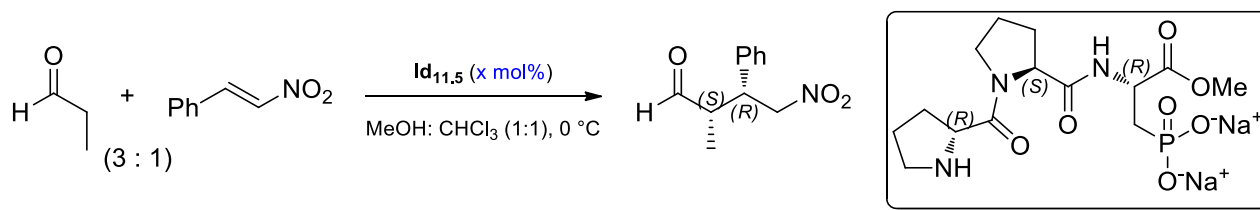


Tableau 5 : Réduction du taux catalytique de Id

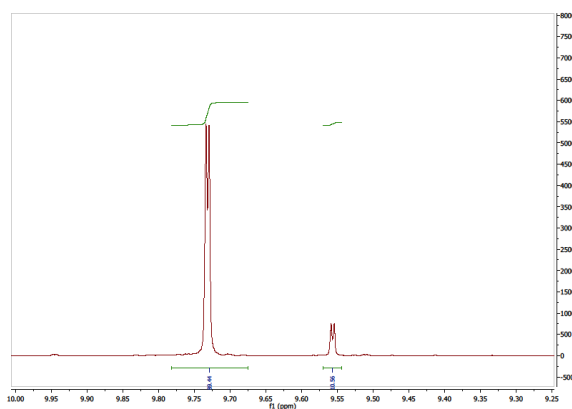
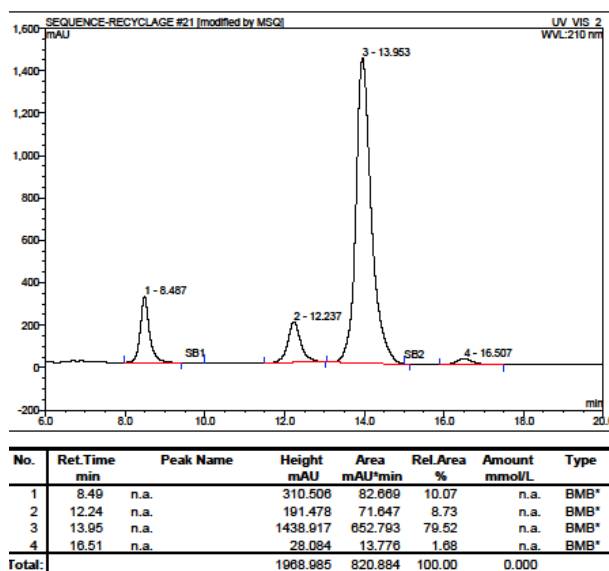
Entrée	Loading [mol %]	t [h] ^[a]	rd (<i>syn:anti</i>) ^[b]	re ^[c]
1	1	20	91:9	93:7
2	0.5	42	93:7	84:16
3	0.1	100	91 :9	88 :12

^[a] Temps pour atteindre une conversion totale, estimé par analyse GC ^[b] Déterminé par spectroscopie ¹H RMN sur le produit brut avant traitement ^[c] Déterminé par analyse HPLC en phase chirale

Le catalyseur est efficace même à 0.1 mol% bien que le temps de réaction soit long (100 h vs. 20 h). La diastéréosélectivité est restée similaire mais l'énantiosélectivité a diminué. 1 mol% semble être le taux optimal. De la même manière que pour le catalyseur **Id_{6,6}**, le catalyseur **Id_{11,5}**, même si utilisé à faible taux, peut être recyclé facilement.

III.5) Catalyse à plus large échelle

Les tests catalytiques ont été effectués à l'échelle d'une millimole. Afin de vérifier que l'activité catalytique s'applique à plus grande échelle, la réaction a été réalisée à une échelle de 10 mmol (masse de produit attendue = 2 g) en utilisant le catalyseur **Id_{11,5}** dans les conditions optimisées. La réaction entre le propanal et le *trans*- β -nitrostyrène a conduit au γ -nitro aldéhyde correspondant quantitativement en 20 h avec une bonne sélectivité (rd = 89:11- re = 90:10).



IV) Addition de nitroalcanes sur des aldéhydes α,β -insaturés

Afin d'étendre les applications possibles des catalyseurs **I-IV/a-d**, des essais préliminaires ont été effectués sur l'addition 1-4 entre le cinnamaldéhyde et le nitrométhane (Figure 137). Le γ -nitroaldéhyde correspondant est un précurseur du Phénibut, dérivé GABA utilisé en Russie pour ses propriétés anxiolytiques.

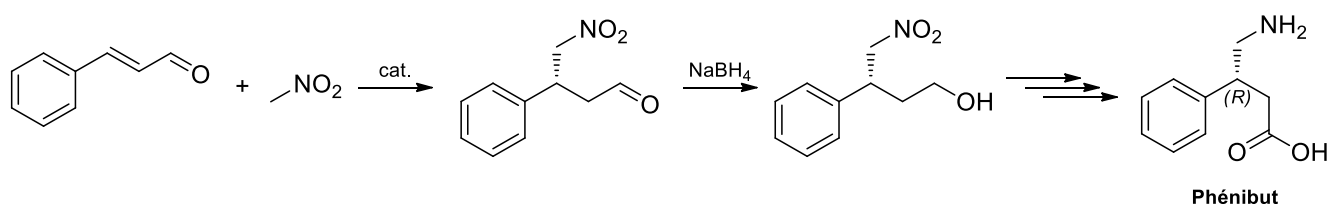


Figure 137 : Réaction d'addition 1-4 entre le cinnamaldéhyde et le nitrométhane

IV.1) Résultats préliminaires

Compte tenu de la solubilité du catalyseur, le méthanol a été choisi comme solvant de départ. Le catalyseur **Ia_{6.6}** à 10 mol% a été utilisé pour les essais préliminaires. Les résultats sont présentés dans le Tableau 6.

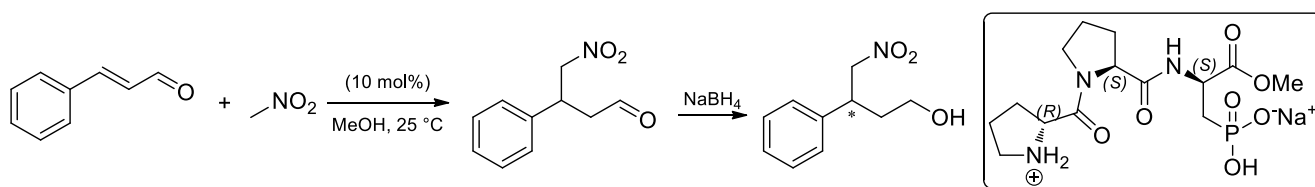


Tableau 6: Addition 1-4 du nitrométhane sur le cinnamaldéhyde

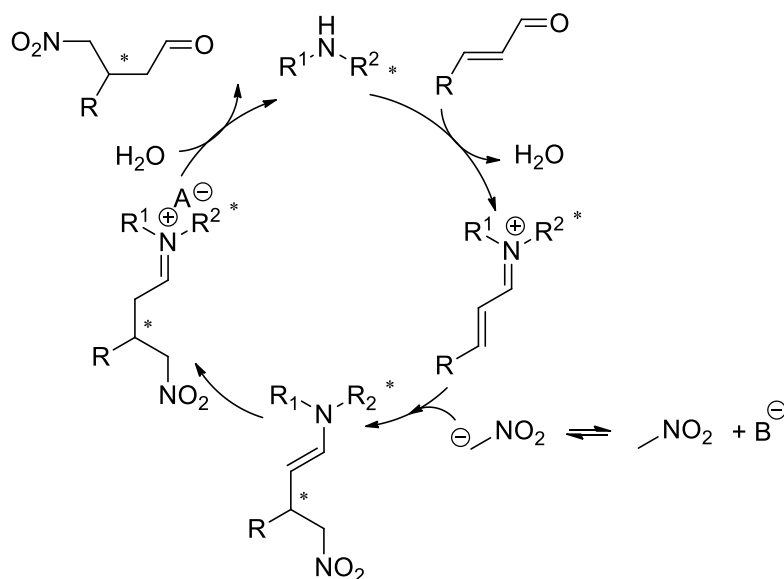
Taux catalytique [mol%]	Concentration [M]	Température [°C]	Conversion à 7j [%] ^[a]	ee [%] ^[b]
10	0.045	25	7	10
10	0.18	25	23	22
10	0.36	25	30	14
10	0.09	25	21	12
1	0.09	25	1	8
1 ^[c]	0.09	0	/	/

^[a] Estimé par analyse GC ^[b] Déterminé par analyse HPLC en phase chirale après 1 mois de réaction (conversion non totale) ^[c] Réaction menée à 0 °C

La concentration en cinnamaldéhyde a varié de 0.045 à 0.36 M. Plus la concentration en aldéhyde était élevée, plus la réaction était rapide et énantiosélective. Lorsque le taux catalytique a été réduit à 1 mol%, la réaction a été très lente (< 1 % de conversion après 7 jours). Le meilleur excès énantiomérique atteint a été de 22 %.

IV.2) Perspectives d'amélioration

Le catalyseur **1a** n'est pas suffisant pour augmenter la réactivité de la réaction d'addition 1-4 du nitrométhane sur le cinnamaldéhyde. Le cycle catalytique postulé de cette réaction fait intervenir la base conjuguée du nitrométhane. Il serait peut-être judicieux de réaliser les mêmes tests en présence du catalyseur **1a**_{11.5} ou d'une base additionnelle. D'autres solvants devraient également être testés afin de favoriser la réaction, notamment si la présence d'une charge négative est nécessaire. Des solvants aprotiques polaires devraient donc être envisagés.



L'utilisation de catalyseurs bifonctionnels impliquant un acide de Brønsted ne semble pas favoriser ce type d'addition 1-4. En effet, la sélectivité obtenue lors des essais préliminaires a été largement inférieure à celle obtenue dans le cas de l'addition d'aldéhydes saturés sur des nitroalcènes, où les premiers essais permettaient d'accéder à un γ -nitroaldéhyde avec 60 % d'excès énantiomérique.

V) Conclusion

La bibliothèque de catalyseurs **I-IV/a-d** a été testée sur l'addition 1-4 entre divers aldéhydes et des nitroalcènes aromatiques, permettant l'accès à des γ -nitroaldéhydes présentant deux centres stéréogéniques. Ces catalyseurs, en particulier le catalyseur **Id_{11.5}**, a donné de très bons résultats, avec un ratio *syn:anti* allant jusqu'à 95:5 et un ratio énantiomérique allant jusqu'à 93:7. Aucun produit secondaire n'a été observé par RMN. La présence de l'acide phosphonique et l'ajustement préalable de son état d'ionisation ont permis de recycler le catalyseur par simple lyophilisation de la phase aqueuse post-traitement. Ainsi, 10 cycles ont été réalisés avec le même catalyseur, sans perte significative de sélectivité. La montée en échelle (gramme) a également apporté de très bons résultats. En revanche, l'addition 1-4 entre des aldéhydes insaturés et le nitrométhane n'a pour l'heure, pas apporté de résultats satisfaisants.

Les produits obtenus ont été majoritairement de configuration *syn* 2*R*,3*S*, configuration opposée à celle obtenue par Wennemers et *coll.* Le chapitre suivant s'intéressera aux études du mécanisme de la réaction d'addition 1-4 entre le propanal et le *trans*- β -nitrostyrène et permettra, entre autre, d'interpréter cette différence de sélectivité.

CHAPITRE 4 : Etudes

mécanistiques

I) Introduction

Dans le chapitre précédent, nous avons vu que le tripeptide H-R-Pro-S-Pro-R-AA₁₍₁₎-OMe était efficace pour catalyser la réaction d'addition 1-4 entre divers aldéhydes et nitroalcènes. Il a été observé une variation de réactivité et de sélectivité selon la géométrie du site catalytique mais également selon les conditions opératoires, notamment en fonction de la température, du taux catalytique et de l'état d'ionisation. La compréhension du mode d'action de ce catalyseur est importante pour l'optimisation du système. Ainsi, diverses études, tant structurales que cinétiques, ont été envisagées sur cette même réaction entre le propanal et le *trans*- β -nitrostyrène, catalysée soit par **Id**_{6,6}, soit par **Id**_{11,5}.

Le cycle catalytique du mécanisme postulé de la réaction est représenté ci-dessous (Figure 138).

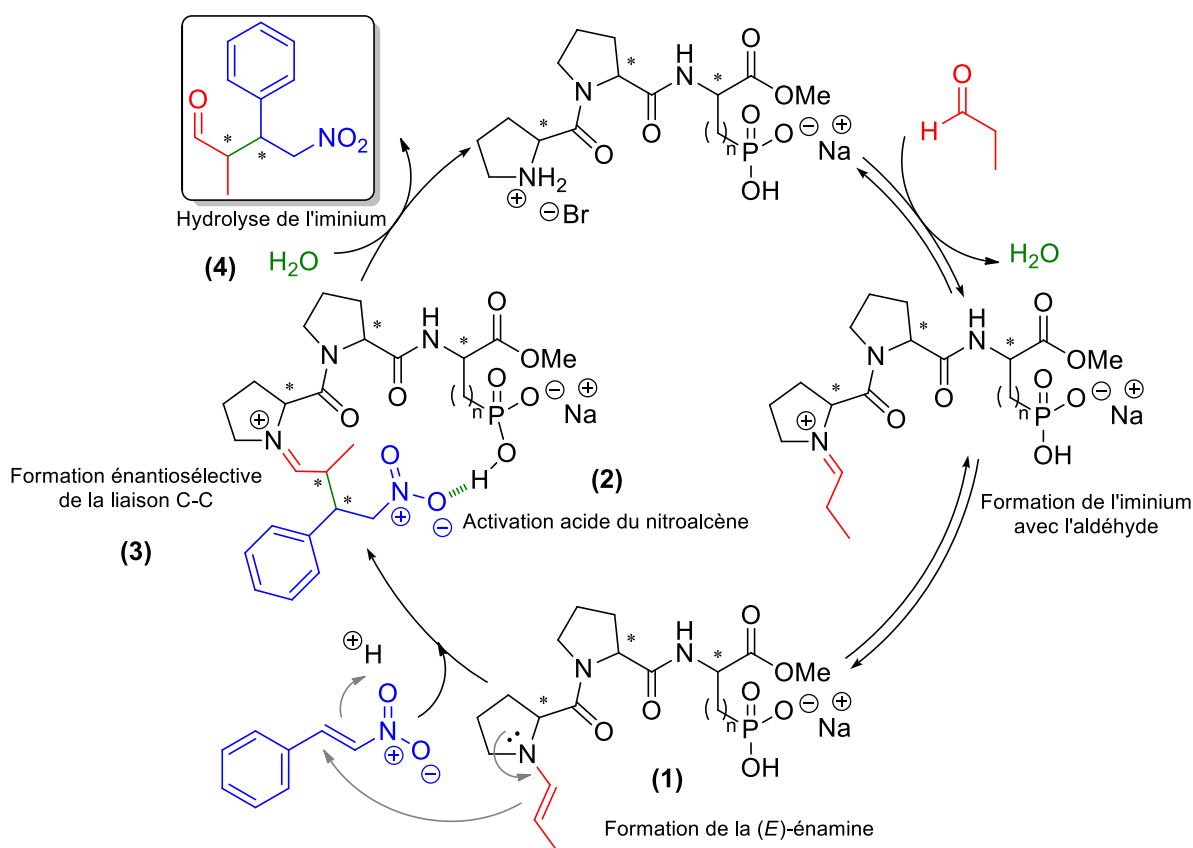


Figure 138 : Cycle catalytique postulé de la réaction d'addition 1-4

La première étape consisterait en l'activation de l'aldéhyde par l'amine secondaire du catalyseur. L'iminium formé perdrait un proton sur le carbone voisin de la double liaison pour former une

énamine (1). Il est postulé que ces 2 étapes seraient en équilibre. Le nitroalcène serait lui activé et/ou orienté par l'acide phosphonique *via* une liaison hydrogène ou une interaction électrostatique (2). En augmentant l'énergie de la HOMO de l'un et en diminuant celle de la LUMO de l'autre, l'énamine pourrait ainsi attaquer le carbone électrophile de l'alcène pour former une nouvelle liaison C-C. (Figure 139).

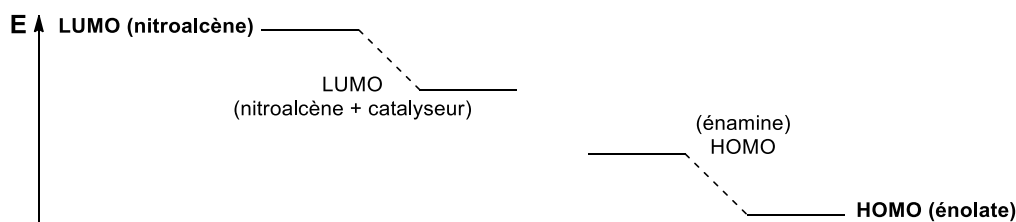


Figure 139 : Influence postulée du catalyseur bifonctionnel Id sur la réactivité de l'addition 1-4

La configuration particulière du catalyseur serait à l'origine de la stéréosélectivité de la réaction (3). Le second iminium résultant serait alors hydrolysé afin de libérer le catalyseur et le produit (4).

- Identification de l'espèce activante

La première hypothèse à vérifier est l'implication d'une seule molécule de catalyseur dans le cycle catalytique. Des études cinétiques et d'effet linéaire seront effectuées dans ce sens. Il est également postulé que le catalyseur posséderait deux sites activateurs, l'amine secondaire et l'acide phosphonique, afin d'activer les deux substrats simultanément. Des expériences avec des catalyseurs protégés sur l'une ou l'autre des fonctions seront menées afin de confirmer ou d'infirmer ce postulat.

- Rôle de l'amine secondaire

Dès lors que les fonctions activateurs seront identifiées, leur mode d'action devra être démontré. Une section s'intéressera dans un premier temps au rôle de l'amine secondaire et à la mise en évidence du passage par une énamine. Pour se faire, des études par RMN et spectrométrie de masse permettront d'identifier d'éventuels intermédiaires réactionnels. Ensuite, des études cinétiques permettront de déterminer s'il s'agit de l'étape limitante de vitesse.

- Rôle de l'acide phosphonique

Ensuite, le mode d'activation et/ou d'orientation du nitroalcène devra être appréhendé. En effet, dans le chapitre précédent, des résultats différents ont été obtenus selon l'état d'ionisation de l'acide phosphonique. Des études cinétiques puis des variations de la nature du contre-ion seront présentées. Un contrôle plus précis de l'état d'ionisation de cette fonction, notamment en présence d'une base additionnelle, permettra également de comprendre le mode d'activation exact impliqué.

- Formation stéréosélective de la liaison C-C

La stéréosélectivité de la réaction est attribuée à la géométrie du site catalytique. Des modifications structurales, notamment en termes de distance et de flexibilité entre les sites activants seront présentées. Des études de modélisation du catalyseur **Id** sur la réaction d'addition entre le propanal et le *trans*- β -nitrostyrène permettront d'illustrer la sélectivité observée et de la comparer à celle obtenue par Wennemers et *coll.*

- Libération du catalyseur

L'eau libérée lors de la formation de l'énamine permettrait l'hydrolyse de l'iminium lors de la dernière étape du cycle catalytique. L'influence de la présence d'eau dans le système sera évaluée dans une dernière partie.

Les méthodologies employées afin de valider ces différentes étapes sont présentées ci-après.

II) Méthodologie

II.1) Etude de la linéarité

L'utilisation de catalyseurs chiraux non énantipurs pour la synthèse asymétrique paraît peu attractive. En effet, l'excès énantiomérique du produit d'une réaction catalysée est généralement proportionnel à l'excès énantiomérique du catalyseur. Cette linéarité peut être traduite par l'équation (1) :

$$ee_{\text{produit}} = ee_0 \times ee_{\text{catalyseur}} \quad (1)$$

Néanmoins, l'apparition d'une relation non linéaire entre ces deux excès a déjà été observée. On parle d'effet non linéaire (NLE). Celui-ci peut être positif (amplification chirale : Figure 140 - courbe a) ou négatif (déplétion chirale : Figure 140 – courbe c).¹¹⁹

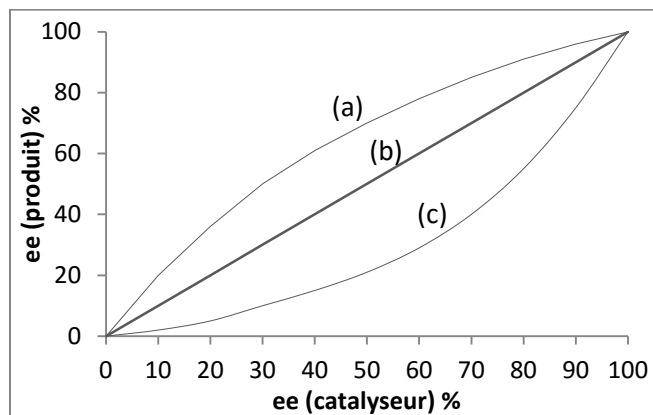


Figure 140 (a) effet linéaire positif (+)-NLE (b) linéarité (c) effet linéaire négatif (-)-NLE

L'avantage d'étudier les effets de non linéarité est qu'ils permettent de comprendre quelles espèces sont impliquées dans le cycle catalytique et leur comportement en solution (catalyse mono-moléculaire, auto-assemblage, amplification...). Cet effet peut donc apporter des informations intéressantes concernant le mécanisme de la réaction.

Kagan et Agami ont rapporté le premier exemple de non-linéarité en organocatalyse en 1986 avec l'exemple de l'annélation de Robinson catalysée par la L-proline.¹²⁰ Cette étude a permis de rationaliser les études d'effets de linéarité et d'introduire les modèles mathématiques correspondants. La déplétion chirale observée a été attribuée à l'intervention de deux prolines dans l'état de transition, l'une formant une énamine avec la cétone de la chaîne latérale, l'autre effectuant un transfert d'hydrogène avec la cétone électrophile (Figure 141).

[119] T. Satyanarayana, S. Abraham, H. B. Kagan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 456-494.

[120] C. Puchot, O. Samuel, E. Duiiach, S. Zhao, C. Agami, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2353-2357.

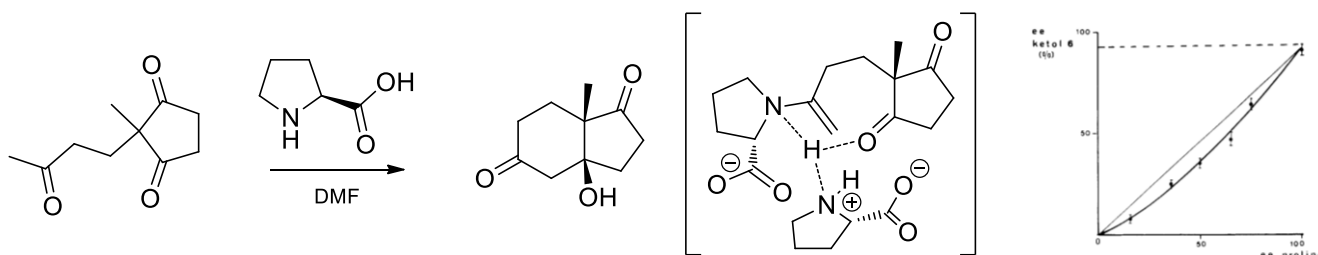


Figure 141 : Mécanisme postulé à 2 prolines pour interpréter la déléation chirale observée par Kagan et Agami

En 2003, List et Houk montrèrent, quant à eux, un effet linéaire sur cette même réaction.⁷⁴ Blackmond et *coll.* ont montré que les différences observées n'étaient pas liées à un phénomène mécanistique –et donc à l'intervention de deux prolines– mais plutôt à la solubilité de la proline en solution. Dans le premier cas, la proline était utilisée à une concentration de 1.6M alors qu'elle n'était que de 0.13M dans le second cas. Au-dessus de la limite de solubilité du catalyseur, les différents agrégats (*R,R* / *S,S*) ne se solubilisent pas de la même manière, modifiant ainsi l'excès énantiomérique effectif du catalyseur.¹²¹

Au-delà de cet exemple particulier, d'autres effets non linéaires ont été rapporté en organocatalyse.¹²²

C'est le cas de l'amplification énantiomérique décrite par Roberts et *coll.* La réaction d'époxydation catalysée par la poly-L-leucine a montré un effet non linéaire positif au fur et à mesure que la pureté optique du catalyseur augmentait (ee du produit de 2.1 à 5.6 fois plus élevé que l'ee du catalyseur). Bien que pure spéculation, ces travaux appuient certaines théories à propos de l'origine de la chiralité dans la nature (Figure 142).¹²³

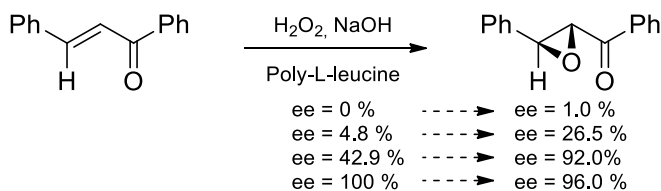


Figure 142 : Amplification chirale par un polypeptide

- [121] a) M. Klusmann, H. Iwamura, S. P. Mathew, D. H. Wells, Jr., U. Pandya, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *Nature* **2006**, *441*, 621-623 b) M. Klusmann, S. P. Mathew, H. Iwamura, D. H. Wells, Jr., A. Armstrong, D. G. Blackmond, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7989-7992.
- [122] a) S. E. Denmark, P. A. Barsanti, G. L. Beutner, T. W. Wilson, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 567-582 b) S. E. Denmark, J. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12021-12022 c) S. E. Denmark, J. Fu, D. M. Coe, X. Su, N. E. Pratt, B. D. Griedel, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1513-1522.
- [123] D. R. Kelly, A. Meek, S. M. Roberts, *Chem. Commun.* **2004**, *18*, 2021-2022.

Dans le cas présent, le catalyseur **Id** (*RSR*) et son énantiomère (*SRS*) ont été mélangés dans différentes proportions :

<i>RSR</i> (%)	<i>SRS</i> (%)	<i>ee</i> _{catalyseur} (%)
50	50	0
40	60	20
30	70	40
20	80	60
10	90	80
0	100	100

Ces différents mélanges ont ensuite été appliqués à la réaction d'addition 1-4 entre le propanal et le *trans*- β -nitrostyrène. L'excès énantiomérique de γ -nitroaldéhyde correspondant a ensuite été évalué par HPLC chirale afin de déterminer s'il y a proportionnalité ou non entre les excès énantiomériques du catalyseur et du produit.

II.2) Identification des intermédiaires

Dans le cas de composés inconnus, l'ion moléculaire détecté par spectrométrie de masse ainsi que des indices provenant de la résonnance magnétique nucléaire peuvent conduire à leur identification. Les intermédiaires réactionnels de la réaction d'addition 1-4 pourraient ainsi être identifiés. La RMN permettra d'identifier des pics caractéristiques de protons et de carbones, notamment les éthyléniques de l'énamine voire des iminiums tandis que la spectrométrie de masse permettra de connaître la masse molaire de ces intermédiaires.

II.2.1) Etudes par spectroscopie de masse

La spectroscopie de masse par ESI permet l'analyse directe de solutions dans des conditions douces, ce qui la rend intéressante pour l'investigation d'intermédiaires réactionnels. Les réactions organocatalysées peuvent ainsi être facilement analysées grâce à la grande sensibilité de la méthode (concentration en analytes comprise entre 10^{-5} et 10^{-2} M). De plus, les charges présentes sur le catalyseur le rendent facilement détectable. Cette technique donne peu d'information structurale (peu

de fragmentation) mais permet d'identifier facilement le pic de l'ion moléculaire. Le catalyseur seul puis le catalyseur en présence de propanal ont été dissout dans l'acétonitrile, ionisés par électrospray et séparés selon leur rapport masse/charge (m/z) afin d'identifier d'éventuels intermédiaires.

II.2.2) Résonnance magnétique nucléaire

Afin de se placer dans les conditions de la réaction, le solvant utilisé pour les études par RMN a été un mélange (1:1) de MeOD et CDCl_3 . Deux types d'analyse seront effectués par RMN.

La première a pour but d'identifier les intermédiaires réactionnels lorsque le catalyseur **Id** est mis en présence de propanal en quantité stœchiométrique. Pour se faire, des analyses ^1H , ^{13}C , de corrélation à deux dimensions ^1H - ^1H (COSY) et ^1H - ^{13}C (HMQC) apporteront des informations structurales. Des expériences par relaxation croisée (NOESY) permettront de détecter les protons proches dans l'espace. L'étude sera faite en présence et en l'absence de tamis moléculaire pour voir l'influence de l'eau sur la formation de ces intermédiaires.

La deuxième analyse est en réalité un suivi de la réaction. A l'image du mode opératoire des tests catalytiques effectués dans le chapitre précédent, le *trans*- β -nitrostyrène et le catalyseur seront dissous dans le MeOD. Une première acquisition ^1H sera effectuée pour avoir le spectre ^1H RMN à t_0 . Le propanal dans le CDCl_3 sera ensuite injecté dans le tube RMN et l'acquisition sera effectuée toutes les 4 minutes puis toutes les 2 h jusqu'à conversion totale. Le but ici est d'observer tous les intermédiaires réactionnels au cours de la réaction, dans le temps.

*Remarque : Du fait de la limite de détection de la RMN, il s'avérait important d'utiliser un catalyseur à 10 mol%. **Ic_{6,6}** a été le catalyseur le plus efficace à ce taux et a donc été retenu pour cette étude.*

II.3) Etudes cinétiques

Une autre méthode pouvant apporter des informations sur le mécanisme est l'étude de l'évolution de la réaction au cours du temps, la cinétique chimique. Différents facteurs cinétiques (concentration des réactif, température, présence d'un catalyseur...) peuvent agir sur la vitesse d'évolution d'un système chimique.

La concentration des différentes espèces et la vitesse de la réaction sont liées par la loi de vitesse. Elle traduit le comportement du système réactionnel observé expérimentalement. Ainsi, une réaction d'équation : $\alpha A + \beta B \rightarrow \chi C + \delta D$ admet un ordre global n si la vitesse de la réaction, à température constante, peut s'exprimer en fonction de la concentration des réactifs de la manière suivante :

$$v = k \times [A]^p [B]^q$$

k = constante de vitesse de la réaction ; p et q = ordres partiels par rapport à A et B ; $p+q$ = ordre global n de la réaction.

La détermination de ces ordres partiels p et q ne peut être faite qu'expérimentalement. Ici, la méthode différentielle sera employée. Il s'agit d'estimer la vitesse initiale v_0 pour différentes réactions variant seulement par la concentration du réactif donné A , toute autre concentration constante de sorte que :

$$\log v_0 = p \times \log[A] + \text{constante}$$

Ainsi, la pente du graphique représentant le $\log v_0$ en fonction de $\log[A]$ représente l'ordre p par rapport à A (Figure 143).

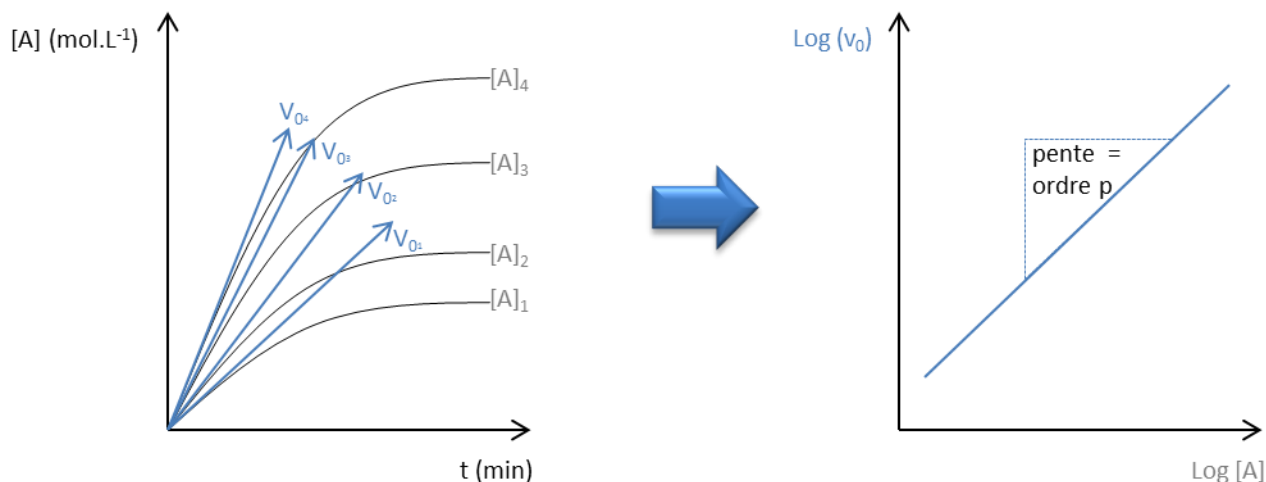
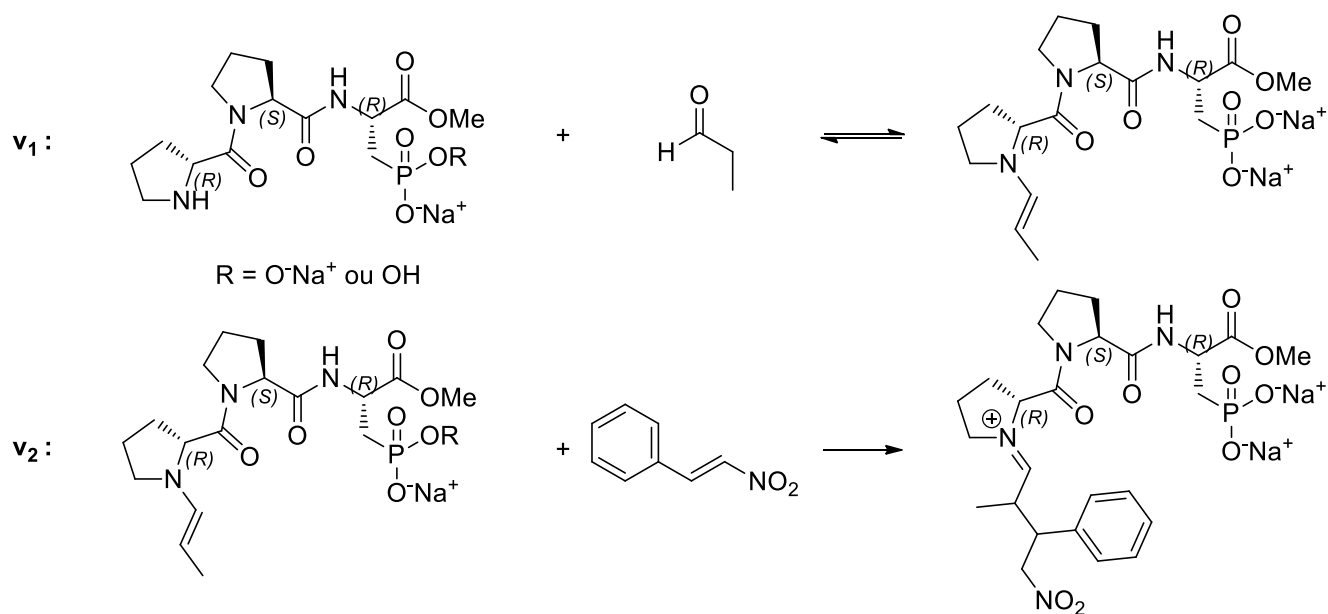


Figure 143: Détermination des ordres partiels par la méthode différentielle

Différents prélèvements à $t = 1, 3, 5, 10$ et 20 minutes ont été effectués et analysés par chromatographie gazeuse afin de déterminer la vitesse initiale v_0 en fonction de chaque concentration initiale connue de réactif. L'ordre partiel a ensuite pu être déterminé en traçant $\log[\text{réactif}] = \log(v_0)$. Il est à noter que dans

le cas de réactions organocatalysées, à l'image des processus enzymatiques, la loi de vitesse est complexe et la réaction n'admet pas d'ordre. C'est le cas où un réactif est généré au cours de la réaction. On dit qu'il y a dégénérescence de l'ordre. Il est cependant possible d'envisager plusieurs étapes élémentaires. Voici les deux réactions « intermédiaires » qui seront considérées :



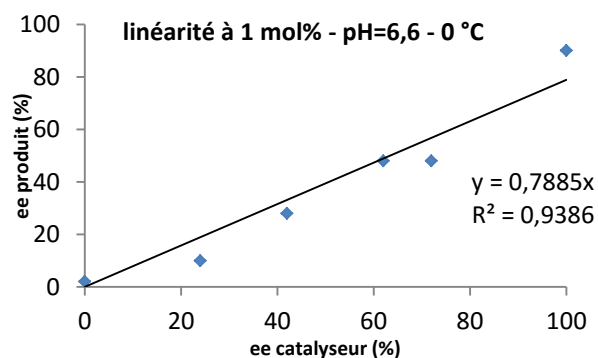
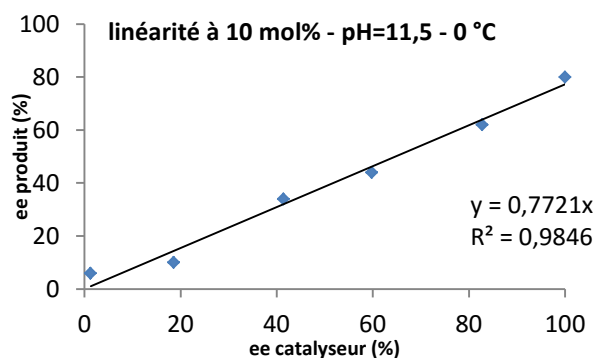
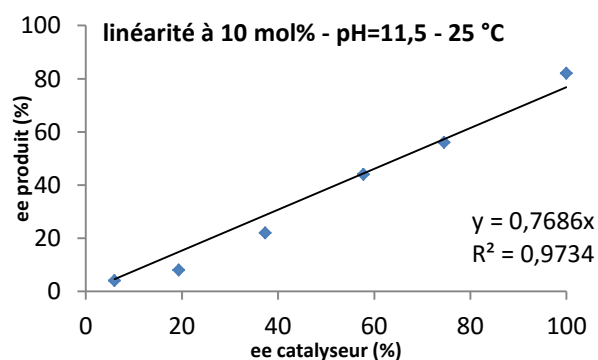
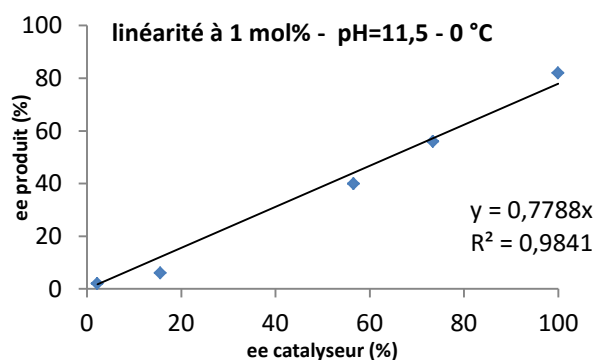
III) Mode d'action du catalyseur

Le premier point à élucider est l'implication du catalyseur dans la réaction. Il s'agit de savoir si un seul catalyseur intervient dans le cycle catalytique et par quelles fonctions il active les substrats.

III.1) Etude de la linéarité

La réaction d'addition 1-4 entre le propanal et le *trans*- β -nitrostyrène a été catalysée par le catalyseur **Id** (RSR) et son énantiomère **Ie** (SRS) à différents ratios variant de 0 à 100 % d'ee.

Lors des tests catalytiques effectués dans le chapitre précédant, des résultats différents ont été observés selon les variations de pH, de température et de taux catalytique, ce qui pouvait indiquer des différences de mécanisme selon les conditions opératoires. C'est pourquoi ces différentes conditions ont été modulées pour vérifier l'implication du catalyseur dans chacune d'elles. L'étude a été menée à pH=11.5 ou pH=6.6, à 1 ou 10 mol% et à 0 ou 25 °C.



Quelles que soient les conditions opératoires, l'excès énantiomérique de l'adduit de Michael est resté proportionnel à l'excès énantiomérique de catalyseurs. Une corrélation linéaire a été observée. Ce constat appuie l'hypothèse de l'intervention d'un unique catalyseur dans le cycle catalytique.

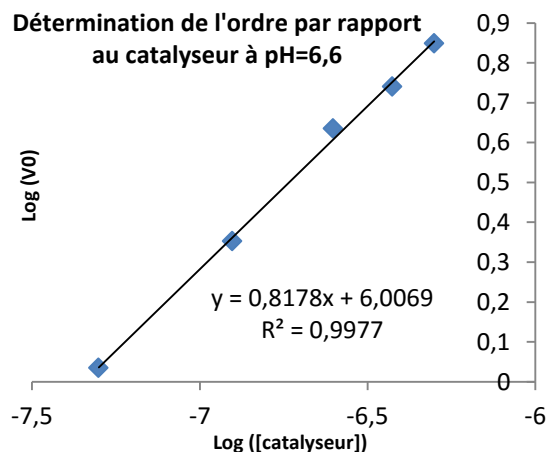
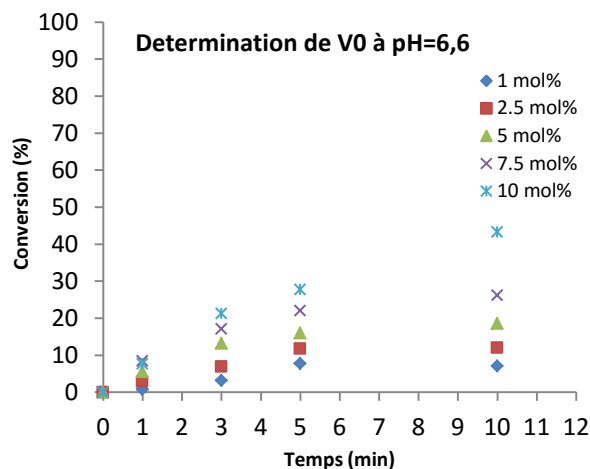
III.2) Etude cinétique

L'ordre de la réaction par rapport au catalyseur a été déterminé par la méthode différentielle. La concentration des autres substrats étant fixée, le taux de catalyseur **Id**, aux deux états d'ionisation exploités au cours de ce travail, a varié de 1 à 10 mol% à 0 °C. La vitesse v_0 de chaque réaction a été déterminée pour cinq taux catalytiques différents.

Tableau 7: Détermination de V_0 pour différents taux catalytiques à pH=6.6

Catalyseur		V_0	Log [catalyseur]	Log V_0
Taux (mol %)	Concentration (M)			
1	5.00E-08	1.0839	-7.30103	0.034989
2.5	1.25E-07	2.2503	-6.90309	0.35224
5	2.50E-07	4.3168	-6.60206	0.635162
7.5	3.75E-07	5.4993	-6.42597	0.740307
10	5.00E-07	7.0563	-6.30103	0.848577

Le $\log(v_0)$ a été tracé en fonction du $\log[\text{catalyseur}]$ afin de déterminer l'ordre partiel de la réaction en fonction de **Id**_{6.6}.



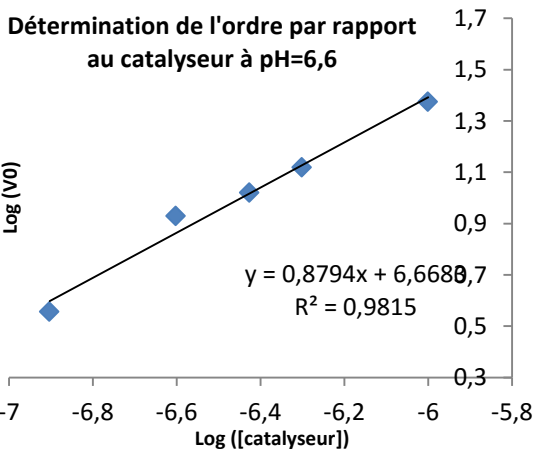
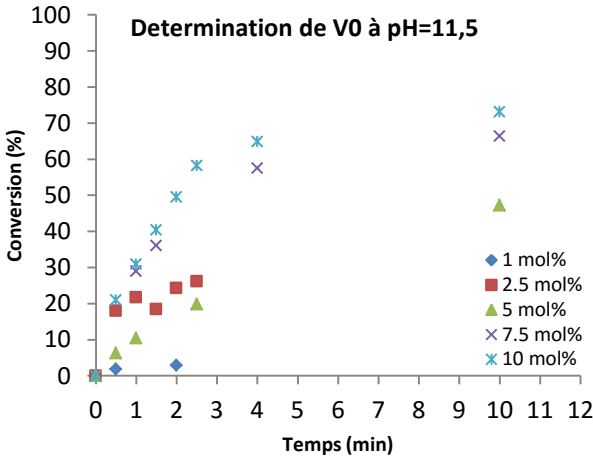
L'ordre partiel de la réaction en fonction de $\text{Id}_{6,6}$ est proche de 1.

La même étude a été menée en l'absence de proton acide sur le catalyseur, avec $\text{Id}_{11,5}$.

Tableau 8: Détermination de V_0 pour différents taux catalytiques à pH=11.5

Catalyseur		V_0	Log [catalyseur]	Log V_0
Taux (mol %)	Concentration (M)			
1	1.25E-07	3.5921	-6.90309	0.555348
2.5	2.50E-07	8.4911	-6.60206	0.928964
5	3.75E-07	10.481	-6.42597	1.020403
7.5	5.00E-07	13.132	-6.30103	1.118331
10	1.00E-06	23.684	-6.00000	1.374455

Le $\log(V_0)$ a été tracé en fonction du $\log[\text{catalyseur}]$ afin de déterminer l'ordre partiel de la réaction en fonction de $\text{Id}_{11,5}$.

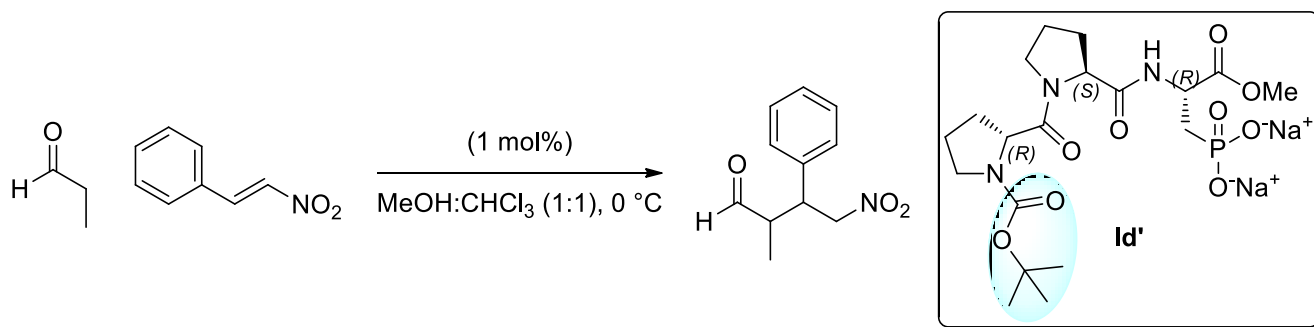


L'ordre partiel de la réaction en fonction de $\text{Id}_{11,5}$ est là encore, proche de 1.

Il apparait que, quel que soit le pH d'ajustement du catalyseur, l'ordre par rapport à ce dernier est d'environ 1. Ces résultats confirment l'intervention d'une seule molécule dans le cycle catalytique et la dépendance de la vitesse de la réaction à la concentration en catalyseur.

III.3) Importance de la fonction amine

Afin d'appréhender l'influence de la fonction amine du catalyseur **Id**_{11.5}, celle-ci a été protégée avec un groupement **Boc** (**Id'**).



Pour se placer dans le même état d'ionisation que les tests précédemment effectués, le pH de la fonction « acide phosphonique » a été ajusté à pH=7.5 avec une solution d'hydroxyde de sodium. Dans les conditions opératoires optimisées, l'activation acide seule n'a pas permis à la réaction d'avoir lieu. L'amine secondaire est donc primordiale pour la faisabilité de la réaction.

III.4) Importance de l'acide phosphonique

L'acide phosphonique a également été étudié. En conservant le **phosphonate de méthyle** sur la chaîne latérale de l'acide aminé modifié, le tripeptide **12d** a pu être déprotégé par un traitement acide (Figure 144).

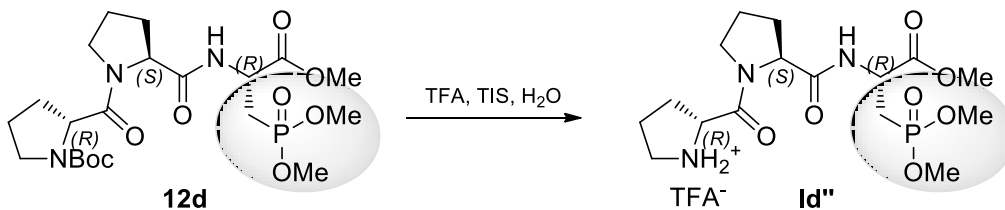
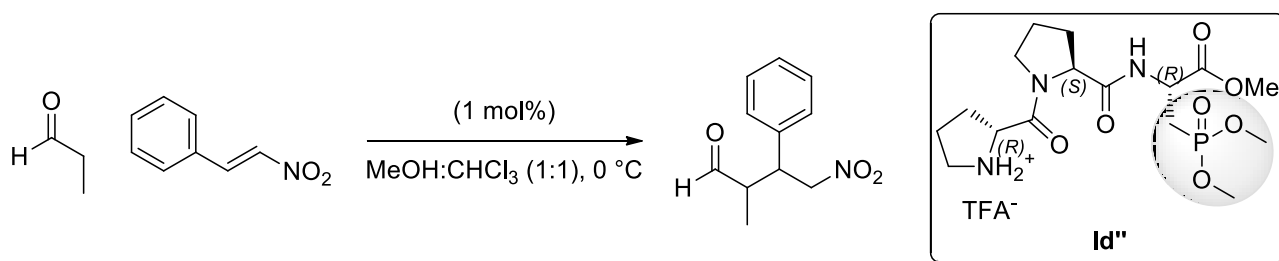


Figure 144 : Déprotection de l'amine secondaire du tripeptide **12d**

Le sel de TFA résultant a ainsi été testé sur la réaction modèle.



Aucune conversion n'a été observée (Tableau 12 - entrée 2). Les conditions acides étant défavorables à la réaction, 2.0 équivalents de triéthylamine ont été ajoutés pour se placer dans le même état d'ionisation que le catalyseur **Id**_{11.5}. A t = 20 h – temps nécessaire pour atteindre une conversion totale avec le catalyseur **Id**_{11.5} –, seulement 10 % de conversion a été observé (Tableau 12 - entrée 3).

Tableau 9 : Influence de l'acide phosphonique sur la réactivité de la réaction d'addition 1-4

Entrée	Catalyseur	Conversion [%] ^[a]	rd syn:anti ^[b]	re ^[c]	Conf. ^[d]
1	Id _{11.5}	100	91:9	93:7	2R,3S
2	Id''	0	/	/	/
3	Id'' ^[e]	< 10	66:34	66:34	2R,3S
4	Id _{2.3}	0	/	/	/

^[a] à t = 20 h, estimé par analyse GC ^[b] Déterminé par spectroscopie ¹H RMN sur le produit brut ^[c] Déterminé par analyse HPLC en phase chirale ^[d] Déterminé par comparaison avec le pouvoir rotatoire donné dans la littérature ^[e] en présence de triéthylamine

La présence d'une base additionnelle est importante pour permettre la formation de l'énamine. Cette observation est cohérente par rapport à l'essai réalisé avec **Id**_{2.3} où aucune réaction n'avait eu lieu (Tableau 9 – entrée 4). La diastéréosélectivité a été nettement inférieure puisqu'elle a chuté de 91:9 à 66:34, ainsi que l'énantiosélectivité passant de 93:7 à 66:34. L'acide phosphonique n'a donc pas seulement un rôle directeur du nitroalcène dans le site catalytique, mais permet également son activation. Il est cependant surprenant d'obtenir le même énantiomère 2R,3S. En effet, alors qu'une orientation sur la face occupée par l'acide phosphonique est plausible pour le catalyseur **Id**_{11.5}, il paraissait plus logique que l'encombrement stérique du phosphonate impose une attaque sur la face opposée. Cette étude montre également que l'oxygène du phosphonyle n'est pas la partie active de cet acide phosphonique.

Les deux fonctions clés étant clairement identifiées, le mode d'action d'un seul et unique catalyseur dans un cycle catalytique peut alors être exploré plus en détail.

IV) Etape (1) : activation de l'aldéhyde

Nous avons vu que l'amine secondaire était nécessaire pour la réaction d'addition 1-4 entre le propanal et le *trans*- β -nitrostyrène. Il a été proposé qu'un iminium en équilibre avec une énamine se formerait et permettrait d'augmenter la nucléophilie de l'énolate correspondant. Des études par spectrométrie de masse et par résonance magnétique nucléaire ont été menées afin d'identifier ces composés. Des suivis cinétiques de la réaction ont également permis de connaître l'influence de cette étape sur la vitesse de la réaction.

IV.1) Identification de l'énamine

IV.1.1) Spectrométrie de masse

Le catalyseur **Ic_{6.6}** ($M = 377.33 \text{ g.mol}^{-1}$) a été dilué dans une solution d'acide formique à 4 % dans l'acétonitrile et identifié par ionisation positive. Le pic de l'ion moléculaire apparaît à $m/z = 378.16$.

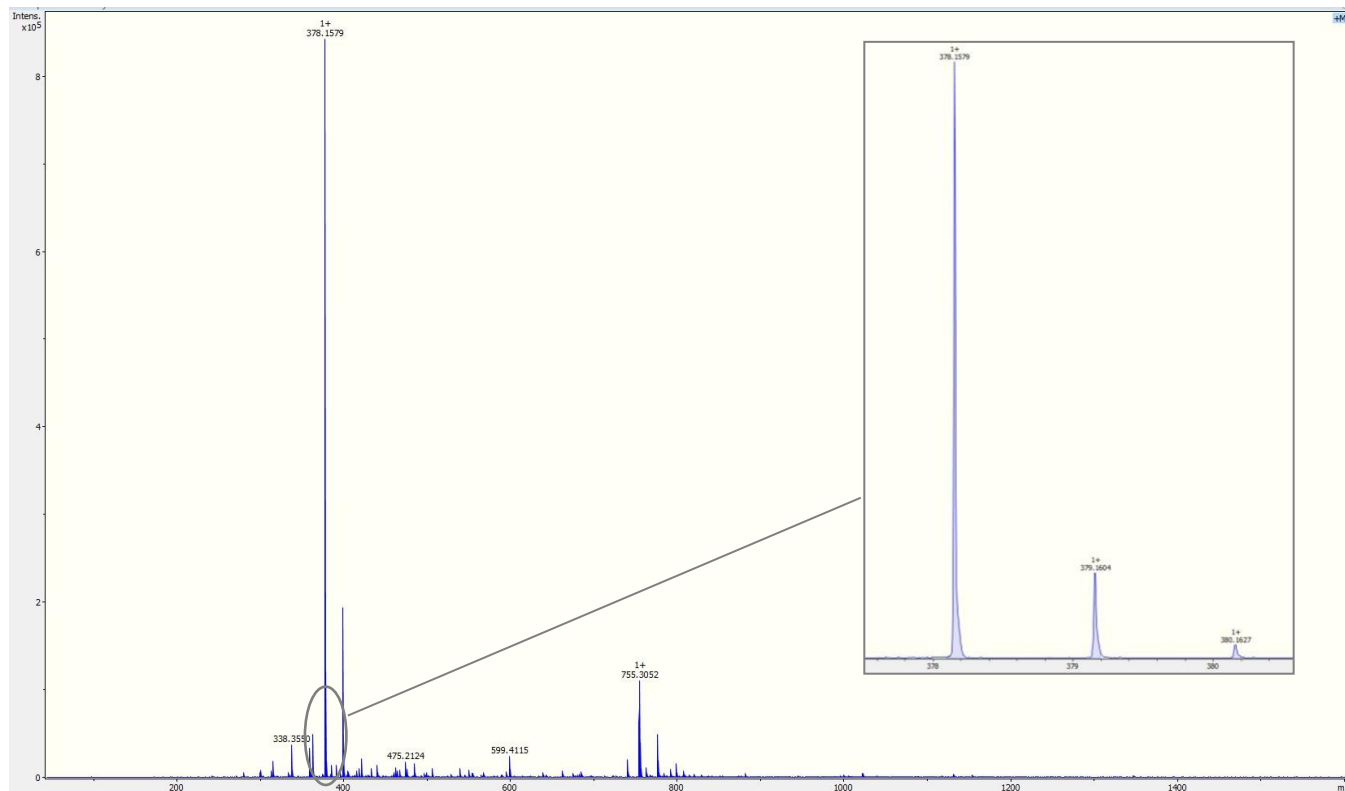


Figure 145 : Spectre ESI du catalyseur **Ic_{6.6}**

Il a ensuite été mis en présence d'un excès de propanal dans un mélange MeOD/CDCl₃ (1:1).

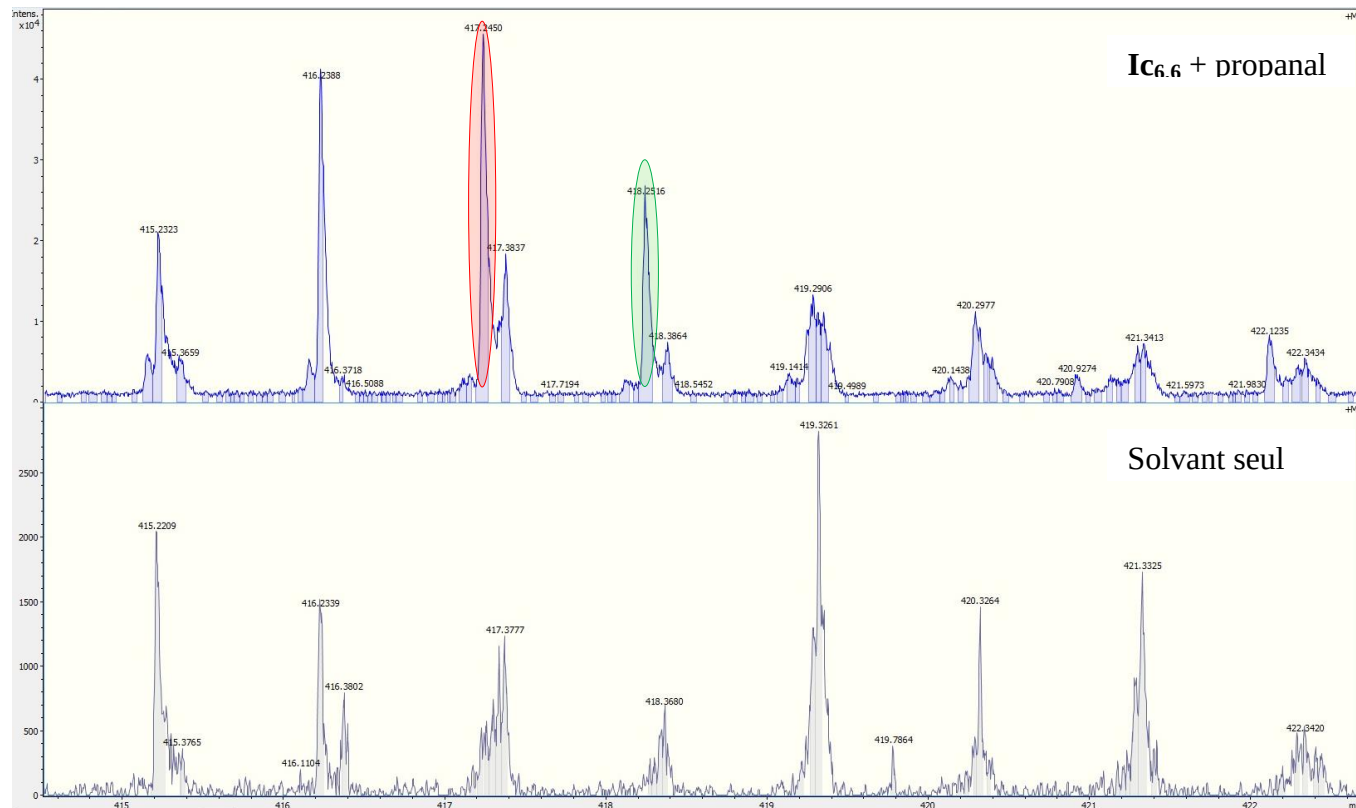
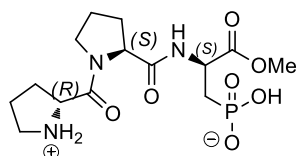
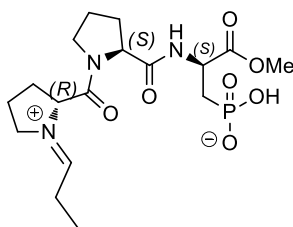


Figure 146 : Spectre ESI du mélange Ic_{6.6} et propanal (en haut) et du solvant (en bas)

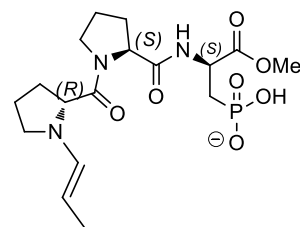
Les conditions d'injection et de détection n'ont pas pu être optimisées. Néanmoins, il apparaît deux pics à $m/z = 417.25$ et $m/z = 418.25$, qui pourraient correspondre respectivement à l'énamine et le premier iminium du cycle catalytique.



$M = 377,33 \text{ g.mol}^{-1}$



$M = 417,39 \text{ g.mol}^{-1}$



$M = 416,39 \text{ g.mol}^{-1}$

Des optimisations sont en cours, notamment avec l'introduction du *trans*- β -nitrostyrène pour identifier le second iminium.

IV.1.2) Résonance magnétique nucléaire

Des intermédiaires réactionnels ont été détecté par spectrométrie de masse à $m/z = 417.25$ et $m/z = 418.25$. Des études par RMN ont ensuite été menées afin de confirmer la structure de ces intermédiaires. La formation d'un iminium puis d'une énamine entre l'amine secondaire du catalyseur et le propanal sont supposées être les deux premières étapes du cycle catalytique.

Les catalyseurs **Ic_{6,6}** et **Id_{11,5}** ont été mis en présence d'une quantité équimolaire de propanal dans un mélange MeOD/CDCl₃ (1:1).

Les Figure 147 et Figure 148 présentent respectivement les spectres ¹H RMN des catalyseurs **Ic_{6,6}** et **Id_{11,5}** avec le propanal.

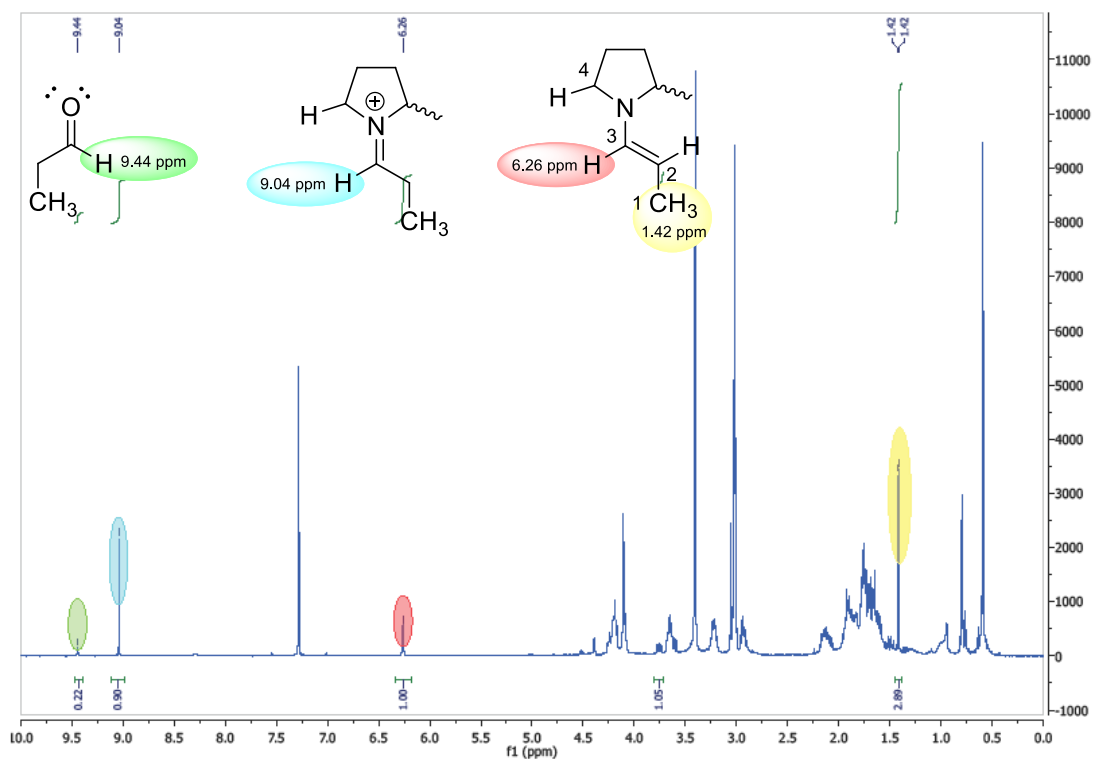


Figure 147 : Spectre ¹H RMN d'un mélange équimolaire de **Ic_{6,6}** et de propanal

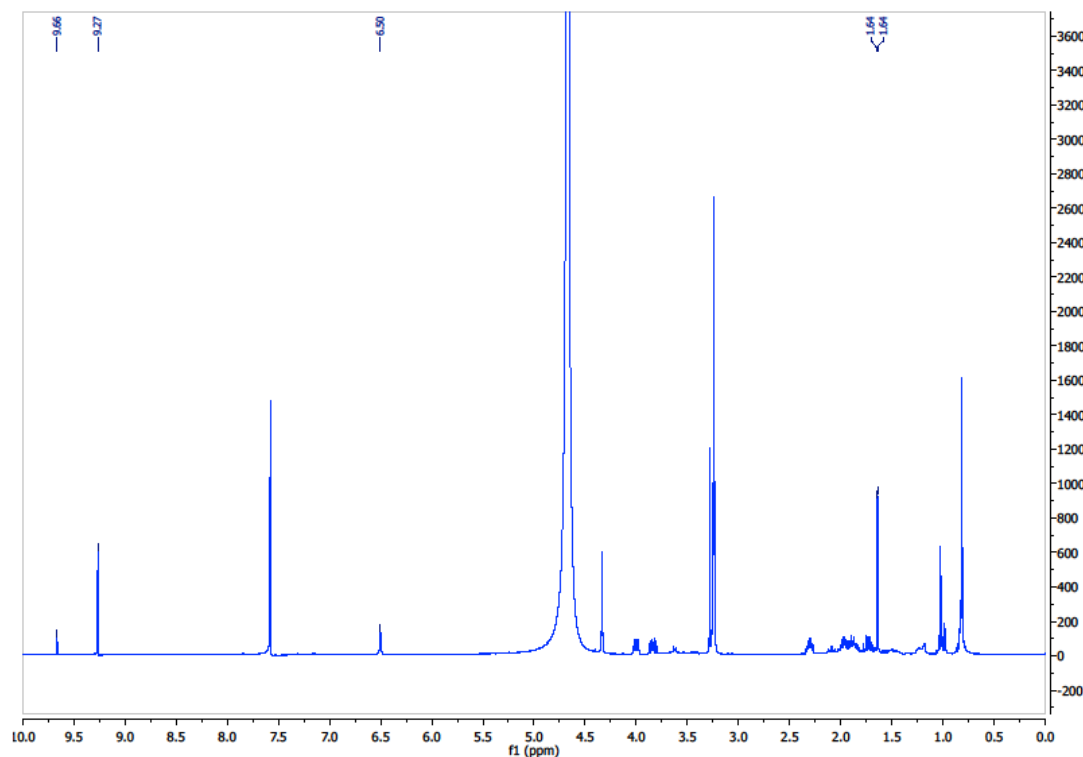


Figure 148 : Spectre ^1H RMN d'un mélange équimolaire de $\text{Ic}_{11.5}$ et de propanal

Sur le spectre ^1H RMN (Figure 147) du catalyseur $\text{Ic}_{6.6}$, des traces de l'aldéhyde de départ ont pu être détectées à 9.45 ppm. On constate l'apparition de plusieurs pics caractéristiques de protons éthyléniques (6.26 ppm / 9.04 ppm) ainsi qu'un pic à 1.42 ppm, intégrant pour 3 protons. Les mêmes intermédiaires sont observés pour le catalyseur $\text{Id}_{11.5}$ (Figure 147 vs. Figure 148). Ces données sont proches de celles obtenues par Blackmond et *coll*, qui ont étudié la formation de l'énamine entre la proline et le propanal en milieu basique (afin d'éviter la formation d'une oxazolidinone).¹²⁴ Ils ont en effet observé l'apparition d'un pic à 6.1 ppm correspondant à l'analogue du proton 3. Il semblerait que deux produits soient détectés, l'intégration entre ces deux pics n'étant pas constante au cours du temps.

L'ajout de Na_2SO_4 et de tamis moléculaire préalablement activé sous microondes (2 min – 150 W) a permis de diminuer la proportion du pic à 9.04 au profit de celui à 6.26, ce qui confirmerait l'équilibration de cette étape.

Afin de confirmer ces attributions, des expériences par RMN ^{13}C , HMQC, COSY et NOESY ont été réalisées.

[124] J. E. Hein, J. Bures, Y. H. Lam, M. Hughes, K. N. Houk, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *Org. Lett.* **2011**, 13, 5644-5647.

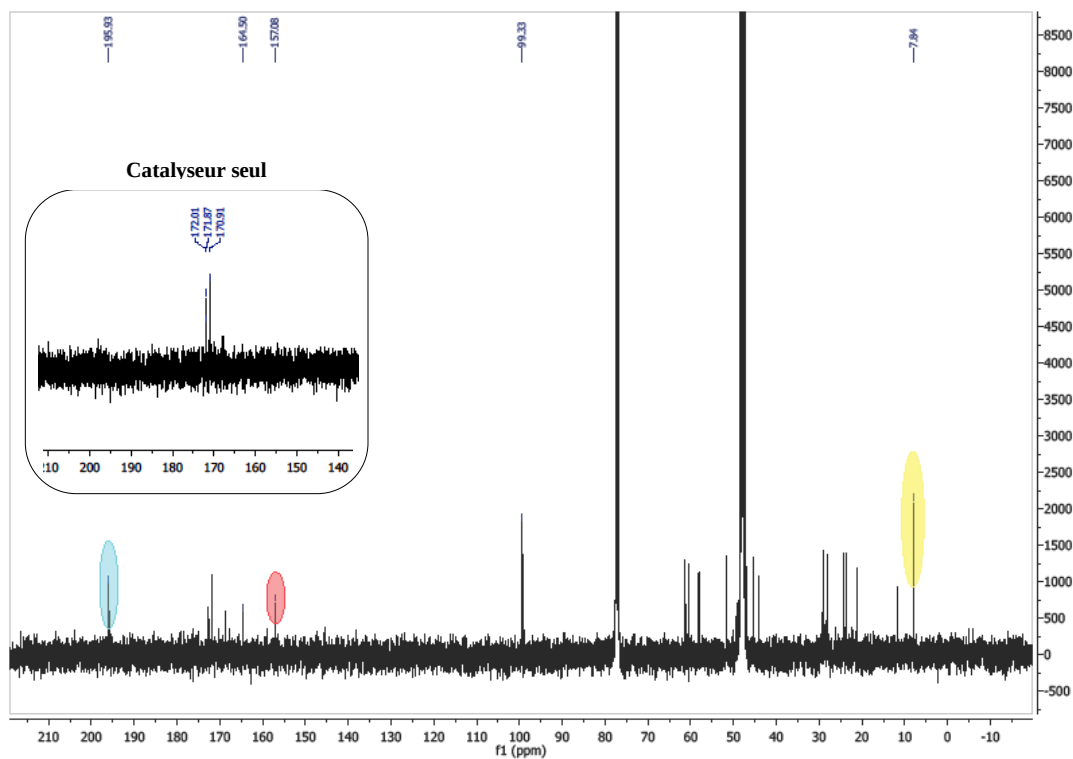


Figure 149: Spectre ^{13}C RMN d'un mélange équimolaire de $\text{Ic}_{6,6}$ et de propanal

Le spectre ^{13}C fait apparaître, en plus des signaux correspondant au catalyseur, des pics à 7.8, 99.3, 157.1, 164.5 et 195.9 ppm. Le spectre HMQC (Figure 150) a permis d'attribuer les carbones portant les protons précédemment identifiés.

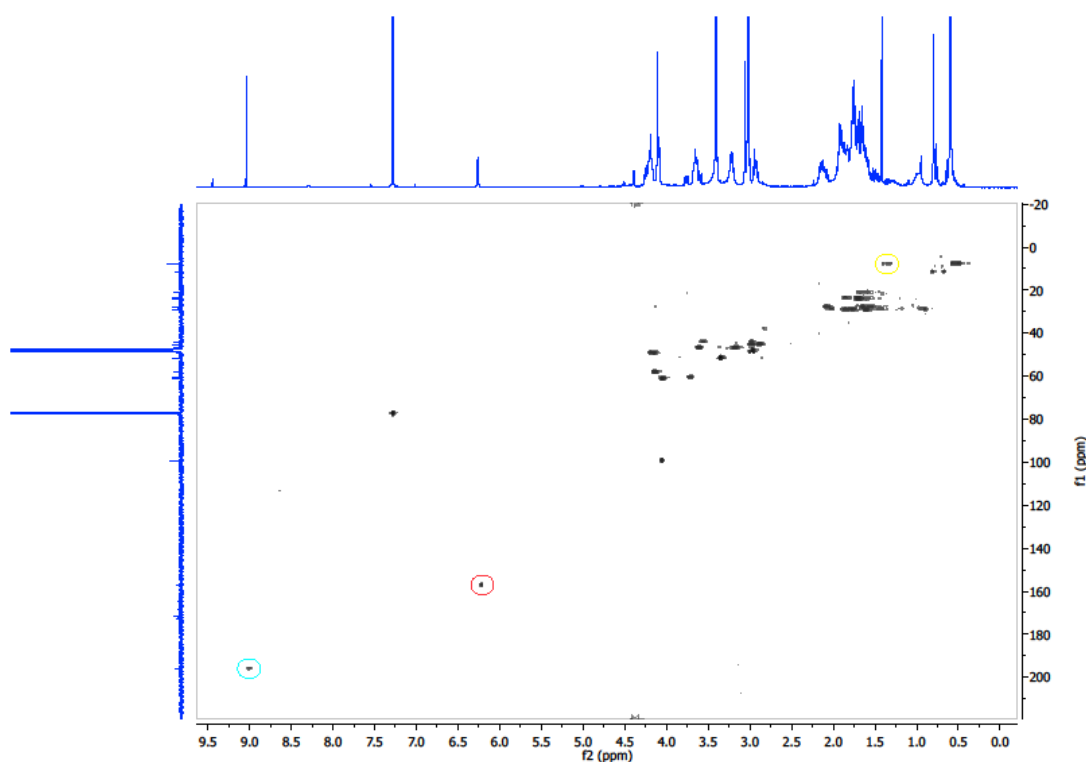
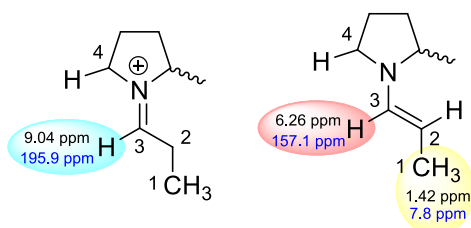


Figure 150 : Spectre de corrélation ^1H - ^{13}C RMN d'un mélange équimolaire de $\text{Ic}_{6,6}$ et de propanal

Le proton à 9.04 ppm est porté par le carbone à 195.9 ppm, celui à 6.26 ppm par le carbone à 157.1 ppm et celui à 1.42 ppm par le carbone à 7.8 ppm.



Un pic à 4.02 ppm (^1H) porté par le carbone à 99.3 ppm semble correspondre au proton 2. Néanmoins, beaucoup de signaux appartenant au catalyseur apparaissent dans cette partie du spectre ^1H RMN, rendant cette information difficilement exploitable.

Après avoir attribué les protons aux carbones correspondants, l'enchaînement de ces atomes a été exploré avec des expériences de corrélation ^1H - ^1H scalaire (COSY) et dipolaire (NOESY).

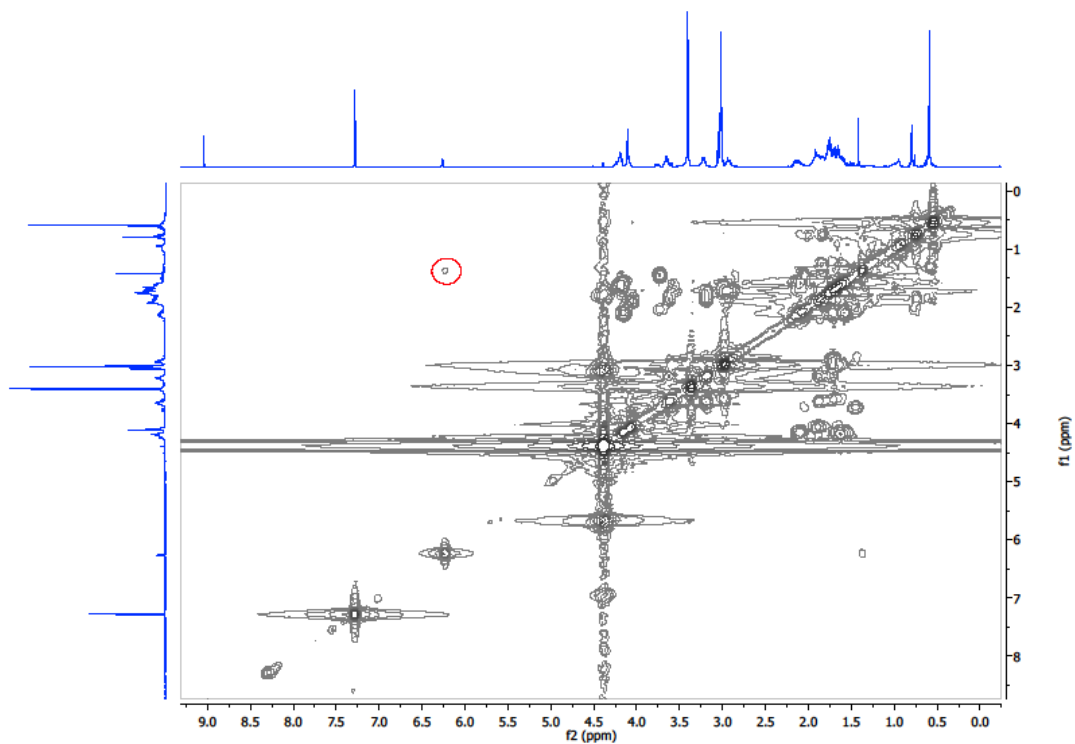


Figure 151 : Spectre de corrélation ^1H - ^1H scalaire d'un mélange équimolaire de $\text{Ic}_{6.6}$ et de propanal

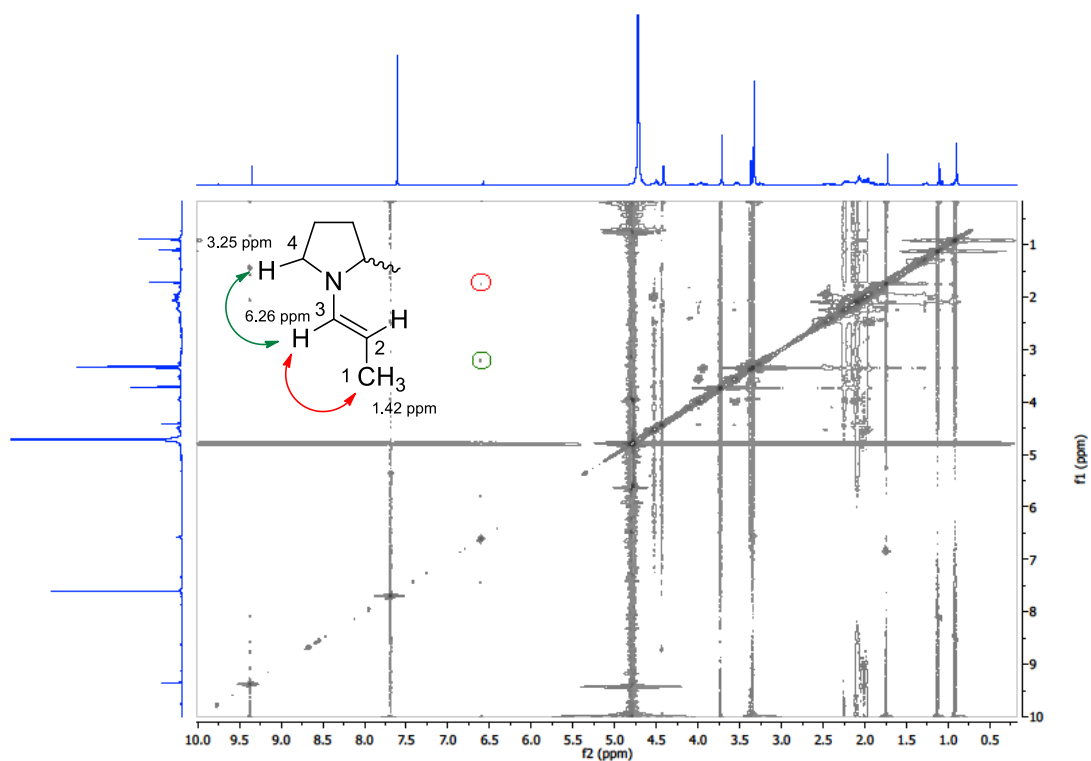


Figure 152: Spectre de corrélation ^1H - ^1H dipolaire d'un mélange équimolaire de $\text{Ic}_{6.6}$ et de propanal

L'expérience COSY (Figure 151) montre une corrélation entre les protons 1 et 3. De plus, un effet NOE entre les protons 1 et 3 et entre les protons 3 et 4 en δ de la première proline indique qu'il s'agirait d'une énamine de configuration *E*.

L'identification d'intermédiaires à $m/z = 417.25$ et $m/z = 418.25$, correspondant aux masses de l'énamine et de l'iminium, corrobore l'hypothèse du passage par une énamine. Les études par RMN 1D et 2D ont permis d'apporter des preuves solides en ce sens.

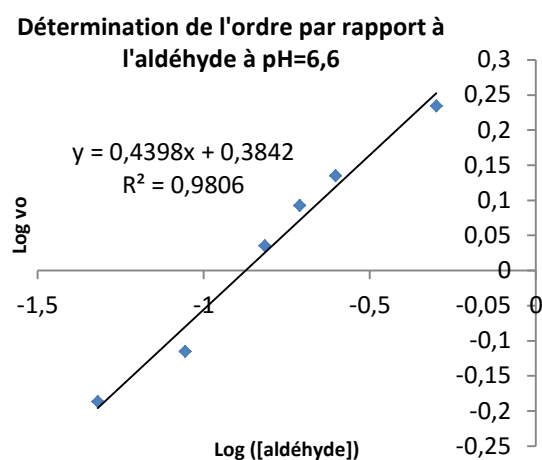
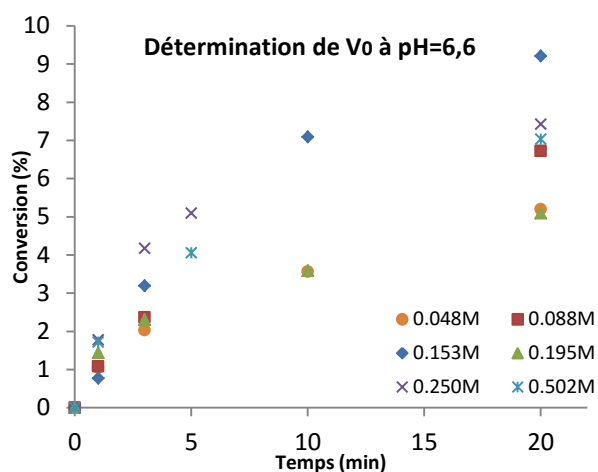
IV.2) Etude cinétique

Les intermédiaires réactionnels étant identifiés, il est ensuite intéressant de connaître l'influence de cette étape intermédiaire sur la cinétique de la réaction d'addition 1-4. La réaction a été effectuée en présence de 1 mol% de **Id**_{6,6} ou de **Id**_{11,5} à 0 °C. Les autres substrats étant fixés, la concentration en aldéhyde a varié de 0.048 à 0.502 M. La vitesse v_0 de chaque réaction a été déterminée pour chacune des six concentrations. L'ordre de la réaction par rapport au propanal a ainsi pu être déterminé.

Tableau 10 : Détermination de V_0 pour différentes concentrations en aldéhyde à pH=6.6

[Aldéhyde] (M)	V_0	Log [aldéhyde]	Log V_0
0.048	0.6502	-1.31876	-0.18695
0.088	0.7663	-1.05552	-0.11560
0.153	1.0839	-0.81531	0.03499
0.195	1.2366	-0.70997	0.09223
0.250	1.3639	-0.60206	0.13478
0.502	1.7145	-0.2993	0.23414

Le $\log(v_0)$ a été tracé en fonction du $\log[\text{aldéhyde}]$ afin de déterminer l'ordre partiel de la réaction en fonction du propanal.

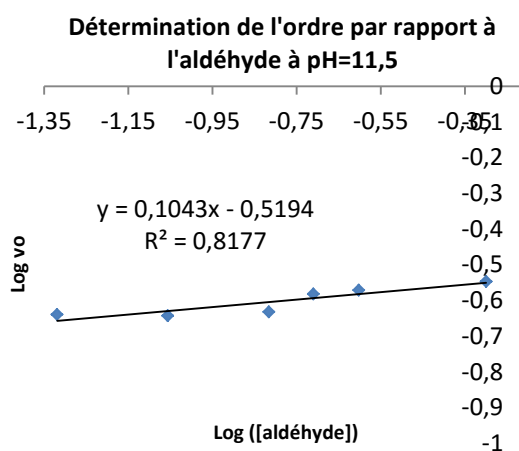
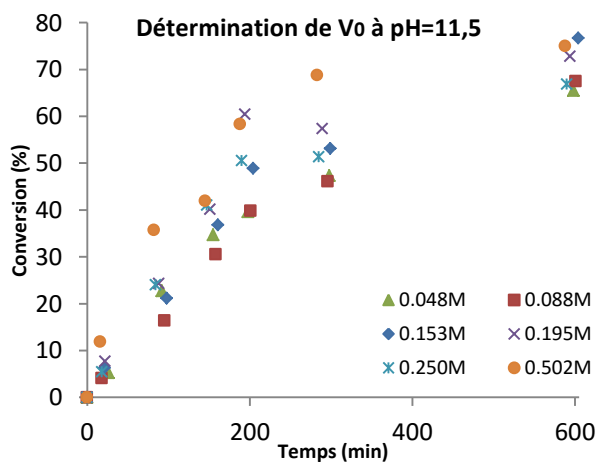


L'ordre partiel de la réaction en fonction de l'aldéhyde, à pH=6.6, est d'environ 0.44.

Tableau 11: Détermination de V_0 pour différentes concentrations en aldéhyde à pH=11.5

[Aldéhyde] (M)	V_0	Log [aldéhyde]	Log V_0
0.048	0.229	-1.31876	0.64016
0.088	0.2274	-1.05552	-0.64321
0.153	0.2329	-0.81531	-0.63283
0.195	0.2618	-0.70997	-0.58203
0.25	0.2683	-0.60206	-0.57138
0.502	0.2835	-0.2993	-0.54745

Le $\log(V_0)$ a été tracé en fonction du $\log_{[aldéhyde]}$ afin de déterminer l'ordre partiel de la réaction en fonction du propanal.



L'ordre partiel de la réaction en fonction de l'aldéhyde, à pH=11.5, est proche de zéro.

Il apparaît que le pH d'ajustement du catalyseur a une influence sur l'ordre par rapport à l'aldéhyde. Lorsque la fonction « acide phosphonique » conserve un proton acide (ajustement à pH=6.6), cet ordre est de 0.4, alors qu'il est quasiment nul lorsqu'aucun proton n'est présent. Il est également observé une différence de vitesse initiale entre ces deux conditions opératoires (Figure 153).

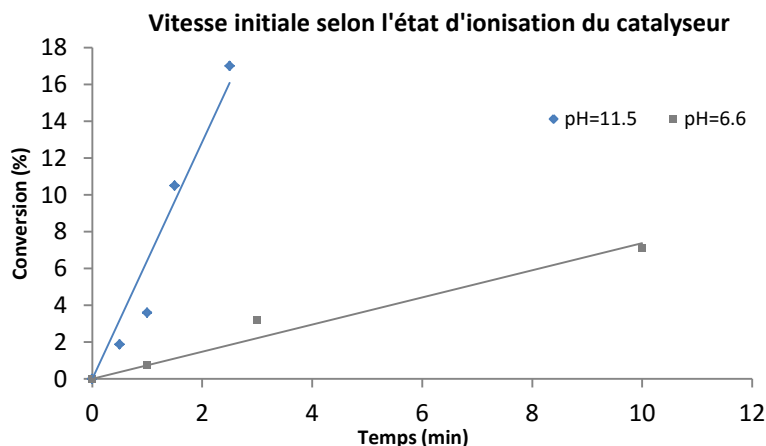
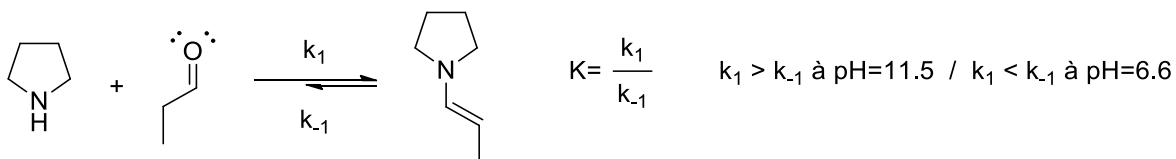
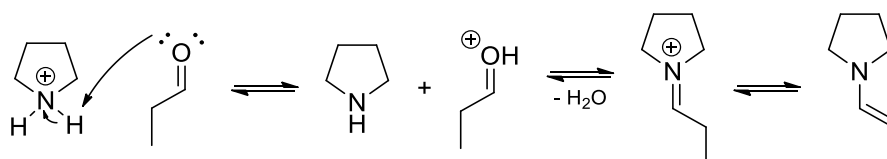


Figure 153: Variation de la vitesse initiale en fonction de l'état d'ionisation du catalyseur

On observe une vitesse initiale beaucoup plus grande lorsque le catalyseur est totalement déprotoné. Il semblerait que l'équilibre de formation de l'énamine soit davantage déplacé dans le sens de l'énamine à pH=11.5 qu'à pH=6.6.



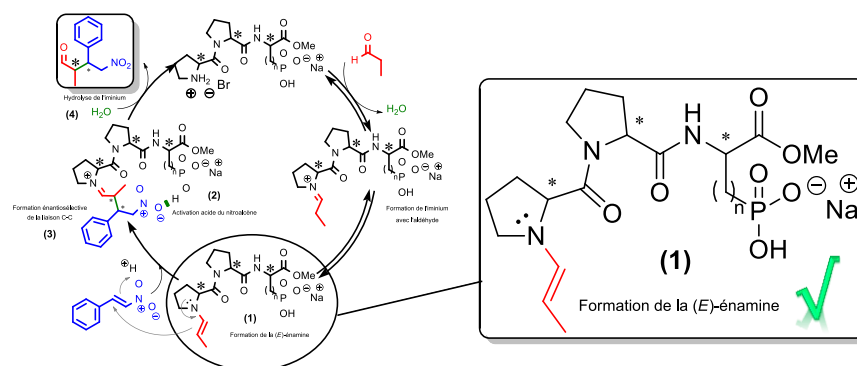
L'énamine serait plus facile à former lorsque l'amine secondaire serait déjà déprotonée. Dans le cas contraire, celle-ci doit déjà être déprotonée avant la formation de l'énamine (processus plus lent).



Afin d'apporter une preuve supplémentaire à la présence d'une énamine, un test en présence d'1 mL d'eau a été effectué. Après 7 jours de réaction, seulement 16 % de conversion sont atteints. L'hydrolyse de l'énamine serait à l'origine de cette baisse de réactivité.

IV.3) Conclusion

La fonction amine secondaire est nécessaire à l'activation du propanal. Les études cinétiques ont montré que la présence ou non d'un proton acide sur le catalyseur avait une influence sur la vitesse de formation de l'énamine. Cet intermédiaire a pu être détecté par spectrométrie de masse et partiellement caractérisé par RMN.



V) Etape (2) : activation du *trans*- β -nitrostyrène

Intéressons-nous maintenant à l'activation du second substrat. Il est postulé que l'acide phosphonique activerait et orienterait le *trans*- β -nitrostyrène par interaction avec la fonction nitro. Il a été montré que sa protection en phosphonate diminuait tant la réactivité (conversion = 100 % contre < 10 %) que la sélectivité (rd 91:9 $\rightarrow$ 66:34 / re 93:7 $\rightarrow$ 66:34). Cela montre que les groupements OH ou O⁻Na⁺ sont essentiels à l'activation. Les résultats précédents ont montré que la présence d'un proton acide sur l'acide phosphonique influençait le mécanisme réactionnel. Des réactivités/sélectivités différentes ont été observées selon l'état d'ionisation du peptide. De plus, la vitesse initiale était plus faible dans le cas d'un ajustement à pH=6.6. En 2010, Ishihara et *coll.* ont également montré que la nature du contre-ion de l'acide phosphorique avait une importance dans la sélectivité de la réaction de Mannich.¹¹⁵

Qui est alors réellement l'activateur ? L'hydrogène (liaison hydrogène) ? Le contre-cation (acide de Lewis) ? Une charge (interaction électrostatique) ?

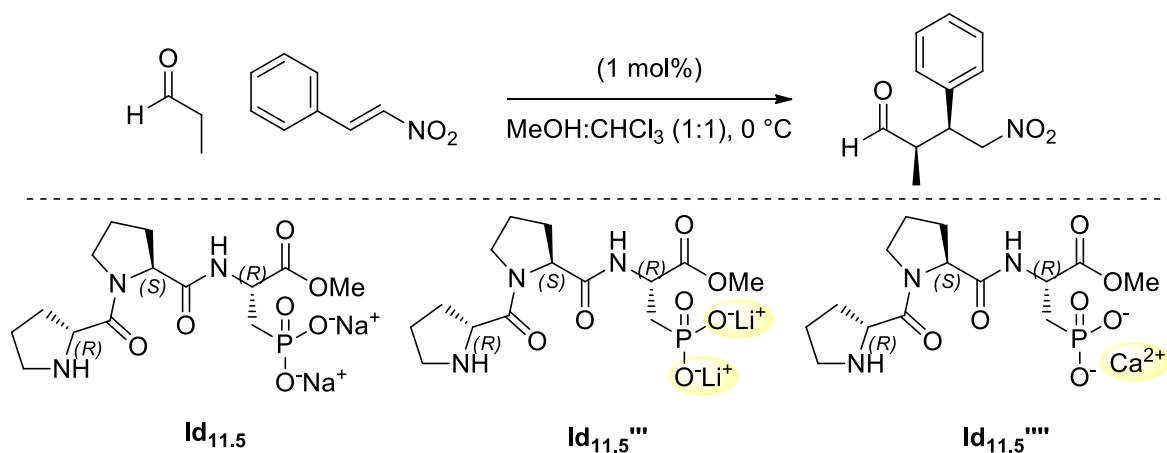


Tableau 12 : Influence de la nature de l'acide phosphonique sur la réactivité de la réaction d'addition 1-4

Entrée	Catalyseur	temps [h]	rd syn:anti ^[a]	re ^[b]	Conf. ^[c]
1	Id_{11.5}	20	91:9	93:7	2R,3S
2	Id_{11.5}'''	20	92:8	92:8	2R,3S
3	Id_{11.5}''''	192	94:6	94:6	2R,3S
4	Id_{11.5}^[d]	168	90:10	90:10	2R,3S

^[a] Déterminé par spectroscopie ¹H RMN sur le produit brut avant traitement ^[b] Déterminé par analyse HPLC en phase chirale ^[c] Déterminé par comparaison avec le pouvoir rotatoire donné dans la littérature ^[d] En présence d'un équivalent de triéthylamine

Pour répondre à ces questions, des modifications au niveau des deux fonctions acides ont été effectuées. L'ajustement de l'état d'ionisation du catalyseur a été réalisé avec une solution d'hydroxyde de lithium (**Id'''**) ou de calcium (**Id''''**) jusqu'à pH=11.5 (Tableau 12 - entrées 2 et 3). La sélectivité est restée très bonne dans les deux cas. Peu de variations par rapport au sel de sodium ont été constatées. En revanche, la réactivité a été beaucoup plus faible avec le sel de calcium. Contrairement aux deux autres sels, celui-ci appartient au groupe des alcalino-terreux. Il est donc divalent et chélaterait les deux atomes d'oxygène monovalents (Figure 154).

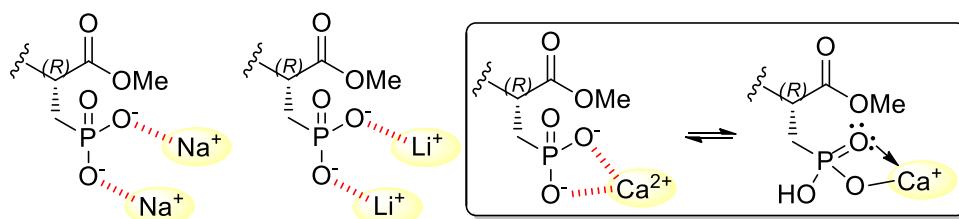
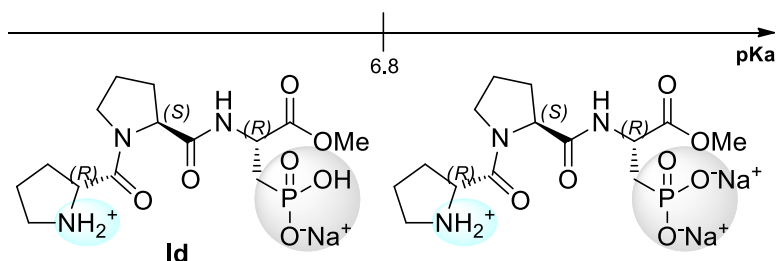


Figure 154 : Influence de la nature du contre-cation

La question a ensuite été de savoir si le dianion restait sous la forme déprotonée en solution. En effet, il a été constaté une diminution du pH de 11.5 à 6-7 au cours de la réaction, et ce, quel que soit le contre-cation. Le catalyseur se reprotonerait donc *in situ*, et ce, même avec le sel de calcium. Une explication serait que le sel de calcium formerait une liaison dative avec l'oxygène du P=O, libérant ainsi un oxygène monovalent pour l'activation acide (Figure 154). L'équilibre constaté à pH=6-7 étaye la thèse d'une activation par liaison hydrogène plutôt qu'électrostatique.

Afin de vérifier cette hypothèse, l'état d'ionisation du catalyseur **Id**_{11.5} a davantage été contrôlé en introduisant un équivalent de triéthylamine, et ce, dans le but de rester sous forme déprotonée tout au long de la réaction (Tableau 12 - entrée 4).



Le pH est resté proche de 8. Dans ces conditions, la réaction a été beaucoup plus lente (168 h vs. 20 h) et la sélectivité (re 93:7 → 90:10) légèrement moins bonne. La présence d'un proton acide semble nécessaire pour atteindre une bonne réactivité.

V.1) Etude cinétique

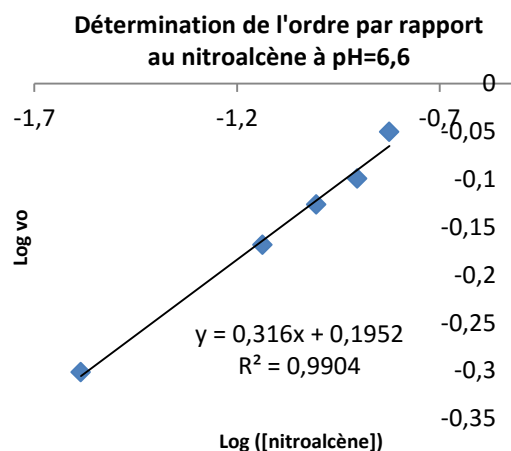
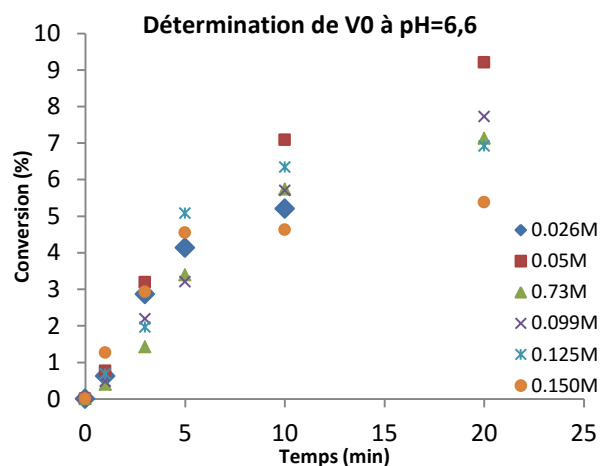
Il est maintenant intéressant de connaître l'influence de cette seconde étape intermédiaire sur la cinétique de la réaction d'addition 1-4. La réaction entre le propanal et le *trans*-β-nitrostyrène a été effectuée en présence de 1 mol% de **Id**_{6.6} ou de **Id**_{11.5} à 0 °C. Les autres substrats étant fixés, la

concentration en nitroalcène a varié de 0.026 à 0.150M. La vitesse v_0 de chaque réaction a été déterminée pour chacune des cinq concentrations. L'ordre de la réaction par rapport au nitrostyrène a ainsi pu être déterminé.

Tableau 13 : Détermination de V_0 pour différentes concentrations en nitroalcène à pH=6.6

[nitroalcène] (M)	V_0	Log [nitroalcène]	Log V_0
0.026	0.4992	-1.58503	0.30173
0.073	0.6784	-1.13668	0.16851
0.099	0.7475	-1.00436	1.12639
0.125	0.7953	-0.90309	0.09947
0.150	0.8897	-.082391	0.05076

Le $\log(v_0)$ a été tracé en fonction du $\log[\text{nitroalcène}]$ afin de déterminer l'ordre partiel de la réaction en fonction du *trans*- β -nitrostyrène.

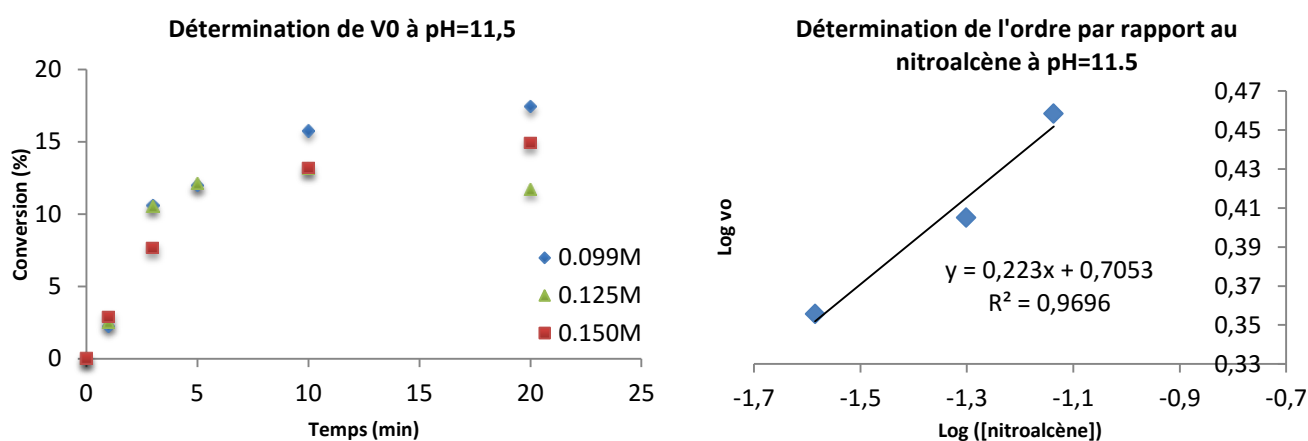


A pH=6.6, l'ordre partiel par rapport au *trans*- β -nitrostyrène est de 0.3. Il est du même ordre de grandeur que l'aldéhyde dans les mêmes conditions. Il semblerait qu'à pH=6.6, ces deux étapes élémentaires aient des vitesses proches.

Tableau 14 : Détermination de V_0 pour différentes concentrations en nitroalcène à pH=11.5

[nitroalcène] (M)	V_0	Log [nitroalcène]	Log V_0
0.099	2.2678	1.0044	0.35560
0.125	2.5408	0.9031	0.40497
0.150	2.8728	0.8239	0.45831

Le $\log(V_0)$ a été tracé en fonction du $\log[\text{nitroalcène}]$ afin de déterminer l'ordre partiel de la réaction en fonction du *trans*- β -nitrostyrène.



L'ordre partiel de la réaction en fonction du nitrostyrène, à pH=11.5, est de 0.2. L'ordre diminue légèrement en augmentant le pH, comme cela a déjà été observé pour l'aldéhyde.

La vitesse de la réaction est faiblement dépendante de la concentration en nitroalcène, particulièrement à pH=11.5. Il semblerait que les étapes de formation de l'énamine et de formation de la liaison C-C aient des vitesses voisines.

V.2) Identification du second intermédiaire iminium

Le cycle catalytique, après intervention du *trans*- β -nitrostyrène, propose la formation d'un second iminium. Un suivi de la réaction par RMN ^1H pourrait non seulement confirmer la formation de l'énamine lorsque tous les réactifs sont présents, mais également permettre l'identification de ce dernier intermédiaire réactionnel.

Pour se faire, le catalyseur **Ic_{6.6}** (10 mol%) ainsi que le *trans*- β -nitrostyrène (0.05 mmol) ont été dissout dans 0.5 mL de MeOD. Un premier spectre ^1H a été enregistré (ligne 1 - **Error! Reference source not found.**). Seuls les signaux correspondant au noyau aromatique du *trans*- β -nitrostyrène apparaissent entre 5 et 11 ppm.

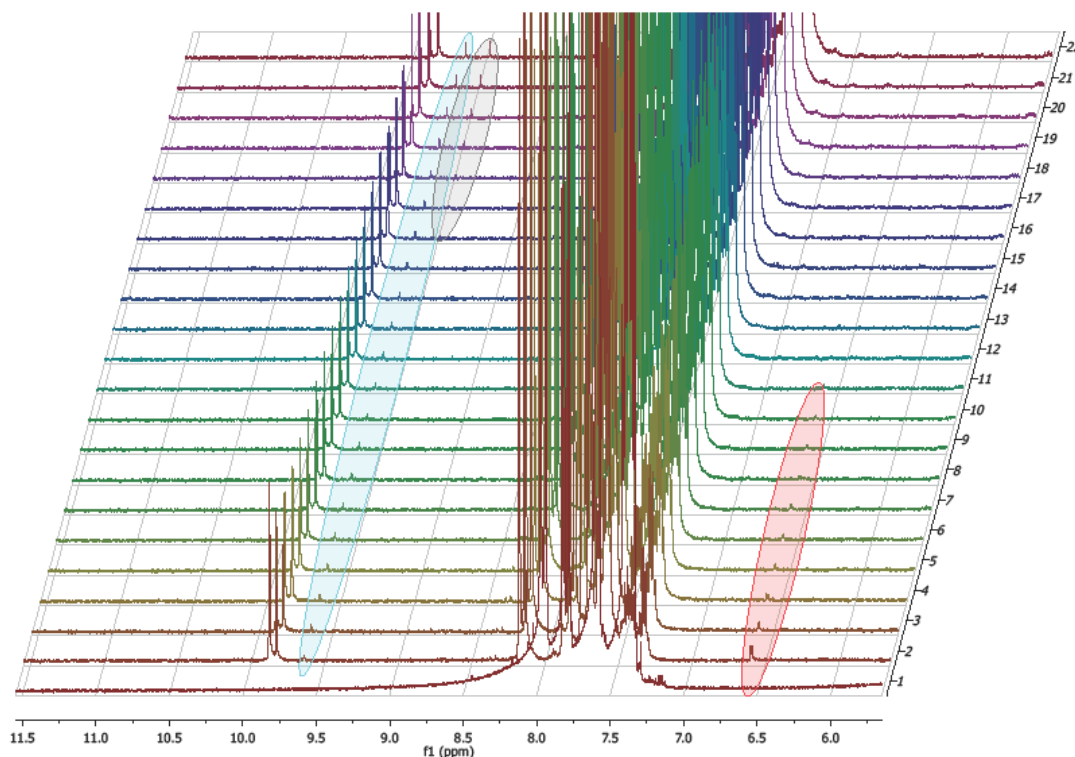
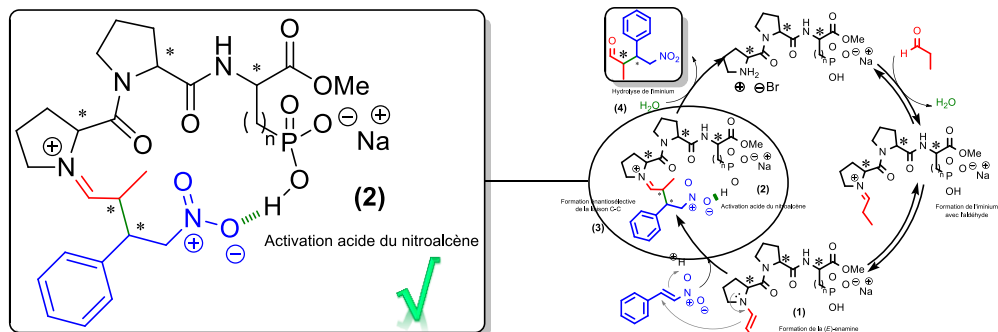


Figure 155 : Suivi de la réaction d'addition 1-4 par ^1H RMN

Dès la première acquisition à $t = 4$ min (ligne 2 - **Error! Reference source not found.**), les pics correspondant à l'iminium (≈ 9.7 ppm) et l'énamine (≈ 6.5 ppm) apparaissent. Il apparaît clairement que ces deux pics n'intègrent pas pour le même nombre de protons au cours du temps.

L'énamine a disparu après 60 minutes (ligne 11 - Figure 155), et apparaît un pic à environ 9.5 ppm avant de disparaître en fin de réaction. Un troisième intermédiaire intervient donc bien dans le cycle catalytique. Le déplacement chimique correspond à la zone d'apparition des protons portés par un iminium. Des études par RMN plus approfondies, ainsi qu'un suivi par spectrométrie de masse, permettraient de s'assurer de l'identité de cet intermédiaire.

Ces études montrent que le *trans*- β -nitrostyrène est bien activé par une liaison hydrogène avec l'acide phosphonique. Un deuxième iminium intermédiaire serait alors formé. Cette étape aurait la même vitesse que celle de l'activation de l'aldéhyde.



VI) Etape (3) : Formation de la liaison C-C énantiosélective

Il a été montré que les deux acides aminés terminaux, *via* leur groupement fonctionnel, étaient importants pour la réactivité de la réaction. Cette partie s'intéresse maintenant à la sélectivité imposée par la structure du catalyseur entre ces deux fonctions. Dans le chapitre précédent, il a été montré que la configuration des 3 centres stéréogéniques ainsi que la longueur de la chaîne latérale portant la fonction acide avaient une influence sur la diastéréo- et l'énantiosélectivité. Tant la distance entre les deux fonctions activantes que la flexibilité du catalyseur sont à prendre en compte. Cette section s'intéressera à la nature de l'espaceur central. A-t-il seulement un rôle à jouer sur la sélectivité ou également sur la réactivité? Pour tenter de répondre à ces questions, différentes modifications structurales ont été envisagées (Figure 156).

VI.1) Modifications structurales

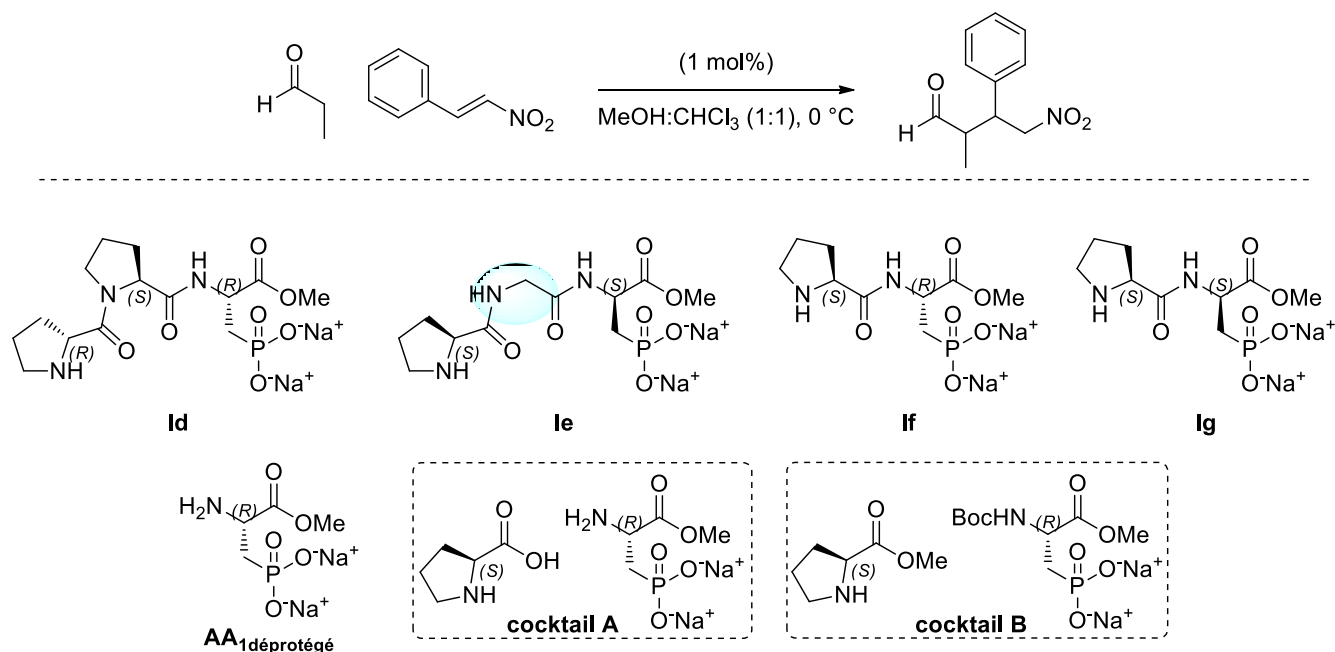


Figure 156 : Modification de l'espaceur entre les deux sites activants

Les résultats sont présentés dans le Tableau 15.

Tableau 15: Influence de l'espaceur entre les deux sites activants

Entrée	Catalyseur	t [h] ^[a]	rd _{syn:anti} ^[b]	re ^[c]	Conf. ^[d]
1	Id	20	91:9	93:7	2R,3S
2	Ie	35	65:35	23:77	2S,3R
3	If	(76) ^[e]	85:15	28:72	2S,3R
4	Ig	(64) ^[e]	70:30	27:73	2S,3R
5	AA₁déprotégé	/	/	/	/
6	Cocktail A	120	87:13	38:62	2S,3R
7	Cocktail B	120	91:9	70:30	2R,3S
8	S-proline_{11.5}	216	93:7	41:59	2S,3R

^[a] Temps pour atteindre une conversion totale, estimé par analyse GC ^[b] Déterminé par spectroscopie ¹H RMN sur le produit brut avant traitement ^[c] Déterminé par analyse HPLC en phase chirale ^[d] Déterminé par comparaison avec le pouvoir rotatoire donné dans la littérature ^[e] Conversion atteinte après 7 jours

Pour appréhender l'influence de la flexibilité du catalyseur, la proline centrale a été remplacée par une glycine, plus flexible et moins encombrée (**Ie**). Non seulement le temps de réaction a été plus long, mais la sélectivité a été nettement moins bonne (rd = 91:9 → 65:35 et re = 93:7 → 23:77 - Tableau 15 – entrée 2). La rigidité de la structure imposée par la proline centrale est donc cruciale pour une bonne sélectivité.

La distance entre les deux sites activants a été diminuée en supprimant la proline centrale. Les dipeptides H-S-Pro-R-AA₁-OMe (**If**) et H-S-Pro-S-AA₁-OMe (**Ig**) ont été testés dans les conditions optimisées. La réactivité a été très affectée puisque la conversion n'a pas été totale après une semaine de réaction. Les sites étant probablement trop proches pour permettre l'addition en position 4, il est possible qu'une catalyse intermoléculaire ait eu lieu. Ceci expliquerait la moins bonne sélectivité de ces deux catalyseurs (Tableau 15 – entrées 3 et 4).

Des amines primaires ayant été rapportées dans la littérature, notamment pour les réactions d'additions 1-4 et d'aldolisation des carbonyles encombrés (énones et aldéhydes α -substitués),¹²⁵ il semblait intéressant d'évaluer les capacités catalytiques de l'acide aminé **AA₁** déprotégé seul (Tableau 15 – entrée 5). Aucune conversion n'a été observée. Une première hypothèse est que la distance entre les deux sites activants soit trop faible pour permettre la formation de la liaison C-C dans l'état de transition. Une seconde hypothèse est que l'amine ne soit pas suffisamment nucléophile, contrairement

[125] a) J. Duan, P. Li, *Catalysis science & technologie* **2014**, 4, 311-320 b) F. Peng, Z. Shao, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, 285, 1-13.

à l'amine secondaire de la pyrrolidine. L'énamine se formerait alors difficilement, l'équilibre iminium-énamine étant défavorisé. Ce résultat montre encore une fois que l'activation acide seule n'est pas suffisante pour catalyser la réaction.

Dans les exemples précédents, les deux sites activants étaient liés par une même chaîne carbonée. Qu'en est-il si les deux fonctions appartiennent à des molécules différentes ?

Ainsi, un autre type de multicatalyse - la multicatalyse synergique - avec différents cocktails d'acides aminés, a été envisagée. Un premier mélange (1:1) de H-S-Pro-OH et de H-R-AA₁-OMe (**cocktail A**) ajusté à pH=11.5 a été évalué. Tant la réactivité que la sélectivité ont diminué (Tableau 15 – entrée 5). La réaction a été six fois plus lente. Puisqu'aucune réaction ne se produit avec AA₁ déprotégé seul (Tableau 15 – entrée 5), il est probable que l'énamine se soit formée avec la proline et non AA₁. L'activation acide serait en revanche opérée par l'acide phosphonique au vu du temps plus long par rapport à la proline seule (Tableau 15 - entrée 8). Ce résultat, issu d'une catalyse intermoléculaire, appuie l'importance d'une réaction intramoléculaire dans le cas du tripeptide **Id**_{11.5}. L'excès énantiomérique, chutant de 93:7 à 38:62, confirme également l'importance d'un espaceur rigide entre les deux sites activants. L'énantiomère 2*S*,3*R* a été obtenu, ce qui semble logique par rapport aux observations faites lorsque la première proline du catalyseur est de configuration *S*.

En comparant ce résultat avec **If**, il apparaît que la présence d'une liaison covalente entre les deux acides aminés augmente la sélectivité (r.e. 28 :72 vs. 38 :62) mais diminue nettement la réactivité puisque la conversion n'était pas totale après une semaine dans le cas de **If**, probablement du fait des dimensions trop restreintes de la poche catalytique. Il serait intéressant de tester le cocktail synergique entre le dipeptide H-Pro-Pro-OH et AA₁.

Afin de conserver les deux fonctions activantes seulement, un mélange (1:1) de H-S-Pro-OMe et de Boc-R-AA₁-OMe (**cocktail B**) a été évalué (Tableau 15 – entrée 7). Là encore, la réactivité et la sélectivité ont été plus faibles. Cette fois, l'énantiomère 2*R*,3*S* a été obtenu. Il s'agirait ici d'un effet stérique et non électrostatique, d'où cette inversion de configuration par rapport au **cocktail A** (Figure 157).

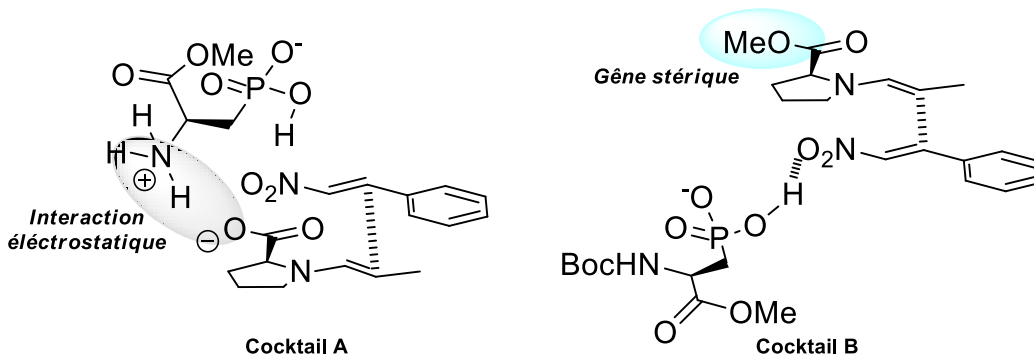
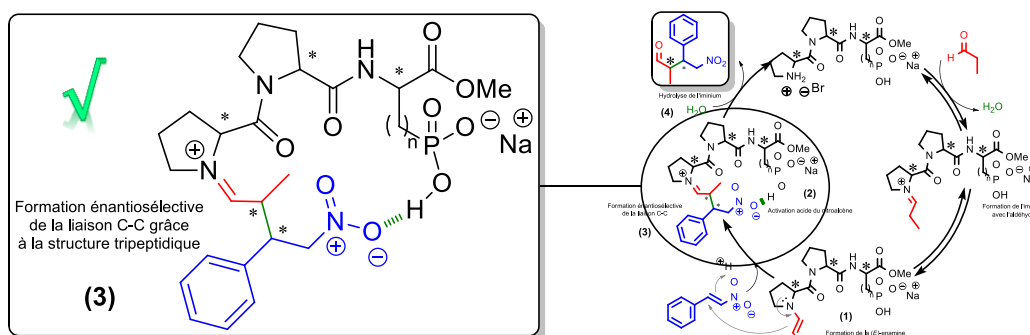


Figure 157 : Interprétation de la différence de sélectivité entre les 2 cocktails A et B

Ces résultats montrent qu'il est nécessaire de conserver une structure tripeptidique rigide pour atteindre une bonne sélectivité dans un temps relativement court. Au vu des temps de réaction très longs lorsque le site catalytique est trop restreint pour les substrats (**If**, **Ig** et **AA₁**), il est postulé que la version intermoléculaire de la réaction soit prédominante. Cela appuierait l'hypothèse qu'une réaction intramoléculaire serait favorisée d'un point de vue entropique dans le cas de **Id_{11.5}**.



VI.2) Modélisation

Lors de la réaction d'addition 1-4 entre le propanal et le *trans*- β -nitrostyrène, le (2*R*,3*S*)- γ -nitroaldéhyde peut être obtenu avec le catalyseur de Wennemers H-S-Pro-*R*-Pro-S-Glu-NH₂ ou le catalyseur **Ic**, tous deux de configurations dans l'espace opposées (Figure 158).

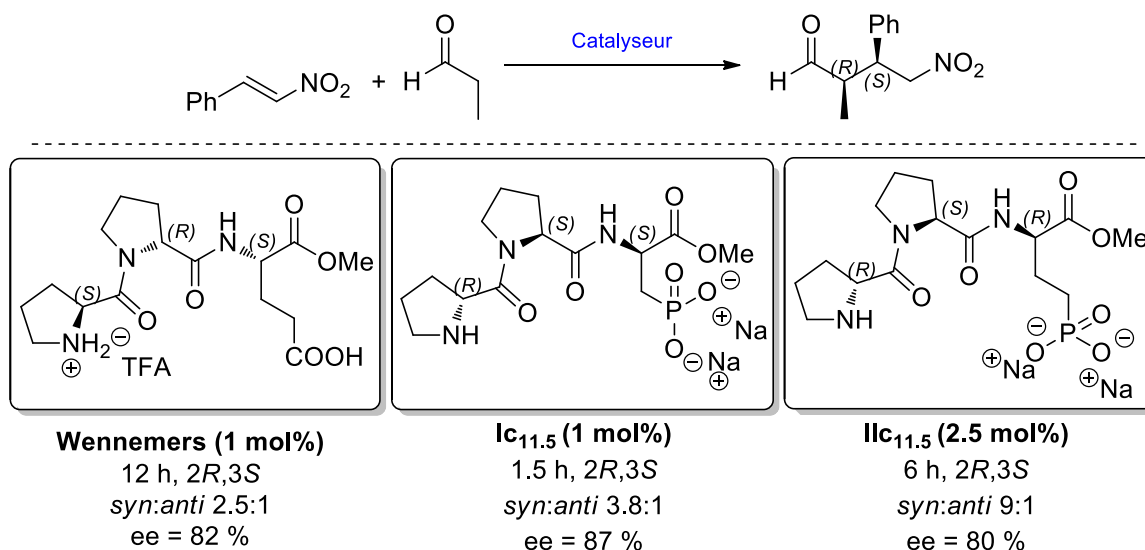


Figure 158 : Différence de sélectivité entre un catalyseur de Wennemers et les catalyseurs Ic et IIc

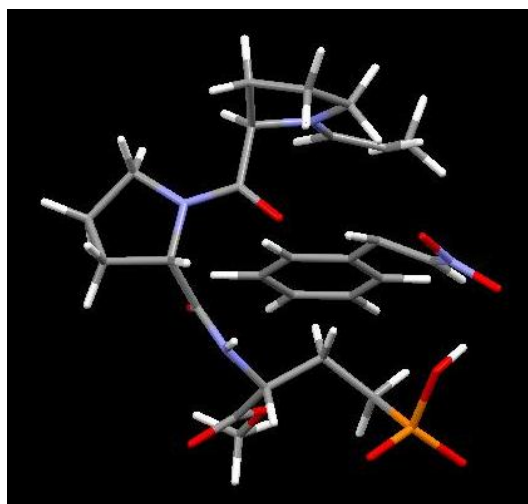
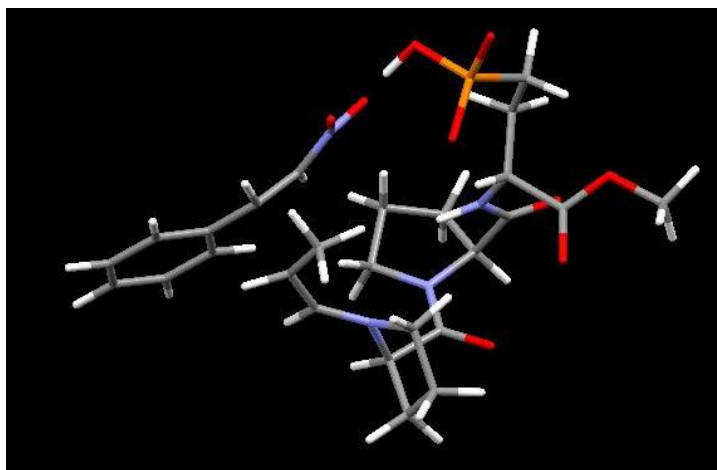
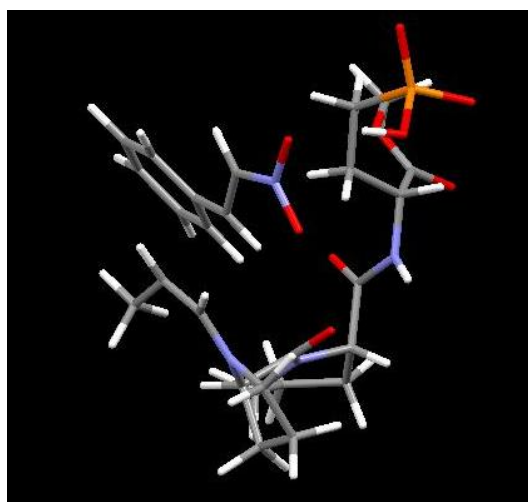
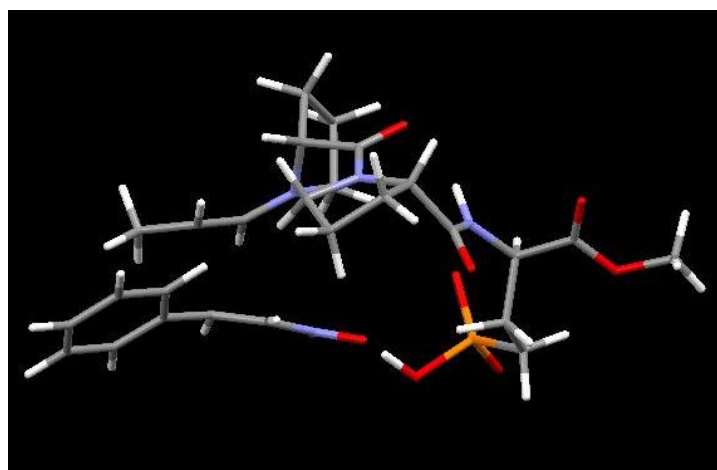
Remarque : Résultats obtenus au laboratoire. Voir Annexe 1 pour plus de détails.

La présence de l'acide phosphonique apporte donc une réelle différence en termes de sélectivité puisque des produits de configurations opposées sont obtenus et une diastéréosélectivité supérieure de 33 % et de 360 % est observée.

Pour comprendre cette différence de sélectivité, des études de modélisation ont été menées par DFT (B97D) avec le catalyseur **IIc** (de configuration *RSR*). Toutes les structures ont été optimisées dans le méthanol, sans restrictions.

*Remarque : des études de modélisation sur **Id** sont en cours.*

Les figures suivantes présentent les différents états de transition modélisés menant aux quatre produits possibles, à savoir les produits *syn* et *anti* 2*R*,3*S* et 2*S*,3*R*.

Figure 159 : produit *syn* 2R,3SFigure 160 : Produit *syn* 2S,3RFigure 161 : Produit *anti* 2R,3SFigure 162 : Produit *anti* 2S,3R

Le produit majoritaire, le *syn* 2R,3S, est obtenu après formation d'une énamine *E*. Il apparaît que pour accéder à cette structure, l'état de transition de plus faible énergie impliquerait que le *trans*- β -nitrostyrène soit dans la poche catalytique (Figure 159). Pour obtenir le produit opposé, comme c'est le cas pour Wennemers et *coll.* l'énamine devrait être *Z*, ce qui est moins favorable énergétiquement (et contredit par les identifications par RMN) (Figure 161) et que le *trans*- β -nitrostyrène soit à l'extérieur de la poche catalytique. La différence d'énergie entre ces deux états de transition est estimée à 9 kcal/mol. La conformation du peptide est donc différente lorsque l'acide carboxylique est remplacé par un acide phosphonique.

La formation des produits *anti* impliquerait soit que le *trans*- β -nitrostyrène soit à l'extérieur de la poche catalytique, soit que l'énamine soit de configuration *Z*. Wennemers et *coll.* ont proposé un état de transition pour expliquer la sélectivité qu'ils ont observé (Figure 163). Dans le cas présenté ici, en se référant à la Figure 159, le nitroalcène serait orienté différemment dans la poche catalytique de **IIc**, d'où cette différence de sélectivité.

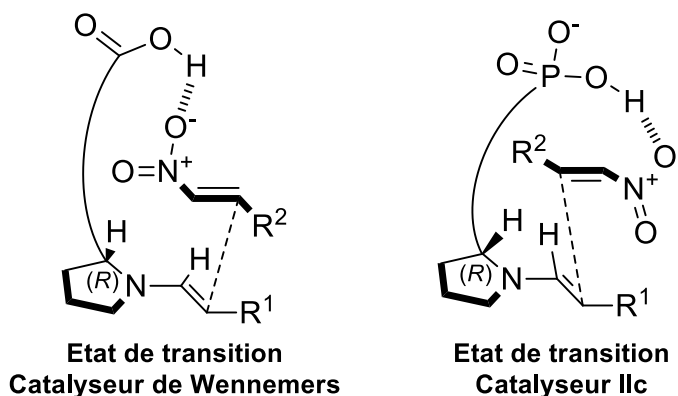


Figure 163 : Différence de sélectivité observée par rapport aux travaux de Wennemers

Les résultats préliminaires de modélisation corroborent les résultats expérimentaux ainsi que les hypothèses concernant le mécanisme. Les résultats pour **Id** devraient apporter des informations complémentaires.

VII) Etape (4) : Hydrolyse de l'énamine

La dernière étape du cycle catalytique est l'hydrolyse du deuxième iminium intermédiaire, et ce, grâce à l'eau libérée lors de la formation de l'énamine dans la première étape du cycle catalytique. Pour valider cette hypothèse, la réaction a été menée dans les mêmes conditions que précédemment, en présence de tamis moléculaire préalablement activé par microonde (2 min à 150 W). Après 72 h de réaction, la conversion n'était que de 10 % et n'a plus évolué ensuite. Le tamis s'étant délité pendant la réaction, il est probable qu'il n'est été actif qu'après un certain temps, d'où une amorce de réaction au départ. Ce résultat montre bien que l'eau est indispensable au processus catalytique. Les identifications de l'énamine par RMN en présence de tamis moléculaire montrent que la première étape du cycle est favorisée en l'absence d'eau. La dernière étape, en revanche, semble bien être une hydrolyse.

VIII) Conclusion

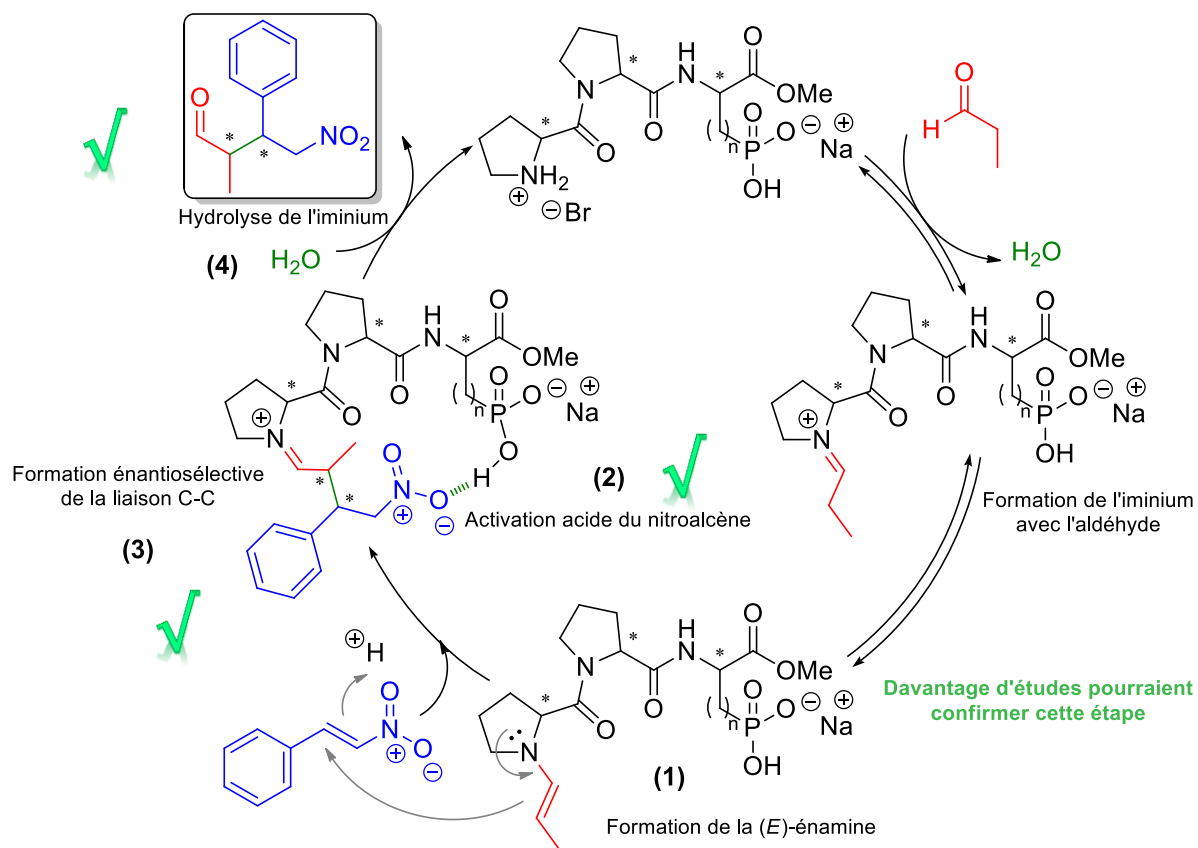
Dans ce chapitre, des études mécanistiques ont pu appuyer le mécanisme globalement admis de l'addition 1-4 organocatalysée par une amine secondaire. Il a d'abord été montré, par des études cinétiques et d'effet linéaire, qu'une seule molécule de catalyseur intervenait dans le cycle catalytique. De solides preuves ont pu être apportées quant à la formation de l'énamine, notamment par l'identification de protons et de carbones caractéristiques en RMN, et par l'observation d'un produit de masse correspondante en spectrométrie de masse.

Il semblerait que l'activation du nitroalcène soit opérée au travers d'une liaison hydrogène entre le groupement nitro et l'acide phosphonique. Ces deux étapes du cycle auraient une vitesse proche mais il apparaît que le pH ait une influence sur la vitesse initiale de la réaction.

Enfin, la structure tripeptidique, avec une proline centrale, s'avère cruciale pour une bonne sélectivité, tant grâce à la distance entre les deux fonctions activantes que par la rigidité de la molécule.

L'hydrolyse en fin de cycle a été confirmée et corrobore la formation d'une énamine.

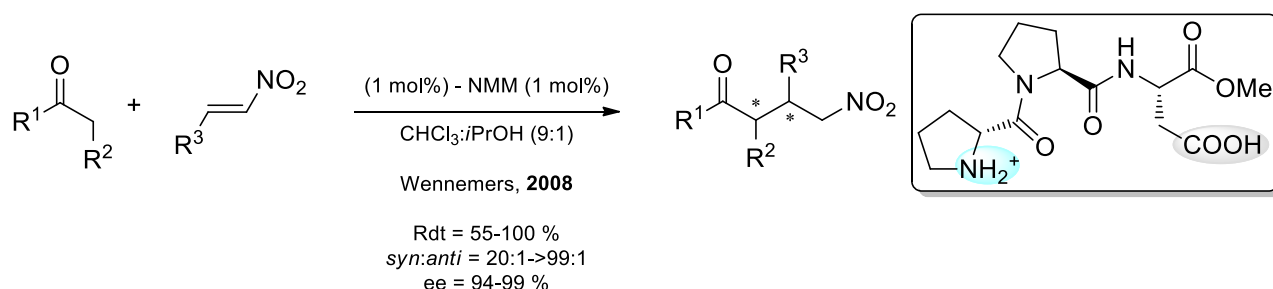
Des études de modélisation sont toujours en cours pour le catalyseur **Id** mais les résultats préliminaires sur **IIC** ont permis d'illustrer la différence de sélectivité observée par rapport aux travaux de Wennemers. L'optimisation des études de spectrométrie de masse permettrait d'identifier de manière plus significative les intermédiaires réactionnels, notamment le second iminium après introduction du nitroalcène.



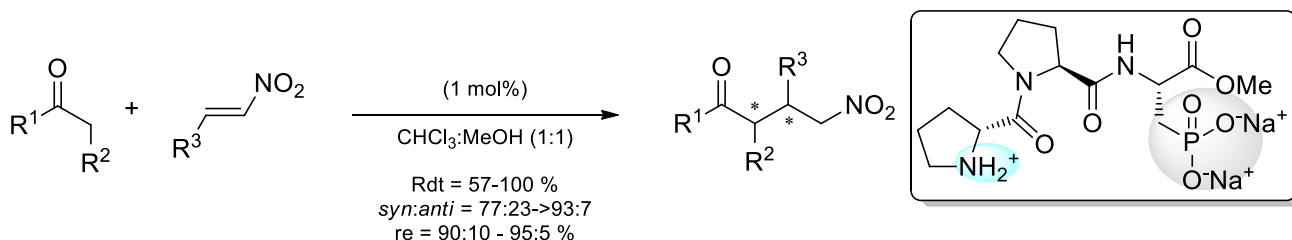
CONCLUSION

GENERALE

L'organocatalyse est devenue en moins de 20 ans un pilier de la synthèse asymétrique. Des efforts constants ont été menés pour trouver de nouveaux systèmes catalytiques toujours plus efficaces et applicables à un grand nombre de réactions. Dans la littérature, quatre modes d'activation prédominent, à savoir l'activation par un acide ou une base de Lewis ou de Brønsted. Chacun de ces modes permet d'activer différents types de substrats. Parmi eux, les bases de Lewis, en particulier les amines, permettent d'activer les dérivés carbonylés pour leur fonctionnalisation en α ou en β . Les acides de Brønsted, quant à eux, permettent d'activer divers accepteurs de liaisons hydrogènes. C'est notamment le cas des acides phosphoriques, très utilisés pour activer des imines par exemple. Afin d'améliorer les processus catalytiques, des catalyseurs bifonctionnels ont vu le jour. Ainsi, deux substrats peuvent être simultanément activés et orientés dans le site du catalyseur pour des transformations toujours plus sélectives. Les travaux de Wennemers et *coll.* ont permis de mettre en avant une structure tripeptidique intéressante pour l'addition 1-4 d'aldéhyde sur des nitroalcènes. En combinant une amine secondaire et un acide carboxylique, d'excellentes sélectivités ont été atteintes.



Ce travail de thèse a permis d'appréhender l'influence d'un acide phosphonique sur la chaîne latérale d'un tripeptide de structure générale H-Pro-Pro-AA-OMe. Une bibliothèque de 16 catalyseurs a ainsi été testée sur l'addition 1-4 d'aldéhydes saturés sur des nitroalcènes aromatiques avec de très bons résultats (rd allant jusqu'à 95:5 et re jusqu'à 93:7). Grâce à la forte polarité de l'acide phosphonique et l'absence totale d'additif, il a été possible de recycler aisément les catalyseurs par simple lyophilisation des phases aqueuses. Les sélectivités sont restées très bonnes après 10 cycles. La montée à l'échelle du gramme a également été possible sans perte significative de réactivité et de sélectivité.



Des études mécanistiques ont confirmé que l'amine secondaire et l'acide phosphonique étaient primordiaux pour la réactivité de la réaction. Le passage par une énamine a été confirmé par analyses RMN et spectrométrie de masse. La structure rigide du tripeptide est également un pré-requis pour une bonne sélectivité. Tant les études de linéarité que d'ordre de réaction en fonction du catalyseur attestent qu'une seule molécule est impliquée dans le cycle catalytique.

Un fait intéressant est que pour une configuration dans l'espace donnée, les catalyseurs développés lors de ce travail mènent, comparativement aux catalyseurs de Wennemers, à l'énantiomère opposé. Des études de modélisation ont permis d'illustrer ce phénomène via l'état de transition du produit *syn* 2*R*,3*S*. En effet, il semblerait que la formation d'une énamine de configuration *E* et l'orientation du *trans*- β -nitrostyrène au sein même de la poche catalytique soient à l'origine de cette sélectivité. Cet état de transition serait favorable énergétiquement de 9 kcal/mol par rapport au produit *syn* 2*S*,3*R*.

Des tests plus approfondis, notamment en milieu basique, sur la réaction d'addition 1-4 de nitroalcane sur des carbonylés α,β -insaturés permettraient d'envisager des réactions plus complexes, telles que les réactions dominos afin d'atteindre des molécules hautement fonctionnalisées avec un bon contrôle stéréochimique.

Il peut également être envisagé de développer une nouvelle bibliothèque de catalyseurs portant un acide phosphinique sur la chaîne latérale de l'acide aminé modifié. Selon la nature du substituant, des facteurs électroniques, stériques, voire de reconnaissance structurale (ex : π -stacking) pourraient favoriser les réactions avec des substrats particuliers.

EXPERIMENTAL

PART

I) General remarks

Chemicals were purchased from common commercial suppliers (*Sigma-Aldrich*, *Alfa-Aesar*, *Acros-Organics*) and used as delivered. All solvents were extra-dried grade or distilled prior used. Reactions requiring inert conditions were carried out in flame-dried glassware under an argon atmosphere.

NMR spectra were recorded at room temperature on a Bruker Avance-III-400 spectrometer (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 101 MHz, ^{19}F : 377 MHz, ^{31}P : 162 MHz). Chemical shifts (δ) were given in ppm and coupling constants J in Hz. ^1H and ^{13}C spectra were calibrated on non-deuterated solvent residual peak (CDCl_3 : 7.28 ppm; 77.16 ppm / D_2O : 4.79 ppm / MeOD : 4.79 ppm; 49.00 ppm); while trifluoroethanol (30 % in water) and H_3PO_4 (85 % in water) were used as an external standard for fluorine ^{19}F and phosphorus ^{31}P NMR. In carbon ^{13}C and phosphorus ^{31}P NMR, The crowded signals were indicated with two decimals for a more accurate description. The rotamer ratios were determined by ^{31}P NMR or ^1H NMR. All rotamer signals were indicated when they were detected by ^{31}P NMR, ^1H NMR and ^{13}C NMR. The following abbreviations were used for ^1H NMR spectra to indicate the signal multiplicity: s (singlet), bs (broad singlet), d (doublet), bd (broad doublet), t (triplet), bt (broad triplet), dd (doublet of doublets), ddd (doublet of doublet of doublets), dddd (doublet of doublet of doublet of doublets), ddddd (doublet of doublet of doublet of doublet of doublets), dt (doublet of triplets), dtd (doublet of triplet of doublets), td (triplet of doublets), dq (doublet of quartets) and m (multiplet). All ^{13}C and ^{31}P NMR spectra were measured with ^1H -decoupling.

High resolution mass spectroscopy spectra were acquired using a *WATERS* Micromass Q-ToF spectrometer in positive (ES+) or negative (ES-) mode (ESI).

MS analyses were performed using a Q-TOF Impact HD mass spectrometer equipped with the electrospray (ESI) ion source (Bruker Daltonics). The instrument was operated in the positive ion mode. Samples were diluted with acetonitrile (1:10) and were analyzed by mass spectrometry in continuous infusion using a syringe pump at 180 $\mu\text{l/h}$. The mass profiles obtained by ESI-MS were analyzed using DataAnalysis software (Bruker Daltonics).

Analytical gas-chromatography was performed on an *Agilent* 7820A GC using a HP-5 *Agilent* (30 m, 0.32 mm, 25 μm).

Chiral analyses were carried out by HPLC. Chiral HPLC was performed on a Ultimate 3000 HPLC system from *Dionex* with a Chiralpak IC (4.6 $\times$ 250 mm) from *Daicel* as chiral column. *n*-Hexane and propan-2-ol were used as mobile phase.

Flash Column Chromatographies were accomplished using Silica gel 60 (0.04 – 0.063 mm / 230 – 400 mesh) purchased from *Macherey-Nagel*. As eluents, mixtures of petroleum ether (PE), ethyl acetate (EtOAc) and, if necessary, dichloromethane (CH_2Cl_2), isopropanol (*i*PrOH) and methanol (MeOH) were used.

Analytical thin layer chromatography (TLC) was carried out on precoated *Macherey-Nagel* ALUGRAM® Xtra SIL G/UV254 aluminium sheets. Detection was accomplished using UV-light (254 nm), phosphomolybdic acid (10 % in ethanol) or vanillin / H_2SO_4 (15 % in ethanol). For revelation of double bond, an iodine vapor chamber was used.

α -Values were measured on a *Perkin Elmer* Polarimeter 341 in a cuvette ($l = 1$ cm) at 589 nm (Na lamp). Concentration c was given in g/100 mL.

Melting points were determined using a Smart SMP3 melting point apparatus version 5.0 at atmospheric pressure and were given in Celsius degree ($^{\circ}\text{C}$).

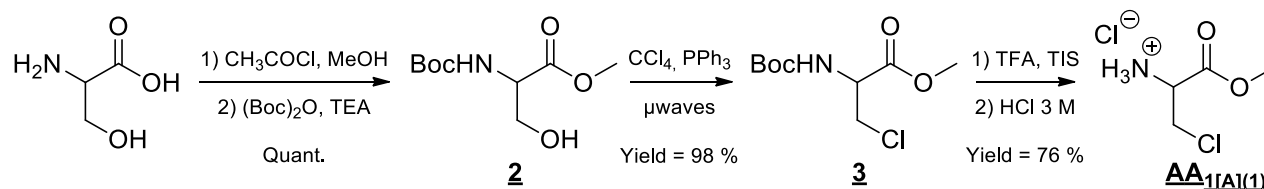
Infrared spectra were recorded on a *Thermo-Electron* Corporation Nicolet 380 FT-IR Spectrometer. The wave numbers were expressed in cm^{-1} and comprised between 4000 and 500 cm^{-1} . The samples were analyzed as a film placed between pieces of KBr. The following abbreviations were used for IR spectra to indicate the signal intensities: s (small), m (medium), l (large).

II) Catalysts synthesis

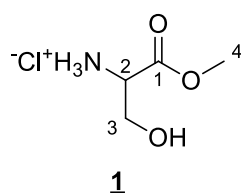
II.1) Synthesis and characterization of modified amino acids AA_{1[X]1-4}

II.1.1) Synthesis and characterization of modified amino acids AA_{1[A]1}

The modified amino acids AA_{1[A]1} was synthesized according to the following synthetic pathway:



Methyl serinate hydrochloride (1)



To a three-neck round-bottom flask under argon, topped with a condenser protected by a calcium chloride-filled drying tube and a dropping funnel, methanol (32 mL) was added and cooled to 0 °C. Acetyl chloride (10.61 g, 140.0 mmol, 2.8 equiv.) was added dropwise over a period of 10 min. The solution was stirred

for 5 min. Then, serine (5.0 g, 50.0 mmol, 1.0 equiv.) was added in one portion and the solution was slowly heated to reflux during 2 h. The mixture was cooled to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure to yield a white solid (6.0 g, quant.).

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 4.00 (dd, *J* = 7.8, 3.6, 1H, H₂), 3.87 (dd, *J* = 11.8, 4.5, 1H, H_{3a}), 3.78 (dt, *J* = 11.8, 3.7, 1H, H_{3b}), 3.72 (s, 3H, H₄).

¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 169.4 (C₁), 60.7 (C₃), 56.1 (C₂), 53.7 (C₄).

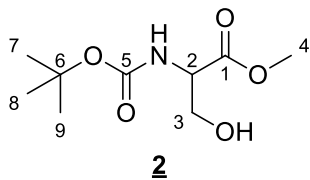
IR (film, cm⁻¹) ν 3607-2491 (s), 3340 (s), 1932 (s), 1740 (s).

S enantiomer : [*a*]_D^{29.0} : +18.2 (MeOH, c0.823, 29.0°C).

R enantiomer : [*a*]_D^{19.6} : -9.84 (MeOH, c0.508, 19.6°C)

M_p = 164.3°C - (*M_p* (theory) = 163-165°C).¹²⁶

[126] E. Fenster, C. Fehl, J. Aubé, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2614–2617.

methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-hydroxypropanoate (2)

To a three-neck round-bottom flask under argon, topped with a condenser protected by a calcium chloride-filled drying tube and a dropping funnel was added a solution of **1** (20.0 g, 184.7 mmol, 1.0 equiv.) in tetrahydrofuran (575 mL) and triethylamine (54.3 mL, 370.0 mmol, 2.1 equiv.). The mixture

was cooled to 0 °C with an ice-water bath. A solution of di-*tert*-butyl dicarbonate (39.9 g, 183.0 mmol, 1.0 equiv.) in tetrahydrofuran (39 mL) was added dropwise over 1 h. After 10 min of additional stirring, the ice bath was removed and the mixture was heated to reflux for 3 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was portioned between diethyl ether (200 mL) and a saturated aqueous sodium bicarbonate solution (200 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried with sodium sulfate and concentrated under reduce pressure to yield a yellow oil (40.5 g, quant.).

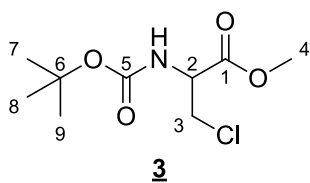
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.61 – 5.33 (bs, 1H, NH), 4.60 – 4.25 (m, 1H, H₂), 4.03 – 3.85 (m, 2H, H₃), 3.79 (s, 3H, H₄), 1.46 (s, 9H, H₇, H₈, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.4 (C₁), 146.9 (C₅), 85.4 (C₆), 63.8 (C₃), 55.8 (C₂), 52.8 (C₄), 28.4 (C₇, C₈, C₉).

IR (film, cm⁻¹) ν 3393 (s/l), 2980 (s), 2936 (s), 1749 (s), 1716 (s).

S enantiomer : [α]_D^{27.0} : -8.3 (MeOH, c1.798, 27.0°C).

R enantiomer : [α]_D^{19.8} : +14.5 (MeOH, c0.690, 19.8°C).

(*R*)-methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-chloropropanoate (3)

To a round-bottom flask was added a solution of **2** (5.77 g, 23.2 mmol, 1.0 equiv.) in a mixture of chloroforme (20 mL) and carbon tetrachloride (20 mL). Triphenylphosphine (9.14 g, 34.9 mmol, 1.5 equiv.). The mixture was heated under microwaves (20 runs of 30 sec - 150 W at 80 °C). The crude

was washed with a solution of sodium carbonate, a solution of brine and was dried over magnesium sulfate. The crude was purified by flash chromatography (Silica 60-200µm, PE/EtOAc: 85/15) yielding **3** as a yellow solid (6.06 g, 98 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.45 (d, *J* = 7.5, 1H, NH), 4.78 – 4.68 (m, 1H, H₂), 3.93 (ddd, *J* = 51.7, 11.2, 3.2, 2H, H₃), 3.82 (s, 3H, H₄), 1.48 (s, 9H, H₇, H₈, H₉).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.45 (d, *J* = 7.5, 1H, NH), 4.78 – 4.68 (m, 1H, H₂), 3.93 (2 × dd, *J*^o=°11.2, 3.2, 2H, H₃), 3.82 (s, 3H, H₄), 1.48 (s, 9H, H₇, H₈, H₉).

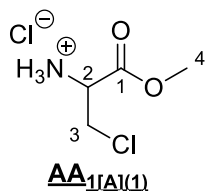
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 169.7 (C_1), 155.2 (C_5), 80.6 (C_6), 54.5 (C_2), 53.1 (C_4), 45.7 (C_3), 28.4 (C_7 , C_8 , C_9).

IR (film, cm^{-1}) ν 3362 (s), 2983 (s), 1730 (s).

***R* enantiomer** : $[\alpha]_D^{20.2}$: +17.2 (MeOH, c 0.58, 20.2°C).

M_p = 64.8°C - (M_p (theory) = 62-64°C).¹²⁷

(*R*)-3-chloro-1-methoxy-1-oxopropan-2-aminium chloride ($\text{AA}_{1[\text{A}]1}$)



To a round-bottom flask were added a solution of **3** (1.54 g, 7 mmol, 1.0 equiv.) and triisopropylsilane (0.4 mL, 2.0 mmol, 0.3 equiv.) in dichloromethane (5.2 mL). Trifluoroacetic acid (7.7 mL, 0.1 mol, 14.5 equiv.) was added dropwise. The mixture was stirred overnight. After concentration under reduced pressure, the crude was

dissolved in methanol (2 mL) and subjected to anion exchange on a DOWEX WX-200 ion exchange column chromatography. The column was washed with an aqueous solution of HCl 3 M. After concentration under reduced pressure, the crude was dissolved in water (2 mL) and lyophilized to yield a yellow powder (0.93 g, 76 %).

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 4.55 – 4.47 (m, 1H, H_2), 4.05 (dd, J = 12.7, 4.4, 1H, H_{3a}), 3.92 (ddd, J = 12.7, 5.7, 3.2, 2H, H_{3b}), 3.77 (s, 3H, H_4).

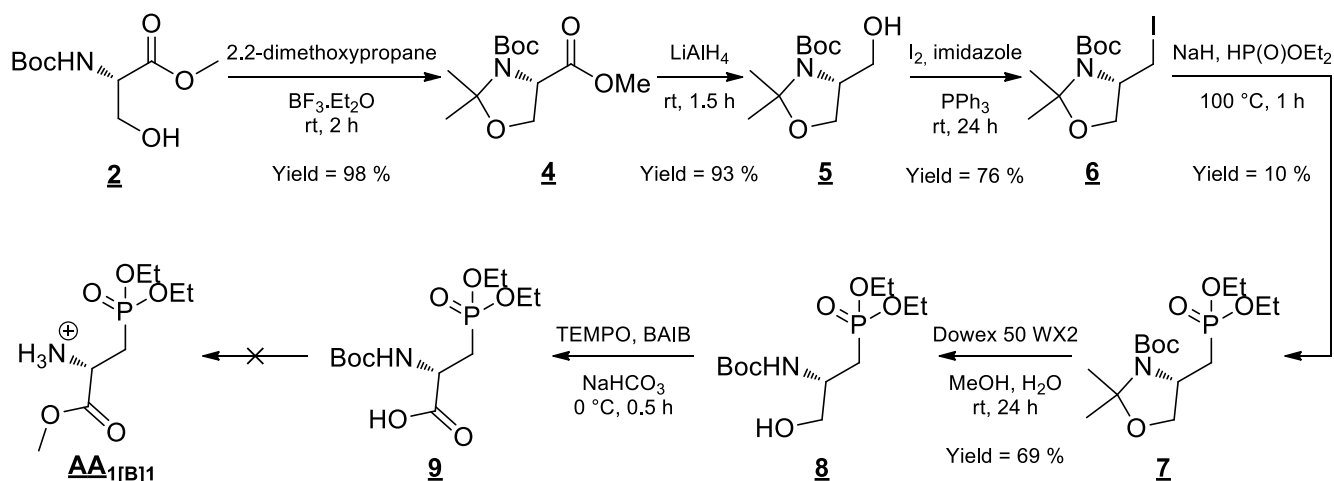
^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ 168.0 (C_1), 55.1 (C_2), 54.2 (C_4), 43.1 (C_3).

IR (film, cm^{-1}) ν 3395 (s/l), 2964 (s), 1749 (s), 1250 (s).

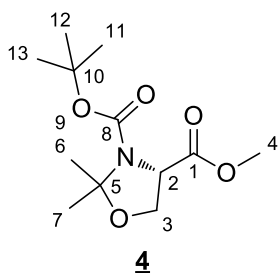
***R* enantiomer** : $[\alpha]_D^{22.7}$: +6.35 (MeOH, c 0.788, 22.7°C).

As the next step using $\text{AA}_{1[\text{A}]1}$ was unsuccessful, this pathway was give up. Another way was developed. The modified amino acids $\text{AA}_{1[\text{B}]1}$ was first synthesized according to the following synthetic pathway:

[127] M. N. Kenworthy, J. P. Kilburn, R. J. K. Taylor, *Org. Lett.* **2004**, 6, 19-22.



(S)-3-*tert*-butyl 4-methyl 2,2-dimethyloxazolidine-3,4-dicarboxylate (4)



To a round bottom flask was added a solution of **2** (10.0 g, 45.6 mmol, 1.0 equiv.) in acetone (175 mL). 2,2-dimethoxypropane (41.7 g, 400.0 mmol, 8.8 equiv.) and boron trifluoride etherate (0.35 mL, 2.8 mmol, 0.06 equiv.) was added. The resulting orange solution was stirred at room temperature for 2.5 h. Then, triethylamine (0.92 mL, 6.8 mmol, 0.15 equiv.) was added until complete decoloration. The solvent was removed under reduced pressure. The residual

syrup was partitioned between diethyl ether (100 mL) and a saturated aqueous sodium bicarbonate solution (150 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 x 10 mL). Combined organic layers were dried with sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to yield a yellow oil (11.8 g, 98 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) Mixture of 2 rotamers δ 4.57 (dd, $J = 8.3, 3.6$, major rotamer, 1H, H₂), 4.53 – 4.45 (m, minor rotamer, 1H, H₂), 4.40 (dd, $J = 7.0, 3.1$, major rotamer, 1H, H₃), 4.32 (dd, $J = 11.1, 3.6$, minor rotamer, 1H, H₃), 4.16 (td, $J = 9.2, 6.9$, major rotamer, 1H, H₃), 4.07 (td, $J = 9.5, 2.8$, minor rotamer, 1H, H₃), 3.79 (s, 3H, H₄), 1.68 (d, $J = 13.8$, minor rotamer, 6H, H₆, H₇), 1.58 (d, $J = 19.2$, major rotamer, 6H, H₆, H₇), 1.54 (s, major rotamer, 9H, H₁₁, H₁₂, H₁₃), 1.53 (s, minor rotamer, 9H, H₁₁, H₁₂, H₁₃).

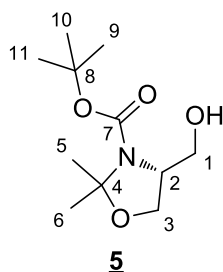
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) Mixture of 2 rotamers δ 170.3 (major rotamer, C₁), 170.3 (minor rotamer, C₁), 146.9 (major rotamer, C₈), 146.9 (minor rotamer, C₈), 85.3 (major rotamer, C₅), 85.3 (minor rotamer, C₅), 66.5 (minor rotamer, C₃), 66.4 (major rotamer, C₃), 53.1 (minor rotamer, C₂), 52.9 (major rotamer, C₂), 52.6 (minor rotamer, C₄), 52.5 (major rotamer, C₄), 28.5 (minor rotamer, C₁₀, C₁₁,

C₁₂), 28.4 (major rotamer, C₁₀, C₁₁, C₁₂), 26.2 (minor rotamer, C₆), 25.1 (major rotamer, C₆), 25.3 (minor rotamer, C₇), 24.5 (major rotamer, C₇).

IR (film, cm⁻¹) ν 2981 (s), 1755 (s), 1714 (s).

S enantiomer : [α]_D^{22.4}: -17.7 (MeOH, c0.846, 22.4°C).

(R)-tert-butyl 4-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (5)



To a three-neck round-bottom flask under argon, topped with a condenser and a dropping funnel was added LiAlH₄ (0.16 g, 4.3 mmol, 2.5 equiv.) in tetrahydrofuran (4.5 mL). A solution of **4** (0.45 g, 1.7 mmol, 1.0 equiv.) in tetrahydrofuran (2.25 mL) was added dropwise over 20 min. The suspension was stirred for an additional period of 20 min. The reaction mixture was cooled to 0 °C.

A 10 % potassium hydroxide aqueous solution (1 mL) was added dropwise over 2 min. The mixture was stirred for 1 h at room temperature, then the white precipitate was removed by filtration through a Celite pad and rinsed with diethyl ether (3 × 30 mL). The organic layer was washed with brine (3 × 30 mL) and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3 × 30 mL). The combined organic layers were dried with sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil (0.37 g, 93 %).

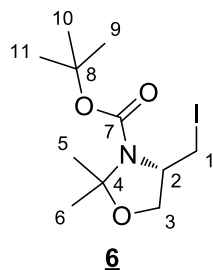
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.26 – 3.89 (m, 2H, H₂, H_{1a}), 3.88 – 3.53 (m, 3H, H_{1b}, H₃), 1.56 (s, 3H, H₅), 1.51 (s, 9H, H₉, H₁₀, H₁₁), 1.47 (s, 3H, H₆).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 154.4 (C₇), 94.3 (C₄), 81.3 (C₈), 65.7 (C₁), 65.4 (C₃), 59.7 (C₂), 28.5 (C₉, C₁₀, C₁₁), 27.3 (C₅), 24.8 (C₆).

IR (film, cm⁻¹) ν 3439 (s/l), 1693 (s), 1259 (m), 1073 (m).

R enantiomer : [α]_D^{24.9}: -31.3 (MeOH, c0.959, 24.9°C).

(S)-tert-butyl 4-(iodomethyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (6)



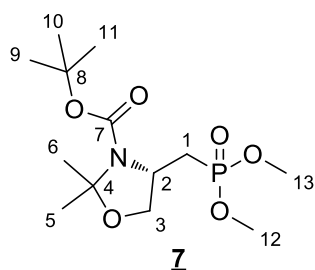
To a four-neck round-bottom flask, equipped with a dropping funnel and a mechanical stirrer were added a solution of **5** (23.35 g; 100.9 mmol, 1.0 equiv.) in toluene (620 mL), imidazole (15.13 g, 222.0 mmol, 2.2 equiv.), iodine (59.8 g, 235.1 mmol, 2.3 equiv.) and triphenylphosphine (52.9 g, 202 mmol, 2.0 equiv.). The reaction mixture was stirred for 24 h at room temperature. The media was hydrolyzed with an aqueous solution of sodium thiosulfate 10 % (300 mL) and an

aqueous saturated ammonium chloride solution (160 mL). The aqueous layer was extracted with

diethyl ether (2×80 mL). The organic layer was washed with a solution of sodium thiosulfate 10 % (100 mL), dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated under vacuum. The solid was dissolved in a minimal amount of ethyl acetate. Then, a large amount of petroleum ether was added. After filtration, the filtrate was concentrated under vacuum and purified by column chromatography (PE/EtOAc 98/2 $\rightarrow$ 95/5) to yield a yellow oil (26.0 g, 76 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 4.25 – 4.07 (m, 1H, H_2), 4.02 (m, 2H, H_1), 3.59 – 3.34 (m, 1H, H_{3a}), 3.16 (dd, J = 21.3, 10.8, 1H, H_{3b}), 1.61 (s, 3H, H_5), 1.50 (s, 9H, H_9 , H_{10} , H_{11}), 1.47 (s, 3H, H_6).

(S)-tert-butyl 4-((diethoxyphosphoryl)methyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (7**)**



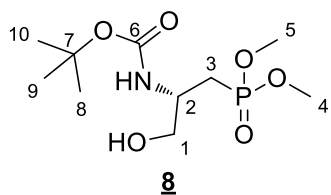
To a three-neck round-bottom flask topped with a condenser under argon was added sodium hydride (9.14 g, 381.0 mmol, 5.0 equiv.) in dimethylformamide (300 mL), followed by dimethylphosphite (41.9 g, 381.0 mmol, 5.0 equiv.) dropwise. The reaction mixture was stirred for 15 min. Then, **6** (26.0 g, 76.2 mmol, 1.0 equiv.) was added dropwise. The reaction was stirred at 100 °C for 2 h. After concentration under reduced

pressure, the crude product was dissolved in ethyl acetate (50 mL) and water (50 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2×20 mL). The organic layer was washed with an aqueous saturated sodium carbonate solution (20 mL). The product was purified by Flash column chromatography on silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{PrOH}$). A white solid was obtained (1.60 g, 10 %).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) mixture of 2 rotamers (50:50) δ = 29.8, 29.7.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) mixture of 2 rotamers (50:50) δ = 4.22 – 3.88 (m, 3H, H_2 , H_3), 3.71 (d, $^3J_{\text{H-P}}$ = 10.9, 6H, H_{12} , H_{13}), 2.57 – 2.10 (m, 1H, H_{1a}), 1.97 (tdd, J = 27.4, 15.6, 11.5, 1H, H_{1b}), 1.52 ($2 \times$ s, mixture of 2 rotamers, 3H, H_5), 1.44 (s, 9H, H_9 , H_{10} , H_{11}), 1.41 (3H, H_6).

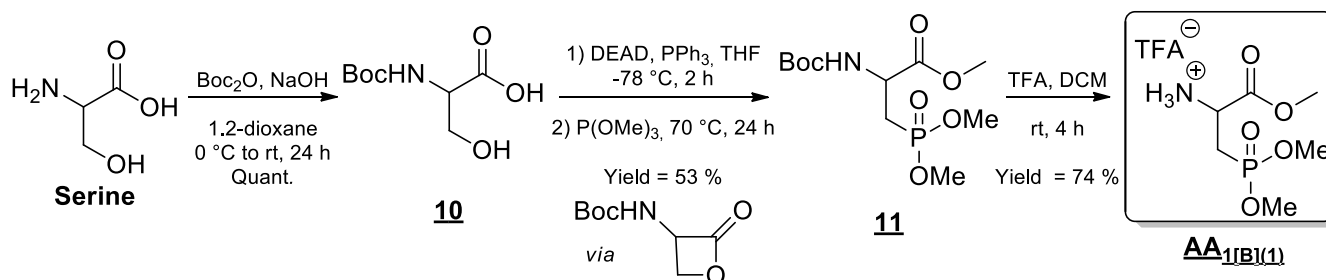
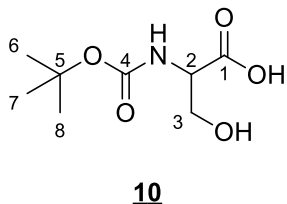
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) mixture of 2 rotamers (50:50) δ = 151.9 & 151.2 (mixture of 2 rotamers, C_7), 93.8 & 93.3 (mixture of 2 rotamers, C_4), 80.5 & 80.2 (mixture of 2 rotamers, C_8), 67.3 & 67.0 (mixture of 2 rotamers, C_3), 52.9 (d, $^2J_{\text{C-P}}$ = 22.5, C_2), 52.4 (mixture of 2 rotamers, C_{12} , C_{13}), 29.3 (d, $^1J_{\text{C-P}}$ = 134.3, C_1), 28.5 & 28.4 (mixture of 2 rotamers, C_9 , C_{10} , C_{11}), 27.7 & 26.9 (mixture of 2 rotamers, C_5), 24.5 & 23.2 (mixture of 2 rotamers, C_6).

(S)-tert-butyl (1-(diethoxyphosphoryl)-3-hydroxypropan-2-yl)carbamate (8**)**

To a round-bottom flask was added **7** (1.26 g, 3.9 mmol, 1.0 equiv.) in methanol (30 mL) and water (3 mL), followed by Dowex 50 WX2 (10 g). The mixture was stirred at room temperature for 24 h. After filtration, the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography (CH₂Cl₂/iPrOH) to yield a colorless oil (0.76 g, 69 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.41 (s, 1H, OH), 4.10 – 3.82 (m, 1H, H₂), 3.77 (d, J = 10.9, 6H, H₄, H₅), 3.71 (m, 2H, H₁), 2.34 – 2.03 (m, 2H, H₃), 1.45 (s, 9H, H₈, H₉, H₁₀).

The water solubility of the acid in the next step led us to give up this pathway. The modified amino acids **AA_{1[B]1}** was synthesized according to the following retained synthetic pathway:

**2-((tert-Butoxycarbonyl)amino)-3-hydroxypropanoic acid (**10**)**

To a round-bottom flask was added L- or D-serine (10.51 g, 100.0 mmol, 1.0 equiv.) in 1M sodium hydroxide aqueous solution (200 mL) and dioxane (100 mL). Di-*tert*-butyl dicarbonate (26.19 g, 120.0 mmol, 1.2 equiv.) was added. After stirring at 0 °C for 30 min, the reaction mixture was warmed to

room temperature and stirred for 24 h. The solvents were removed by two thirds under reduced pressure. The aqueous layer was treated with concentrated hydrochloric acid at 0 °C until pH = 2, saturated with brine and then, extracted with ethyl acetate (6 × 50 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate. Filtration and concentration under reduced pressure afforded a colorless syrup (14.4 g, quant.), which was used without further purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) mixture of 2 rotamers (66:33) δ = 7.47 (bs, 3H, minor + major rotamers), 6.71 (bs, 0.5H, minor rotamer, OH), 5.94 (bd, J = 7.8, 1H, major rotamer, NH), 4.41 – 4.33 (m, 1H, major rotamer, H₄), 4.25 – 4.17 (m, 0.5H, minor rotamer, H₄), 4.06 – 4.03 (m, 1.5H, minor +

major rotamers, H₃), 3.85 (dd, $J = 11.9, 3.3, 1.5$ Hz, major + minor rotamers, H₃), 1.45 (s, 9H, minor + major rotamers, H₆, H₇, H₈).

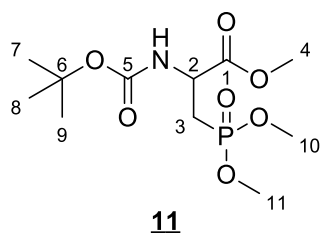
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) mixture of 2 rotamers (66:33) $\delta = 174.1$ (major rotamer, C₁), 173.7 (minor rotamer, C₁), 156.8 (minor rotamer, C₄), 156.4 (major rotamer, C₄), 82.0 (minor rotamer, C₅), 80.7 (major rotamer, C₅), 63.1 (major rotamer, C₃), 62.8 (minor rotamer, C₃), 56.8 (minor rotamer, C₂), 55.6 (major rotamer, C₂), 28.4 (minor + major rotamers, C₆, C₇, C₈).

R enantiomer : $[\alpha]_D^{22.1} = +23.4$ (MeOH, $c = 0.854$, 22.1 °C).

S enantiomer : $[\alpha]_D^{20.5} = -10.0$ (MeOH, $c = 0.499$, 20.5 °C).

These data are in accordance with those reported in the literature.¹²⁸

Methyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-(dimethoxyphosphoryl)propanoate (**11**)



In a four-neck round-bottom flask under argon, equipped with a mechanical stirrer, a thermometer and a septum, was introduced a solution of triphenylphosphine (20.0 mmol, 5.24 g, 1.0 equiv.) in tetrahydrofuran (120 mL). The solution was cooled to -78 °C. Diethyl azodicarboxylate (21.0 mmol, 3.66 g, 1.0 equiv.) was added dropwise over a period of 10 min.

Then, a solution of **10** (20.0 mmol, 4.10 g, 1.0 equiv.) in tetrahydrofuran (30 mL) was added over 15 min. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 20 min, then was allowed to warm up slowly to room temperature for 2.5 h. The mixture was concentrated in vacuo ($T = 35$ °C). The residue was dissolved in trimethylphosphite (10.0 mL, 84.6 mmol, 4.2 equiv.) and the mixture was heated at 70 °C for 24 h. Excess of reactant was removed under vacuum (10^{-3} torr). The crude product was solubilized in a minimal amount of ethyl acetate. Diethyl ether was added and the suspension was filtrated to remove triphenylphosphine. The filtrate was concentrated under vacuum to obtain the desired product (3.30 g, 53 % over two steps).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) $\delta = 29.6$.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.69$ (bd, $J = 7.9$, 1H, NH), 4.47 (ddd, $J = 27.1, 13.5, 5.9$, 1H, H₂), 3.69 (s, 3H, H₄), 3.66 (d, $^3J_{H-P} = 11.0$, 3H, H₁₀), 3.65 (d, $^3J_{H-P} = 11.0$, 3H, H₁₁), 2.30 (bdd, $J = 17.4, 5.3$, 2H, H₃), 1.36 (s, 9H, H₇, H₈, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 171.4$ (d, $^3J_{C-P} = 9.3$, C₁), 155.1 (C₅), 80.0 (C₆), 52.60 (d, $J = 2.0$, C₁₀), 52.54 (d, $J = 1.7$, C₁₁), 52.47 (C₄), 48.9 (d, $^2J_{C-P} = 5.8$, C₂), 28.2 (C₇, C₈, C₉), 27.0 (d, $^1J_{C-P} = 142.2$, C₃).

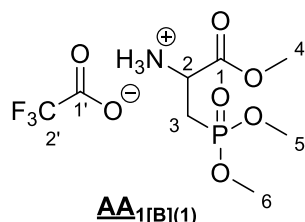
[128] Y. Murakami, H. Yanuma, T. Usuki, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 23, 1557-1563.

R enantiomer : $[\alpha]_D^{20.0} = -17.9$ (MeOH, $c = 2.24$, 20.0 °C).

S enantiomer : $[\alpha]_D^{20.0} = +13.6$ (MeOH, $c = 1.25$, 20.0 °C).

These data are in accordance with those reported in the literature.¹²⁹

3-(Dimethoxyphosphoryl)-1-methoxy-1-oxopropan-2-aminium 2,2,2-trifluoroacetate (**AA_{11B11}**)



11 (1.68 g, 5.4 mmol, 1.0 equiv.) was deprotected by trifluoroacetic acid (6.0 mL, 78.4 mmol, 14.5 equiv.) in dichloromethane (24 mL) for 4 h. The solution was concentrated in vacuo (10^{-3} torr). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{PrOH}$: 75/25) to yield a yellow oil (0.53 g, 74 %).

^{31}P NMR (162 MHz, D_2O) $\delta = 28.7$.

^1H NMR (400 MHz, D_2O) $\delta = 4.37$ (dt, $J = 20.8, 6.4$, 1H, H_2), 3.76 (s, 3H, H_4), 3.71 (d, $^3J_{\text{H-P}} = 11.1$, 3H, H_5), 3.70 (d, $^3J_{\text{H-P}} = 11.1$, 3H, H_6), 2.68 – 2.42 (m, 2H, H_3).

^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) $\delta = 168.9$ (d, $^3J_{\text{C-P}} = 9.7$, C_1), 162.9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 35.4$, $\text{C}_{1'}$), 116.3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 291.6$, $\text{C}_{2'}$), 54.0 (C_4), 53.7 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 3.0$, C_5), 53.6 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 2.9$, C_6), 48.0 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 4.9$, C_2), 24.4 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 143.8$, C_3).

^{19}F NMR (377 MHz, D_2O) $\delta = -75.6$.

R enantiomer : $[\alpha]_D^{20.0} = +11.5$ (MeOH, $c = 2.44$, 20.0 °C).

Optical purity: > 95 % (based on the limit of detection of ^{19}F NMR spectroscopy).

MS (ESI+) 212.07 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HRMS (ESI+) calcd. for $[\text{C}_6\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{P}]$: 212.0688, found: 212.0688.

S enantiomer : $[\alpha]_D^{20.0} = -7.6$ (MeOH, $c = 1.19$, 20.0 °C).

Optical purity: > 95 % (based on the limit of detection of ^{19}F NMR spectroscopy).

MS (ESI+) 212.07 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HRMS (ESI+) calcd. for $[\text{C}_6\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{P}]$: 212.0688, found: 212.0691.

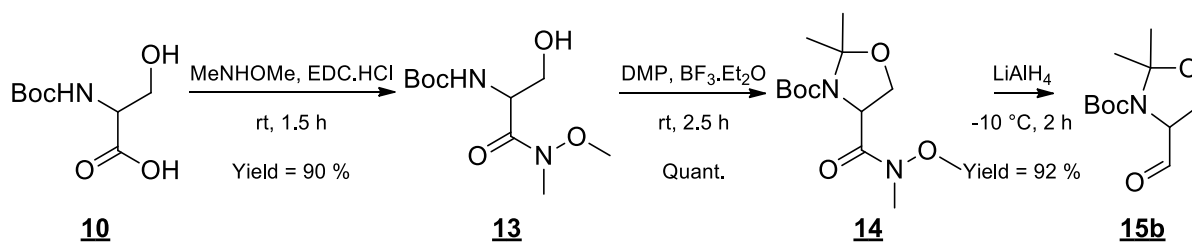
These data are in accordance with those reported in the literature.¹²⁹

[129] D. V. Patel, R. J. Schmidt, S. A. Biller, E. M. Gordon, S. S. Robinson, V. Manne, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2906-2921.

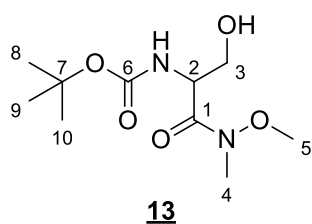
II.1.2) Synthesis and characterization of modified amino acids AA_{1[B]2-4}

(a) Synthesis of Garner's aldehyde and analogues

Garner's aldehyde was synthesized according to the following synthetic pathway:



***tert*-Butyl (3-hydroxy-1-(methoxy(methyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamate (**13**)**



To a round-bottom flask, crude 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-hydroxypropanoic acid **10** (31.24 g, 152.2 mmol, 1.00 equiv.) was dissolved in dichloromethane (250 mL) and was cooled at -15 °C. *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (15.59 g, 159.8 mmol, 1.05 equiv.) and *N*-methymorpholine (16.17 g, 159.6 mmol, 1.05 equiv.)

were added, followed by portionwise addition of *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (30.64 g, 159.8 mmol, 1.05 equiv.) over 30 min. The reaction mixture was stirred at the same temperature for 90 min. The reaction mixture was then quenched with ice-cold aqueous 1 M hydrochloric acid (40 mL). The organic layer was isolated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 × 20 mL). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous sodium hydrogenocarbonate solution (3 × 10 mL). The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated under reduced pressure to afford the expected amide as a white solid (34.3 g, 90 %) which was used without further purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.67 (bd, J = 7.4, 1H, NH), 4.88 – 4.75 (m, 1H, H₂), 3.84 – 3.80 (m, 2H, H₃), 3.79 (s, 3H, H₅), 3.23 (s, 3H, H₄), 1.45 (s, 9H, H₈, H₉, H₁₀).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 171.0 (C₁), 156.0 (C₆), 80.2 (C₇), 63.8 (C₃), 61.8 (C₅), 52.5 (C₂), 32.2 (C₄), 28.5 (C₈, C₉, C₁₀).

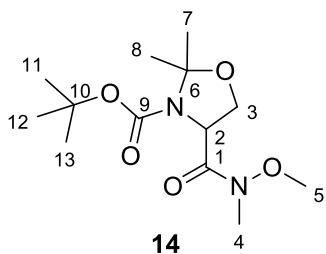
***R* enantiomer:** [α]_D^{20.8}: +25.0 (MeOH, c = 0.400, 20.8 °C).

S enantiomer: $[\alpha]_D^{26.0}$: -8.9 (MeOH, $c = 1.011$, 26.0 °C).

M_p = 117 °C (theoretical **M_p** = 116-117 °C).

These data are in accordance with those reported in the literature.¹³⁰

***tert*-Butyl 4-(methoxy(methyl)carbamoyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (**14**)**



To a round-bottom flask were added *tert*-butyl (3-hydroxy-1-(methoxy(methyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)carbamate **13** (10.18 g, 41.0 mmol, 1.00 equiv.) in anhydrous acetone (52 mL) and 2,2-dimethoxypropane (28.10 g, 270.0 mmol, 6.60 equiv.) at room temperature. Boron trifluoride diethyl etherate (0.35 g, 2.0 mmol, 0.06 equiv.) was added. The resulting yellow solution was stirred at room temperature for 2 h. The reaction was quenched with triethylamine (0.83 mL, 10.0 mmol, 0.20 equiv.). The colorless solution was concentrated under reduced pressure. The crude product was partitioned between diethyl ether (80 mL) and a saturated aqueous solution of sodium hydrogenocarbonate (70 mL). The aqueous layer was extracted twice and the organic layers were combined, dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo to give a white solid (10.5 g, quant.) which was used without further purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) mixture of 2 rotamers (50:50) $\delta = 4.80 - 4.78$ (m, 0.5H, rotamer A, H₂), 4.73 – 4.71 (m, 0.5H, rotamer B, H₂), 4.26 – 4.11 (m, 1H, rotamers A + B, H₃), 4.02 – 3.86 (m, 1H, rotamers A + B, H₃), 3.73 and 3.69 (2s, 3H, rotamers A + B, H₅), 3.20 (bs, 3H, rotamers A + B, H₄), 1.68 and 1.67 (2bs, 3H, rotamers A + B, H₇), 1.53 and 1.51 (2bs, 3H, rotamers A + B, H₈), 1.48 and 1.40 (2s, 9H, rotamers A+B, H₁₁, H₁₂, H₁₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) mixture of 2 rotamers (50:50) $\delta = 171.4, 170.7$ (2s, rotamers A + B, C₁), 152.3, 151.4 (2s, rotamers A + B, C₉), 95.1, 94.5 (2s, rotamers A + B, C₆), 80.0, 80.1 (2s, rotamers A + B, C₁₀), 66.2, 66.0 (2s, rotamers A + B, C₃), 61.3 (C₅), 58.0, 57.8 (2s, rotamers A + B, C₂), 28.5, 28.4 (2s, rotamers A + B, C₁₁, C₁₂, C₁₃), 25.8, 25.5 (2s, rotamers A + B, C₇), 24.8, 24.7 (2s, rotamers A + B, C₈).

R enantiomer: $[\alpha]_D^{21.2}$: +51.5 (MeOH, $c = 0.583$, 21.2 °C).

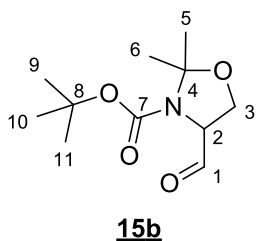
S enantiomer: $[\alpha]_D^{25.8}$: -41.3 (MeOH, $c = 1.206$, 25.8 °C).

M_p = 64.7 °C (theoretical **M_p** = 66-67 °C).

These data are in accordance with those reported in the literature.¹³¹

[130] G. Bold, T. Allmendinger, P. Herold, L. Moesch, H.-P. Schar, R. Duthaler, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 865-882.

[131] S. Hanessian, M. Bayrakdarian, X. Luo, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4716-4721.

***tert*-Butyl 4-formyl-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (**15b**)**

To a three-neck round-bottom flask equipped with a condenser and a dropping funnel were added anhydrous tetrahydrofuran (100 mL) and lithium aluminium hydride (1.9 g, 50.0 mmol, 1.3 equiv.). A solution of *tert*-butyl 4-(methoxy(methyl)carbamoyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate **14** (11.09 g, 38.5 mmol, 1.0 equiv.) in tetrahydrofuran (50 mL) was added dropwise

over 20 min. The dropping funnel was washed with anhydrous tetrahydrofuran (2 × 2 mL). The mixture was stirred for 2 h at -20 °C. The reaction was quenched dropwise with ethyl acetate (50 mL) followed by 1M aqueous hydrochloric acid (20 mL). The reaction mixture was subsequently partitioned between ethyl acetate (75 mL) and 0.1 M aqueous hydrochloric acid (100 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (5 × 100 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo to yield a light yellow oil (8 g, 92 %) which was used without further purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) mixture of 2 rotamers (60:40) δ = 9.62, 9.57 (2s, 1H, minor + major rotamers, H₁), 4.64 – 3.53 (m, 3H, minor + major rotamers, H₂, H₃), 1.67, 1.61 (2s, 3H, minor + major rotamers, H₅), 1.57, 1.53 (2s, 3H, minor + major rotamers, H₆), 1.50, 1.45 (2s, 9H, minor + major rotamers, H₉, H₁₀, H₁₁).

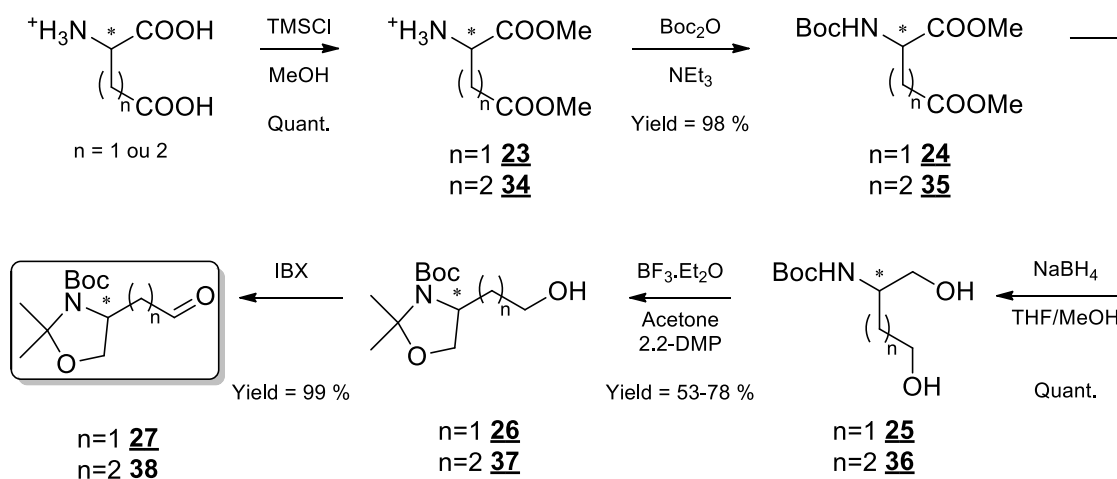
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) mixture of 2 rotamers (60:40) δ = 199.7 (minor + major rotamers, C₁) 152.8 (minor rotamer, C₇), 151.5 (major rotamer, C₇), 95.2 (major rotamer, C₄), 94.5 (minor rotamer, C₄), 81.5 (minor rotamer, C₈), 81.3 (major rotamer, C₈), 64.9 (minor rotamer, C₂), 64.8 (major rotamer, C₂), 64.1 (major rotamer, C₃), 63.6 (minor rotamer, C₃), 28.44, 28.40 (2s, minor + major rotamers, C₉, C₁₀, C₁₁), 26.8 (minor rotamer, C₅), 25.9 (major rotamer, C₅), 24.8 (minor rotamer, C₆), 23.9 (major rotamer, C₆).

***R* enantiomer:** [α]_D^{29.3}: +17.0 (MeOH, *c* = 0.884, 29.3 °C).

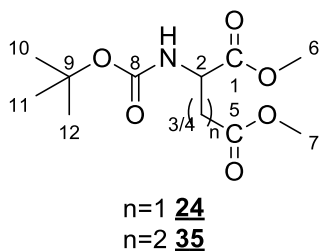
***S* enantiomer:** [α]_D^{28.1}: -40.3 (MeOH, *c* = 1.862, 28.1 °C).

These data are in accordance with those reported in the literature.¹³⁰

Garner's aldehyde analogues were synthesized according to the following general synthetic pathway:



dimethyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)succinate (24**) / dimethyl 2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)pentanedioate (**35**)**



To a round-bottom flask was added a solution of aspartic or glutamic acid (102.0 mmol, 1.0 equiv.) in dry methanol (170 mL). Then, trimethylsilyl chloride (449.0 mmol, 4.4 equiv.) was added at 0 °C. The mixture was stirred overnight at room temperature. Triethylamine (663.0 mmol, 7.9 equiv.) and di-*tert*-butyl dicarbonate (102.0 mmol, 1.0 equiv.) were added under argon at 0 °C. The mixture was stirred for 18 h at room temperature and then, concentrated under reduced pressure. The crude product was dissolved in ethyl acetate and washed with water and brine. The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated under vacuum to yield a yellow oil (**24**: 26.1 g, 98 % / **35**: 27.4 g, 98 %).

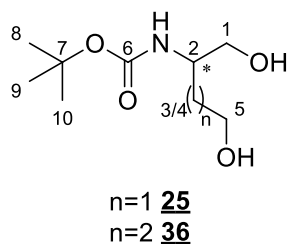
24: **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 5.49 (d, $^3J_{\text{NH-H2}} = 8.2$, 1H, NH), 4.56 (dt, $J = 8.8, 4.5$, 1H, H₂), 3.82 (s, 3H, H₆), 3.60 (s, 3H, H₇), 2.99 (dd, $J = 17.1, 4.6$, 1H, H₃), 2.81 (dd, $J = 17.0, 4.7$, 1H, H₃), 1.43 (s, 9H, H₁₀, H₁₁, H₁₂).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 171.5 & 171.4 (C₁, C₅), 155.4 (C₈), 80.2 (C₉), 52.7 & 52.0 (C₆, C₇), 49.9 (C₂), 36.6₅ (C₃), 28.3 (C₁₀, C₁₁, C₁₂).

35 : **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 5.10 (d, $^3J_{\text{NH-H2}} = 7.5$, 1H, NH), 4.34 (q, $J = 5.3$, 1H, H₂), 3.74 (s, 3H, OCH₃, H₆), 3.68 (s, 3H, OCH₃, H₇), 2.41 (dd, $J = 8.2, 6.9$, 2H, H₄), 2.21-2.13 (m, 1H, H_{3a}), 2.01 – 1.86 (m, 1H, H_{3b}), 1.43 (s, 9H, H₁₀, H₁₁, H₁₂).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 173.3 & 172.8 (C₁, C₅), 155.4 (C₈), 80.1 (C₉), 52.9 (C₂), 52.5 et 51.9 (C₆, C₇), 30.2 (C₄), 28.4 (C₁₀, C₁₁, C₁₂), 27.5 (C₃).

***tert*-butyl (1,4-dihydroxybutan-2-yl)carbamate (25) / *tert*-butyl (1,5-dihydroxypentan-2-yl)carbamate (36)**



To a round-bottom flask was added 24 or 35 (24.0 mmol, 1.0 equiv.) in a mixture of tetrahydrofuran (58 mL) and methanol (12 mL). Then NaBH₄ was added portionwise (96.0 mmol, 4.0 equiv.) under argon at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for respectively 4 days or 24 h. The mixture was concentrated under reduced pressure. The crude was dissolved in water

and neutralized at pH = 6-7 with citric acid. The residue was extracted with ethyl acetate (5× 15 mL), dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated under vacuum to yield respectively a white solid or a pale yellow oil (25: 4.90 g, quant. / 36: 5.30 g, quant.).

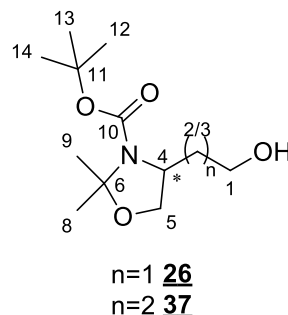
25 : ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.01 (bs, 1H, NH), 3.92 – 3.81 (m, 1H, H₂), 3.76 – 3.64 (m, 4H, H₁, H₅), 3.19 (bs, OH), 2.39 (bs, 1H, OH), 1.71 – 1.51 (m, 2H, H₃), 1.45 (s, 9H, H₈, H₉, H₁₀).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 155.4 (C₆), 80.1 (C₇), 65.5 & 58.8 (C₁, C₅), 49.3 (C₂), 29.7 (C₃), 28.3 (C₈, C₉, C₁₀).

36 : ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.01 (d, *J* = 6.7, 1H, NH), 3.89 – 3.19 (m, 5H, H₁, H₂, H₅), 2.83 (bs, 1H, OH), 2.24 (bs, 1H, OH), 1.81 – 1.52 (m, 4H, H₃, H₄), 1.43 (s, 9H, H₈, H₉, H₁₀).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 156.5₅ (C₆), 79.5₅ (C₇), 65.1 & 62.2 (C₁, C₅), 52.3 (C₂), 29.7 & 27.1 (C₃, C₄), 28.3 (C₈, C₉, C₁₀).

***tert*-butyl 4-(2-hydroxyethyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (26) / *tert*-butyl 4-(3-hydroxypropyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (37)**



To a round-bottom flask, 25 or 36 (11.0 mmol, 1.0 equiv.) and 2,2-dimethoxypropane (6.4 mL) were added in acetone (22 mL). BF₃·Et₂O (0.22 mmol, 0.02 equiv.) was added dropwise under argon. The mixture was stirred at room temperature for respectively 4 days or 24 h and concentrated under reduced pressure. The crude was dissolved in water and neutralized at pH = 6-7 with an aqueous 1 M saturated sodium hydrogenocarbonate solution.

The residue was extracted with ethyl acetate and washed with water followed by brine, dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated under vacuum. The product 26 was purified by a column chromatography (PE/EtOAc) to yield a white solid (26: 1.40 g, 52 % / 37: 2.22 g, 78 %).

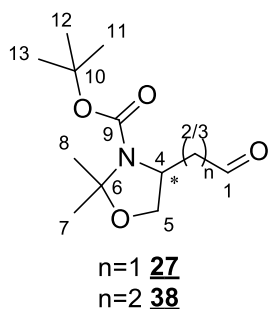
26: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.26 – 4.14 (m, 1H, H_4), 3.99 (bdd, $J = 8.5, 5.6$, 2H, OH, H_5), 3.73 – 3.59 (m, 2H, H_{1b} , H_1), 3.59 – 3.47 (m, 1H, H_1), 1.81 (ddd, $J = 19.2, 9.8, 4.7$, 1H, H_2), 1.76 – 1.65 (m, 1H, H_2), 1.55 – 1.41 (m, 15H, H_8 , H_9 , H_{12} , H_{13} , H_{14}).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 153.9 (C_{10}), 93.7 (C_6), 80.9 (C_{11}), 68.3 (C_5), 58.7 (C_1), 53.9₅ (C_4), 37.8 (C_2), 28.3 (C_{12} , C_{13} , C_{14}), 27.8 & 24.4 (C_8 , C_9).

37: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3.96 – 3.83 (m, 1H, H_4), 3.70 (d, $J = 7.5$, 1H, H_5), 3.65 – 3.50 (m, 3H, H_5 , H_1), 2.81 (s, 1H, OH), 1.61 – 1.46 (m, 4H, H_2 , H_3), 1.54 – 1.50 (m, 4H, H_8 , H_9), 1.43 – 1.39 (m, 9H, H_{12} , H_{13} , H_{14}).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) mixture of rotamers δ 152.4 & 151.9 (C_{10} , 2 rotamers), 93.7 & 93.2₅ (C_6 , 2 rotamers), 80.3 & 79.7 (C_{10} , 2 rotamers), 67.0 & 66.9 (C_4 , 2 rotamers), 62.2 & 62.1 (C_1 , 2 rotamers), 57.2 (C_4), 29.4₅ & 29.3 (C_2 , 2 rotamers), 29.0 & 28.7 (C_3 , 2 rotamers), 28.4 & 28.3₅ (C_{12} , C_{13} , C_{14} , 2 rotamers), 27.5 & 26.7 (C_8 , 2 rotamers), 24.5 & 23.2 (C_9 , 2 rotamers).

***tert*-butyl 2,2-dimethyl-4-(2-oxoethyl)oxazolidine-3-carboxylate (27) / *tert*-butyl 2,2-dimethyl-4-(3-oxopropyl)oxazolidine-3-carboxylate (38)**



To a round-bottom flask was added a solution of 26 or 37 (7.0 mmol, 1.0 equiv.) in ethyl acetate (49 mL). Then, IBX (7.7 mmol, 1.1 equiv.) was added and the reaction was heated at 80 °C and stirred for 3.5 h. After cooling to room temperature, the mixture was stirred overnight. After filtration, the product was concentrated under reduced pressure to yield a white solid (**27**: 1.70 g, quant. / **38**: 1.80 g, quant.)

27 : ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.78 (s, 1H, H_1), 4.35 – 4.20 (m, 1H, H_4), 4.10 – 4.00 (m, 1H, H_5), 3.70 (dd, $J = 9.3, 1.4$, 1H, H_5) 3.02 – 2.6 (m, 2H, H_2), 1.57 – 1.52 (m, 3H, H_6), 1.47 – 1.42 (m, 12H, H_{11} , H_{12} , H_{13} , H_7).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) mixture of 2 rotamers δ 200.6 (C_1), 152.2 & 151.4 (C_9 , 2 rotamers), 94.1 & 93.4 (C_6 , 2 rotamers), 80.7 & 80.4 (C_{10} , 2 rotamers), 68.0 & 67.6 (C_5 , 2 rotamers), 52.7 & 52.3₅ (C_4 , 2 rotamers), 48.4 & 47.5 (C_2 , 2 rotamers), 28.5 (C_{11} , C_{12} , C_{13}), 27.6 & 26.8₅ (C_7 , 2 rotamers), 24.5 & 23.2 (C_8 , 2 rotamers).

***R* enantiomer:** $[\alpha]_D^{27.1}$: -32.6 (MeOH, $c = 0.736$, 27.1 °C).

***S* enantiomer:** $[\alpha]_D^{26.7}$: +8.4 (MeOH, $c = 1.077$, 26.7 °C).

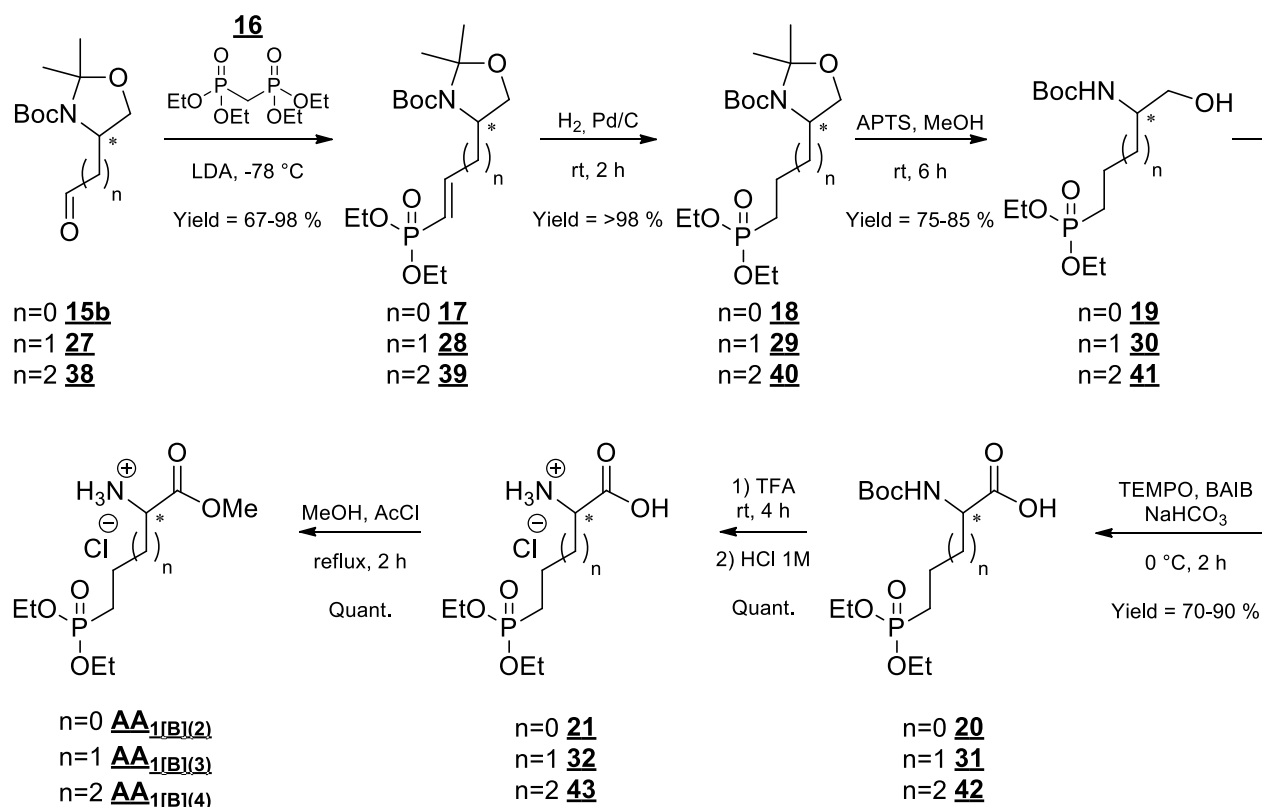
38 : ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.73 (s, 1H, H_1), 3.92 – 3.82 (m, 2H, H_1 , H_4), 3.65 (bd, $J = 8.2$, 1H, H_4), 2.49 – 2.37 (m, 2H, H_3), 2.11 – 1.73 (m, 2H, H_2), 1.55 – 1.51 (m, 3H, H_7), 1.47 – 1.35 (m, 12H, H_8 , H_{11} , H_{12} , H_{13}).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) mixture of 2 rotamers δ 201.6 & 201.3 (C_1 , 2 rotamers), 152.5 & 151.8 (C_9 , 2 rotamers), 94.0 & 93.5 (C_6 , 2 rotamers), 80.2 & 79.9 (C_{10} , 2 rotamers), 67.0 (C_5), 56.6 & 56.2 (C_4 , 2 rotamers), 40.5 & 40.3 (C_3 , 2 rotamers), 28.4 (C_{11} , C_{12} , C_{13}), 27.6 & 26.7 (C_7 , 2 rotamers), 26.0 & 25.9 (C_2 , 2 rotamers), 24.3 & 23.0 (C_8 , 2 rotamers).

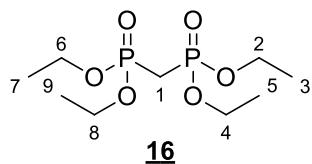
S enantiomer: $[\alpha]_D^{27.9}$: +8.6 (MeOH, $c = 0.866$, 27.9 °C).

(b) Synthesis of modified amino acids $\text{AA}_{1[\text{B}]2-4}$

The modified amino acids $\text{AA}_{1[\text{B}]2-4}$ and the corresponding catalysts **II-IV/a-d** were synthesized according to the following synthetic pathway:



Tetraethyl methylenebis(phosphonate)



To a flame-dried three-neck round-bottom flask under argon and equipped with a reflux condenser was added sodium (13.8 g, 600.0 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous ethanol (180 mL). The reaction was refluxed until the disappearance of sodium. The mixture was cooled down at room temperature. Diethyl phosphite (82.9 g, 600.0 mmol, 1.0 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was dissolved in dichloromethane (200 mL) and stirred for 3 weeks at room temperature. The mixture was washed with water (100 mL) and dried over magnesium sulfate. The crude compound was distilled under reduced pressure (110 °C, 10⁻³ Torr) to yield a colorless oil (48.5 g, 56 %).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ = 19.5.

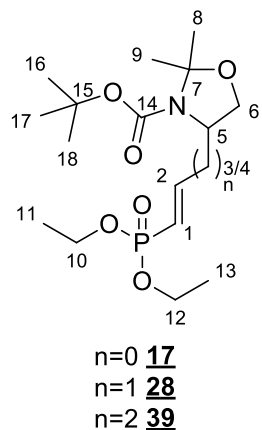
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.30 – 4.09 (m, 8H, H₂, H₄, H₆, H₈), 2.45 (t, ²J_{H-P} = 21.0, 2H, H₁), 1.36 (t, J = 7.1, 12H, H₃, H₅, H₇, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 62.6 (C₂, C₄, C₆, C₈), 25.5 (t, ¹J_{C-P} = 135.0, C₁), 16.3 (C₃, C₅, C₇, C₉).

These data are in accordance with those reported in the literature.¹⁰⁹

General procedure for the Horner-Wadsworth-Emmons reaction

***tert*-Butyl 4-(2-(diethoxyphosphoryl)vinyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (17) / *tert*-butyl 4-(3-(diethoxyphosphoryl)allyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (28) / *tert*-butyl 4-(4-(diethoxyphosphoryl)but-3-en-1-yl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (39)**



To a flame-dried four-neck round-bottom flask equipped with a reflux condenser, a dropping funnel, a thermometer and a mechanical stirrer was added anhydrous tetrahydrofuran (23 mL) and *n*-butyl lithium 2.4 N (3.5 mL, 8.4 mmol, 1.05 equiv.) under argon. The mixture was cooled to -50 °C. A solution of *N,N*-diisopropylamine (DIPA) (0.85 g, 8.4 mmol, 1.05 equiv.) in anhydrous tetrahydrofuran (10 mL) was added dropwise. After the addition completion, the mixture was cooled to -78 °C and a solution of tetraethyl methylenebis(phosphonate) (2.31 g, 8.0 mmol, 1.00 equiv.) in tetrahydrofuran (10 mL) was added dropwise and stirred for 30 min at -78 °C. Then, a solution of aldehyde **15**, **27** or **38** (8.0 mmol, 1.00 equiv.) in anhydrous tetrahydrofuran (10 mL) was added dropwise. The reaction was stirred

at -78 °C for 1 h then at room temperature for 3 h. After the reaction completion, monitored by ^{31}P NMR, the reaction mixture was quenched with water (20 mL). The organic layer was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in diethyl ether (50 mL). The organic layer was washed with a 10 % aqueous solution of sodium hydrogenocarbonate (2×20 mL). The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3×30 mL). The aqueous layer was acidified to pH = 4 with an aqueous solution of hydrochloric acid (6 N) and then extracted with diethyl ether (3×30 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated under reduced pressure to yield a yellow oil (**17**: 2.83 g, 98 % / **28**: 2.02 g, 67 % / **39**: 2.66 g, 85 %).

17: ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) alkene *E/Z*: 60/40 δ = 18.0 (alkene *Z*), 17.8 (alkene *E*).

E/Z: 60/40 (determined by ^{31}P NMR).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) alkene *E/Z*: 60/40 δ = 6.64 (m, 1H, alkenes *E* + *Z*, H_2), 5.93 – 5.63 (m, 1H, alkenes *E* + *Z*, H_1), 4.57 – 4.47 (m, 0.4H, alkene *Z*, H_5), 4.46 – 4.35 (m, 0.6H, alkene *E*, H_5), 4.18 – 3.99 (m, 5H, alkenes *E* + *Z*, H_{10} , H_{12} , H_6), 3.82 (dd, J = 9.1, 2.1, 1H, alkenes *E* + *Z*, H_6), 1.67 – 1.57 (m, 3H, alkenes *E* + *Z*, H_8 , H_9), 1.54 – 1.43 (m, 12H, alkenes *E* + *Z*, H_{16} , H_{17} , H_{18} , H_8 , H_9), 1.35 – 1.32 (m, 6H, alkenes *E* + *Z*, H_{11} , H_{13}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) alkene *E/Z*: 60/40 δ = 151.9 (alkene *Z*, C_{14}), 151.7 (alkene *E*, C_{14}), 150.23 (alkene *Z*, C_2), 150.17 (alkene *E*, C_2), 119.2 (alkene *E*, C_1), 117.3 (alkene *Z*, C_1), 94.6 (alkene *E*, C_7), 94.1 (alkene *Z*, C_7), 80.7 (alkene *Z*, C_{15}), 80.3 (alkene *E*, C_{15}), 67.3 (alkene *E*, C_6), 67.0 (alkene *Z*, C_6), 62.0 (alkene *Z*, C_{10} , C_{12}), 61.9 (alkene *E*, C_{10} , C_{12}), 59.5 (alkene *E*, C_5), 59.2 (alkene *Z*, C_5), 28.4 (alkene *E*, C_{16} , C_{17} , C_{18}), 27.4 (alkene *Z*, C_{16} , C_{17} , C_{18}), 26.5 (alkene *E*, C_8 , C_9), 23.5 (alkene *E*, C_8 , C_9), 16.5 (alkene *Z*, C_{11} , C_{13}), 16.4 (alkene *E*, C_{11} , C_{13}).

***R* enantiomer:** $[\alpha]_D^{28.8}$: -32.5 (MeOH, c = 0.922, 28.8 °C).

***S* enantiomer:** $[\alpha]_D^{20.0}$: +2.3 (MeOH, c = 0.350, 20.0 °C).

These data are in accordance with those reported in the literature.⁹⁶

28: ^{31}P RMN (162 MHz, CDCl_3) alkene *E/Z*: 55/45 δ 17.6 (alkene *Z*), 17.4₅ (alkene *E*)

E/Z = 55/45 (determined by ^{31}P NMR).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) alkene *E/Z*: 55/45 δ 6.78 – 6.57 (m, 1H, alkenes *E* + *Z*, H_2), 5.70 (t, J = 18.8, 1H, alkenes *E* + *Z*, H_1), 4.17 – 3.96 (m, 4H, alkenes *E* + *Z*, H_{10} , H_{12}), 3.92 – 3.88 (m, 2H, alkenes *E* + *Z*, H_6), 3.74 – 3.66 (m, 1H, alkenes *E* + *Z*, H_5), 2.75 – 2.38 (m, 2H, alkenes *E* + *Z*, H_3), 1.67 – 1.37 (m, 15H, alkenes *E* + *Z*, H_8 , H_9 , H_{16} , H_{17} , H_{18}), 1.34 – 1.22 (m, 6H, alkenes *E* + *Z*, H_{13} , H_{14}).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) alkene *E/Z*: 55/45 δ 152.3 & 152.0 (alkenes *E* + *Z*, C₁₄), 129.8 & 128.0 (alkenes *E* + *Z*, C₂), 116.6 & 116.3 (alkenes *E* + *Z*, C₁), 93.5 & 93.3 (alkenes *E* + *Z*, C₇), 80.2 & 79.8 (alkenes *E* + *Z*, C₁₅), 66.7 & 66.6 (alkenes *E* + *Z*, C₆), 61.8 & 61.7 (alkenes *E* + *Z*, C₁₀, C₁₂), 57.2 & 56.7 (alkenes *E* + *Z*, C₅), 31.7, 31.1 (alkenes *E* + *Z*, C₃), 28.4 & 28.3 (alkenes *E* + *Z*, C₁₆, C₁₇, C₁₈), 27.7 & 26.8 (alkenes *E* + *Z*, C₈), 24.5 & 23.2 (alkenes *E* + *Z*, C₉), 16.5 & 16.2 (alkenes *E* + *Z*, C₁₁, C₁₃).

***R* enantiomer:** [α]_D^{27.7}: -32.3 (MeOH, *c* = 1.644, 27.7 °C).

MS (ESI+) 378.20 [M+H]⁺

HRMS (ESI+) calcd. for [C₁₇H₃₃NO₆P]: 378.2045, found: 378.2039.

***S* enantiomer:**

MS (ESI+) 378.20 [M+H]⁺

HRMS (ESI+) calcd. for [C₁₇H₃₃NO₆P]: 378.2045, found: 378.2045.

39: ³¹P RMN (162 MHz, CDCl₃) alkene *E/Z*: 60/40 δ 18.6, 18.3.

E/Z = 60/40 (determined by ³¹P NMR).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) alkene *E/Z*: 60/40 δ 6.84 – 6.66 (m, 1H, H₂), 5.79 – 5.52 (m, 1H, H₁), 4.17 – 3.97 (m, 4H, H₁₀, H₁₂), 3.97 – 3.74 (m, 2H, H₆), 3.73 – 3.64 (m, 1H, H₅), 2.64 (s, 1H, H₃), 2.22 (d, *J* = 18.8, 1H, H₃), 1.94 – 1.62 (m, 1H, H₄), 1.55 (d, *J* = 18.9, 6H, H₈, H₉), 1.48 – 1.35 (m, 9H, H₁₆, H₁₇, H₁₈), 1.36 – 1.25 (m, 6H, H₁₁, H₁₃).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) alkene *E/Z*: 60/40 δ 152.4 & 152.2 (alkenes *E* + *Z*, C₁₀), 118.5 & 118.1 (alkenes *E* + *Z*, C₂), 116.6 & 116.3 (alkenes *E* + *Z*, C₁), 93.9 & 93.3 (alkenes *E* + *Z*, C₇), 80.2 et 79.7₅ (alkenes *E* + *Z*, C₁₅), 66.8 & 66.7 (alkenes *E* + *Z*, C₂), 61.7 & 61.6 (alkenes *E* + *Z*, C₁₀ & C₁₂), 57.1 & 56.6 (alkenes *E* + *Z*, C₅), 31.7, 31.1, 30.9 & 30.7 (alkenes *E* + *Z*, C₃ & C₄), 28.5 & 28.4 (alkenes *E* + *Z*, C₁₆, C₁₇, C₁₈), 27.6 & 26.7 (alkenes *E* + *Z*, C₈), 24.4 & 23.1 (alkenes *E* + *Z*, C₉), 16.4 & 16.3 (alkenes *E* + *Z*, C₁₁, C₁₃).

***R* enantiomer:**

MS (ESI+) 392.22 [M+H]⁺

HRMS (ESI+) calcd. for [C₁₉H₃₅NO₆P]: 392.2202, found: 392.2202.

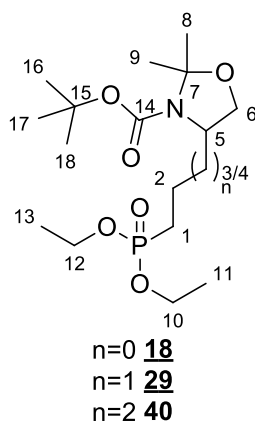
***S* enantiomer:**

MS (ESI+) 392.22 [M+H]⁺

HRMS (ESI+) calcd. for [C₁₉H₃₅NO₆P]: 392.2202, found: 392.2202.

General procedure for the hydrogenation reaction

***tert*-Butyl 4-(2-(diethoxyphosphoryl)ethyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (18) / *tert*-butyl 4-(3-(diethoxyphosphoryl)propyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (29) / *tert*-butyl 4-(4-(diethoxyphosphoryl)butyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (40)**



To a round-bottom flask was added a solution of **15**, **28** or **39** (7.2 mmol, 1.0 equiv.) in ethanol (45 mL). 10 % Pd/C (0.52 g, 20 % w/w) was added. The system was flushed with a H₂ balloon. The reaction mixture was stirred under H₂ atmosphere for 2 h. The mixture was then filtrated over Celite®. The residue was washed with ethanol and the filtrate was evaporated to yield a light yellow oil (**18**: 2.40 g, quant. / **29**: 2.70 g, 99 % / **40**: 2.80, 99 %) which was used without further purification.

18: ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) mixture of 2 rotamers (53:47) δ = 31.6 (minor rotamer), 31.4 (major rotamer).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) mixture of 2 rotamers (53:47) δ = 4.24 – 4.01 (m, 4H, 2 rotamers, H₁₀, H₁₂), 4.00 – 3.82 (m, 1H, 2 rotamers, H₅), 3.77 – 3.62 (m, 2H, 2 rotamers, H₆), 2.04 – 1.68 (m, 4H, 2 rotamers, H₁, H₂), 1.61 (bs, 3H, 2 rotamers, H₈), 1.56 (bs, 3H, 2 rotamers, H₉), 1.49 (bs, 9H, 2 rotamers, H₁₆, H₁₇, H₁₈), 1.34 (t, J = 6.9, 6H, H₁₁, H₁₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) mixture of 2 rotamers (53:47) δ = 152.5 and 152.0 (2s, minor + major rotamers, C₁₄), 94.2 (major rotamer, C₇), 93.7 (minor rotamer, C₇), 80.3 (minor rotamer, C₁₅), 80.0 (major rotamer, C₁₅), 66.9 (major rotamer, C₆), 66.7 (minor rotamer, C₆), 61.74, 61.68 (2s, minor + major rotamer, C₁₀, C₁₂), 58.6 (bs, minor + major rotamers, C₅), 28.6 (minor + major rotamers, C₁₆, C₁₇, C₁₈), 26.40 (d, $^2J_{C-P}$ = 41.5, minor + major rotamers, C₂), 22.51 (d, $^1J_{C-P}$ = 142.8, minor + major rotamers, C₁). 16.6 (minor + major rotamers, C₈), 16.6 (minor + major rotamers, C₉).

***R* enantiomer:** $[\alpha]_D^{27.1}$: +28.2 (MeOH, c = 2.128, 27.1 °C).

***S* enantiomer:** $[\alpha]_D^{27.1}$: -57.3 (MeOH, c = 1.658, 27.1 °C).

These data are in accordance with those reported in the literature.⁹⁶

29: ³¹P RMN (162 MHz, CDCl₃) mixture of 2 rotamers (53:47) δ 31.8 (major rotamer), 31.6 (minor rotamer).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) mixture of 2 rotamers (53:47) δ 4.24 – 3.99 (m, 4H, 2 rotamers, H₁₀, H₁₂), 3.92 – 3.82 (m, 2H, 2 rotamers, H₆ et H₅), 3.78 – 3.69 (m, 1H, 2 rotamers, H₆), 1.85 – 1.50 (m, 9H, 2 rotamers, H₁, H₂, H₃, H₈), 1.51 – 1.39 (m, 12H, 2 rotamers, H₉, H₁₆, H₁₇, H₁₈), 1.31 (t, $J = 7$, 6H, 2 rotamers, H₁₁, H₁₃).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) mixture of 2 rotamers (53:47) δ 152.2 & 151.4 (2 rotamers, C₁₄), 94.1 & 93.4 (2 rotamers, C₇), 80.7 & 80.4 (2 rotamers, C₁₅), 67.1 & 66.6 (2 rotamers, C₆), 61.5 & 61.4₅ (2 rotamers, C₁₀, C₁₂), 57.1₅ & 56.9 (2 rotamers, C₅), 29.7 (C₄), 28.5 (C₁₆, C₁₇, C₁₈), 27.6 & 26.8 (2 rotamers, C₈), 25.2 (d, $^1J_{C-P} = 150$, C₂), 24.5 & 23.2 (2 rotamers, C₉), 19.5 & 19.4 (2 rotamers, C₃), 16.5 & 16.4₅ (2 rotamers, C₁₁, C₁₃).

R enantiomer: $[\alpha]_D^{27.4}$: -20.6 (MeOH, $c = 1.119$, 27.4 °C).

MS (ESI+) 402.20 [M+H]⁺

HRMS (ESI+) calcd. for [C₁₇H₃₄NO₆NaP]: 402.2021, found: 402.2024.

40: ³¹P RMN (162 MHz, CDCl₃) mixture of 2 rotamers (58:42) δ 32.2, 32.0.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) mixture of 2 rotamers (58:42) δ 4.23 – 3.97 (m, 4H, H₁₀, H₁₂), 3.93 – 3.81 (m, 2H, H₅ et H₆), 3.80 – 3.54 (m, 1H, H₆), 1.81 – 1.50 (m, 8H, H₁, H₂, H₃, H₄), 1.50 – 1.39 (m, 15H, H₁₆, H₁₇, H₁₈, H₈, H₉), 1.31 (t, $J = 7.1$, 6H, H₁₁, H₁₃).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) mixture of 2 rotamers (58:42) δ 152.2 et 151.4 (C₁₄, 2 rotamers), 94.1 et 93.4 (2 rotamers, C₇), 80.7 et 80.4 (2 rotamers, C₁₅), 67.5 et 66.8 (2 rotamers, C₅), 61.5 et 61.4 (2 rotamers, C₁₀, C₁₂), 57.5 et 57.1 (2 rotamers, C₆), 33.2 et 32.4 (2 rotamers, C₄), 28.5 et 28.4 (2 rotamers, C₁₆, C₁₇, C₁₈), 27.6 (C₈), 27.6 et 26.8 (2 rotamers, C₉), 27.3 et 27.2 (C₃), 25.7 (d, $^1J_{C-P} = 145$, C₁), 24.5 et 23.2 (2 rotamers, C₉), 22.5 et 22.4 (2 rotamers, C₂), 16.5 – 16.4₅ (2 rotamers, C₁₁, C₁₃).

R enantiomer:

MS (ESI+) 416.22 [M+H]⁺

HRMS (ESI+) calcd. for [C₁₈H₃₆NO₆NaP]: 416.2178, found: 416.2180.

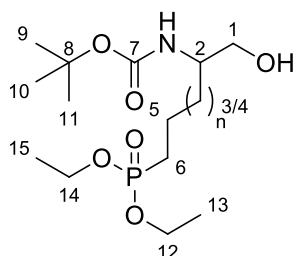
S enantiomer:

MS (ESI+) 416.22 [M+H]⁺

HRMS (ESI+) calcd. for [C₁₈H₃₆NO₆NaP]: 416.2178, found: 416.2175.

General procedure for the hydrolysis reaction

***tert*-Butyl (4-(diethoxyphosphoryl)-1-hydroxybutan-2-yl)carbamate (19) / *tert*-butyl (5-(diethoxyphosphoryl)-1-hydroxypentan-2-yl)carbamate (30) / *tert*-butyl (6-(diethoxyphosphoryl)-1-hydroxyhexan-2-yl)carbamate (41)**



$n=0$ **19**

$n=1$ **30**

$n=2$ **41**

To a round-bottom flask was added a solution of **18**, **29**, **40** (13.8 mmol, 1.0 equiv.) in methanol (45 mL). A catalytic amount of *p*-toluene sulfonic acid (0.45 g, 2.3 mmol, 0.2 equiv.) was added and the reaction was stirred at room temperature. The reaction completion was monitored by ^{31}P NMR (6 h). Methanol was removed at low temperature (30 °C) under reduced pressure. The residue was dissolved in diethyl ether and the organic layer was washed with an aqueous solution of sodium hydrogenocarbonate (5 %) followed by

brine, dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum. A colorless oil was obtained (**19**: 3.8 g, 85 % / **30**: 3.84, 82 % / **41**: 3.95, 81 %) which was used without further purification.

19: ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ = 32.4.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.01 (bs, 1H, NH), 4.22 – 3.99 (m, 4H, H_{12} , H_{14}), 3.66 (bs, 3H, H_1 , H_2), 1.98 – 1.66 (m, 4H, H_5 , H_6), 1.46 (s, 9H, H_9 , H_{10} , H_{11}), 1.34 (t, J = 7.1, 6H, H_{13} , H_{15}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ = 156.3 (C_7), 79.7 (C_8), 64.8 (C_1), 62.0 (d, $^2J_{\text{C-P}}$ = 6.4, C_{12} , C_{14}), 61.9 (d, $^2J_{\text{C-P}}$ = 6.4, C_{12} , C_{14}), 53.0 (d, $^3J_{\text{C-P}}$ = 14.5, C_2), 28.5 (C_9 , C_{10} , C_{11}), 24.3 (C_5), 22.2 (d, $^1J_{\text{C-P}}$ = 142.1, C_6), 16.6 (C_{13}), 16.5 (C_{15}).

***R* enantiomer:** $[\alpha]_D^{29.7}$: +9.5 (MeOH, c = 2.113, 29.7 °C).

***S* enantiomer:** $[\alpha]_D^{20.0}$: -8.7 (MeOH, c = 0.230, 20.0 °C).

These data are in accordance with those reported in the literature.⁹⁶

30: ^{31}P RMN (162 MHz, CDCl_3) δ 31.9.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.74 (s, 1H, NH), 4.22 – 3.97 (m, 4H, H_{12} , H_{14}), 3.76 – 3.48 (m, 3H, H_1 et H_2), 2.46 (sl, 1H, OH), 1.87 – 1.51 (m, 6H, H_3 , H_5 , H_6), 1.51 – 1.37 (m, 9H, H_9 , H_{10} , H_{11}), 1.32 (t, J = 7.1, 6H H_{13} , H_{15}).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 156.3₅ (C_7), 79.5 (C_8), 65.2 (C_1), 61.74 (d, $^2J_{\text{C-P}}$ = 2.8, C_{12}), 61.7 (d, $^2J_{\text{C-P}}$ = 2.7, C_{14}), 52.5 (C_2), 28.4 (C_9 , C_{10} , C_{11}), 26.4 (d, $^1J_{\text{C-P}}$ = 141, C_6), 19.2₅, 19.2 (C_3 , C_5), 16.6₅, 16.6 (C_{13} , C_{15}).

***R* enantiomer:** $[\alpha]_D^{27.6}$: +4.2 (MeOH, c = 1.438, 27.6 °C).

MS (ESI+) 362.17 [M+H]⁺

HRMS (ESI+) calcd. for [C₁₄H₃₀NO₆NaP]: 362.1708, found: 362.1709.

41 : ³¹P RMN (162 MHz, CDCl₃) δ 32.1.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.79 (s, 1H, OH), 4.26 – 3.99 (m, 4H, H₁₂, H₁₄), 3.82 – 3.51 (m, 2H, H₁), 2.85 (s, 1H, H₂), 1.97 – 1.51 (m, 8H, H₃, H₄, H₅, H₆), 1.44 (s, 9H, H₉, H₁₀, H₁₁), 1.31 (t, *J* = 7.1, 6H, H₁₃, H₁₅).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 156.5 (C₇), 79.5 (C₈), 65.4 (C₁), 61.7, 65.4 (C₁₂, C₁₄), 52.6 (C₂), 28.5 (C₉, C₁₀, C₁₁), 26.7 (d, ²*J*_{C-P} = 16.3, C₅), 25.2 (d, ¹*J*_{C-P} = 142, C₆), 22.4, 22.3 (C₃, C₄), 16.6 – 16.5₅ (C₁₃, C₁₅).

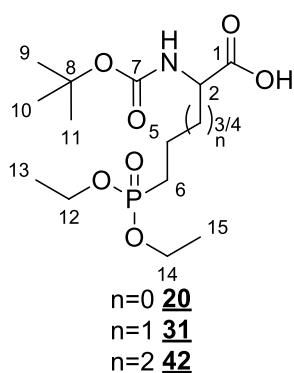
S enantiomer:

MS (ESI+) 354.21 [M+H]⁺

HRMS (ESI+) calcd. for [C₁₅H₃₃NO₆P]: 354.2045, found: 354.2050.

General procedure for the oxidation reaction

2-((tert-Butoxycarbonyl)amino)-4-(diethoxyphosphoryl)butanoic acid (20) / 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-(diethoxyphosphoryl)pentanoic acid (31) / 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-6-(diethoxyphosphoryl)hexanoic acid (42)



To a round-bottom flask was added a solution of **19**, **30** or **41** (4.0 mmol, 1.0 equiv.) in acetonitrile/water (13.4 mL/13.4 mL). The mixture was cooled to 0 °C. (2,2,6,6-tetraMethylpiperidin-1-yl)oxy (TEMPO) (0.19 g, 1.2 mmol, 0.3 equiv.) and bis(acetoxy)iodobenzene (BAIB) (2.85 g, 8.9 mmol, 2.2 equiv.) were added. After 5 min, sodium hydrogenocarbonate (0.68 g, 8.1 mmol, 2.0 equiv.) was added. The reaction, followed by ¹P NMR, was stirred for 2 h at 0 °C. Acetonitrile was evaporated under reduced pressure.

The crude product was dissolved in an aqueous saturated solution of sodium hydrogenocarbonate (20 mL) and washed with toluene (2 × 5 mL). The aqueous layer was acidified to pH= 2 with an iced-aqueous solution of hydrochloric acid (12 M). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (6 × 20 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate, concentrated under reduced pressure. After dissolution in distilled water, the product was lyophilized to yield a pale yellow solid (**20**: 1.22 g, 90 % / **31**: 1.22, 86 % / **42**: 1.18, 80 %) which was used without further purification.

20: ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ = 32.5.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.41 (bd, J = 7.2, 1H, NH), 4.34 (m, 1H, H₂), 4.22 – 4.02 (m, 4H, H₁₂, H₁₄), 2.27 – 1.69 (m, 4H, H₅, H₆), 1.46 (s, 9H, H₉, H₁₀, H₁₁), 1.34 (t, J = 7.0, 3H, H₁₃), 1.33 (t, J = 7.0, 3H, H₁₅).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 173.4 (C₁), 155.5 (C₇), 80.0 (C₈), 62.4, 62.3 (2 rotamers, C₁₀, C₁₂), 53.3, 53.1 (2 rotamers, C₂), 28.3 (C₉, C₁₀, C₁₁), 25.9 (C₅), 21.5 (d, $^1J_{C-P}$ = 142.2, C₆), 16.4 (C₁₃), 16.3 (C₁₅).

IR (film, cm⁻¹) ν 3500-2500 (s/l), 2978 (s), 1713 (s), 1224 (s), 1027 (s)

R enantiomer: $[\alpha]_D^{20.0}$: +8.1 (MeOH, c = 1.61, 20.0 °C).

MS (ESI+) 340.15 [M+H]⁺

HRMS (ESI+) calcd. for [C₁₃H₂₇NO₇P]: 340.1525, found: 340.1526.

S enantiomer: $[\alpha]_D^{20.0}$: -3.0 (MeOH, c = 2.70, 20.0 °C).

MS (ESI+) 340.15 [M+H]⁺

HRMS (ESI+) calcd. for [C₁₃H₂₇NO₇P]: 340.1525, found: 340.1528.

These data are in accordance with those reported in the literature.⁹⁶

31: **³¹P RMN (162 MHz, CDCl₃)** δ 32.5.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.96 (s, 1H, OH), 5.33 (d, J = 7.7, 1H, NH), 4.31– 4.26 (m, 1H, H₂), 4.20 – 3.98 (m, 4H, H₁₂, H₁₄), 2.07 – 1.52 (m, 6H, H₃, H₅, H₆), 1.56 – 1.37 (m, 9H, H₉, H₁₀, H₁₁), 1.25 (t, J = 7.1, 6H, H₁₃, H₁₅).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ = 174.3 (C₁), 155.6 (C₇), 79.8 (d, $^2J_{C-P}$ = 3.9, C₈), 62.2, 62.1 (d, $^2J_{C-P}$ = 3.7, C₁₂, C₁₄), 52.9 (C₂), 33.4 (d $^2J_{C-P}$ = 16.4, C₃), 28.3 (C₉, C₁₀, C₁₁), 24.9 (d $^1J_{C-P}$ = 141.1, C₆), 18.2 (C₅), 16.5 (C₁₃), 16.4 (C₁₅),

R enantiomer :

MS (ESI-) 352.15 [M-H]⁻

HRMS (ESI+) calcd. for [C₁₄H₂₉NO₇P]: 354.1682, found: 354.1678.

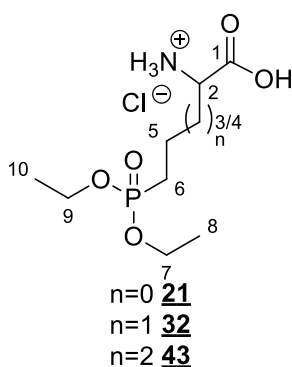
42: **³¹P RMN (162 MHz, CDCl₃)** δ 32.5.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.05 – 3.89 (m, 5H, H₁₂, H₁₄, H₂), 1.83 – 1.36 (m, 8H, H₃, H₄, H₅, H₆), 1.33 (s, 9H, H₉, H₁₀, H₁₁), 1.21 (t, J = 7.1, 6H, H₁₃, H₁₅).

¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ = 156.8 (C₁), 79.1 (C₈), 61.9, 61.8 (C₁₂, C₁₄), 53.3 (C₂), 30.9 (C₃), 27.3 (C₉, C₁₀, C₁₁), 26.32 (d, $^3J_{C-P}$ = 16.3, C₄), 24.18 (d, $^1J_{C-P}$ = 140.3, C₆), 21.62 (d, $^2J_{C-P}$ = 5.1, C₅), 15.4 (C₁₃), 15.3 (C₁₅).

R enantiomer :**MS** (ESI-) 390.17 [M+H]⁺**HRMS** (ESI+) calcd. for [C₁₅H₃₀NO₇NaP]: 390.1658, found: 390.1664.**S enantiomer:** [α]_D^{27.2}: -23.7 (MeOH, *c* = 0.422, 27.2 °C).**General procedure for the N-Boc deprotection reaction**

1-Carboxy-3-(diethoxyphosphoryl)propan-1-aminium chloride (21) / 1-carboxy-4-(diethoxyphosphoryl)butan-1-aminium chloride (32) / 1-carboxy-5-(diethoxyphosphoryl)pentan-1-aminium chloride (43)



To a round-bottom flask was added a solution of **20**, **31** or **42** (3.2 mmol, 1.0 equiv.) in trifluoroacetic acid (6.0 mL, 0.8 mmol, 25.0 equiv.). The reaction was followed by ³¹P NMR until completion. The mixture was stirred for 4 h at room temperature. After concentration under reduced pressure and lyophilization in an aqueous solution of hydrochloric acid (1 M, 2 mL), the product was obtained as a yellow powder (**21**: 0.88 g, *quant.* / **32**: 0.93 g, *quant.* / **43**: 0.97, *quant.*) which was used without further purification.

21: ³¹P NMR (162 MHz, D₂O) δ = 32.5.**¹H NMR** (400 MHz, D₂O) δ = 4.12 - 4.05 (m, 5H, H₂, H₇, H₉), 2.27 – 1.86 (m, 4H, H₅, H₆), 1.26 (t, *J* = 7.1, 6H, H₈, H₁₀).**¹³C NMR** (101 MHz, D₂O) δ = 171.0 (C₁), 63.6 (d, ²*J*_{C-P} = 6.6, C₇, C₉), 52.5 (d, ³*J*_{C-P} = 18.9, C₂), 22.9 (d, ²*J*_{C-P} = 3.7, C₅), 20.0 (d, ¹*J*_{C-P} = 141.6, C₆), 15.5 (d, ³*J*_{C-P} = 5.8, C₈, C₁₀).**IR** (film, cm⁻¹) ν 3600-2400 (s/l), 1743 (s), 1515 (m), 1163 (s), 1026 (s)**R enantiomer:** [α]_D^{20.0}: -4.4 (MeOH, *c* = 0.406, 20.0 °C).**MS** (ESI+) 240.10 [M+H]⁺**HRMS** (ESI+) calcd. for [C₈H₁₉NO₅P]: 240.1001, found: 240.1001.**S enantiomer:** [α]_D^{20.0}: +4.6 (MeOH, *c* = 0.262, 20.0 °C).**MS** (ESI+) 240.10 [M+H]⁺**HRMS** (ESI+) calcd. for [C₈H₁₉NO₅P]: 240.1001, found: 240.1003.These data are in accordance with those reported in the literature.¹³²[132] G. Reyes-Rangel, V. Marañón, C. G. Avila-Ortiz, C. Anaya de Parrodi, L. Quintero, E. Juaristi, *Tetrahedron* **2006**, 62, 8404-8409.

32: ^{31}P RMN (162 MHz, CD_3OD) δ 32.0

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 4.14 – 4.07 (m, 4H, H_7 , H_9), 4.01 (t, $J = 6.3$, 1H, H_2), 2.06 – 1.89 (m, 2H, H_6), 1.88 – 1.79 (m, 2H, H_5), 1.76 – 1.72 (m, 2H, H_3), 1.31 – 1.35 (m, 6H, H_8 , H_{10}).

^{13}C RMN (101 MHz, CD_3OD) δ 171.5 (C_1), 63.4, 63.3 (C_7 , C_9), 53.5 (C_2), 32.0₅ (d, $^2J_{\text{C-P}} = 16.7$, C_6), 25.2₅ (d, $^1J_{\text{C-P}} = 141.7$, C_5), 19.4 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 7.8$, C_3), 16.7, 16.6₅ (C_8 , C_{10}).

S enantiomer :

MS (ESI-) 254.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HRMS (ESI+) calcd. for $[\text{C}_9\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{P}]$: 254.1157, found: 254.1159.

R enantiomer :

MS (ESI-) 254.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HRMS (ESI+) calcd. for $[\text{C}_9\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{P}]$: 254.1157, found: 254.1159.

43: ^{31}P RMN (162 MHz, CDCl_3) δ 35.9

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00 et 7,8 (2 bs, 4H, $\text{NH}_3 + \text{OH}$), 4.10 – 4.02 (m, 5H, H_2 , H_7 , H_9), 2.13 – 1.95 (m, 2H, H_6), 1.89 – 1.79 (m, 2H, H_5), 1.76 – 1.72 (m, 2H, H_3), 1.31 – 1.35 (t, $J = 7.1$, 6H, H_8 , H_{10}), 1.08 – 1.04 (m, 2H, H_4).

^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ = 171.7 (C_1), 63.3 (C_7 , C_9), 53.6 (C_2), 31.0 (C_3), 26.6 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 16.2$, C_4), 25.4 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 141.0$, C_6), 23.0 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 5.1$, C_5), 16.8, 16.7 (C_8 , C_{10}).

R enantiomer :

MS (ESI-) 268.13 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HRMS (ESI+) calcd. for $[\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{P}]$: 268.1314, found: 268.1314.

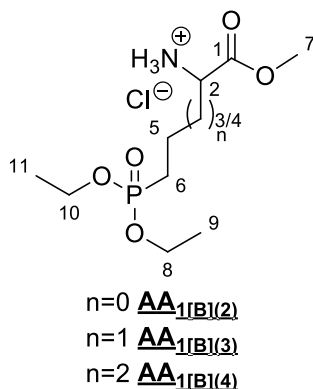
S enantiomer: $[\alpha]_D^{26.8}$: -26.0 (MeOH, $c = 0.538$, 26.8 °C).

MS (ESI-) 268.13 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HRMS (ESI+) calcd. for $[\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{P}]$: 268.1314, found: 268.1313.

General procedure for the esterification reaction

4-(Diethoxyphosphoryl)-1-methoxy-1-oxobutan-2-aminium chloride (AA_{1[B]2}) /
5-(Diethoxyphosphoryl)-1-methoxy-1-oxopentan-2-aminium chloride (AA_{1[B]3}) /
6-(Diethoxyphosphoryl)-1-methoxy-1-oxohexan-2-aminium chloride (AA_{1[B]4})



To a three-neck round-bottom flask under argon, equipped with a refluxed condenser protected by a calcium chloride-filled anhydrous tube and a dropping funnel, anhydrous methanol (1 mL) was added and cooled to 0 °C. Acetyl chloride (0.30 g, 3.8 mmol, 5.0 equiv.) was added dropwise over a period of 10 min. The solution was stirred for 5 min. Then, **21**, **32** or **43** (0.8 mmol, 1.0 equiv.) was added in methanol (1 mL). The solution was refluxing for 2 h until completion (followed by ³¹P NMR). The mixture was cooled to room temperature and the solvent was removed under reduced

pressure to yield a yellow syrup (**AA_{1[B]2}**: 0.23 g, *quant.* / **AA_{1[B]3}**: 0.24 g, *quant.* / **AA_{1[B]4}**: 0.25 g, *quant.*) which was used without further purification.

AA_{1[B]2}: **³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃)** δ = 30.8.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.95 – 8.59 (3bs, 3H, NH₃⁺), 4.44 – 4.30 (m, 1H, H₂), 4.18 – 4.07 (m, 4H, H₈, H₁₀), 3.87 (s, 3H, H₇), 2.49 – 2.01 (m, 4H, H₅, H₆), 1.36 - 1.31 (m, 6H, H₉, H₁₁).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 169.2 (C₁), 62.7 (C₈, C₁₀), 53.5 (d, ³J_{C-P} = 15.8, C₂), 23.5 (d, ²J_{C-P} = 3.0, C₅), 21.5 (d, ¹J_{C-P} = 141.3, C₆), 16.6, 16.5 (C₉, C₁₁).

IR (film, cm⁻¹) ν 3390 (s/l), 2985 (s), 1749 (s), 1217 (s), 1024 (s)

R enantiomer: [α]_D^{20.0}: +8.3 (MeOH, c = 0.120, 20.0 °C).

Optical purity : > 95 % (based on the limit of detection of ³¹P NMR spectroscopy).

MS (ESI+) 254.12 [M+H]⁺

HRMS (ESI+) calcd. for [C₉H₂₁NO₅P]: 254.1157, found: 254.1157.

S enantiomer: [α]_D^{20.0}: -11.8 (MeOH, c = 1.275, 20.0 °C).

Optical purity : > 95 % (based on the limit of detection of ³¹P NMR spectroscopy).

MS (ESI+) 254.12 [M+H]⁺

HRMS (ESI+) calcd. for [C₉H₂₁NO₅P]: 254.1157, found: 254.1159.

AA_{1[B]3}: in progress

AA_{1[B]4}: ³¹P NMR (162 MHz, MeOD) δ = 32.8.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 4.07 – 3.92 (m, 4H, H₈, H₁₀), 3.85 (t, J = 6.1, 1H, H₂), 3.23 (s, 3H, H₇), 1.87 – 1.37 (m, 8H, H₃, H₄, H₅, H₆), 1.21 (t, J = 7.0, 6H, H₉, H₁₁).

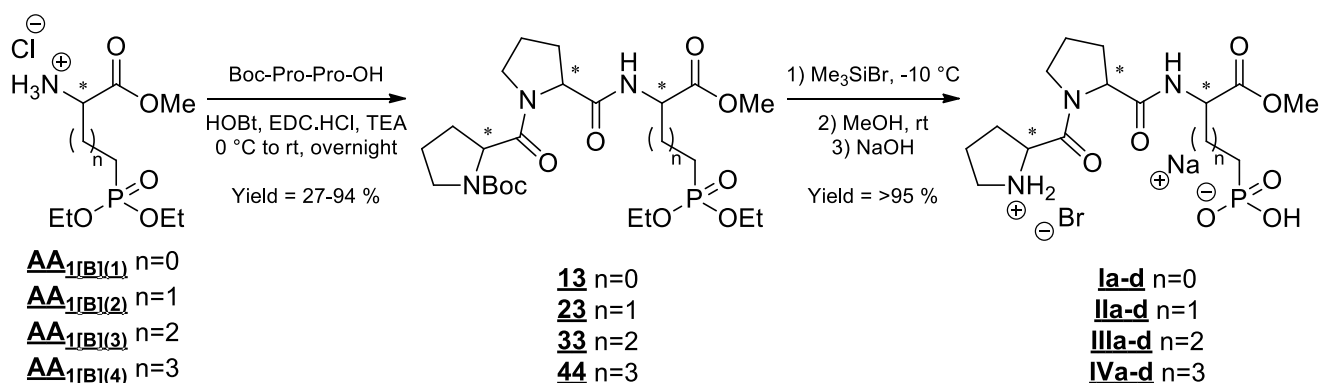
R enantiomer: **MS** (ESI+) 268.13 [M+H]⁺

HRMS (ESI+) calcd. for [C₁₀H₂₃NO₅P]: 268.1314, found: 268.1312.

S enantiomer: **MS** (ESI+) 254.12 [M+H]⁺

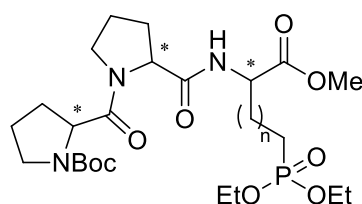
HRMS (ESI+) calcd. for [C₁₀H₂₃NO₅P]: 268.1314, found: 268.1315.

II.2) Synthesis and characterization of catalysts I-IVa-d



II.2.1) General procedure for peptide coupling

Boc-Pro-Pro-AA_{1[B]1-4}-OMe (**13-22-33-44**)



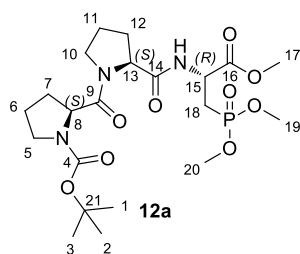
12 n=0
22 n=1
33 n=2
44 n=3

To a round-bottom flask were introduced dipeptide *N*-Boc-Pro-Pro-OH (1.14 g, 3.6 mmol, 1.0 equiv.), triethylamine (1.7 mL, 12.0 mmol, 3.3 equiv.) and dichloromethane (4 mL). A solution of hydroxybenzotriazole (0.59 g, 4.36 mmol, 1.2 equiv.) in anhydrous tetrahydrofuran (8 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 0.5 h at room temperature and then was cooled to 0 °C. Then, a solution of *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-

ethylcarbodiimide hydrochloride (0.70 g, 4.0 mmol, 1.1 equiv.) in dichloromethane (8 mL) was added and stirred for 0.5 h at 0 °C. A solution of **AA_{1[B]1}**, **AA_{1[B]2}**, **AA_{1[B]3}** or **AA_{1[B]4}** (4.0 mmol, 1.1 equiv.) in dichloromethane (7 mL) was added and stirred overnight at room temperature. After evaporation in

vacuo, the residue was suspended in ethyl acetate and filtrated. The filtrate was concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/iPrOH: 95/5). The product was dissolved in ethyl acetate and washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogenocarbonate (2 × 5 mL). The product was dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated under vacuum to give **3a-d** (**13a-d**: 0.65-1.09 g, 36-60 % / **23a-d**: 0.88-0.98 g, 45-50 % / **33a-d**: 0.82-1.89 g, 41-94 % / **44a-d**: 0.55-0.68 g, 27-33 %).

• **12a (SSR enantiomer)**



³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) mixture of 3 rotamers (**41:30:29**) δ = 29.4 (minor rotamer), 29.28 (major rotamer), 29.27 (minor rotamer).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) mixture of 3 rotamers (**41:30:29**) δ = 4.88 – 4.68 (m, 1H, 3 rotamers, H₈, H₁₃ or H₁₅), 4.68 – 4.60 (m, 0.6H, 2 minor rotamers, H₈, H₁₃ or H₁₅), 4.52 (dd, J = 8.2, 3.1, 0.3H, minor rotamer, H₈, H₁₃

or H₁₅), 4.47 – 4.38 (m, 0.7H, minor + major rotamers, H₈, H₁₃ or H₁₅), 4.35 (d, J = 7.8, 0.4H, major rotamer, H₈, H₁₃ or H₁₅), 3.79 – 3.67 (m, 3 rotamers, 9H, H₁₇, H₁₉, H₂₀), 3.65 – 3.34 (m, 3 rotamers, 4H, H₅, H₁₀), 2.70 – 1.70 (m, 3 rotamers, 10H, H₆, H₇, H₁₁, H₁₂, H₁₈), 1.46, 1.41, 1.40 (3s, 3 rotamers, 9H, H₁, H₂, H₃).

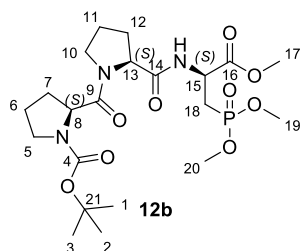
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) mixture of 3 rotamers (**41:30:29**) δ = 172.9, 172.5, 171.8 (3 × s, 3 rotamers, C₉, C₁₄ or C₁₆), 171.7, 171.4, 171.3 (3 × s, 3 rotamers, C₉, C₁₄ or C₁₆), 171.0, 171.9, 170.8 (3 × s, 3 rotamers, C₉, C₁₄ or C₁₆), 155.0 (major rotamer, C₄), 154.7, 153.9 (2 × s, minor rotamers, C₄), 80.1 (major rotamer, C₂₁), 79.72, 79.66 (2 × s, minor rotamers, C₂₁), 61.0 (major rotamer, C₁₇), 60.04, 60.02 (2 × s, minor rotamers, C₁₇), 58.1 (major rotamer, C₈, C₁₃ or C₁₅), 57.9, 57.8 (2 × s, minor rotamers, C₈, C₁₃ or C₁₅), 53.0 (d, $^2J_{C-P}$ = 6.1, minor rotamer, C₁₉, C₂₀), 52.9 - 52.7 (m, major rotamer, C₁₉, C₂₀), 52.4 (d, $^2J_{C-P}$ = 6.7, minor rotamer, C₁₉, C₂₀), 48.1 (d, $^2J_{C-P}$ = 5.6, major rotamer, C₁₇), 47.5₈ (d, $^2J_{C-P}$ = 5.7, minor rotamer, C₁₇), 47.3, 46.98, 46.91, 46.7 (4 × s, minor + major rotamers, C₅, C₁₀), 31.7, 30.4, 29.5 (3 × s, minor + major rotamers, C₆, C₇, C₁₁ or C₁₂), 28.63, 28.59, 28.5 (3 × s, minor + major rotamers, C₆, C₇, C₁₁ or C₁₂), 27.9, 27.8 (2 × s, minor + major rotamers, C₆, C₇, C₁₁ or C₁₂), 26.9 (d, $^1J_{C-P}$ = 142.3, major rotamers), 26.8 (d, $^1J_{C-P}$ = 142.2, minor rotamers, C₁₈), 25.9 (d, $^1J_{C-P}$ = 141.0, minor rotamers, C₁₈), 25.17, 25.15, 24.8, 24.3, 23.8, 22.2 (6 × s, minor + major rotamers, C₆, C₇, C₁₁ or C₁₂).

$[\alpha]_D^{20.0}$: -62.9 (MeOH, c = 1.16, 20.0 °C).

MS (ESI-) 504.21 [M-H]⁻

HRMS (ESI-) calcd. for $[C_{21}H_{35}N_3O_9P]$: 504.2111, found: 504.2109.

• **12b (SSS enantiomer)**



^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) mixture of 2 rotamers (78:22) δ = 29.9 (minor rotamer), 29.1 (major rotamer).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) mixture of 2 rotamers (78:22) δ = 4.86 – 4.72 (m, 1H, minor + major rotamers, H_8 , H_{13} or H_{15}), 4.71 – 4.67 (m, 0.8H, major rotamer, H_8 , H_{13} or H_{15}), 4.52 (dd, J = 8.1, 3.5, 0.3H, minor rotamer, H_8 , H_{13}

or H_{15}), 4.42 (dd, J = 8.3, 4.0, 0.3H, minor rotamer, H_8 , H_{13} or H_{15}), 4.39 – 4.31 (m, 0.7H, minor + major rotamers, H_8 , H_{13} or H_{15}), 3.74 – 3.70 (m, 9H, minor + major rotamers, H_{17} , H_{19} , H_{20}), 3.68 – 3.35 (m, 4H, minor + major rotamers, H_5 , H_{10}), 2.63 – 1.76 (m, 10H, minor + major rotamers, H_6 , H_7 , H_{11} , H_{12} , H_{18}), 1.49, 1.45 (2s, 9H, major and minor rotamers, H_1 , H_2 , H_3).

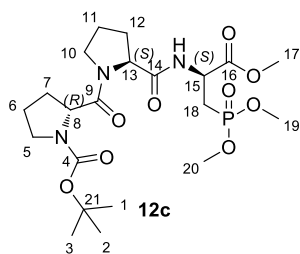
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) mixture of 2 rotamers (78:22) δ = 173.3 (minor rotamer, C_9 , C_{14} or C_{16}), 172.8 (major rotamer, C_9 , C_{14} or C_{16}), 171.5 (major rotamer, C_9 , C_{14} or C_{16}), 171.2 (minor rotamer, C_9 , C_{14} or C_{16}), 170.9 (major rotamer, C_9 , C_{14} or C_{16}), 170.8 (minor rotamer, C_9 , C_{14} or C_{16}), 154.7 (major rotamer, C_4), 154.5 (minor rotamer, C_4), 79.7 (major rotamer, C_{21}), 79.6 (minor rotamer, C_{21}), 60.1 (minor rotamer, C_8 , C_{13} or C_{15}), 59.8 (major rotamer, C_8 , C_{13} or C_{15}), 58.0 (major rotamer, C_8 , C_{13} or C_{15}), 57.8 (minor rotamer, C_8 , C_{13} or C_{15}), 52.8 – 52.8 (m, minor + major rotamer, C_{17}), 48.0 (d, $^2J_{C-P}$ = 4.6, minor rotamer, C_{19} , C_{20}), 47.7 (d, $^2J_{C-P}$ = 6.2, major rotamer, C_{19} , C_{20}), 47.1, 47.0 (2s, minor rotamer, C_8 , C_{13} or C_{15}), 46.9, 46.7 (major rotamer, C_8 , C_{13} or C_{15}), 31.6 (minor rotamer, C_6 , C_7 , C_{11} or C_{12}), 30.2 (major rotamer, C_6 , C_7 , C_{11} or C_{12}), 29.4 (major rotamer, C_6 , C_7 , C_{11} or C_{12}), 29.3 (minor rotamer, C_6 , C_7 , C_{11} or C_{12}), 28.5 (major rotamer, C_1 , C_2 , C_3), 28.4 (minor rotamer, C_1 , C_2 , C_3), 27.0 (d, $^1J_{C-P}$ = 142.2, major rotamer, C_{18}), 26.7 (d, $^1J_{C-P}$ = 142.4, minor rotamer, C_{18}), 24.5 (minor rotamer, C_6 , C_7 , C_{11} or C_{12}), 24.2 (major rotamer, C_6 , C_7 , C_{11} or C_{12}), 23.6 (major rotamer, C_6 , C_7 , C_{11} or C_{12}), 22.1 (minor rotamer, C_6 , C_7 , C_{11} or C_{12}).

$[\alpha]_D^{20.0}$: -76.7 (MeOH, c = 0.73, 20.0 °C).

MS (ESI+) 506.23 $[M+H]^+$

HRMS (ESI+) calcd. for $[C_{21}H_{37}N_3O_9P]$: 506.2267, found: 506.2271.

• **12c (RSS enantiomer)**



³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) mixture of 4 rotamers (67:11:11:11) δ = 29.0 (major rotamer), 29.32 (minor rotamer), 29.28 (minor rotamer), 29.5 (minor rotamer).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) mixture of 4 rotamers (67:11:11:11) δ = 4.90 – 4.72 (m, 0.3H, 3 minor rotamers, H₈, H₁₃ or H₁₅), 4.72 – 4.66 (m, 0.7H,

major rotamer, H₈, H₁₃ or H₁₅), 4.67 – 4.54 (m, 0.7H, major rotamer, H₈, H₁₃ or H₁₅), 4.52 – 4.43 (m, 0.3H, 3 minor rotamers, H₈, H₁₃ or H₁₅), 4.41 (dd, J = 13.3, 6.8, 0.7H, major rotamer, H₈, H₁₃ or H₁₅), 4.28 – 4.16 (m, 0.3H, minor rotamer, H₈, H₁₃ or H₁₅), 3.78 – 3.72 (m, 9H, 4 rotamers, H₁₇, H₁₉, H₂₀), 3.63 – 3.38 (m, 4H, 4 rotamers, H₅, H₁₀), 2.62 – 1.79 (m, 10H, H₆, H₇, H₁₁, H₁₂, H₁₈), 1.44, 1.43, 1.41 (3s, 9H, 4 rotamers, H₁, H₂, H₃).

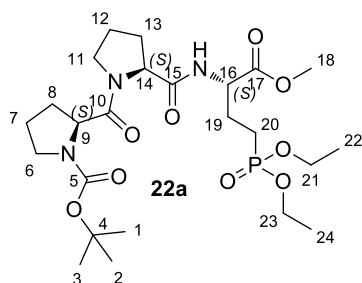
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) mixture of 4 rotamers (67:11:11:11) δ = 173.5, 173.3, 173.0, 172.9, 172.6, 172.5 (6s, minor rotamers, C₉, C₁₄ or C₁₆), 172.0 (major rotamer, C₉, C₁₄ or C₁₆), 171.4 (major rotamer, C₉, C₁₄ or C₁₆), 171.2 (major rotamer, C₉, C₁₄ or C₁₆), 154.9 (major rotamer, C₄), 154.5, 153.9, 153.6 (3s, minor rotamers, C₄), 80.0 (major rotamer, C₂₁), 79.8 (minor rotamer, C₂₁), 79.5 (minor rotamer, C₂₁), 61.2 (2s, 2 minor rotamers, C₈, C₁₃ or C₁₅), 60.5 (minor rotamer, C₈, C₁₃ or C₁₅), 60.3 (major rotamer, C₈, C₁₃ or C₁₅), 58.8 (minor rotamer, C₈, C₁₃ or C₁₅), 57.9 (major rotamer, C₈, C₁₃ or C₁₅), 57.4 (minor rotamer, C₈, C₁₃ or C₁₅), 57.38 (minor rotamer, C₈, C₁₃ or C₁₅), 53.1 – 52.8 (m, 3 minor rotamers, C₈, C₁₃ or C₁₅), 52.7 – 52.6 (m, major rotamer, C₁₇), 48.3 (d, $^2J_{C-P}$ = 3.1, major rotamer, C₁₇), 48.2 (d, $^2J_{C-P}$ = 3.2, minor rotamers, C₁₇), 47.4 (minor rotamer, C₈, C₁₃ or C₁₅), 47.3 (major rotamer, C₈, C₁₃ or C₁₅), 47.13 (minor rotamer, C₈, C₁₃ or C₁₅), 47.06 (major rotamer, C₈, C₁₃ or C₁₅), 46.7 (minor rotamer, C₈, C₁₃ or C₁₅), 32.4, 32.2, 31.6, 30.5, 30.4 (5s, minor rotamers, C₆, C₇, C₁₁ or C₁₂), 29.3, 29.2 (major rotamers, C₆, C₇, C₁₁ or C₁₂), 28.6 (minor rotamer), 28.54 (major rotamer), 28.50 (s, C₁, C₂, C₃), 28.2 (2s, minor rotamers), 26.8 (d, $^1J_{C-P}$ = 143.6, major rotamer, C₁₈), 26.9 (d, $^1J_{C-P}$ = 143.1, minor rotamer C₁₈), 25.2 (minor rotamer), 24.9 (major rotamer), 24.8 (minor rotamer), 24.1 (major rotamer, C₆, C₇, C₁₁ or C₁₂).

$[\alpha]_D^{20.0}$: -14.9 (MeOH, c = 1.21, 20.0 °C).

MS (ESI+) 506.23 [M+H]⁺

HRMS (ESI+) calcd. for [C₂₁H₃₇N₃O₉P]: 506.2267, found: 506.2267.

• **22a (SSS enantiomer):**



³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) mixture of 3 rotamers (76:15:9) δ = 30.8 (major rotamer), 30.7 (minor rotamer), 30.4 (minor rotamer).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) mixture of 3 rotamers (76:15:9) δ 8.56 (bd, J = 8.2, NH, minor rotamer), 7.55 (bd, J = 8.5, NH, minor rotamers), 7.39 (bd, J = 8.2, NH, major rotamer), 4.79 – 4.31 (m, 3H, minor + major rotamer, H₉, H₁₄, H₁₆), 4.15 – 4.04 (m, 4H, minor +

major rotamers, H₂₁, H₂₃), 3.76 – 3.70 (m, 3H, minor + major rotamers, H₁₈), 3.64 – 3.32 (m, 4H, minor + major rotamers, H₆, H₁₁), 2.46 – 1.54 (m, 12H, minor + major rotamers, H₇, H₈, H₁₂, H₁₃, H₁₉, H₂₀), 1.47, 1.46, 1.43 (3bs, 9H, minor + major rotamers, H₁, H₂, H₃), 1.35 – 1.29 (2t, J = 6.2, 6H, minor + major rotamers, H₂₂, H₂₄).

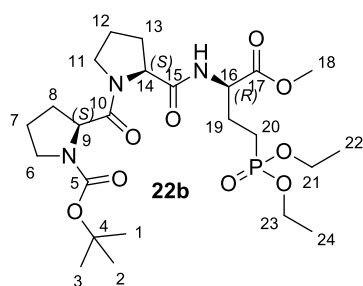
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) mixture of 3 rotamers (76:15:9) δ = 173.3, 173.1, 172.8 (minor + major rotamers, C₁₀, C₁₅, C₁₇), 172.4, 172.0, 171.9 (minor + major rotamers, C₁₀, C₁₅, C₁₇), 171.7, 171.5, 171.3 (minor + major rotamers, C₁₀, C₁₅, C₁₇), 154.7, 154.6, 153.7 (minor + major rotamers, C₅), 80.1, 79.8, 79.7 (minor + major rotamers, C₄), 61.9 (bs, minor + major rotamers, C₂₂, C₂₃), 60.0 (major rotamer, C₉, C₁₄, C₁₆), 59.96 (minor rotamer, C₉, C₁₄, C₁₆), 59.9 (minor rotamer, C₉, C₁₄, C₁₆), 58.1 (minor rotamer, C₉, C₁₄, C₁₆), 57.8 (major rotamer, C₉, C₁₄, C₁₆), 57.7 (minor rotamer, C₉, C₁₄, C₁₆), 52.7 - 52.3 (m, minor + major rotamers, C₁₈), 47.33, 47.28, 47.26 (3s, minor + major rotamers, C₆, C₁₁), 47.0, 46.9, 46.8 (3s, minor + major rotamer, C₆, C₁₁), 31.7 (minor rotamer, C₇, C₈, C₁₂, C₁₃, C₁₉), 30.5 (major rotamer, C₇, C₈, C₁₂, C₁₃, C₁₉), 30.45 (minor rotamer, C₇, C₈, C₁₂, C₁₃, C₁₉), 29.7 (major rotamer, C₇, C₈, C₁₂, C₁₃, C₁₉), 29.6 (minor rotamer, C₇, C₈, C₁₂, C₁₃, C₁₉), 29.5 (minor rotamer, C₇, C₈, C₁₂, C₁₃, C₁₉), 28.61, 28.57, 28.51 (3s, minor + major rotamers, C₁, C₂, C₃), 27.4 (minor rotamer, C₇, C₈, C₁₂, C₁₃, C₁₉), 27.37 (major rotamer, C₇, C₈, C₁₂, C₁₃, C₁₉), 26.7 (minor rotamer, C₇, C₈, C₁₂, C₁₃, C₁₉), 26.4, 25.5 (minor rotamers, C₇, C₈, C₁₂, C₁₃, C₁₉), 25.45 (major rotamer, C₇, C₈, C₁₂, C₁₃, C₁₉), 24.9 (minor rotamer, C₇, C₈, C₁₂, C₁₃, C₁₉), 24.4 (major rotamer, C₇, C₈, C₁₂, C₁₃, C₁₉), 24.36 (minor rotamer, C₇, C₈, C₁₂, C₁₃, C₁₉), 23.1 (d, $^1J_{C-P}$ = 138.0, C₂₀), 21.9 (d, $^1J_{C-P}$ = 142.9, C₂₀), 16.6, 16.5 (minor + major rotamers, C₂₂, C₂₄).

$[\alpha]_D^{20.0}$: -93.8 (MeOH, c = 0.192, 20.0 °C).

MS (ESI-) 547.58 [M-H]⁻

HRMS (ESI-) calcd. for [C₂₄H₄₁N₃O₉P]: 548.2737, found: 548.2733.

• **22b (SSR enantiomer)**



³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) mixture of 4 rotamers (40:27:21:12) δ = 30.8 (minor rotamer), 30.8 (minor rotamer), 30.7 (major rotamer), 30.5 (minor rotamer).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) mixture of 4 rotamers (40:27:21:12) δ = 8.13 (bd, J = 7.7, NH, minor rotamer), 7.80 (bd, J = 8.3, NH, minor rotamer), 7.72 (bd, J = 8.3, NH, major rotamer), 7.40 (bd, J = 7.9, NH, minor rotamer), 4.82 – 4.28 (m, 3H, minor + major rotamers, H₉, H₁₄, H₁₆), 4.13 – 4.04 (m, 4H, minor + major rotamers, H₂₁, H₂₃), 3.73, 3.72, 3.70, 3.69 (4s, 3H, minor + major rotamers, H₁₈), 3.66 – 3.37 (m, 4H, minor + major rotamers, H₆, H₁₁), 2.38 – 1.65 (m, 12H, minor + major rotamers, H₇, H₈, H₁₂, H₁₃, H₁₉, H₂₀), 1.5, 1.45, 1.42, 1.39 (4s, 9H, minor + major rotamers, H₁, H₂, H₃), 1.35 – 1.27 (2t, J = 7.0, 6H, minor + major rotamers, H₂₂, H₂₄).

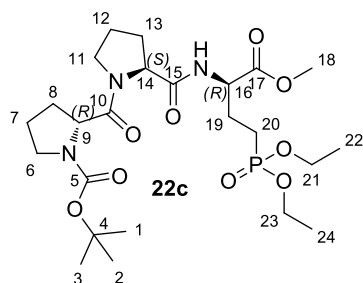
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) mixture of 4 rotamers (40:27:21:12) δ = 173.8, 173.2, 173.0, 172.8, 172.3, 171.9, 171.8, 171.6, 171.5, 171.4, 171.2, 171.1 (12s, minor + major rotamers, C₁₀, C₁₅, C₁₇), 154.8, 154.6, 154.59, 153.7 (4s, minor + major rotamers, C₅), 80.0, 79.9, 79.7, 79.67 (4s, minor + major rotamers, C₄), 61.8 – 61.6 (m, minor + major rotamers, C₂₂, C₂₃), 59.9, 59.8, 59.7, 59.4, 58.36, 58.25 57.7, 57.6 (8s, minor + major rotamers, C₉, C₁₄, C₁₆), 52.4, 52.3, 52.2, 52.1 (4s, minor + major rotamers, C₁₈), 47.2, 47.1, 47.0, 46.9, 46.89, 46.8, 46.7, 46.66 (8s, minor + major rotamers, C₆, C₁₁), 31.8, 31.5, 30.4 (3s, minor rotamers, C₇, C₈, C₁₂, C₁₃, C₁₉), 30.3 (major rotamer, C₇, C₈, C₁₂, C₁₃, C₁₉), 29.5 (minor rotamer, C₇, C₈, C₁₂, C₁₃, C₁₉), 29.4 (major rotamer, C₇, C₈, C₁₂, C₁₃, C₁₉), 29.3, 29.2 (2s, minor rotamers, C₇, C₈, C₁₂, C₁₃, C₁₉), 28.6, 28.5 (2bs, minor + major rotamers, C₁, C₂, C₃), 27.2, 26.55, 26.3, 25.4, 25.4, 25.3, 24.7, 24.6, 24.3, 24.2, 23.7, 23.6 (12s, minor + major rotamers, C₇, C₈, C₁₂, C₁₃, C₁₉), 22.0 (d, $^1J_{C-P}$ = 142.8, major rotamer, C₂₀), 16.7, 16.6 (2s, minor + major rotamers, C₂₂, C₂₄).

$[\alpha]_D^{20.0}$: -58.3 (MeOH, c = 1.03, 20.0 °C).

MS (ESI+) 548.27 [M+H]⁺

HRMS (ESI+) calcd. for [C₂₄H₄₃N₃O₉P]: 548.2737, found: 548.2734.

• **22c (RSR enantiomer)**



³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) mixture of 3 rotamers (55:27:18) δ = 31.2 (major rotamer), 31.0 (minor rotamer), 30.9 (minor rotamer).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) mixture of 3 rotamers (55:27:18) δ = 7.87 (bd, J = 7.8, NH, minor rotamer), 7.56 (bd, J = 8.2, NH, minor rotamer), 7.39 (bd, J = 8.4, NH, major rotamer), 4.78 – 4.25 (m, 3H, minor + major rotamers, H₉, H₁₄, H₁₆), 4.11 – 3.92 (m, 4H, minor +

major rotamers, H₂₁, H₂₃), 3.66 – 3.61 (2s, 3H, minor + major rotamers, H₁₈), 3.56 – 3.31 (m, 4H, minor + major rotamers, H₆, H₁₁), 2.40 – 1.62 (m, 12H, minor + major rotamers, H₇, H₈, H₁₂, H₁₃, H₁₉, H₂₀), 1.38, 1.37, 1.36 (3s, 9H, minor + major rotamers, H₁, H₂, H₃), 1.25 (2bt, J = 6.3, 6H, H₂₂, H₂₄).

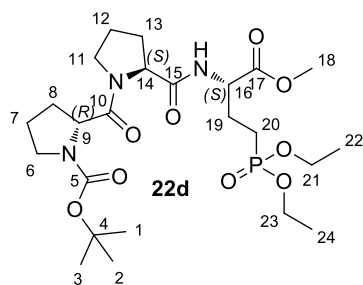
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) mixture of 3 rotamers (55:27:18) δ = 174.4, 172.3, 172.03, 172.00, 171.8, 171.7, 171.6, 171.3, 171.2 (9s, minor + major rotamers, C₁₀, C₁₅, C₁₇), 155.1, 154.8, 154.7 (3s, minor + major rotamers, C₅), 80.1, 79.9, 79.7 (3s, minor + major rotamers, C₄), 61.7, 61.6, 61.5 (3s, minor + major rotamers, C₂₂, C₂₃), 60.4, 60.3, 60.2 (3s, minor + major rotamers, C₉, C₁₄, C₁₆), 57.7, 57.6, 57.4 (3s, minor + major rotamers, C₉, C₁₄, C₁₆), 52.4, 52.3, 52.2 (3s, minor + major rotamers, C₁₈), 47.2, 47.1, 47.0 (3s, minor + major rotamers, C₆, C₁₁), 29.3, 29.2, 29.15, 29.1, 28.6 and 28.55 (6s, minor + major rotamers, C₇, C₈, C₁₂, C₁₃, C₁₉), 28.5, 28.4, 28.3 (3bs, minor + major rotamers, C₁, C₂, C₃), 25.1, 24.9, 24.8, 24.4, 24.2, 24.1 (6s, minor + major rotamers, C₇, C₈, C₁₂, C₁₃, C₁₉), 21.7 (d, $^1J_{C-P}$ = 141.5, C₂₀), 16.4, 16.3 (2s, minor + major rotamers, C₂₂, C₂₄).

$[\alpha]_D^{20.0}$: 32.6 (MeOH, c = 1.9, 20.0 °C).

MS (ESI+) 548.27 [M+H]⁺

HRMS (ESI+) calcd. for [C₂₄H₄₃N₃O₉P]: 548.2736, found: 548.2737.

• **22d (RSS enantiomer)**



³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) mixture of 3 rotamers (62:21:17) δ = 31.2 (minor rotamer), 31.1 (major rotamer), 31.0 (minor rotamer).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) mixture of 3 rotamers (62:21:17) δ = 7.56 (bd, J = 8.3, NH, major rotamer), 7.40 (bd, J = 8.6, NH, minor rotamer), 7.30 (bd, J = 8.5, NH, minor rotamer), 4.76 – 4.29 (m, 3H, minor + major rotamers, H₉, H₁₄, H₁₆), 4.12 – 3.93 (m, 4H, minor +

major rotamers, H₂₁, H₂₃), 3.66 – 3.62 (m, 3H, minor + major rotamers, H₁₈), 3.79 – 3.34 (m, 4H, minor + major rotamers, H₆, H₁₁), 2.40 – 1.64 (m, 12H, minor + major rotamers, H₇, H₈, H₁₂, H₁₃, H₁₉, H₂₀),

1.39, 1.37 (2bs, 9H, minor + major rotamers, H₁, H₂, H₃), 1.27 (2bt, $J = 7.0$, 6H, minor + major rotamers, H₂₂, H₂₄).

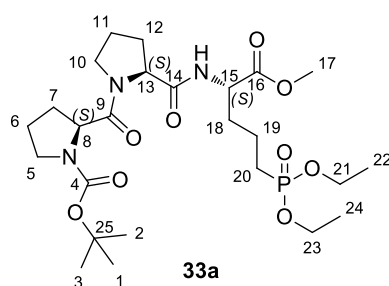
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) mixture of 3 rotamers (62:21:17) δ = 172.09, 172.05, 171.9, 171.8, 171.4, 171.35, 171.30, 171.29 (9s, minor + major rotamers, C₁₀, C₁₅, C₁₇), 154.8, 154.7, 153.7 (3s, minor + major rotamers, C₅), 79.9, 79.83, 79.80 (3s, minor + major rotamers, C₄), 61.7, 61.6, 61.5 (2s, minor + major rotamers, C₂₂, C₂₃), 60.5, 60.4, 60.2 (3s, minor + major rotamers, C₉, C₁₄, C₁₆), 58.3, 57.7, 57.6 (3s, minor + major rotamers, C₉, C₁₄, C₁₆), 53.0, 52.8, 52.6 (3s, minor + major rotamers, C₉, C₁₄, C₁₆), 52.5, 52.3, 52.2 (3s, minor + major rotamers, C₁₈), 47.3, 47.1, 47.0 (3s, minor + major rotamers, C₆, C₁₁), 29.4, 29.3, 29.2, 29.1 28. 8 (5 × s, C₇, C₈, C₁₂, C₁₃, C₁₉), 28.6, (6s, minor + major rotamers, C₁, C₂, C₃), 28.44, 28.40, 28.2, (3s, minor + major rotamers), 25.1, 25.0, 24.8, 24.3, 24.2, 24.1 (6s, minor + major rotamers, C₇, C₈, C₁₂, C₁₃, C₁₉), 21.4 (d, $^1J_{C-P}$ = 142.2, C₂₀), 16.5, 16.4 (2s, minor + major rotamers, C₂₂, C₂₄).

$[\alpha]_D^{20.0}$: 32.0 (MeOH, $c = 1.22$, 20.0 °C).

MS (ESI-) 546.27 [M-H]⁻

HRMS (ESI+) calcd. for [C₂₄H₄₃N₃O₉P]: 548.2742, found: 548.2737.

• **33a (SSS enantiomer)**

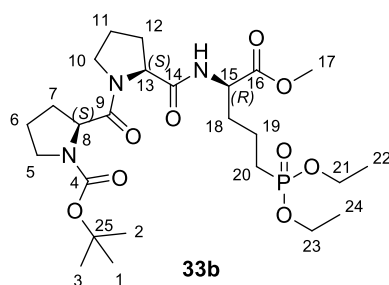


³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ = 31.4.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.08 (dd, $J = 19.6$, 8.5, 0.4H, NH), 7.90 (d, $J = 7.5$, 0.4H, NH), 7.70 (d, $J = 8.4$, 0.4H, NH), 4.74 – 4.60 (m, 1H, H₈, H₁₃, H₁₅), 4.56 – 4.32 (m, 2H, H₉, H₁₄, H₁₆), 4.08 (ddd, $J = 10.3$, 6.8, 2.8, 4H, H₂₁, H₂₃), 3.78 – 3.64 (m, 3H, H₁₇), 3.51 (dddd, $J =$

17.8, 10.5, 8.4, 3.9, 4H, H₅, H₁₀), 2.35 – 1.53 (m, 14H, H₆, H₇, H₁₁, H₁₂, H₁₈, H₁₉, H₂₀), 1.44 (s, 9H, H₁, H₂, H₃), 1.32 (t, $J = 7.1$, 6H, H₂₂, H₂₄).

• **33b (SSR enantiomer)**



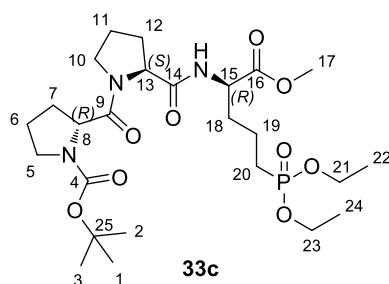
³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) mixture of 3 rotamers (13:50:37) δ = 31.5, 31.3 (major rotamer), 31.2₅.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) mixture of 3 rotamers (13:50:37) δ = 8.11 (d, $J = 8.4$, 0.4H, NH), 8.06 (d, $J = 8.5$, 0.3H, NH), 7.90 (d, $J = 8.4$, 0.5H, NH), 7.70 (d, $J = 8.4$, 0.4H, NH), 4.80 – 4.37 (m, 3H, H₈,

H₁₃, H₁₅), 4.10 (ddd, $J = 10.1, 9.6, 4.7$, 4H, H₂₁, H₂₃), 3.74 – 3.68 (3 × s, 3H, H₁₇), 3.65 – 3.38 (m, 4H, H₅, H₁₀), 2.27 – 1.60 (m, 14H, H₆, H₇, H₁₁, H₁₂, H₁₈, H₁₉, H₂₀), 1.47 (d, $J = 2.6$, 4.5H, major rotamer, H₁, H₂, H₃), 1.44 (s, major rotamer, H₁, H₂, H₃), 1.41 (s, minor rotamer, H₁, H₂, H₃), 1.33 (t, $J = 7.0$, 6H, H₂₂, H₂₄).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) mixture of 3 rotamers (13:50:37) $\delta = 173.9, 173.2, 172.6, 172.4, 172.3, 172.0, 171.4, 171.0$ (mixture of 3 rotamers, C₈, C₁₃, C₁₅), 154.7 (C₄), 79.9, 79.7 (2 × s, mixture of 2 rotamers, C₂₅), 61.8, 61.7, 61.7 (3 × s, mixture of 3 rotamers, C₂₁, C₂₃), 59.7, 59.4 (2 × s, mixture of 2 rotamers, C₈, C₁₃ or C₁₅), 58.4, 57.9 (2 × s, mixture of 2 rotamers, C₈, C₁₃ or C₁₅), 52.4, 52.3 (2 × s, mixture of 2 rotamers, C₁₇), 51.8, 51.8 (2 × s, mixture of 2 rotamers, C₈, C₁₃ or C₁₅), 47.1, 47.1 (2 × s, mixture of 2 rotamers, C₅ or C₁₀), 46.9, 46.8 (2 × s, mixture of 2 rotamers, C₅ or C₁₀), 32.9, 32.7 (2 × s, mixture of 2 rotamers), 30.5, 29.6, 28.6, 28.5 (2 × s, mixture of 2 rotamers, C₁, C₂, C₃), 26.5, 26.3 (2 × s, mixture of 2 rotamers), 25.9 (2 × s, mixture of 2 rotamers), 25.5, 25.4 (2 × s, mixture of 2 rotamers), 24.4, 23.7₂, 23.6₆ (2 × s, mixture of 2 rotamers), 19.0, 18.9 (2 × s, mixture of 2 rotamers), 16.6, 16.6 (2 × s, mixture of 2 rotamers, C₂₂, C₂₄).

• **33c (RSR enantiomer)**

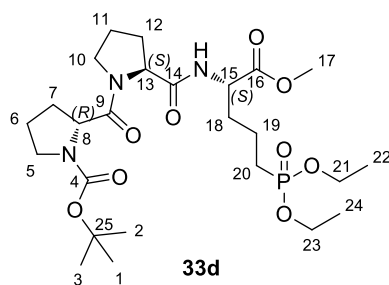


³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) $\delta = 31.7$.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 8.11$ (d, $J = 8.4$, 0.1H, NH), 8.06 (d, $J = 8.4$, 0.1H, NH), 7.90 (d, $J = 8.4$, 0.1H, NH), 4.72 – 4.34 (m, 3H, H₈, H₁₃, H₁₅), 4.15 – 4.05 (m, 4H, H₂₁, H₂₃), 3.73 (d, $J = 5.4$, 3H, H₁₇), 3.67 – 3.39 (m, 4H, H₅, H₁₀), 2.41 – 1.63 (m, 14H, H₆, H₇, H₁₁, H₁₂, H₁₈, H₁₉, H₂₀), 1.46 (s, 9H, H₁, H₂, H₃), 1.33 (t, $J = 7.1$, 6H, H₂₂, H₂₄).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 172.6, 172.3, 171.4$ (C₈, C₁₃, C₁₅), 154.9 (C₄), 80.0 (C₂₅), 61.8 (C₂₁, C₂₃), 60.6 (C₈, C₁₃ or C₁₅), 57.9 (C₈, C₁₃ or C₁₅), 52.3 (C₁₇), 51.7 (C₈, C₁₃ or C₁₅), 47.3₁ (C₅ or C₁₀), 47.2₈ (C₅ or C₁₀), 32.1, 29.5, 28.7 (C₁, C₂, C₃), 28.6, 28.3, 24.9, 24.3, 19.0, 16.6 (2 × s, C₂₂, C₂₄).

• **33d (RSS enantiomer)**



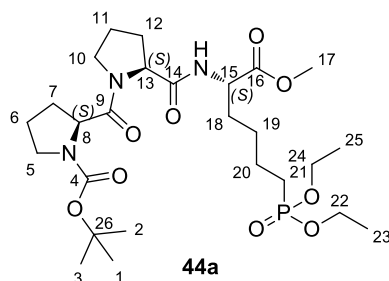
³¹P NMR (162 MHz, D₂O) mixture of 2 rotamers (85:15) $\delta = 29.1$ (major rotamer), 28.7 (minor rotamer).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.82$ (d, $J = 8.6$, 0.4H, NH), 7.72 (d, $J = 8.0$, 0.7H, NH), 4.81 – 4.36 (m, 3H, H₈, H₁₃, H₁₅), 4.18 – 4.00 (m, 4H, H₂₁, H₂₃), 3.68 (s, $J = 2.7$, 3H, H₁₇), 3.84 – 3.38 (m, 4H, H₅, H₁₀),

2.28 – 1.57 (m, 14H, H₆, H₇, H₁₁, H₁₂, H₁₈, H₁₉, H₂₀), 1.43 (s, 9H, H₁, H₂, H₃), 1.32 (t, $J = 7.1$, 6H, H₂₂, H₂₄).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 172.3, 172.2, 171.7$ (C₈, C₁₃, C₁₅), 154.8 (C₄), 79.9 (C₂₅), 61.7 (C₂₁, C₂₃), 60.3 (C₈, C₁₃ or C₁₅), 57.9 (C₈, C₁₃ or C₁₅), 52.3 (C₁₇), 52.2 (C₈, C₁₃ or C₁₅), 47.2 (C₅ or C₁₀), 47.0 (C₅ or C₁₀), 32.0, 31.8, 29.4, 28.6 (C₁, C₂, C₃), 28.5, 24.9, 24.4, 19.4, 16.6 (2 rotamers, C₂₂, C₂₄).

• **44a (SSS enantiomer)**



³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) mixture of 3 rotamers (38:38:24) $\delta = 31.9, 31.7_4, 31.6_9$.

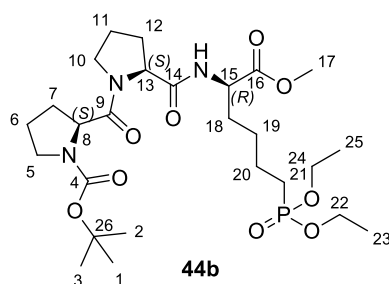
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 8.06$ (d, $J = 8.5$, 0.4H, NH), 7.70 (d, $J = 8.4$, 0.4H, NH), 7.65 – 7.55 (m, 0.5H, NH), 4.70 – 4.31 (m, 3H, H₈, H₁₃, H₁₅), 4.20 – 4.00 (m, 4H, H₂₂, H₂₄), 3.81 – 3.65 (3 × s, mixture of 3 rotamers, 3H, H₁₇), 3.64 – 3.33 (m, 4H, H₅, H₁₀), 2.40 – 1.53 (m,

16H, H₆, H₇, H₁₁, H₁₂, H₁₈, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 1.52 – 1.38 (2 × s, mixture of 2 rotamers, 9H, H₁, H₂, H₃), 1.33 (t, $J = 7.1$, 6H, H₂₃, H₂₅).

MS (ESI+) 576.31 [M+H]⁺

HRMS (ESI+) calcd. for [C₂₆H₄₇N₃O₉P]: 576.3050, found: 576.3052.

• **44b (SSR enantiomer)**



³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) mixture of 3 rotamers (49:38:13) $\delta = 31.9_4$ (minor rotamer), 31.9 (major rotamer), 31.8 (minor rotamer).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) mixture of 3 rotamers (49:38:13) $\delta = 8.11$ (d, $J = 8.5$, 0.2H, NH), 8.06 (d, $J = 8.5$, 0.3H, NH), 7.90 (d, $J = 8.4$, 0.5H, NH), 7.70 (d, $J = 8.4$, 0.4H, NH), 4.79 – 4.70 (m, 1H, H₈, H₁₃ or H₁₅), 4.56 – 4.39 (m, 2H, H₈, H₁₃ or H₁₅), 4.18 – 4.01 (m, 4H,

H₂₂, H₂₄), 3.79 – 3.65 (3 × s, mixture of 3 rotamers, 3H, H₁₇), 3.63 – 3.39 (m, 4H, H₅, H₁₀), 2.32 – 1.56 (m, 16H, H₆, H₇, H₁₁, H₁₂, H₁₈, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 1.44 (2 × s, mixture of 2 rotamers, 9H, H₁, H₂, H₃), 1.33 (2 × t, $J = 8.4$, mixture of 2 rotamers, 6H, H₂₃, H₂₅).

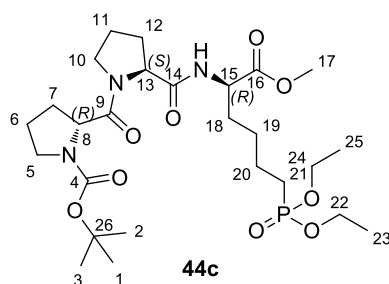
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) mixture of 3 rotamers (49:38:13) $\delta = 173.9, 173.2, 172.8, 172.6, 171.3, 170.9$ (mixture of 3 rotamers, C₈, C₁₃, C₁₅), 154.7 (C₄), 79.9, 79.7 (2 × s, mixture of 2 rotamers, C₂₆), 61.6, 61.6 (2 × s, mixture of 2 rotamers, C₂₂, C₂₄), 59.7, 59.4 (2 × s, mixture of 2 rotamers, C₈, C₁₃ or C₁₅), 58.4, 57.8 (2 × s, mixture of 2 rotamers, C₈, C₁₃ or C₁₅), 52.3, 52.3 (2 × s, mixture of 2

rotamers, C₁₇), 52.1 (C₈, C₁₃ or C₁₅), 47.1 (2 × s, mixture of 2 rotamers, C₅ or C₁₀), 46.9 (C₅ or C₁₀), 31.8, 31.7 (2 × s, mixture of 2 rotamers), 29.6, 28.6, 28.5₅ (2 × s, mixture of 2 rotamers, C₁, C₂, C₃), 26.7 (2 × s, mixture of 2 rotamers), 26.5, 26.4₆ (2 × s, mixture of 2 rotamers), 26.3, 26.2 (2 × s, mixture of 2 rotamers), 25.4₃, 25.3₉ (2 × s, mixture of 2 rotamers), 24.4, 22.3 (2 × s, mixture of 2 rotamers), 16.6₄, 16.5₈ (2 × s, mixture of 2 rotamers, C₂₃, C₂₅).

MS (ESI+) 576.30 [M+H]⁺

HRMS (ESI+) calcd. for [C₂₆H₄₇N₃O₉P]: 576.3050, found: 576.3049.

• **44c (RSR enantiomer)**

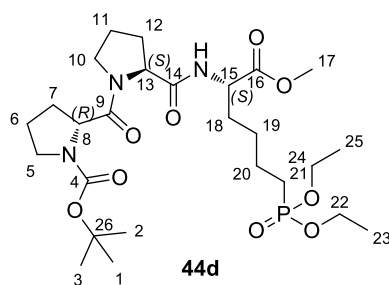


³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) mixture of 2 rotamers (86:14) δ = 32.1, 31.9.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) mixture of 2 rotamers (86:14) δ = 8.11 (d, *J* = 8.4, 0.2H, NH), 8.06 (d, *J* = 8.5, 0.3H, NH), 7.90 (d, *J* = 8.4, 0.2H, NH), 7.70 (d, *J* = 8.4, 0.3H, NH), 4.72 – 4.37 (m, 3H, H₈, H₁₃, H₁₅), 4.18 – 3.97 (m, 4H, H₂₂, H₂₄), 3.72 (s, 3H, H₁₇), 3.62 – 3.39 (m,

4H, H₅, H₁₀), 2.45 – 1.52 (m, 16H, H₆, H₇, H₁₁, H₁₂, H₁₈, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 1.44 (2 × s, mixture of 2 rotamers, 9H, H₁, H₂, H₃), 1.33 (2 × t, *J* = 7.1, mixture of 2 rotamers, 6H, H₂₃, H₂₅).

• **44d (RSS enantiomer)**



³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) mixture of 3 rotamers (46:33:21) δ = 32.23, 32.20, 32.16.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 4.51 (ddd, *J* = 37.0, 24.6, 6.5, 3H, H₈, H₁₃, H₁₅), 4.09 (ddd, *J* = 11.2, 10.4, 5.4, 4H, H₂₂, H₂₄), 3.80 – 3.64 (3 × s, mixture of 3 rotamers, 3H, H₁₇), 3.62 – 3.31 (m, 4H, H₅, H₁₀), 2.42 – 1.55 (m, 16H, H₆, H₇, H₁₁, H₁₂, H₁₈, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 1.41 (2 × s, mixture

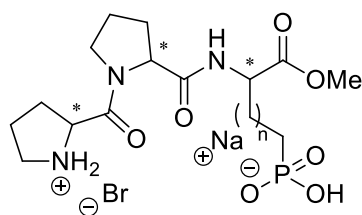
of 2 rotamers, 9H, H₁, H₂, H₃), 1.31 (2 × t, *J* = 12.4, mixture of 2 rotamers, 6H, H₂₃, H₂₅).

MS (ESI+) 576.31 [M+H]⁺

HRMS (ESI+) calcd. for [C₂₆H₄₇N₃O₉P]: 576.3050, found: 576.3055.

II.2.2) General procedure for dealkylation

HBr.H-Pro-Pro-AA_{1[B]1-4}(OH)(ONa)-OMe (I-IVa-d)

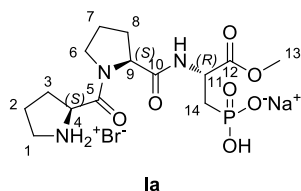


Ia-d n=0
IIa-d n=1
IIIa-d n=2
IVa-d n=3

To a three-neck round bottom flask equipped with a dropping funnel and a thermometer was added under argon a solution of **12a-d**, **23a-d**, **33a-d**, **44a-d** (0.42 g, 0.84 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous acetonitrile (7 mL). At -10 °C, bromotrimethylsilane (1.63 mL, 12.5 mmol, 15.0 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 4 h at room temperature. The reaction completion was monitored by ³¹P NMR. All volatile compounds were removed under reduced pressure (10⁻³ torr).

The reaction was quenched with methanol (10 mL) and the resulting solution was stirred for 1 h at room temperature. After concentration under reduced pressure and purification by flash chromatography on silica gel (100% H₂O), the product was basified by adding a solution of NaOH (0.05 M) at pH= 6.6. The catalysts **Ia-d** were obtained as a white powder (0.38 g, 95 %).

- **SSR enantiomer (Ia)**



³¹P NMR (162 MHz, D₂O) mixture of 3 rotamers (71:16:13) δ = 23.7 (minor rotamer), 23.6 (minor rotamer), 23.3 (major rotamer).

¹H NMR (400 MHz, D₂O) mixture of 3 rotamers (71:16:13) δ = 4.59 – 4.35 (m, 3 rotamers, 3H, H₄, H₉, H₁₁), 3.63, 3.61 (2s, 3 rotamers, 3H, H₁₃),

3.61 – 3.23 (m, 3 rotamers, 4H, H₁, H₆), 2.46 (m, 3 rotamers, 2H, H_{3a}, H_{8a}), 2.36 – 1.77 (m, 3 rotamers, 8H, H₂, H_{3b}, H₇, H_{8b}, H₁₄).

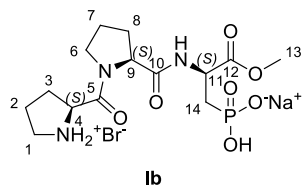
¹³C NMR (101 MHz, D₂O) mixture of 3 rotamers (71:16:13) δ = 173.34 (major rotamers, C₅, C₁₀), 173.28, 172.9 (2s, minor rotamers, C₅, C₁₀), 172.5 (d, ³J_{C-P} = 13.1, major rotamers, C₁₂), 168.2 (2s, minor rotamers, C₅, C₁₀), 168.07 (major rotamer, C₅, C₁₀), 60.5 (minor rotamer, C₄, C₉), 60.4 (major rotamer, C₄, C₉), 59.9 (minor rotamer, C₄, C₉), 59.1 (major rotamer, C₄, C₉), 58.9, 53.4 (2s, minor rotamers, C₁₃), 53.2 (major rotamer, C₁₃), 48.6 (d, ²J_{C-P} = 3.7, C₁₁), 47.9 (minor rotamer, C₁, C₆), 47.7 (major rotamer, C₁, C₆), 46.6 (bs, 3 rotamers, C₁, C₆), 29.2 (major rotamer, C₂, C₃, C₇, C₈), 28.4 (major rotamer, C₂, C₃, C₇, C₈), 28.0 (d, ¹J_{C-P} = 138.1, C₁₄), 24.5 (major rotamer, C₂, C₃, C₇, C₈), 23.8 (major rotamer, C₂, C₃, C₇, C₈).

[α]_D^{20.0}: -57.4 (MeOH, c = 1.05, 20.0 °C).

MS (ESI-) 376.13 [M-H]⁻

HRMS (ESI-) calcd. for $[C_{14}H_{23}N_3O_7P]$: 376.1274, found: 376.1273.

• **SSS enantiomer (Ib)**



^{31}P NMR (162 MHz, D_2O mixture of 2 rotamers (80:20) δ = 19.5 (minor rotamer), 19.2 (major rotamer).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) mixture of 2 rotamers (80:20) δ = 4.63 – 4.60 (m, major rotamer, 0.8H, H_4 , H_9 , H_{11}), 4.56 – 4.36 (m, minor + major rotamers, 2H, H_4 , H_9 , H_{11}), 4.13 (t, J = 8.3, minor rotamers, 0.2H, H_4 , H_9 , H_{11}), 3.74, 3.72 (2s, minor + major rotamers, 3H, H_{13}), 3.62 – 3.28 (m, 3 rotamers, 4H, H_1 , H_6), 2.62 – 2.41 (m, minor + major rotamers, 1H, H_{3a} , H_{8a}), 2.41 – 2.18 (m, minor + major rotamers, 1H, H_{3a} , H_{8a}), 1.98 (m, 8H, minor + major rotamers, H_2 , H_{3b} , H_7 , H_{8b} , H_{14}).

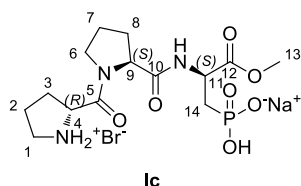
^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) mixture of 2 rotamers (80:20) δ = 174.3 (d, $^3J_{C-P}$ = 15.1, minor rotamer, C_{12}), 173.7 (d, $^3J_{C-P}$ = 11.2, major rotamer, C_{12}), 173.4 (major rotamer, C_{15} , C_{10}), 172.7 (minor rotamer, C_{15} , C_{10}), 168.7 (minor rotamer, C_{15} , C_{10}), 168.1 (major rotamer, C_{15} , C_{10}), 60.8 (minor rotamer, C_4 , C_9), 60.7 (major rotamer, C_4 , C_9), 59.1 (major rotamer, C_4 , C_9), 59.0 (minor rotamer, C_4 , C_9), 53.1 (minor rotamer, C_{13}), 53.0 (major rotamer, C_{13}), 50.4 (d, $^2J_{C-P}$ = 4.6, minor rotamer, C_{11}), 49.8 (d, $^2J_{C-P}$ = 4.6, major rotamer, C_{11}), 47.74, 47.66 (2s, minor + major rotamers, C_1 , C_6), 46.5 (major rotamer, C_1 , C_6), 45.7 (minor rotamer, C_1 , C_6), 31.4 (minor rotamer, C_2 , C_3 , C_7 , C_8), 29.3 (major rotamer, C_2 , C_3 , C_7 , C_8), 29.2 (d, $^1J_{C-P}$ = 130.9, major rotamer, C_{14}), 28.4 (d, $^1J_{C-P}$ = 126.7, minor rotamer, C_{14}), 28.3 (major rotamer, C_2 , C_3 , C_7 , C_8), 28.1 (minor rotamer, C_2 , C_3 , C_7 , C_8), 24.5, 23.9 (2s, major rotamers, C_2 , C_3 , C_7 , C_8), 21.9 (minor rotamer, C_2 , C_3 , C_7 , C_8).

$[\alpha]_D^{20.0}$: -52.9 (MeOH, c = 1.19, 20.0 °C).

MS (ESI+) 378.14 $[M+H]^+$

HRMS (ESI+) calcd. for $[C_{14}H_{24}N_3O_7NaP]$: 400.1250, found: 400.1251.

• **RSS enantiomer (Ic)**



^{31}P NMR (162 MHz, D_2O) mixture of 2 rotamers (90:10) δ = 17.2 (major rotamer), 17.0 (minor rotamer).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) mixture of 2 rotamers (90:10) δ = 4.57 (t, 2 rotamers, J = 7.9, 1H, H_4 , H_9 , H_{11}), 4.48 – 4.39 (m, 2 rotamers, 1H, H_4 , H_9 , H_{11}), 4.33 (ddd, 2 rotamers, J = 14.2, 9.2, 5.0, 1H, H_4 , H_9 , H_{11}), 3.83 – 3.79 (m, 2 rotamers, 1H, H_1 , H_6), 3.72 (s, 2 rotamers, 3H, H_{13}), 3.60 (dd, 2 rotamers, J = 16.7, 7.4, 1H, H_1 , H_6), 3.53 – 3.28 (m, 2

rotamers, 2H, H₁, H₆), 2.48 (dd, $J = 13.3, 7.1$, 1H, 2 rotamers, H_{3a}, H_{8a}), 2.38 – 2.17 (m, 2 rotamers, 1H, H_{3a}, H_{8a}), 2.17 – 1.77 (m, 2 rotamers, 8H, H₂, H_{3b}, H₇, H_{8b}, H₁₄).

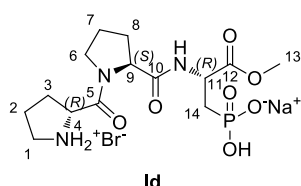
¹³C NMR (101 MHz, D₂O) mixture of 2 rotamers (90:10) $\delta = 174.2$ (d, $^3J_{C-P} = 12.7$, major rotamer, C₁₂), 173.8 (major rotamer, C₅, C₁₀), 173.3 (minor rotamer, C₅, C₁₀), 168.6 (minor rotamer, C₅, C₁₀), 168.5 (major rotamer, C₅, C₁₀), 61.2 (C₄, C₉), 59.0 (C₄, C₉), 53.0 (C₁₃), 50.0 (d, $^2J_{C-P} = 5.0$, C₁₁), 47.8 (minor rotamer, C₁, C₆), 47.5 (major rotamer, C₁, C₆), 46.3 (minor rotamer, C₁, C₆), 46.0 (major rotamer, C₁, C₆), 31.2 (minor rotamer, C₂, C₃, C₇, C₈), 29.3 (major rotamer, C₂, C₃, C₇, C₈), 28.8 (minor rotamer, C₂, C₃, C₇, C₈), 28.7 (d, $^1J_{C-P} = 130.8$, major rotamer, C₁₄), 27.5 (major rotamer, C₂, C₃, C₇, C₈), 24.2 (minor rotamer, C₂, C₃, C₇, C₈), 24.0, 23.7 (2s, major rotamers, C₂, C₃, C₇, C₈), 21.5 (minor rotamer, C₂, C₃, C₇, C₈).

$[\alpha]_D^{20.0}$: -30.0 (MeOH, $c = 0.8$, 20.0 °C).

MS (ESI+) 378.14 [M+H]⁺

HRMS (ESI+) calcd. for [C₁₄H₂₄N₃O₇NaP]: 400.1250, found: 400.1247.

• **RSR enantiomer (Id)**



³¹P NMR (162 MHz, D₂O) mixture of 3 rotamers (70:20:10) $\delta = 19.3$ (minor rotamer), 17.1 (major rotamer), 16.9 (minor rotamer).

¹H NMR (400 MHz, D₂O) mixture of 3 rotamers (70:20:10) $\delta = 4.62$ (dd, 3 rotamers, $J = 8.6, 7.1$, 1H, H₄, H₉, H₁₁), 4.55 – 4.37 (m, 3 rotamers, 2H, H₄, H₉, H₁₁), 3.72 (bs, 3 rotamers, 3H, H₁₃), 3.81 – 3.54 (m, 3 rotamers, 2H, H₁, H₆), 3.52 – 3.31 (m, 3 rotamers, 2H, H₁, H₆), 2.53 (ddd, 3 rotamers, $J = 14.9, 9.8, 4.6$, 1H, H_{3a}, H_{8a}), 2.41 – 2.22 (m, 3 rotamers, 1H, H_{3a}, H_{8a}), 2.16 – 1.84 (m, 3 rotamers, 8H, H₂, H_{3b}, H₇, H_{8b}, H₁₄).

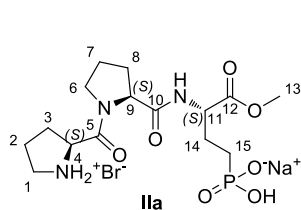
¹³C NMR (101 MHz, D₂O) mixture of 3 rotamers (70:20:10) $\delta = 174.1$ (d, $^3J_{C-P} = 12.6$, major rotamer, C₁₂), 173.9 (d, $^3J_{C-P} = 12.6$, minor rotamer, C₁₂), 173.7 (major rotamer, C₅, C₁₀), 173.4, 172.9, 168.9 (3s, minor rotamers, C₅, C₁₀), 168.1 (major rotamer, C₅, C₁₀), 60.8 (major rotamer, C₄, C₉), 60.5 (minor rotamer, C₄, C₉), 59.2 (major rotamer, C₄, C₉), 59.0 (minor rotamer), 53.0 (C₁₃), 52.4 (d, $^2J_{C-P} = 5.6$, minor rotamer, C₁₁), 50.3 (d, $^2J_{C-P} = 4.4$, minor rotamer, C₁₁), 50.1 (d, $^2J_{C-P} = 4.4$, major rotamer, C₁₁), 47.8 (minor rotamer, C₁, C₆), 47.6, 46.5 (major rotamer, C₁, C₆), 31.8 (minor rotamer, C₂, C₃, C₇, C₈), 29.4 (major rotamer, C₂, C₃, C₇, C₈), 29.3 (minor rotamer, C₂, C₃, C₇, C₈), 29.0 (minor rotamer, C₂, C₃, C₇, C₈), 28.9 (d, $^1J_{C-P} = 129.4$, major rotamer, C₁₄), 27.9 (major rotamer, C₂, C₃, C₇, C₈), 24.3 (minor rotamer, C₂, C₃, C₇, C₈), 24.1, 23.9 (2s, major rotamers, C₂, C₃, C₇, C₈), 21.6 (minor rotamer, C₂, C₃, C₇, C₈).

$[\alpha]_D^{20.0}$: -13.5 (MeOH, $c = 0.96$, 20.0 °C).

MS (ESI+) 376.13 [M+H]⁺

HRMS (ESI+) calcd. for [C₁₄H₂₄N₃O₇NaP]: 400.1250, found: 400.1249.

• **SSS enantiomer (IIa)**



³¹P NMR (162 MHz, D₂O) $\delta = 29.2$.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) $\delta = 4.70 - 4.35$ (m, 3H, H₄, H₉, H₁₁), 3.71 (s, 3H, H₁₃), 3.62 – 3.28 (m, 4H, H₁, H₆), 2.65 – 1.67 (m, 12H, H₂, H₃, H₇, H₈, H₁₄, H₁₅).

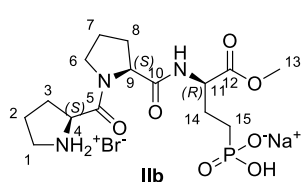
¹³C NMR (101 MHz, D₂O) $\delta = 173.9$ (C₁₂), 173.2, 168.0 (C₅, C₁₀), 60.5, 59.1 (C₄, C₉), 53.2 (C₁₁), 53.0 (C₁₃), 47.8, 46.6 (C₁, C₆), 29.3 (C₁₄), 28.3, 24.6, 24.3, 23.8 (C₂, C₃, C₇, C₈), 23.0 (d, $^1J_{C-P} = 136.1$, C₁₅).

$[\alpha]_D^{20.0}$: +20.0 (MeOH, $c = 1.1$, 20.0 °C).

MS (ESI+) 392.16 [M+H]⁺

HRMS (ESI+) calcd. for [C₁₅H₂₇N₃O₇P]: 392.1587, found: 392.1589.

• **SSR enantiomer (IIb)**



³¹P NMR (162 MHz, D₂O) $\delta = 29.3$.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) $\delta = 4.67 - 4.34$ (m, 3H, H₄, H₉, H₁₁), 3.74 (s, 3H, H₁₃), 3.73 – 3.29 (m, 4H, H₁, H₆), 2.66 – 1.43 (m, 12H, H₂, H₃, H₇, H₈, H₁₄, H₁₅).

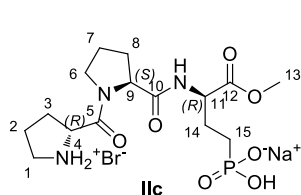
¹³C NMR (101 MHz, D₂O) $\delta = 173.8$ (C₁₂), 173.7, 168.0 (C₅, C₁₀), 60.5, 59.2 (C₄, C₉), 53.6 (C₁₁), 52.9 (C₁₃), 47.7, 46.6 (C₁, C₆), 29.6 (C₁₄), 28.3, 25.5, 24.6, 23.9 (C₂, C₃, C₇, C₈), 23.0 (d, $^1J_{C-P} = 136.7$, C₁₅).

$[\alpha]_D^{20.0}$: -48.5 (MeOH, $c = 1.175$, 20.0 °C).

MS (ESI+) 392.16 [M+H]⁺

HRMS (ESI+) calcd. for [C₁₅H₂₇N₃O₇P]: 392.1587, found: 392.1587.

• **RSR enantiomer (IIc)**



³¹P NMR (162 MHz, D₂O) $\delta = 29.0$.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) $\delta = 4.58 - 4.20$ (m, 3H, H₄, H₉, H₁₁), 3.76 – 3.59 (m, 3H, H₁₃), 3.55 – 3.14 (m, 4H, H₁, H₆), 2.48 – 1.28 (m, 12H, H₂, H₃, H₇, H₈, H₁₄, H₁₅).

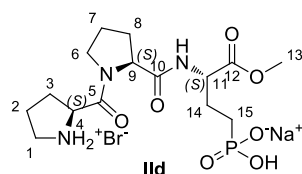
^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ = 174.2 (C_{12}), 173.8, 168.3 (C_5 , C_{10}), 61.0, 59.3 (C_4 , C_9), 53.8 (C_{11}), 52.9 (C_{13}), 47.6, 46.5, 46.2 (C_1 , C_6), 29.7 (C_{14}), 28.0, 27.7, 24.1, 23.8 (C_2 , C_3 , C_7 , C_8 , C_{15}).

$[\alpha]_D^{20.0}$: -20.2 (MeOH, c = 1.04, 20.0 $^\circ\text{C}$).

MS (ESI+) 392.16 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HRMS (ESI+) calcd. for $[\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7\text{P}]$: 392.1587, found: 392.1587.

• **RSS enantiomer (IIId)**



^{31}P NMR (162 MHz, D_2O) δ = 29.3.

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ = 4.62 (dd, J = 8.5, 6.6, 1H, H_4 or H_9), 4.56 – 4.47 (m, 1H, H_4 or H_9), 4.41 (ddd, J = 13.5, 8.9, 4.9, 1H, H_{11}), 3.75 (s, 3H, H_{13}), 3.71 – 3.26 (m, 4H, H_1 , H_6), 2.62 – 1.42 (m, 12H, H_2 , H_3 , H_7 , H_8 , H_{14} , H_{15}).

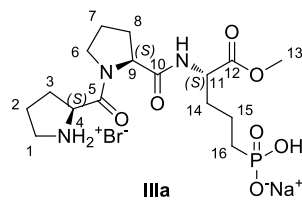
^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ = 173.8 (C_{12}), 173.7, 168.0 (C_5 , C_{10}), 60.6, 59.1 (C_4 , C_9), 53.7 (C_{11}), 52.9 (C_{13}), 47.7, 46.6 (C_1 , C_6), 29.6 (C_{14}), 29.3, 28.3, 25.5, 24.6, 23.9 (C_2 , C_3 , C_7 , C_8 , C_{15}).

$[\alpha]_D^{20.0}$: -11.9 (MeOH, c = 1.51, 20.0 $^\circ\text{C}$).

MS (ESI+) 392.16 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HRMS (ESI+) calcd. for $[\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7\text{P}]$: 392.1587, found: 392.1587.

• **SSS enantiomer (IIIa)**



^{31}P NMR (162 MHz, D_2O) mixture of 2 rotamers (93:7) δ = 30.5 (major rotamer), 30.1 (minor rotamer).

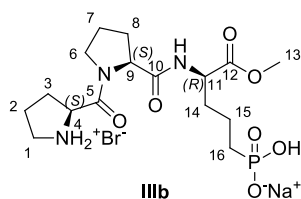
^1H NMR (400 MHz, D_2O) mixture of 2 rotamers (93:7) δ = 4.62 (d, J = 6.7, 1H, H_4 or H_9), 4.50 (dd, J = 8.2, 6.4, 1H, H_4 or H_9), 4.34 (dt, J = 9.2, 4.4, 1H, H_{11}), 3.76 – 3.70 (2 $\times$ s, 3H, H_{13}), 3.70 – 3.32 (m, 4H, H_1 , H_6), 2.64 – 2.25 (m, 2H, H_{3a} , H_{8a}), 2.23 – 1.73 (m, 10H, H_2 , H_{3b} , H_7 , H_{8b} , H_{15} , H_{16}), 1.54 (ddd, J = 19.4, 17.0, 9.9, 2H, H_{14}).

^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ = 174.4, 174.0, 168.0, 60.3, 59.1, 52.9, 52.9, 47.7, 46.6, 31.4, 29.3, 28.3, 28.1, 26.8, 24.6, 23.8, 20.0.

MS (ESI+) 406.17 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HRMS (ESI+) calcd. for $[\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_7\text{P}]$: 406.1743, found: 406.1744.

• **SSR enantiomer (IIIb)**



³¹P NMR (162 MHz, D₂O) mixture of 2 rotamers (85:15) δ = 24.8 (major rotamer), 24.5 (minor rotamer).

¹H NMR (400 MHz, D₂O) mixture of 2 rotamers (85:15) δ = 4.62 (d, J =

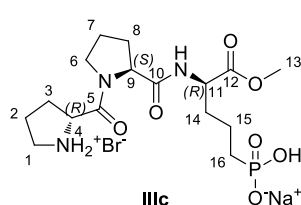
6.6, 1H, H₄ or H₉), 4.53 – 4.43 (m, 1H, H₄ or H₉), 4.43 – 4.33 (m, 1H, H₁₁),

3.79 – 3.65 (2 × s, 3H, H₁₃), 3.63 – 3.25 (m, 4H, H₁, H₆), 2.62 – 2.20 (m, 2H, H_{3a}, H_{8a}), 2.15 – 1.71 (m, 10H, H₂, H_{3b}, H₇, H_{8b}, H₁₅, H₁₆), 1.66 – 1.44 (m, 2H, H₁₄).

MS (ESI+) 406.17 [M+H]⁺

HRMS (ESI+) calcd. for [C₁₆H₂₉N₃O₇P]: 406.1743, found: 406.1742.

• **RSR enantiomer (IIIc)**



³¹P NMR (162 MHz, D₂O) mixture of 3 rotamers (30:51:19) δ = 27.6 (minor rotamer), 25.1 (major rotamer), 25.0 (minor rotamer).

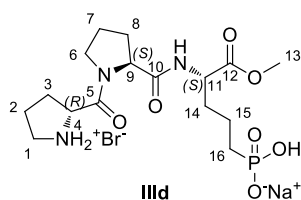
¹H NMR (400 MHz, D₂O) mixture of 3 rotamers (30:51:19) δ = 4.62 (dd, J = 17.3, 9.4, 1H, H₄ or H₉), 4.49 (ddd, J = 13.3, 8.9, 3.9, 1H, H₄ or H₉), 4.38

(dt, J = 7.3, 5.7, 1H, H₁₁), 3.79 – 3.66 (3 × s, 3H, H₁₃), 3.64 – 3.33 (m, 4H, H₁, H₆), 2.62 – 2.20 (m, 2H, H_{3a}, H_{8a}), 2.20 – 1.72 (m, 10H, H₂, H_{3b}, H₇, H_{8b}, H₁₅, H₁₆), 1.55 (d, J = 10.2, 2H, H₁₄).

MS (ESI+) 406.17 [M+H]⁺

HRMS (ESI+) calcd. for [C₁₆H₂₉N₃O₇P]: 406.1743, found: 406.1741.

• **RSS enantiomer (IIId)**



³¹P NMR (162 MHz, D₂O) mixture of 3 rotamers (11:78:11) δ = 25.3 (minor rotamer), 24.7 (major rotamer), 24.3 (minor rotamer).

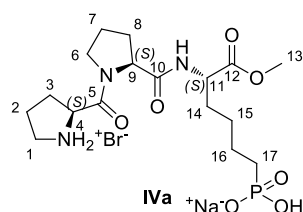
¹H NMR (400 MHz, D₂O) mixture of 3 rotamers (11:78:11) δ = 4.61 (dd, J = 13.9, 6.5, 1H, H₄ or H₉), 4.46 (td, J = 8.5, 3.4, 1H, H₄ or H₉), 4.42 – 4.33

(m, 1H, H₁₁), 3.78 – 3.65 (3 × s, 3H, H₁₃), 3.44 (m, 4H, H₁, H₆), 2.63 – 2.20 (m, 2H, H_{3a}, H_{8a}), 2.16 – 1.76 (m, 10H, H₂, H_{3b}, H₇, H_{8b}, H₁₅, H₁₆), 1.56 (dd, J = 25.1, 11.1, 2H, H₁₄).

MS (ESI+) 406.17 [M+H]⁺

HRMS (ESI+) calcd. for [C₁₆H₂₉N₃O₇P]: 406.1743, found: 406.1740.

• **SSS enantiomer (IVa)**



^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) mixture of 3 rotamers (59:20:21) δ = 28.4 (major rotamer), 28.3₇ (minor rotamer), 28.1 (minor rotamer).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) mixture of 3 rotamers (59:20:21) δ = 4.60 (ddd, J = 11.8, 8.5, 4.7, 1H, H_4 or H_9), 4.55 – 4.35 (m, 1H, H_4 or H_9), 4.30 – 4.03 (m, 1H, H_{11}), 3.77 – 3.67 (3 $\times$ s, 3H, H_{13}), 3.67 – 3.25 (m, 4H, H_1 , H_6), 2.63 – 2.21 (m, 2H, H_{3a} , H_{8a}), 2.21 – 1.61 (m, 10H, H_2 , H_{3b} , H_7 , H_{8b} , H_{16} , H_{17}), 1.60 – 1.22 (m, 4H, H_{14} , H_{15}).

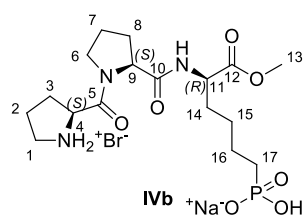
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) mixture of 3 rotamers (59:20:21) δ =

181.8 (minor rotamer), 181.5 (major rotamer, C_5 or C_{10}), 176.0 (minor rotamer, C_5 or C_{10}), 176.2 (2 $\times$ s, major + minor rotamer, C_5 or C_{10}), 171.0 (minor rotamer, C_5 or C_{10}), 170.7 (major rotamer, C_{12}), 170.5 (minor rotamer, C_{12}), 63.4 (major rotamer, C_4 or C_9), 63.1 (minor rotamer, C_4 or C_9), 61.6₇ (major rotamer, C_4 or C_9), 61.6₅ (minor rotamer, C_4 or C_9), 57.4 (C_{11}), 55.4 (major rotamer, C_{13}), 55.3 (minor rotamer, C_{13}), 50.3 (major rotamer, C_1 or C_6), 50.2 (minor rotamer, C_1 or C_6), 49.3 (minor rotamer, C_1 or C_6), 49.1 (major rotamer, C_1 or C_6), 32.3 (major rotamer, C_2 , C_3 , C_7 , C_8 , C_{14}), 32.2 (minor rotamer, C_2 , C_3 , C_7 , C_8 , C_{14}), 30.97 (d, $^3J_{\text{C-P}}$ = 17.3, C_{15}), 31.0 (, C_2 , C_3 , C_7 , C_8 , C_{14}), 29.2 (major rotamer, C_2 , C_3 , C_7 , C_8 , C_{14}), 29.0 (minor rotamer, C_2 , C_3 , C_7 , C_8 , C_{14}), 27.1₄ (minor rotamer, C_2 , C_3 , C_7 , C_8 , C_{14}), 27.0₆ (major rotamer, C_2 , C_3 , C_7 , C_8 , C_{14}), 26.4 (, C_2 , C_3 , C_7 , C_8 , C_{14}), 25.80 (d, $^1J_{\text{C-P}}$ = 123.2, C_{17}), 25.47 (d, $^2J_{\text{C-P}}$ = 4.4, C_{16}).

MS (ESI+) 420.19 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HRMS (ESI+) calcd. for $[\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_7\text{P}]$: 420.1900, found: 420.1900.

• **SSR enantiomer (IVb)**



^{31}P NMR (162 MHz, D_2O) mixture of 4 rotamers (56:31:9:4) δ = 29.4 (major rotamer), 29.3 (minor rotamer), 29.2 (minor rotamer), 29.1 (minor rotamer).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) mixture of 4 rotamers (56:31:9:4) δ = 4.67 – 4.55 (m, 1H, H_4 or H_9), 4.49 (dd, J = 14.4, 6.2, 1H, H_4 or H_9), 4.45 – 4.31 (m, 1H, H_{11}), 3.77 – 3.66 (4 $\times$ s, 3H, H_{13}), 3.69 – 3.30 (m, 4H, H_1 , H_6), 2.65 – 2.27 (m, 2H, H_{3a} , H_{8a}), 2.22 – 1.61 (m, 10H, H_2 , H_{3b} , H_7 , H_{8b} , H_{16} , H_{17}), 1.46 (dd, J = 29.2, 20.7, 4H, H_{14} , H_{15}).

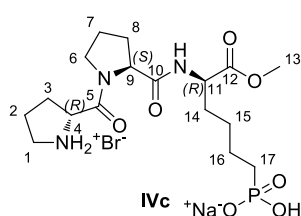
^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) mixture of 4 rotamers (56:31:9:4) δ = 175.6 (C_5 or C_{10}), 173.7 (minor rotamer, C_5 or C_{10}), 173.5 (major rotamer, C_5 or C_{10}), 168.0 (major rotamer, C_{12}), 60.5 (C_4 or C_9), 59.1 (C_4 or C_9), 52.8 (C_{13}), 52.6 (minor rotamer, C_{11}), 52.5 (major rotamer, C_{11}), 47.7 (C_1 or C_6), 46.6 (C_1 or

C₆), (major rotamer, C₂, C₃, C₇, C₈, C₁₄), 30.3 (major rotamer, C₂, C₃, C₇, C₈, C₁₄), 30.1 (minor rotamer, C₂, C₃, C₇, C₈, C₁₄), 29.7 (major rotamer, C₂, C₃, C₇, C₈, C₁₄), 29.6 (minor rotamer, C₂, C₃, C₇, C₈, C₁₄), 28.4 (minor rotamer, C₂, C₃, C₇, C₈, C₁₄), 28.3 (major rotamer, C₂, C₃, C₇, C₈, C₁₄), 24.5₈ (minor rotamer, C₂, C₃, C₇, C₈, C₁₄), 24.5₇ (major rotamer, C₂, C₃, C₇, C₈, C₁₄), 23.9 (minor rotamer, C₂, C₃, C₇, C₈, C₁₄), 23.8 (major rotamer, C₂, C₃, C₇, C₈, C₁₄), 26.6 (d, $^1J_{C-P}$ = 134.0, C₁₇), 26.1 (d, $^3J_{C-P}$ = 17.1, C₁₅), 21.9 (d, $^2J_{C-P}$ = 4.5, C₁₆).

MS (ESI+) 420.19 [M+H]⁺

HRMS (ESI+) calcd. for [C₁₇H₃₁N₃O₇P]: 420.1900, found: 420.1898.

• **RSR enantiomer (IVc)**



³¹P NMR (162 MHz, D₂O) mixture of 2 rotamers (83:17) δ = 32.0 (major rotamer), 31.8 (minor rotamer).

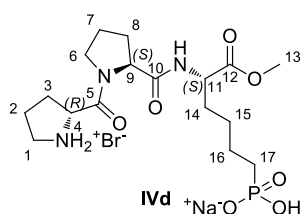
¹H NMR (400 MHz, D₂O) mixture of 2 rotamers (83:17) δ = 4.44 (m, 3H, H₄, H₉, H₁₁), 3.81 – 3.65 (2 × s, 3H, H₁₃), 3.45 (m, 4H, H₁, H₆), 2.39 (m, 2H, H_{3a}, H_{8a}), 2.18 – 1.66 (m, 10H, H₂, H_{3b}, H₇, H_{8b}, H₁₄, H₁₅), 1.66 – 1.26 (m, 4H, H₁₆, H₁₇).

¹³C NMR (101 MHz, D₂O) mixture of 2 rotamers (83:17) δ = 176.6 (C₅ or C₁₀), 174.1 (minor rotamer, C₅ or C₁₀), 173.9 (major rotamer, C₅ or C₁₀), 168.0 (minor rotamer, C₁₂), 167.9 (major rotamer, C₁₂), 60.7 (minor rotamer, C₄ or C₉), 60.6 (major rotamer, C₄ or C₉), 59.3 (C₄ or C₉), 52.9 (C₁₃), 52.7 (C₁₁), 47.7 (major rotamer, C₁ or C₆), 47.5 (minor rotamer, C₁ or C₆), 46.7 (major rotamer, C₁ or C₆), 46.5 (minor rotamer, C₁ or C₆), 29.9 (minor rotamer, C₂, C₃, C₇, C₈, C₁₄), 29.8 (major rotamer, C₂, C₃, C₇, C₈, C₁₄), 28.1 (C₂, C₃, C₇, C₈, C₁₄), 25.87 (d, $^3J_{C-P}$ = 16.6, C₁₅), 25.85 (d, $^1J_{C-P}$ = 134.2, C₁₇), 24.3 (minor rotamer, C₂, C₃, C₇, C₈, C₁₄), 24.2 (major rotamer, C₂, C₃, C₇, C₈, C₁₄), 24.0 (minor rotamer, C₂, C₃, C₇, C₈, C₁₄), 23.9 (major rotamer, C₂, C₃, C₇, C₈, C₁₄), 21.46 (d, $^2J_{C-P}$ = 4.6, C₁₆).

MS (ESI+) 420.19 [M+H]⁺

HRMS (ESI+) calcd. for [C₁₇H₃₁N₃O₇P]: 420.1900, found: 420.1899.

• **RSS enantiomer (IVd)**



³¹P NMR (162 MHz, D₂O) mixture of 3 rotamers (73:19:8) δ = 31.6, 31.4, 31.3.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) mixture of 3 rotamers (73:19:8) δ = 4.67 – 4.21

(m, 3H, H₄, H₉, H₁₁), 3.70 (3 × s, 3H, H₁₃), 3.63 – 3.29 (m, 4H, H₁, H₆), 2.68 – 2.17 (m, 2H, H_{3a}, H_{8a}), 2.16 – 1.65 (m, 10H, H₂, H_{3b}, H₇, H_{8b}, H₁₆, H₁₇), 1.65 – 1.34 (m, 4H, H₁₄, H₁₅).

¹³C NMR (101 MHz, D₂O) mixture of 3 rotamers (73:19:8) δ = 174.4, 174.1, 167.9 (3 × s, C₅, C₁₀, C₁₂), 60.8 (s, C₅, C₁₀ or C₁₂), 60.54 (major rotamer, C₅, C₁₀ or C₁₂), 60.51 (minor rotamer, C₄, C₉ or C₁₁), 59.2 (C₁₃), 52.8₂ (major rotamer, C₄, C₉ or C₁₁), 52.7₈ (minor rotamer, C₄, C₉ or C₁₁), 47.6₆ (minor rotamer, C₁ or C₆), 47.6₀ (major rotamer, C₁ or C₆), 46.5₅ (major rotamer, C₁ or C₆), 46.4₅ (minor rotamer, C₁ or C₆), 29.8 (C₃ or C₈), 29.5 (C₂ or C₇), 28.4 (C₃ or C₈), 28.0 (C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇), 27.0 (C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇), 24.2 (C₂ or C₇), 23.9 (minor rotamer, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇), 22.6 (major rotamer, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇).

MS (ESI+) 420.19 [M+H]⁺

HRMS (ESI+) calcd. for [C₁₇H₃₁N₃O₇P]: 420.1900, found: 420.1898.

II.3) Determination of optical purities

The optical purities of **AA**_{1[B]1}, **AA**_{1[B]2}, **12e** and **12f** have been checked by derivatization in presence of Mosher's acid and have been recorded by ¹⁹F NMR or ³¹P NMR. The optical purities of **AA**_{1[B]2} and **12e-f** was determined by ³¹P NMR instead of ¹⁹F NMR. Indeed, a splitting of the signals generated by rotamers was observed in ¹⁹F NMR spectra for Mosher's amide **C**, **D**, **E** and **F**. Fortunately, this splitting was not observed in ³¹P NMR.

To a two-neck round-bottom flask was added the amine (from **AA**_{1[B]1}, **AA**_{1[B]2} or **12e-f**) (0.3 mmol, 1.0 equiv.) and a mixture of dichloromethane and dimethylformamide (1:1) (2 mL). Pyridine (0.8 mmol, 2.5 equiv.) and (*S*)- or (*R*)-α-methoxy-α-trifluoromethylphenylacetic acid (0.3 mmol, 1.0 equiv.) was added. The mixture was heated to reflux overnight and followed by ¹⁹F NMR spectroscopy. After cooling, the crude was concentrated under vacuum and dissolved in ethyl acetate. The organic layer was washed with an aqueous solution of hydrochloric acid (1 N) (2 × 1 mL) and an aqueous solution of sodium hydrogenocarbonate (2 × 1 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography on silica gel to yield a yellow oil (0.46 g, 46 %).

Mosher's amide from (*S*)-α-methoxy-α-trifluoromethylphenylacetic acid and (*R*)- **AA**_{1[B]1}

¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ = -76.39.

Mosher's amide from (*S*)- α -methoxy- α -trifluoromethylphenylacetic acid and (*S*)- **AA_{1[B]1}**

¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ = -76.33.

Optical purity > 95 % based on the limits of detection of ¹⁹F NMR

Mosher's amide from (*S*)- α -methoxy- α -trifluoromethylphenylacetic acid and (*R*)- **AA_{1[B]2}**

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ = 30.49.

Mosher's amide from (*S*)- α -methoxy- α -trifluoromethylphenylacetic acid and (*S*)- **AA_{1[B]2}**

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ = 30.37.

Optical purity > 95 % based on the limits of detection of ³¹P NMR

Mosher's amide from (*R*)- α -methoxy- α -trifluoromethylphenylacetic acid and (*RSR*)-**12e**

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ = 30.25.

Mosher's amide from (*R*)- α -methoxy- α -trifluoromethylphenylacetic acid and (*SRS*)-**12f**

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ = 30.05.

Optical purity > 95 % based on the limits of detection of ³¹P NMR

III) Asymmetric Michael addition reactions

Diastereoselectivities were determined by ^1H NMR of the crude reaction mixture. The *syn* to *anti* integral ratio of the aldehyde signals was measured. Assignment of the stereoisomers was carried out by comparison with those reported in literature. Only the enantiomeric excesses of *syn* isomers of the following products were reported and determined by chiral GC or HPLC.

III.1) General procedure for the 1-4 addition of aldehydes with nitroalkenes

III.1.1) Racemate reactions

Calculated for 20 mol % of racemate Proline

20 mol % of the L/D-proline was dissolved in chloroform: 2-propanol (9:1 - 150 mL). The nitroolefin (10.0 mmol, 1.0 equiv.) and the aldehyde (30.0 mmol, 3.0 equiv.) were added and the reaction mixture was stirred at room temperature. The reaction conversion was monitored by GC. After completion, the crude was concentrated under reduced pressure and dissolved in ethyl acetate. The organic layer was washed with an aqueous saturated sodium hydrogenocarbonate solution, dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (PE/EtOAc). Collected fractions were concentrated under vacuum.

III.1.2) Enantioselective reactions

Procedure A. 1 mol% of the catalyst **Id**_{11.5} was dissolved in a mixture of methanol and chloroform (1:1) (20 mL). The nitro-olefin (1.0 mmol, 1.0 equiv.) and the aldehyde (3.0 mmol, 3.0 equiv.) were added and the reaction mixture (homogenous solution) was stirred at 0 °C. The reaction conversion was monitored by GC. After completion, the reaction mixture was concentrated under vacuum and dissolved in ethyl acetate. The solution was washed twice with water (2 × 20 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated to yield the desired product.

Procedure B. 10 mol% of the catalyst **Ic**_{6.6} was dissolved in a mixture of methanol and chloroform (1:1) (10 mL). The nitro-olefin (0.5 mmol, 1.0 equiv.) and the aldehyde (1.5 mmol, 3.0 equiv.) were added and the reaction mixture (homogenous solution) was stirred at 0 °C. The reaction conversion was

monitored by GC. After completion, the reaction mixture was concentrated under vacuum and dissolved in ethyl acetate. The solution was washed twice with water (2×10 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated to yield the desired product.

Procedure C: scale up procedure

1 mol% of the catalyst **Id**_{11.5} was dissolved in a mixture of methanol and chloroform (1:1) (200 mL). The *trans*- β -nitrostyrene (10.0 mmol, 1.0 equiv.) and propanal (30.0 mmol, 3.0 equiv.) were added and the reaction mixture (homogenous solution) was stirred at 0 °C. The reaction conversion was monitored by GC. After 20 h, the reaction mixture was concentrated under vacuum and dissolved in ethyl acetate. The solution was washed twice with water (2×200 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated to yield the desired product.

III.2) General procedure for the 1-4 addition of nitromethane with cinnamaldehyde

III.2.1) Racemate reactions

30 mol% of L/D-proline (0.14g, 1.2 mmol, 0.3 equiv.) was dissolved in methanol (20 mL). cinnamaldehyde (0.53 g, 4.0 mol, 1.0 equiv.), nitromethane (0.73 g, 12.0 mmol, 3.0 equiv.) and benzoic acid (0.15 g, 1.2 mmol, 0.3 equiv.) were added and the reaction was stirred at room temperature for 72 h. The reaction conversion was monitored by GC. After completion, the crude was concentrated under reduced pressure and dissolved in ethyl acetate. The organic layer was washed with an aqueous saturated sodium hydrogenocarbonate solution, dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether and ethyl acetate. Collected fractions were concentrated under vacuum. The product was dissolved in dry methanol (50 mL). NaBH₄ (3.0 equiv.) was added at 0 °C. The stirring was maintained for 1 h. The reaction was stopped with a solution of chlorhydric acid (1 M). The product was extracted with ethyl acetate, dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum.

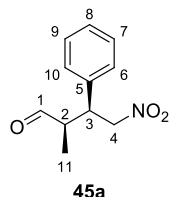
III.2.2) Enantioselective reactions

10 mol% of the catalyst **Ic**_{6.6} was dissolved in methanol. Cinnamaldehyde and nitromethane were added. The reaction conversion was monitored by GC. NaBH₄ (3.0 equiv.) was added at 0 °C. The

stirring was maintained for 1 h. The reaction was stopped with a solution of chlorhydric acid (1 M). The product was extracted with ethyl acetate, dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum.

III.3) Product descriptions

(2R, 3S)-2-Methyl-4-nitro-3-phenylbutanal (45a)



Prepared from *n*-propanal and *trans*- β -nitrostyrene according to the *general procedure*

A. A yellow oil was obtained.

The *syn* to *anti* integral ratio of the crude racemate aldehyde signal was: *syn:anti* 60:40.

syn:anti 79:21, 93:7 *e.r.*

R_f = 0.20 (PE/EtOAc: 9/1)

HPLC-analysis: Chiralpak-IC, *n*-hexane/*i*PrOH: 65/35, 1 mL/min, *t*_{ret} (min): 10.60 (*anti*), 17.18 (*syn*, major), 20.19 (*syn*, minor), 36.96 (*anti*).

¹H NMR (*syn*) (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.56 (d, *J* = 1.7, 1H, H₁), 7.40 – 7.29 (m, 3H, H₆, H₈, H₁₀), 7.25 – 7.12 (m, 2H, H₇, H₉), 4.87 – 4.65 (m, 2H, H₄), 3.91 – 3.78 (m, 1H, H₃), 2.90 – 2.73 (m, 1H, H₂), 1.24 (d, *J* = 7.2, 3H, H₁₁).

¹³C NMR (*syn*) (101 MHz, CDCl₃) δ = 202.5 (C₁), 137.0 (C₅), 129.3 (C₆, C₈, C₁₀), 128.2 (C₇, C₉), 77.5 (C₄), 48.9 (C₂), 44.9 (C₃), 11.9 (C₁₁).

¹H NMR (*anti*) (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.74 (d, *J* = 1.7, 1H, H₁), 7.40 – 7.29 (m, 3H, H₆, H₈, H₁₀), 7.25 – 7.12 (m, 2H, H₇, H₉), 4.87 – 4.65 (m, 2H, H₄), 3.91 – 3.78 (m, 1H, H₃), 2.90 – 2.73 (m, 1H, H₂), 1.02 (d, *J* = 7.3, 3H, H₁₁)

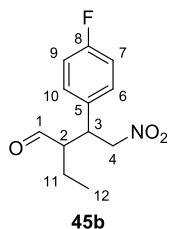
¹³C NMR (*anti*) (101 MHz, CDCl₃) δ = 202.4 (C₁), 136.7 (C₅), 129.3 (C₆, C₈, C₁₀), 128.3 (C₇, C₉), 78.3 (C₄), 48.6 (C₂), 44.2 (C₃), 12.3 (C₁₁).

[α]_D^{20.0}: +13.5 (CHCl₃, *c* = 1.92, 20.0 °C, *syn:anti* 79:21, 93:7 *e.r.*) $\rightarrow$ (2R, 3S)

Reference: [**α**]_D^{22.0}: -37.7 (CHCl₃, *c* = 1 g/mL, 22.0 °C, 88 % *e.r.*) (2S, 3R)

These data are in accordance with those reported in the literature.¹³³

3-(4-Fluorophenyl)-2-ethyl-4-nitrobutanal (45b)



Prepared from *n*-butanal and 4-fluoro- β -nitrostyrene according to the *general procedure*

A. A colorless oil was obtained.

The *syn* to *anti* integral ratio of the crude racemate aldehyde signal was: *syn:anti* 61:39.

syn:anti 93:7, 89:11 *e.r.*

R_f = 0.20 (PE/EtOAc: 9/1)

HPLC-analysis: Chiralpak-IC, *n*-hexane/*i*PrOH: 90/10, 1 mL/min, t_{ret} (min): 17.94 (*anti*), 27.93 (*anti*), 32.32 (*syn*, major), 34.65 (*syn*, minor).

¹H NMR (*syn*) (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.65 (d, *J* = 2.4, 1H, H₁), 7.13 – 7.09 (m, 2H, H₆, H₁₀), 7.04 – 6.89 (m, 2H, H₇, H₉), 4.86 – 4.46 (m, 2H, H₄), 3.80 – 3.60 (m, 1H, H₃), 2.76 – 2.50 (m, 1H, H₂), 1.74 – 1.54 (m, 2H, H₁₁), 0.81 (t, *J* = 7.4, 3H, H₁₂).

¹³C NMR (*syn*) (101 MHz, CDCl₃) δ = 203.1 (C₁), 178.9 (C₈), 160.6 (C₅), 129.8 & 129.7 (C₆, C₁₀), 116.4 & 116.2 (C₇, C₉), 78.8 (C₄), 50.0, 44.9, 23.9 (C₁₁), 11.2 (C₁₂).

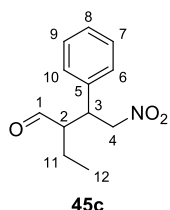
¹H NMR (*anti*) (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.41 (d, *J* = 2.8, 1H, H₁), 7.13 – 7.09 (m, 2H, H₆, H₁₀), 7.04 – 6.89 (m, 2H, H₇, H₉), 4.86 – 4.46 (m, 2H, H₄), 3.80 – 3.60 (m, 1H, H₃), 2.76 – 2.50 (m, 1H, H₂), 1.54 – 1.29 (m, 2H, H₁₁), 0.93 (t, *J* = 7.3, 3H, H₁₂).

¹³C NMR (*anti*) (101 MHz, CDCl₃) δ = 203.1 (C₁), 177.9 (C₈), 161.3 (C₅), 129.9 & 129.6 (C₆, C₁₀), 116.1 & 115.9 (C₇, C₉), 78.1 (C₄), 50.4, 44.8, 22.9 (C₁₁), 11.8 (C₁₂).

[α]_D^{20.0}: -16.9 (CHCl₃, *c* = 1.42, 20.0 °C)

These data are in accordance with those reported in the literature.¹³⁴

2-Ethyl-4-nitro-3-phenylbutanal (45c)



Prepared from *n*-butanal and *trans*- β -nitrostyrene according to the *general procedure* A.

A colorless oil was obtained.

The *syn* to *anti* integral ratio of the crude racemate aldehyde signal was: *syn:anti* 60:40.

syn:anti 95:5, 89:11 *e.r.*

R_f = 0.25 (PE/EtOAc: 9/1)

HPLC-analysis: Chiralpak-IC, *n*-hexane/*i*PrOH: 80/20, 1 mL/min, t_{ret} (min): 12.82 (*anti*), 19.09 (*anti*), 21.35 (*syn*, major), 23.30 (*syn*, minor).

¹H NMR (*syn*) (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.74 (d, *J* = 2.6, 1H, H₁), 7.40 – 7.29 (m, 3H, H₆, H₈, H₁₀), 7.24 – 7.16 (m, 2H, H₇, H₉), 4.65 (dd, *J* = 12.7, 9.7, 1H, H₄), 4.65 (dd, *J* = 12.7, 5.0, 1H, H₄), 3.92 – 3.73

[134] K. S. Feu, A. F. de la Torre, S. Silva, M. A. F. de Moraes Junior, A. G. Corrêa, M. W. Paixão, *Green Chem.* **2014**, 16, 3169.

(m, 1H, H₃), 2.70 (dddd, $J = 10.1, 7.5, 4.9, 2.6$, 1H, H₂), 1.61 – 1.43 (m, 2H, H₁₁), 0.85 (t, $J = 7.5$, 3H, H₁₂).

¹³C NMR (syn) (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 203.3$ (C₁), 136.9 (C₅), 129.3 (C₆, C₈, C₁₀), 128.3 (C₇, C₉), 78.7 (C₄), 55.2 (C₂), 42.9 (C₃), 20.5 (C₁₁), 10.8 (C₁₂).

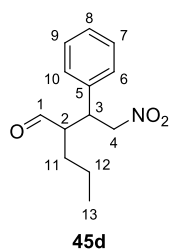
¹H NMR (anti) (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.51$ (d, $J = 3.0$, 1H, H₁), 7.40 – 7.29 (m, 3H, H₆, H₈, H₁₀), 7.24 – 7.16 (m, 2H, H₇, H₉), 4.89 (dd, $J = 12.9, 6.2$, 1H, H₄), 4.77 (dd, $J = 13.3, 8.6$, 1H, H₄), 3.92 – 3.73 (m, 1H, H₃), 2.66 – 2.54 (m, 1H, H₂), 1.85 – 1.61 (m, 2H, H₁₁), 1.01 (t, $J = 7.5$, 3H, H₁₂).

¹³C NMR (anti) (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 203.4$ (C₁), 136.4 (C₅), 129.2 (C₆, C₈, C₁₀), 128.3 (C₇, C₉), 78.1 (C₄), 55.1 (C₂), 44.3 (C₃), 20.8 (C₁₁), 11.6 (C₁₂).

$[\alpha]_D^{20.0}$: +32.6 (CHCl₃, $c = 1.60$, 20.0 °C)

These data are in accordance with those reported in the literature.¹³³

2-Propyl-4-nitro-3-phenylbutanal (45d)



Prepared from *n*-pentanal and *trans*- β -nitrostyrene according to the *general procedure*

A. A yellow oil was obtained.

The *syn* to *anti* integral ratio of the crude racemate aldehyde signal was: *syn:anti* 62:38.

syn:anti 95:5, 85:15 *e.r.*

$R_f = 0.41$ (PE/EtOAc: 9/1)

HPLC-analysis: Chiralpak-IC, *n*-hexane/*i*PrOH: 90/10, 1 mL/min, t_{ret} (min): 17.77 (*anti*), 28.12 (*anti*), 29.62 (*syn*, major), 33.31 (*syn*, minor).

¹H NMR (syn) (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.73$ (d, $J = 2.8$, 1H, H₁), 7.45 – 7.29 (m, 3H, H₆, H₈, H₁₀), 7.24 – 7.13 (m, 2H, H₇, H₉), 4.76 – 4.64 (m, 2H, H₄), 3.87 – 3.74 (m, 1H, H₃), 2.72 (tt, $J = 9.5, 3.2$, 1H, H₂), 1.45 – 1.13 (m, 4H, H₁₁, H₁₂), 0.82 (t, $J = 7.1$, 3H, H₁₃).

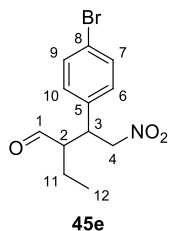
¹³C NMR (syn) (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 203.4$ (C₁), 136.9 (C₅), 129.3 (C₆, C₈, C₁₀), 128.4 (C₇, C₉), 78.6 (C₄), 54.0 (C₂), 43.3 (C₃), 29.6 (C₁₁), 19.9 (C₁₂), 14.1 (C₁₃).

¹H NMR (anti) (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.50$ (d, $J = 3.0$, 1H, H₁), 7.45 – 7.29 (m, 3H, H₆, H₈, H₁₀), 7.24 – 7.13 (m, 2H, H₇, H₉), 4.88 – 4.76 (m, 2H, H₄), 3.87 – 3.74 (m, 1H, H₃), 2.69 – 2.61 (m, 1H, H₂), 1.59 (dddd, $J = 26.1, 16.9, 15.7, 8.1, 4.7$, 2H, H₁₁), 1.45 – 1.13 (m, 2H, H₁₂), 0.95 (t, $J = 7.3$, 3H, H₁₃).

¹³C NMR (anti) (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 203.5$ (C₁), 136.4 (C₅), 129.2 (C₆, C₈, C₁₀), 128.3 (C₇, C₉), 78.0 (C₄), 53.4 (C₂), 44.6 (C₃), 29.8 (C₁₁), 20.5 (C₁₂), 14.1 (C₁₃).

$[\alpha]_D^{20.0}$: -17.5 (CHCl₃, $c = 1.66$, 20.0 °C)

These data are in accordance with those reported in the literature.¹³³

3-(4-bromophenyl)-2-ethyl-4-nitrobutanal (45e)

Prepared from *n*-butanal and 4-bromo- β -nitrostyrene according to the *general procedure*

A. A colorless oil was obtained.

The *syn* to *anti* integral ratio of the crude racemate aldehyde signal was: *syn:anti* 66:34.

syn:anti 92:8, 90:10 *e.r.*

R_f = 0.57 (PE/EtOAc: 8:2)

HPLC-analysis: Chiralpak-IC, *n*-hexane/*i*PrOH: 96/4, 1 mL/min, *t*_{ret} (min): 35.81 (*anti*), 53.25 (*anti*), 62.23 (*syn*, major), 66.14 (*syn*, minor).

¹H NMR (*syn*) (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.73 (d, *J* = 2.3, 1H, H₁), 7.51 – 7.45 (m, 2H, H₆, H₁₀), 7.20 – 7.00 (m, 2H, H₇, H₉), 4.95 – 4.54 (m, 2H, H₄), 3.89 – 3.65 (m, 1H, H₃), 2.80 – 2.57 (m, 1H, H₂), 1.62 – 1.38 (m, 2H, H₁₁), 0.89 (t, *J* = 7.4, 3H, H₁₂).

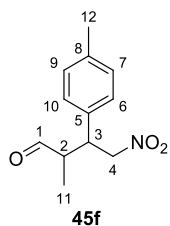
¹³C NMR (*syn*) (101 MHz, CDCl₃) δ = 202.9 (C₁), 136.1 (C₅), 132.4 (C₆, C₁₀), 129.8 (C₇, C₉), 122.3 (C₈), 78.4 (C₄), 54.7 (C₂), 42.2 (C₃), 20.5 (C₁₁), 10.7 (C₁₂).

¹H NMR (*anti*) (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.50 (d, *J* = 2.7, 1H, H₁), 7.51 – 7.45 (m, 2H, H₆, H₁₀), 7.20 – 7.00 (m, 2H, H₇, H₉), 4.95 – 4.54 (m, 2H, H₄), 3.89 – 3.65 (m, 1H, H₃), 2.80 – 2.57 (m, 1H, H₂), 1.82 – 1.62 (m, 2H, H₁₁), 1.01 (t, *J* = 7.2, 3H, H₁₂).

¹³C NMR (*anti*) (101 MHz, CDCl₃) δ = 203.0 (C₁), 136.0 (C₅), 132.4 (C₆, C₁₀), 130.1 (C₇, C₉), 122.4 (C₈), 78.5 (C₄), 54.9 (C₂), 43.5 (C₃), 20.7 (C₁₁), 11.2 (C₁₂).

$[\alpha]_D^{20.0}$: +27.2 (CHCl₃, *c* = 2.57, 20 °C)

These data are in accordance with those reported in the literature.¹³³

2-Methyl-4-nitro-3-(*p*-tolyl)butanal (45f)

Prepared from *n*-propanal and *trans*-4-methyl- β -nitrostyrene according to the *general procedure* A. A pale yellow oil was obtained.

The *syn* to *anti* integral ratio of the crude racemate aldehyde signal was: *syn:anti* 58:42.

syn:anti 92:8, 91:9 *e.r.*

R_f = 0.25 (PE/EtOAc: 9/1)

HPLC-analysis: Chiralpak-IC, *n*-hexane/*i*PrOH: 80/20, 1 mL/min, *t*_{ret} (min): 14.36 (*anti*), 24.40 (*syn*, major), 28.82 (*syn*, minor), 35.58 (*anti*).

¹H NMR (*syn*) (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.73 (d, *J* = 1.7, 1H, H₁), 7.24 – 6.98 (m, 4H, H₆, H₇, H₉, H₁₀), 4.82 – 4.75 (m, 1H, H₄), 4.68 (dd, *J* = 12.6, 9.3, 1H, H₄), 3.88 – 3.73 (m, 1H, H₃), 2.87 – 2.70 (m, 1H, H₂), 2.34 (s, 3H, H₁₂), 1.02 (d, *J* = 7.3, 3H, H₁₁).

^{13}C NMR (*syn*) (101 MHz, CDCl_3) δ = 202.5 (C_1), 138.0 (C_5), 133.5 (C_8), 129.9 (C_6 , C_{10}), 128.1 (C_7 , C_9), 78.4 (C_4), 48.6 (C_2), 43.8 (C_3), 21.2 (C_{12}), 12.2 (C_{11}).

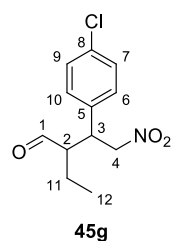
^1H NMR (*anti*) (400 MHz, CDCl_3) δ = 9.55 (d, J = 1.8, 1H, H_1), 7.24 – 6.98 (m, 4H, H_6 , H_7 , H_9 , H_{10}), 4.87 – 4.61 (m, 2H, H_4), 3.88 – 3.73 (m, 1H, H_3), 2.87 – 2.70 (m, 1H, H_2), 2.33 (s, 3H, H_{12}), 1.23 (d, J = 7.2, 3H, H_{11}).

^{13}C NMR (*anti*) (101 MHz, CDCl_3) δ = 202.7 (C_1), 138.1 (C_5), 133.8 (C_8), 130.0 (C_6 , C_{10}), 128.1 (C_7 , C_9), 77.7 (C_4), 48.9 (C_2), 44.7 (C_3), 21.2 (C_{12}), 12.0 (C_{11}).

$[\alpha]_D^{20.0}$: -28.8 (CHCl_3 , c = 1.22, 20.0 °C)

These data are in accordance with those reported in the literature.¹³³

3-(4-Chlorophenyl)-2-ethyl-4-nitrobutanal (45g)



Prepared from *n*-butanal and 4-chloro- β -nitrostyrene according to the *general procedure*

A. A pale blue oil was obtained.

The *syn* to *anti* integral ratio of the crude racemate aldehyde signal was: *syn:anti* 63:37.
syn:anti 92:8, 87:13 *e.r.*

R_f = 0.2 (PE/EtOAc: 8/2)

HPLC-analysis: Chiralpak-IC, *n*-hexane/*i*PrOH: 97/3, 1 mL/min, t_{ret} (min): 40.85 (*anti*), 62.41 (*anti*), 72.06 (*syn*, major), 78.32 (*syn*, minor).

^1H NMR (*syn*) (400 MHz, CDCl_3) δ = 9.73 (d, J = 2.4, 1H, H_1), 7.39 – 7.29 (m, 2H, H_6 , H_{10}), 7.18 – 7.16 (m, 2H, H_7 , H_9), 4.92 – 4.53 (m, 2H, H_4), 3.90 – 3.68 (m, 1H, H_3), 2.82 – 2.50 (m, 1H, H_2), 1.52 (ddd, J = 18.9, 9.6, 5.7, 2H, H_{11}), 0.86 (t, J = 7.5, 3H, H_{12}).

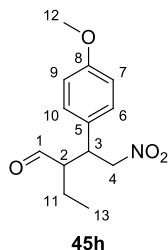
^{13}C NMR (*syn*) (101 MHz, CDCl_3) δ = 202.9 (C_1), 136.0 (C_5), 132.4 (C_6 , C_{10}), 129.8 (C_7 , C_9), 122.3 (C_8), 78.5 (C_4), 54.9 (C_2), 42.2 (C_3), 20.5 (C_{11}), 10.7 (C_{12}).

^1H NMR (*anti*) (400 MHz, CDCl_3) δ = 9.51 (d, J = 2.7, 1H, H_1), 7.39 – 7.29 (m, 2H, H_6 , H_{10}), 7.18 – 7.16 (m, 2H, H_7 , H_9), 4.92 – 4.53 (m, 2H, H_4), 3.90 – 3.68 (m, 1H, H_3), 2.82 – 2.50 (m, 1H, H_2), 1.85 – 1.60 (m, 2H, H_{11}), 1.02 (t, J = 7.5, 3H, H_{12}).

^{13}C NMR (*anti*) (101 MHz, CDCl_3) δ = 203.0 (C_1), 135.6 (C_5), 132.4 (C_6 , C_{10}), 130.1 (C_7 , C_9), 122.4 (C_8), 78.6 (C_4), 55.0 (C_2), 43.5 (C_3), 20.7 (C_{11}), 11.6 (C_{12}).

$[\alpha]_D^{20.0}$: -28.5 (CHCl_3 , c = 1.65, 20 °C)

These data are in accordance with those reported in the literature.¹³³

3-(4-Methoxyphenyl)-2-ethyl-4-nitrobutanal (45h)

Prepared from *n*-butanal and *trans*-4-methoxy- β -nitrostyrene according to the *general procedure A*. A pale yellow oil was obtained.

The *syn* to *anti* integral ratio of the crude racemate aldehyde signal was: *syn:anti* 60:40.
syn:anti 90:10, 84:16 *e.r.*

R_f = 0.46 (PE/EtOAc: 9/1)

HPLC-analysis: Chiralpak-IC, *n*-hexane/*i*PrOH: 80/20, 1 mL/min, *t*_{ret} (min): 17.39 (*anti*), 23.03 (*anti*), 27.45 (*syn*, major), 29.40 (*syn*, minor).

¹H NMR (*syn*) (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.72 (d, *J* = 2.6, 1H, H₁), 7.16 – 7.06 (m, 2H, H₆, H₁₀), 6.89 – 6.85 (m, 2H, H₇, H₉), 4.70 – 4.50 (m, 2H, H₄), 3.80 (s, 3H, H₁₂), 3.74 (dd, *J* = 9.9, 5.0, 1H, H₃), 2.71 – 2.60 (m, 1H, H₂), 1.60 – 1.43 (m, 2H, H₁₁), 0.84 (t, *J* = 7.5, 3H, H₁₃).

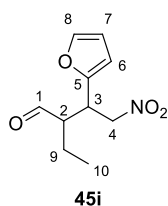
¹³C NMR (*syn*) (101 MHz, CDCl₃) δ = 203.5 (C₁), 159.4 (C₅), 129.2 (C₆, C₁₀), 128.7 (C₈), 114.6 (C₇, C₉), 78.9 (C₄), 55.4 (C₁₂), 55.2 (C₂), 42.2 (C₃), 20.5 (C₁₁), 10.8 (C₁₃).

¹H NMR (*anti*) (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.48 (d, *J* = 3.0, 1H, H₁), 7.16 – 7.06 (m, 2H, H₆, H₁₀), 6.89 – 6.85 (m, 2H, H₇, H₉), 4.76 (ddd, *J* = 14.1, 8.8, 3.6, 2H, H₄), 3.79 (s, 3H, H₁₂), 3.74 (dd, *J* = 9.9, 5.0, 1H, H₃), 2.60 – 2.47 (m, 1H, H₂), 1.83 – 1.61 (m, 2H, H₁₁), 1.00 (t, *J* = 7.5, 3H, H₁₃).

¹³C NMR (*anti*) (101 MHz, CDCl₃) δ = 203.6 (C₁), 159.5 (C₅), 129.5 (C₆, C₁₀), 128.2 (C₈), 114.6 (C₇, C₉), 78.4 (C₄), 55.3 (C₁₂), 55.2 (C₂), 43.7 (C₃), 20.9 (C₁₁), 11.6 (C₁₃).

[α]_D^{20.0}: -4.1 (CHCl₃, *c* = 0.97, 20 °C)

These data are in accordance with those reported in the literature.¹³³

2-Ethyl-3-(furan-2-yl)-4-nitrobutanal (45i)

Prepared from *n*-butanal and 2-(2-nitrovinyl)furan according to the *general procedure A*. An orange oil was obtained.

The *syn* to *anti* integral ratio of the crude racemate aldehyde signal was: *syn:anti* 57:43.
syn:anti: 95:5, 77:23 *e.r.*

R_f = 0.27 (PE/EtOAc: 9/1)

HPLC-analysis: Chiralpak-IC, *n*-hexane/*i*PrOH: 95/5, 1 mL/min, *t*_{ret} (min): 29.42 (*syn*, major), 33.92 (*anti*), 36.83 (*anti*), 39.63 (*syn*, minor).

¹H NMR (*syn*) (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.74 (d, *J* = 1.8, 1H, H₁), 7.38 (bddd, *J* = 3.6, 1.8, 0.6, 1H, H₈), 6.35 – 6.30 (m, 1H, H₇), 6.22 (bt, *J* = 2.7, 1H, H₆), 4.77 – 4.71 (m, 1H, H₄), 4.67 (dd, *J* = 12.7, 5.4, 1H, H₄), 4.16 – 3.93 (m, 1H, H₃), 2.78 (dddd, *J* = 8.8, 7.2, 5.2, 1.8, 1H, H₂), 1.82 – 1.48 (m, 2H, H₉), 0.92 (t, *J* = 7.5, 3H, H₁₀).

^{13}C NMR (*syn*) (101 MHz, CDCl_3) δ = 202.5 (C_1), 142.8 (C_8), 110.6 (C_7), 109.0 (C_6), 76.3 (C_4), 53.6 (C_2), 36.7 (C_3), 20.2 (C_9), 11.0 (C_{10}).

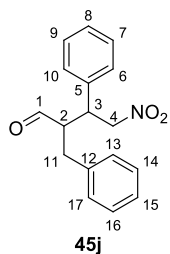
^1H NMR (*anti*) (400 MHz, CDCl_3) δ = 9.63 (d, J = 2.6, 1H, H_1), 7.38 (ddd, J = 3.6, 1.8, 0.6, 1H, H_8), 6.33 (dd, J = 3.2, 1.7, 1H, H_7), 6.22 (t, J = 2.7, 1H, H_6), 4.84 – 4.58 (m, 2H, H_4), 4.16 – 3.93 (m, 1H, H_3), 2.56 (dtd, J = 8.3, 5.6, 2.6, 1H, H_2), 1.82 – 1.48 (m, 2H, H_9), 1.02 (t, J = 7.5, 3H, H_{10}).

^{13}C NMR (*anti*) (101 MHz, CDCl_3) δ = 203.0 (C_1), 142.9 (C_8), 110.7 (C_7), 109.2 (C_6), 76.2 (C_4), 53.8 (C_2), 37.9 (C_3), 20.6 (C_9), 11.7 (C_{10}).

$[\alpha]_D^{20.0}$: -12.1 (CHCl_3 , c = 1.0, 20.0 °C)

These data are in accordance with those reported in the literature.¹³⁵

2-Benzyl-4-nitro-3-phenylbutanal (45j)



Prepared from 3-phenylpropionaldehyde and *trans*- β -nitrostyrene according to the general procedure B. A yellow oil was obtained.

The *syn* to *anti* integral ratio of the crude racemate aldehyde signal was: *syn:anti* 58:42.

syn:anti 93:7, 93:7 *e.r.*

R_f = 0.21 (PE/EtOAc: 9/1)

HPLC-analysis: Chiralpak-IC, n-hexane/*i*PrOH: 80/20, 1 mL/min, t_{ret} (min): 12.57 (*anti*), 17.26 (*syn*, minor), 19.60 (*anti*), 22.10 (*syn*, minor).

^1H NMR (*syn*) (400 MHz, CDCl_3) δ = 9.74 (d, J = 2.3, 1H, H_1), 7.46 – 6.98 (m, 10H, H_6 , H_7 , H_8 , H_9 , H_{10} , H_{13} , H_{14} , H_{15} , H_{16} , H_{17}), 4.75 – 4.73 (m, 2H, H_4), 3.93 – 3.75 (m, 1H, H_3), 3.22 – 3.00 (m, 1H, H_2), 2.95 – 2.72 (m, 2H, H_{11}).

^{13}C NMR (*syn*) (101 MHz, CDCl_3) δ = 203.2 (C_1), 137.3 & 136.8 (C_5 , C_{12}), 129.4, 129.1, 129.0, 128.6, 128.2 & 127.1 (C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17}), 78.2 (C_4), 54.5 (C_2), 43.6 (C_3), 34.4 (C_{11}).

^1H NMR (*anti*) (400 MHz, CDCl_3) δ = 9.58 (d, J = 2.0, 1H, H_1), 7.46 – 6.98 (m, 10H, H_6 , H_7 , H_8 , H_9 , H_{10} , H_{13} , H_{14} , H_{15} , H_{16} , H_{17}), 4.90 (dd, J = 13.1, 6.5, 1H, H_4), 4.70 (dd, J = 13.1, 6.5, 1H, H_4), 3.93 – 3.75 (m, 1H, H_3), 3.22 – 3.00 (m, 1H, H_2), 2.95 – 2.72 (m, 2H, H_{11}).

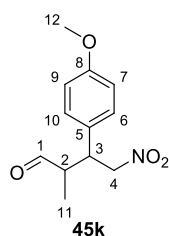
^{13}C NMR (*anti*) (101 MHz, CDCl_3) δ = 203.3 (C_1), 137.4 & 136.0 (C_5 , C_{12}), 129.3, 129.1, 128.9, 128.5, 128.2 & 127.2 (C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17}), 77.8 (C_4), 55.5 (C_2), 44.6 (C_3), 33.8 (C_{11}).

$[\alpha]_D^{17.3}$: -1.0 (MeOH, c = 0.5, 17.3 °C)

[135] K. Xu, S. Zhang, Y. Hu, Z. Zha, Z. Wang, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 3573-3578.

These data are in accordance with those reported in the literature.¹³⁴

3-(4-Methoxyphenyl)-2-methyl-4-nitrobutanal (45k)



Prepared from *n*-propanal and *trans*-4-methoxy- β -nitrostyrene according to the *general procedure A*. A pale yellow oil was obtained.

The *syn* to *anti* integral ratio of the crude racemate aldehyde signal was: *syn:anti* 78:22. *syn:anti* 91:9, 90:10 *e.r.*

R_f = 0.15 (PE/EtOAc: 9/1)

HPLC-analysis: Chiralpak-IC, *n*-hexane/*i*PrOH: 80/20, 1 mL/min, *t*_{ret} (min): 20.00 (*anti*), 31.50 (*syn*, major), 35.61 (*syn*, minor), 42.30 (*anti*).

¹H NMR (*syn*) (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.62 (d, *J* = 1.6, 1H, H₁), 7.17 – 7.02 (m, 2H, H₆, H₁₀), 6.87 – 6.78 (m, 2H, H₇, H₉), 4.69 (dtd, *J* = 22.4, 12.6, 7.6, 2H, H₄), 3.79 – 3.72 (m, 1H, H₃), 3.72 (s, 3H, H₁₂), 2.81 – 2.62 (m, 1H, H₂), 0.92 (d, *J* = 7.3, 3H, H₁₁).

¹³C NMR (*syn*) (101 MHz, CDCl₃) δ = 202.6 (C₁), 159.1 (C₅), 129.1 (C₆, C₁₀), 128.4 (C₈), 114.2 (C₇, C₉), 78.2 (C₄), 55.0, 48.4, 43.2, 11.8.

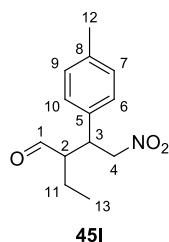
¹H NMR (*anti*) (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.45 (d, *J* = 1.8, 1H, H₁), 7.17 – 7.02 (m, 2H, H₆, H₁₀), 6.87 – 6.78 (m, 2H, H₇, H₉), 4.69 (dtd, *J* = 22.4, 12.6, 7.6, 2H, H₄), 3.79 – 3.72 (m, 1H, H₃), 3.71 (s, 3H, H₁₂), 2.81 – 2.62 (m, 1H, H₂), 1.13 (d, *J* = 7.2, 3H, H₁₁).

¹³C NMR (*anti*) (101 MHz, CDCl₃) δ = 202.7 (C₁), 159.1 (C₅), 129.1 (C₆, C₁₀), 128.8 (C₈), 114.3 (C₇, C₉), 77.6 (C₄), 55.0 (C₁₂), 48.7 (C₂), 44.1 (C₃), 11.6 (C₁₁).

[α]_D^{20.0}: -25.5 (CHCl₃, *c* = 1.41, 20.0 °C)

These data are in accordance with those reported in the literature.¹³³

2-Ethyl-4-nitro-3-(*para*-tolyl)butanal (45l)



Prepared from *n*-butanal and *trans*-4-methyl- β -nitrostyrene according to the *general procedure A*. A colorless oil was obtained.

The *syn* to *anti* integral ratio of the crude racemate aldehyde signal was: *syn:anti* 59:41. *syn:anti* 89:11, 87:13 *e.r.*

R_f = 0.30 (PE/EtOAc: 9/1)

HPLC-analysis: Chiralpak-IC, *n*-hexane/*i*PrOH: 80/20, 1 mL/min, *t*_{ret} (min): 12.49 (*anti*), 18.28 (*anti*), 21.27 (*syn*, major), 23.20 (*syn*, minor).

¹H NMR (syn) (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.73 (d, J = 2.7, 1H, H₁), 7.17 – 7.07 (m, 4H, H₆, H₇, H₉, H₁₀), 4.91 – 4.57 (m, 2H, H₄), 3.87 – 3.75 (m, 1H, H₃), 2.70 – 2.60 (m, 1H, H₂), 2.34 (s, 3H, H₁₂), 1.61 – 1.39 (m, 2H, H₁₁), 0.89 (t, J = 7.4, 3H, H₁₃).

¹³C NMR (syn) (101 MHz, CDCl₃) δ = 203.5 (C₁), 179.1 (C₈), 134.0 (C₅), 129.9 (C₆, C₁₀), 127.9 (C₇, C₉), 79.0 (C₄), 50.0 (C₂), 22.8 (C₁₂), 21.2 (C₁₁), 11.3 (C₁₃).

¹H NMR (anti) (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.49 (d, J = 3.1, 1H, H₁), 7.17 – 7.07 (m, 4H, H₆, H₇, H₉, H₁₀), 4.91 – 4.57 (m, 2H, H₄), 3.71 (ddd, J = 15.0, 9.0, 6.6, 1H, H₃), 2.74 (ddd, J = 9.3, 7.7, 5.3, 1H, H₂), 2.32 (s, 3H, H₁₂), 1.83 – 1.61 (m, 2H, H₁₁), 1.02 – 0.99 (m, 3H, H₁₃).

¹³C NMR (anti) (101 MHz, CDCl₃) δ = 203.7 (C₁), 178.0 (C₈), 133.8 (C₅), 129.7 (C₆, C₁₀), 128.0 (C₇, C₉), 78.8 (C₄), 50.4 (C₂), 23.0 (C₁₂), 21.2 (C₁₁), 10.9 (C₁₃).

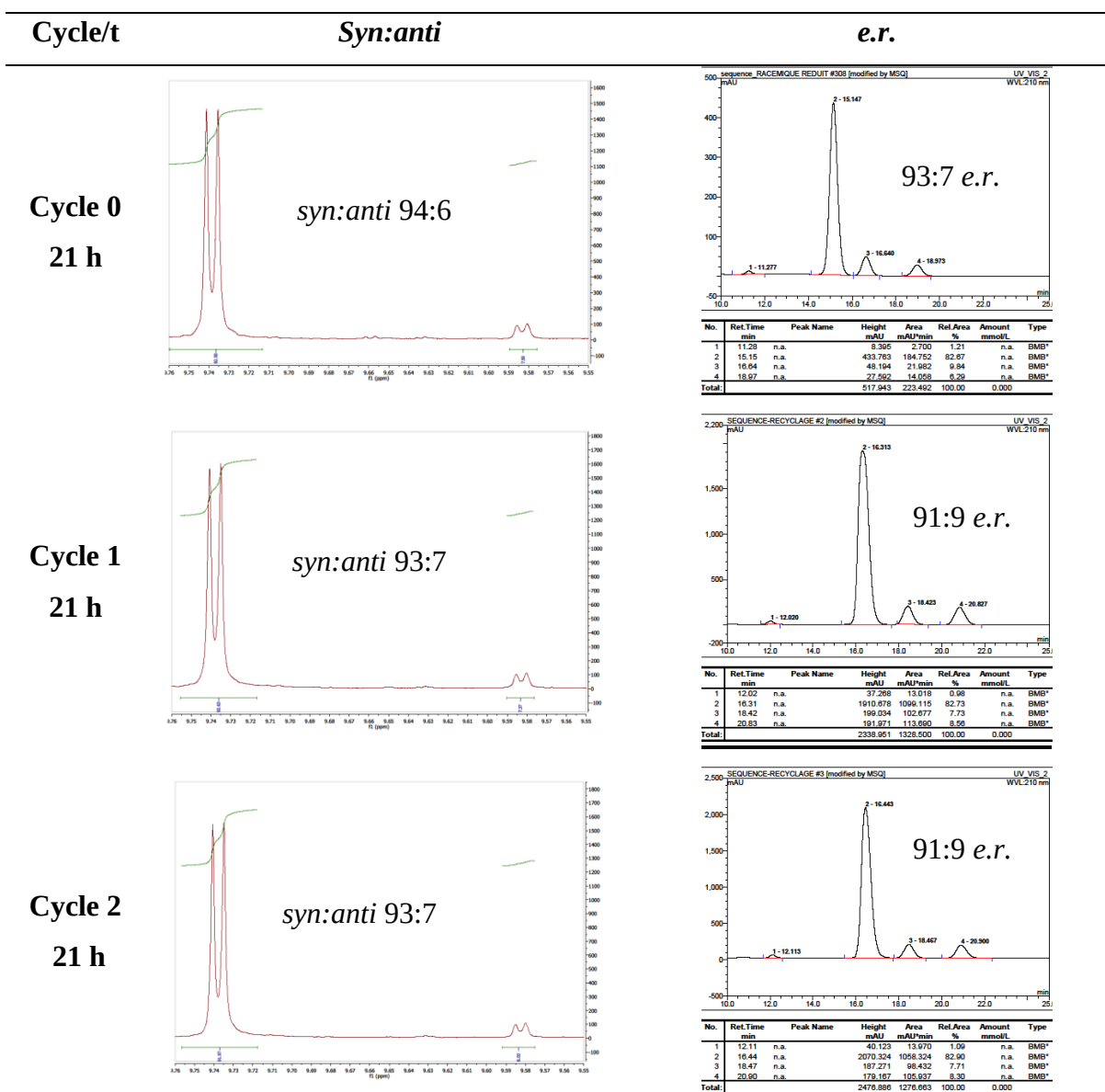
$[\alpha]_D^{20.0}$: -13.3 (CHCl₃, c = 1.66, 20.0 °C)

These data are in accordance with those reported in the literature.¹³³

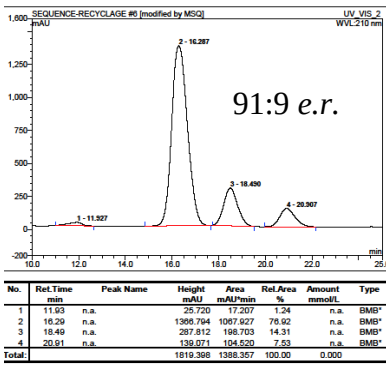
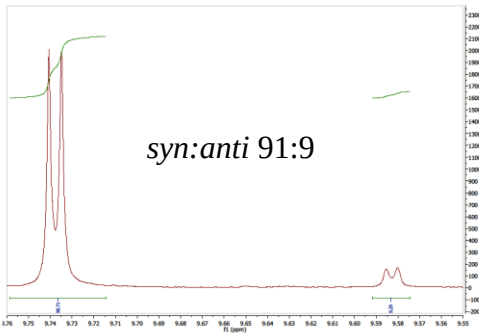
IV) Recycling of catalyst **Ic**

The recycling tests were performed for the conjugate addition of 3-propionaldehyde with *trans*- β -styrene in presence of 10 mol% of **Ic** at 0 °C according to the *general procedure B*.

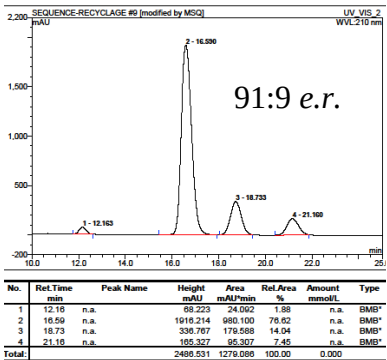
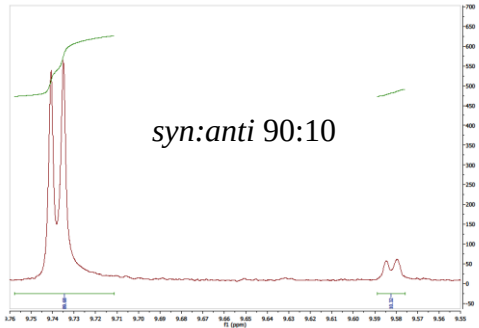
After reaction completion, the mixture was concentrated under vacuum and dissolved in ethyl acetate. This solution was extracted twice with water (2×20 mL). The aqueous layer containing **Ic** was washed with dichloromethane (2×10 mL) and was lyophilized for recycling the catalyst.



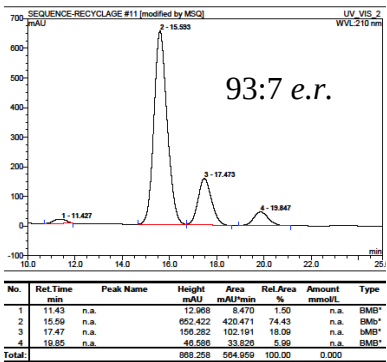
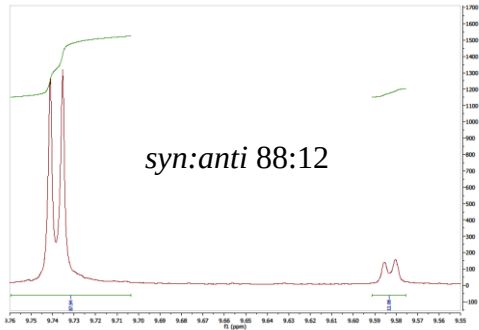
Cycle 3
21 h



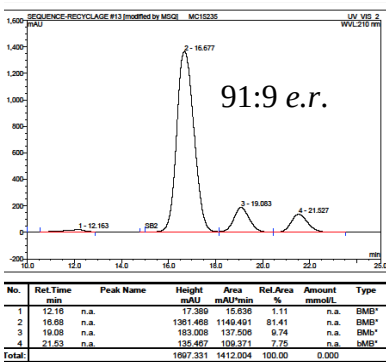
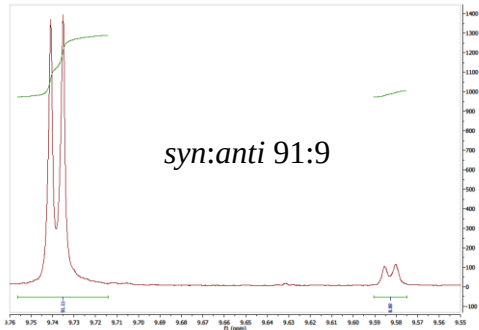
Cycle 4
30 h



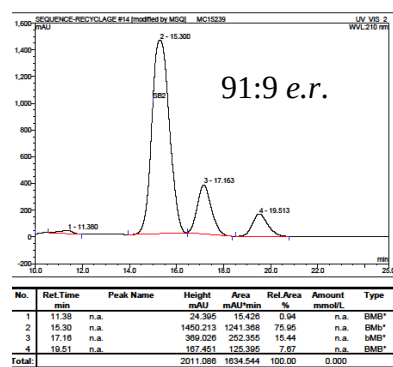
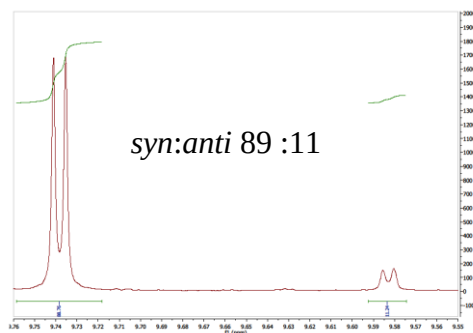
Cycle 5
36 h



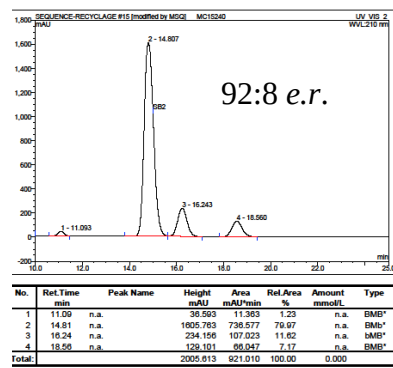
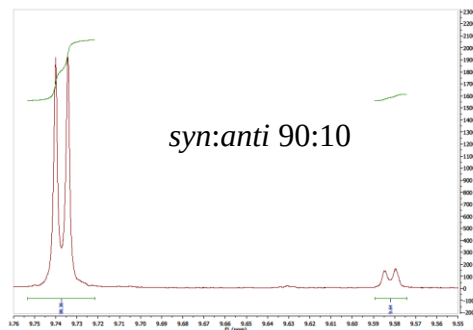
Cycle 6
36 h



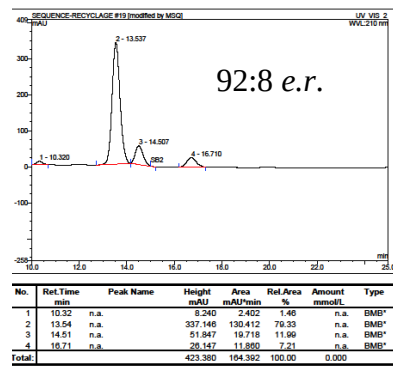
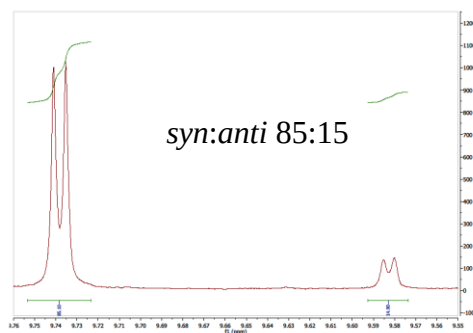
Cycle 7
36 h



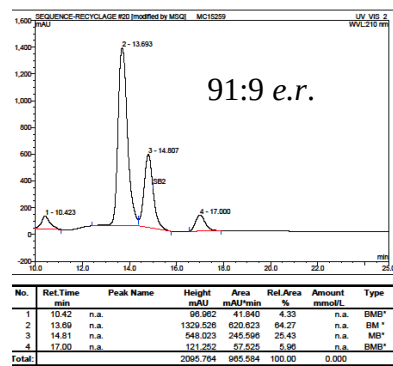
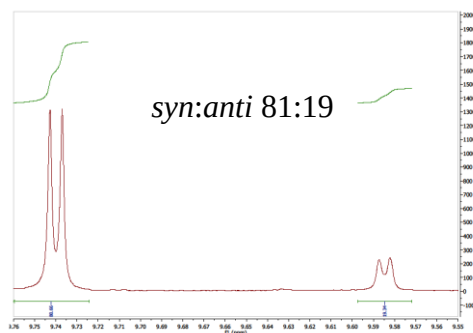
Cycle 8
36 h



Cycle 9
40 h



Cycle 10
40 h



V) Mechanistic investigations

V.1) NMR analysis

All NMR experiments in chapter 4 were performed at 20 °C.

^1H experiment with presaturation was performed with a $D_1 = 2$ s and 16 scans.

^{13}C experiment was performed with a $D_1 = 5$ s and 4096 scans.

HMQC experiment was performed with 1024 time points in F2 and 256 time increments in the indirect dimension F1, with a $D_1 = 1.5$ s and 16 scans.

COSY experiment was performed with 1024 time points in F2 and 256 time increments in the indirect dimension F1, with a $D_1 = 2$ s and 16 scans.

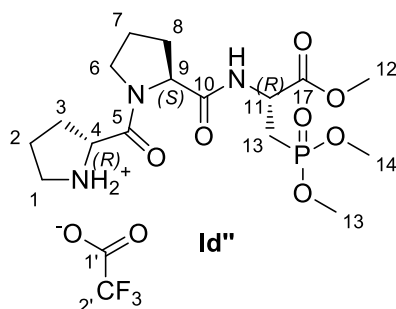
NOESY experiment was performed with 2048 time points in F2 and 512 time increments in the indirect dimension F1, with a $D_1 = 1.9$ s and 16 scans. Mixing times was 60 ms.

V.2) MS analyses

MS analyses were performed using a Q-TOF Impact HD mass spectrometer equipped with the electrospray (ESI) ion source (Bruker Daltonics). The instrument was operated in the positive ion mode. Samples were diluted with acetonitrile (1:10) and were analyzed by mass spectrometry in continuous infusion using a syringe pump at 180 $\mu\text{l/h}$. The mass profiles obtained by ESI-MS were analyzed using DataAnalysis software (Bruker Daltonics).

V.3) Structural modifications

H-R-Pro-S-Pro-R-AA1(OMe)₂-OMe (Id'')



To a round-bottom flask was added a solution of **12d** (3.2 mmol, 1.0 equiv.) in trifluoroacetic acid (6.0 mL, 0.8 mmol, 25.0 equiv.). The reaction was followed by ³¹P NMR until completion. The mixture was stirred for 4 h at room temperature. After concentration under reduced pressure and lyophilization in a mixture of water and acetonitrile, the product was obtained as a yellow oil (0.20 g, *quant.*) which was used

without further purification.

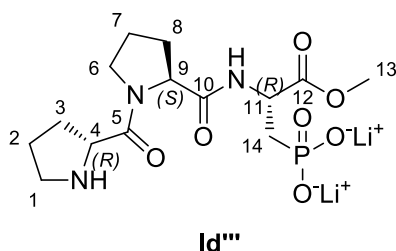
³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) mixture of 2 rotamers (90:10) δ = 30.1 (minor rotamer), 29.2 (major rotamer).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) mixture of 2 rotamers (90:10) δ = 11.24 (bs, NH, 2 rotamers), 10.83 (bs, NH, 2 rotamers), 7.97 (bs, NH, 2 rotamers), 4.82 – 4.32 (m, 3H, 2 rotamers, H₄, H₉, H₁₁), 3.71 (d, ³J_{H-P} = 8.5, 3H, 2 rotamers, H₁₃), 3.70 (s, 3H, 2 rotamers, H₁₂), 3.68 (s, ³J_{H-P} = 8.5, 3H, 2 rotamers, H₁₄), 3.65 – 3.32 (m, 4H, 2 rotamers, H₁, H₆), 2.64 – 1.63 (m, 10H, 2 rotamers, H₂, H₃, H₇, H₈, H₁₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) mixture of 2 rotamers (90:10) δ = 171.4 (major rotamer, C₅ or C₁₀), 171.3 (minor rotamer, C₅ or C₁₀), 170.7 (d, ³J_{C-P} = 12.2, major rotamers, C₁₇), 168.0 (major rotamer, C₅ or C₁₀), 161.5 (q, ²J_{C-F} = 36.5, C_{1'}), 116.3 (q, ¹J_{C-F} = 291.1, C_{2'}), 60.6 (minor rotamer, C₄ or C₉), 60.5 (major rotamer, C₄ or C₉), 58.8 (minor rotamer, C₄ or C₉), 58.6 (major rotamer, C₄ or C₉), 53.1 – 52.8 (m, minor + major rotamers, C₁₃, C₁₄), 52.7 (minor + major rotamers, C₁₂), 47.7 (d, ²J_{C-P} = 5.2, major rotamer, C₁₁), 47.4 (C₁₁), 46.8 (2s, major rotamers, C₁ or C₆), 46.7 (minor rotamers, C₁ or C₆), 32.0, 29.0 (2s, minor rotamers, C₂, C₃, C₇ or C₈), 28.93, 28.86 (2s, major rotamers, C₂, C₃, C₇ or C₈), 26.1 (d, ¹J_{C-P} = 143.5, major rotamer, C₁₃), 24.8 (major rotamer, C₂, C₃, C₇ or C₈), 24.6 (minor rotamer, C₂, C₃, C₇ or C₈), 24.5 (major rotamer, C₂, C₃, C₇ or C₈), 21.2 (minor rotamer, C₂, C₃, C₇ or C₈).

General procedure for the counter-ion replacement

After the dealkylation step, product **12d** was basified by adding a solution of respectively LiOH or Ca(OH)₂ (0.05 M) at pH= 11.5 to yield a white powder after lyophilization.

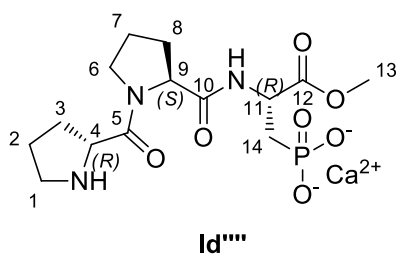
H-R-Pro-S-Pro-R-AA₁(O⁻Li⁺)₂-OMe (Id''')

³¹P NMR (162 MHz, D₂O) mixture of 4 rotamers (65:10:11:14) δ =
15.4 (major rotamer), 15.2₃, 15.2₀, 15.1.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) mixture of 4 rotamers (65:10:11:14) δ =
4.43 (dd, *J* = 8.4, 3.4, 1H, H₄, H₉, H₁₁), 4.27 (ddd, *J* = 16.2, 10.9, 6.2,
2H, H₄, H₉, H₁₁), 3.83 – 3.65 (m, 3H, H₁₃), 3.65 – 2.96 (m, 4H, H₁,

H₆), 2.47 – 2.12 (m, 2H, H_{3a}, H_{8a}), 2.12 – 1.59 (m, 8H, H₂, H_{3b}, H₇, H_{8b}, H₁₄).

¹³C NMR (101 MHz, D₂O) mixture of 4 rotamers (65:10:11:14) δ = 174.9 (C₁₂), 173.9 (C₅ or C₁₀),
171.1 (2 × s, mixture of 2 rotamers, C₅ or C₁₀), 60.7 (C₄, C₉ or C₁₁), 58.8 (C₄, C₉ or C₁₁), 52.9 (C₁₃),
50.8 (C₄, C₉ or C₁₁), 47.5 (C₁ or C₆), 46.3 (C₁ or C₆), 29.4 (2 × s, mixture of 2 rotamers), 28.5, 28.4,
24.5, 24.1 (2 × s, mixture of 2 rotamers).

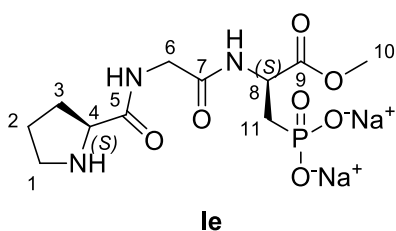
H-R-Pro-S-Pro-R-AA₁(O⁻)₂Ca²⁺-OMe (Id''')

³¹P NMR (162 MHz, D₂O) mixture of 3 rotamers (20:66:14) δ =
17.3, 15.7 (major rotamer), 15.3.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) mixture of 3 rotamers (20:66:14) δ =
4.56 – 4.39 (m, 2H, H₉, H₁₁), 4.39 – 4.24 (m, 1H, H₄), 3.79 – 3.64 (m,
3H, H₁₃), 3.64 – 3.47 (m, 2H, H₆), 3.45 – 3.18 (m, 2H, H₁), 2.56 –

2.38 (m, 1H, H_{3a}), 2.27 (ddd, *J* = 17.8, 11.3, 6.6, 1H, H_{8a}), 2.12 – 1.67 (m, 8H, H₂, H_{3b}, H₇, H_{8b}, H₁₄).

¹³C NMR (101 MHz, D₂O) mixture of 3 rotamers (20:66:14) δ = 174.8 (d, ³*J*_{C-P} = 13.6, C₁₂), 173.7,
168.6, 61.0 & 60.7 (2 × s, mixture of 2 rotamers, C₉), 52.9 (C₄), 50.7 (d, ²*J*_{C-P} = 4.6), 47.7 (minor
rotamer, C₆), 47.6 (major rotamer, C₆), 46.4 (minor rotamer, C₁), 46.3 (major rotamer, C₁), 29.4 (major
rotamer), 29.3 (minor rotamer), 29.07 (d, ¹*J*_{C-P} = 129.6), 28.0 (minor rotamer), 27.9 (major rotamer),
24.1, 24.0 (minor rotamer), 23.9 (major rotamer).

H-S-Pro-Gly-S-AA₁-OMe (Ie)

³¹P NMR (162 MHz, D₂O) mixture of 3 rotamers (57:25:18) δ =
19.43 (major rotamer), 19.4, 19.1.

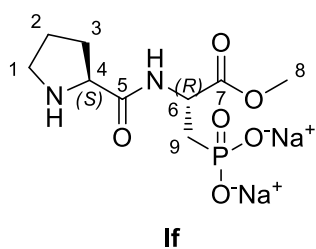
¹H NMR (400 MHz, D₂O) mixture of 3 rotamers (57:25:18) δ =
4.46 (dd, *J* = 8.6, 6.6, 2H, H₄, H₈), 4.08 (d, *J* = 4.1, 2H, H₆), 3.75 (s,
3H, H₁₀), 3.51 – 3.27 (m, 2H, H₁), 2.56 – 2.37 (m, 2H, H₂, H₃, H₁₁),

2.28 – 1.96 (m, 4H, H₂, H₃, H₁₁).

General procedure for H-Pro-AA1-OMe

To a round-bottom flask were introduced dipeptide *N*-Boc-Pro-OH (0.29 g, 1.3 mmol, 1.0 equiv.), triethylamine (0.59 mL, 4.4 mmol, 3.3 equiv.) and dichloromethane (1.2 mL). A solution of hydroxybenzotriazole (0.18 g, 1.3 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous tetrahydrofuran (0.7 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 0.5 h at room temperature and then was cooled to 0 °C. Then, a solution of *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.26 g, 1.3 mmol, 1.0 equiv.) in dichloromethane (1.5 mL) was added and stirred for 0.5 h at 0 °C. A solution of **AA_{1[B]1}** (0.33 g, 1.3 mmol, 1.0 equiv.) in dimethylformamide (2 mL) was added and stirred overnight at room temperature. After evaporation in vacuo, the residue was suspended in ethyl acetate and filtrated. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogenocarbonate (2 × 5 mL). The product was dried over magnesium sulfate, filtrated and concentrated under vacuum to give a yellow oil which was readily dissolved in dry acetonitrile (3 mL) in a three-neck round bottom flask equipped with a dropping funnel. At -10 °C, bromotrimethylsilane (0.61 mL, 4.6 mmol, 20.0 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 4 h at room temperature. The reaction completion was monitored by ³¹P NMR. All volatile compounds were removed under reduced pressure (10⁻³ torr). The reaction was quenched with methanol (10 mL) and the resulting solution was stirred for 1 h at room temperature. After concentration under reduced pressure and purification by flash chromatography on silica gel (AcOEt → MeOH), the product was basified by adding a solution of NaOH (0.05 M) at pH= 11.5. A white powder was obtained (**If** : 0.14 g, 38 % over 2 steps / **Ig** : 0.12 g, 34 % over 2 steps).

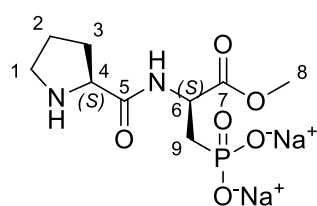
H-S-Pro-R-AA1-OMe (**If**)



³¹P NMR (162 MHz, D₂O) mixture of 2 rotamers (36:64) δ = 21.6 (minor rotamer), 19.4 (major rotamer).

¹H NMR (400 MHz, D₂O) mixture of 2 rotamers (36:64) δ = 4.49 (dddd, J = 27.9, 19.0, 12.7, 6.4, 2H, H₄, H₆), 3.74 (s, 3H, H₈), 3.49 – 3.27 (m, 2H, H₁), 2.54 – 2.35 (m, 1H, H_{3a}), 2.22 – 1.76 (m, 5H, H₂, H_{3b}, H₉).

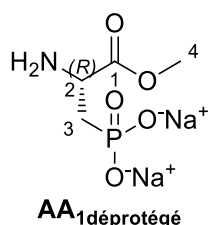
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) mixture of 2 rotamers (36:64) δ = 173.7 (d, $^3J_{C-P}$ = 13.9, C₆), 169.53 & 168.76 (2 × s, mixture of 2 rotamers, C₅), 59.9 & 59.7 (2 × s, mixture of 2 rotamers, C₄), 53.2 (C₈), 50.0 (d, J = 4.1, C₆), 46.5 & 46.4 (2 × s, mixture of 2 rotamers, C₁), 29.4 (C₃), 29.1 (d, J = 131.3, C₉), 23.8 & 23.7 (2 × s, mixture of 2 rotamers, C₂).

H-S-Pro-S-AA1-OMe (Ig)**Ig**

^{31}P NMR (162 MHz, D_2O) mixture of 3 rotamers (13:78:9) $\delta = 19.6$ (minor rotamer), 18.9 (major rotamer), 18.6 (minor rotamer).

^1H NMR (400 MHz, D_2O) mixture of 3 rotamers (13:78:9) $\delta = 4.64$ (ddd, $J = 15.6, 8.9, 4.9$, 1H, H_6), 4.41 (dd, $J = 8.6, 7.0$, 1H, H_4), 3.74 (s, 3H, H_8), 3.39 (ddt, $J = 11.6, 7.1, 5.9$, 2H, H_1), 2.43 (ddd, $J = 15.0, 13.3, 6.7$, 1H, H_{3a}), 2.28 – 2.08 (m, 3H, H_{3b} , H_9), 2.08 – 1.98 (m, 2H, H_2).

^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) mixture of 3 rotamers (13:78:9) $\delta = 173.2$ (d, $^3J_{\text{C-P}} = 13.2$, C_7), 169.2 (C_5), 59.8 (C_4), 53.2 (C_8), 49.6 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 4.3$, C_6), 46.4 (C_1), 28.8 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 134.6$, C_9), 29.3 (C_3), 23.7 (C_2).

AA₁déprotégé**AA₁déprotégé**

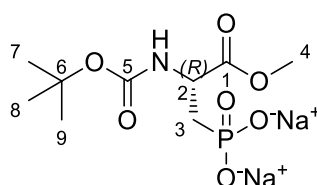
To a three-neck round bottom flask equipped with a dropping funnel and a thermometer was added under argon a solution of **AA₁BI** (1.49 mmol, 0.49 g, 1.0 equiv.) in anhydrous acetonitrile (7 mL). At -10°C , bromotrimethylsilane (22.4 mmol, 3.0 mL, 15.0 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature. The reaction completion was monitored by ^{31}P NMR.

All volatile compounds were removed under reduced pressure (10^{-3} torr). The reaction was quenched with methanol (10 mL) and the resulting solution was stirred overnight at room temperature. After concentration under reduced pressure, the product was basified by adding an aqueous solution of NaOH (0.05 M) at pH= 11.5 to yield a white powder (0.17 g, 50 %).

^{31}P NMR (162 MHz, D_2O) $\delta = 16.6$.

^1H NMR (400 MHz, D_2O) $\delta = 4.28$ (ddd, $J = 17.4, 8.7, 4.5$, 1H, H_2), 3.80 (s, 3H, H_4), 2.32 – 2.19 (m, 1H, H_{3a}), 2.10 (td, $J = 15.7, 8.8$, 1H, H_{3b}).

^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) $\delta = 170.0$ (d, $^3J_{\text{C-P}} = 12.3$, C_1), 53.7 (C_4), 49.38 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 4.9$, C_2), 27.8 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 130.9$, C_3).

Boc-AA₁-OMe (cocktail B)

To a round-bottom flask was added a solution of **AA₁déprotégé** (0.65 g, 2.2 mmol, 1.0 equiv.) in 50 % aqueous saturated sodium hydrogenocarbonate aqueous solution (6 mL) and Na_2CO_3 (0.24 g, 2.2 mmol, 1.0 equiv.). After

cooling the solution to 0 °C, di-*tert*-butyl dicarbonate (0.58 g, 2.6 mmol, 1.2 equiv.) in dioxane (3 mL) was added. After stirring at 0 °C for 30 min, the reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 24 h. The solvents were removed by two thirds under reduced pressure. The aqueous layer was washed with diethyl ether and treated with 12 M hydrochloric acid at 0 °C until pH = 2, saturated with NaCl and then, extracted with ethyl acetate (6 × 10 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate. Filtration and concentration under reduced pressure afforded a white solid (0.12 g, 22 %), which was used without further purification.

³¹P NMR (162 MHz, D₂O) δ = 18.9.

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 4.38 – 4.22 (m, 1H, H₂), 3.73 (s, 3H, H₄), 2.20 – 1.90 (m, 2H, H₃), 1.39 (s, 9H, H₇, H₈, H₉).

¹³C NMR (101 MHz, D₂O) δ = 174.8 (d, ³*J*_{C-P} = 11.8, C₁), 157.3 (C₅), 81.8 (C₆), 53.0 (C₄), 50.4 (C₂), 29.31 (d, ¹*J*_{C-P} = 133.7, C₃), 27.6 (C₇, C₈, C₉).

ANNEXES

ANNEXE 1 : Différence de sélectivité par rapport aux travaux de Wennemers

Le catalyseur H-S-Pro-R-Pro-S-Glu-NH₂ a été synthétisé au laboratoire et évalué dans différentes conditions pour ensuite être comparé à **Ic**. Ces deux catalyseurs ont une configuration dans l'espace inversée et devrait donc mener à des énantiomères opposés. Les conditions optimisées par Wennemers ont été testées afin de connaître le ratio diastéréoisomérique avant purification sur colonne chromatographique.¹³⁶ En effet, les données de la littérature ne nous ont pas permises d'atteindre la sélectivité annoncée. Ce catalyseur a ensuite été ajusté au préalable à pH=6 et pH=11 pour être utilisé dans les conditions optimisées lors de ce travail. Les résultats sont présentés dans le Tableau 16.

Tableau 16: Comparaison de la sélectivité entre **Ic** et H-S-Pro-R-Pro-S-Glu-NH₂

Entrée	Catalyseur	t [h] ^[a]	rd syn:anti ^[b]	ee ^[c]	Conf. ^[d]
1	Ic_{6.6} (RSS)	1.5	3.8:1	87	2R,3S
2	H-S-Pro-R-Pro-S-Glu-NH ₂ ^[e]	12	38:1	84	2R,3S
3	H-S-Pro-R-Pro-S-Glu-NH ₂ ^[f]	12	2.5:1	82	2R,3S
4	H-S-Pro-R-Pro-S-Glu-NH ₂ ^[g]	48	1.6:1	84	2R,3S
5	H-S-Pro-R-Pro-S-Glu-NH ₂ ^[h]	16	1.6:1	88	2R,3S

^[a] Temps pour atteindre une conversion totale, estimé par analyse GC ^[b] Déterminé par spectroscopie RMN ¹H sur le produit brut ^[c] Déterminé par analyse HPLC en phase chirale ^[d] Comparé au pouvoir rotatoire donné dans la littérature ^[e] Informations rapportées de la thèse de M. Wiesner ^[f] Dans les conditions de Wennemers, avant séparation des diastéréoisomères par chromatographie sur colonne ^[g] 1 mol%, MeOH:CHCl₃ (1:1), 0 °C, pH d'ajustement=6.6 ^[h] 1 mol%, MeOH:CHCl₃ (1:1), 0 °C, pH d'ajustement=11.5

Les meilleurs conditions pour le catalyseur **Ic** ont permis d'obtenir le produit en 1.5 h avec un excès énantiomérique de 87 % et un ratio syn:anti de 3.8:1 (Tableau 16 – entrée 11). Les mêmes réactivité et énantiosélectivité que rapportées par Wennemers et *coll.* ont été obtenus lorsque le catalyseur H-S-Pro-R-Pro-S-Glu-NH₂ a été utilisé dans les conditions décrites (Tableau 16 - entrée 3 vs. entrée 2). Cet essai a permis d'apporter une information supplémentaire quant à la diastéréosélectivité avant purification de ce tripeptide. Alors que nous attendions des produits de configurations opposées, l'énantiomère 2R,3S a été obtenu avec les deux catalyseurs.

[136] M. Wiesner, University of Basel (Basel), 2009.

Afin de vérifier que les conditions optimisées lors de ce travail ne soient pas à l'origine de cette différence de sélectivité, l'état d'ionisation de ce même catalyseur a été préalablement ajusté à pH=6 et pH=11. Dans les deux cas, l'énantiomère 2*R*,3*S* a été obtenu.

La présence de l'acide phosphonique apporte donc une réelle différence en termes de sélectivité puisque des produits de configurations opposées sont obtenus, quelques soient les conditions opératoires.

ANNEXE 2 : Publications et communications relatives à ce travail

Publication :

Margery CORTES-CLERGET, Olivier GAGER, Maelle MONTEIL, Jean-Luc PIRAT, Evelyne MIGIANU-GRIFFONI, Julia DESCHAMP* & Marc LECOUEY* “Novel Easily Recyclable Bifunctional Phosphonic Acid- Carrying Tripeptides for the Stereoselective Michael Addition of Aldehydes with Nitroalkenes” *Adv. Syn. Cat.* (accepted) DOI 10.1002/adsc.201500794

Communications orales :

Margery CORTES, Julia DESCHAMP, Olivier GAGER, Jesús JOVER, Maëlle MONTEIL & Marc LECOUEY “*Peptides bearing a phosphonic acid moiety: double-activation organocatalysts for enantioselective C-C bond formation*”

International conference on heteroatom chemistry (ICHAC XI) (Caen - France) / 14-19th June 2015

Margery CORTES, Olivier GAGER, Julia DESCHAMP, Maëlle MONTEIL, Evelyne MIGIANU & Marc LECOUEY “*Bifunctional tripeptides including a phosphonic acid for enantioselective Michael addition*”

Organic chemistry meeting (13th RCO) (Cergy-Pontoise - France) / 5th June 2015

🏆 1st Award for best lecture

Margery CORTES, Julia DESCHAMP, Maëlle MONTEIL, Olivier GAGER, Jesus JOVER, Emilie KOLODZIEJ & Marc LECOUEY “*Peptides including Phosphorus V: Heading for organocatalysis*”

European Workshop on phosphorus Chemistry (EWPC 12) (Kassel - Germany) / 16-18th March 2015

🏆 Award for best lecture

Margery CORTES, Julia DESCHAMP, Maëlle MONTEIL, Olivier GAGER, Jesus JOVER, Emilie KOLODZIEJ & Marc LECOUEY “*Novel peptide catalysts library for the enantioselective creation of C-C bonds*”

Young Research Fellow Meeting 2015 (Romainville – France) / 4-6th February 2015

Communications par affiche :

Margery CORTES, Julia DESCHAMP, Maëlle MONTEIL, Olivier GAGER, Jesus JOVER, Emilie KOLODZIEJ & Marc LECOUEY

Novel peptide catalysts library for the enantioselective C-C bonds creation

Young Research Fellow Meeting 2015 (Romainville – France) / 4-6th February 2015

Margery CORTES, Julia DESCHAMP, Maëlle MONTEIL, Olivier GAGER, Marc LECOUEY

Peptides including Phosphorus V: Development of an original bifunctional organocatalysts library

International Conference on Phosphorus Chemistry (ICPC) 14 (Dublin – Ireland) / 28 June - 02 July 2014

Margery CORTES, Julia DESCHAMP, Maëlle MONTEIL, Marc LECOUEY

Novel bifunctional peptide catalysts including a phosphonic moiety for asymmetric syntheses

Organic chemistry days (JCO 13) (Palaiseau - France) / 24-26th September 2013

Margery CORTES, Julia DESCHAMP, Maëlle MONTEIL, Marc LECOUEY

Novel bifunctional peptide catalysts including a phosphonic moiety for asymmetric syntheses

European Workshop on phosphorus Chemistry (EWPC 10) (Regensburg - Germany) / 18-21st March 2013

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] A. Mastracchio, A. A. Warkentin, A. M. Walji, D. W. C. MacMillan, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2010**, *107*, 20648–20651.
- [2] a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496–497; b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621.
- [3] J. Liebig, *Annalen der Chemie und Pharmacie* **1860**, *13*, 246–247.
- [4] G. Bredig, P. S. Fiske, *Biochem. Z.* **1912**, *7*.
- [5] B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336–9337.
- [6] D. W. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304–308.
- [7] a) S. Inoue, *Adv. Polym. Sci.* **1976**, *21*, 78–106; b) J.-i. Oku, N. Ito, S. Inoue, *Makromol. Chem.* **1979**, *180*, 1089–1091; c) M. S. Iyer, K. M. Gigstad, N. D. Namdev, M. Lipton, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4910–4911; d) T. E. Horstmann, D. J. Guerin, S. J. Miller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3635–3638; e) S. M. Mennen, J. T. Blank, M. B. Tran-Dube, J. E. Imbriglio, S. J. Miller, *Chem. Commun.* **2005**, *2*, 195–197.
- [8] A. Ting, J. M. Goss, N. T. McDougal, S. E. Schaus, in *Asymmetric Organocatalysis* (Ed.: B. List), Springer, Berlin, **2009**, pp. 145–200.
- [9] O. Sereda, S. Tabassum, R. Wilhelm, in *Asymmetric Organocatalysis* (Ed.: B. List), Springer, Berlin, **2009**, pp. 349–393.
- [10] T. Werner, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1469–1481.
- [11] J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719–724.
- [12] S. E. Denmark, G. L. Beutner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560–1638.
- [13] D. W. C. MacMillan, G. Lelais, *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79–87.
- [14] H. C. Brown, J. H. Brewster, H. Shechter, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 467–474.
- [15] P. M. Pihko, I. Majander, A. Erkkilä, *Top. Curr. Chem.* **2009**, *291*, 29–74.
- [16] M. Movassaghi, E. N. Jacobsen, *Science* **2002**, *298*, 1904–1905.
- [17] B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573–5590.
- [18] U. Scheffler, R. Mahrwald, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14346–14396.
- [19] a) J. Li, N. Fu, X. Li, S. Luo, J. P. Cheng, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4501–4507; b) A. Kumar, S. Singh, V. Kumar, S. S. Chimni, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2731–2742.
- [20] Y. M. Chuan, G. H. Chen, J. Z. Gao, H. Zhang, Y. G. Peng, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3260–3262.
- [21] G. Valero, X. Companyo, R. Rios, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2018–2037.
- [22] a) M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Fielenbach, K. A. Jorgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794–797; b) P. M. Pihko, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 544–547; c) T. D. Beeson, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8826–8828.
- [23] A. Erkkilä, I. Majander, P. M. Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416–5470.
- [24] S. Karlsson, H.-E. Hogberg, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 923–926.
- [25] J. S. Baum, H. G. Viehe, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 183–187.
- [26] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.
- [27] a) R. L. Davis, K. L. Jensen, B. Gschwend, K. A. Jorgensen, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 64–67; b) M. Marigo, J. Franzen, T. B. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964–6965; c) R. K. Kunz, D. W. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3240–3241.
- [28] W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874–9875.
- [29] M. Harmata, S. K. Ghosh, X. Hong, S. Wacharasindhu, P. Kirchhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2058–2059.
- [30] N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370–4371.
- [31] C. A. Evans, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12394–12395.
- [32] Y. Xiao, Z. Sun, H. Guo, O. Kwon, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2089–2121.
- [33] E. Vedejs, O. Daugulis, S. T. Diver, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 430–431.
- [34] E. Vedejs, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5813–5814.
- [35] aA. Marinetti, A. Voituriez, *Synlett* **2009**, *2010*, 174–194; bY. Wei, M. Shi, *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 2720–2734.
- [36] L.-W. Xu, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 2775–2784.
- [37] a) S. R. Gilbertson, S. E. Collibee, A. Agarkov, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6522–6523; b) A. Agarkov, S. Greenfield, D. Xie, R. Pawlick, G. Starkey, S. R. Gilbertson, *Biopolymers* **2006**, *84*, 48–73.
- [38] B. J. Cowen, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10988–10989.
- [39] M. Rueping, B. J. Nachtsheim, W. Ieawsuwan, I. Atodiresei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6706–6720.
- [40] M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901–4902.
- [41] P. R. Schreiner, A. Wittkopp, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 217–220.
- [42] A. Zamfir, S. Schenker, M. Freund, S. B. Tsogoeva, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5262–5276.
- [43] D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356–5357.
- [44] T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566–1568.
- [45] M. Yamanaka, J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6756–6764.
- [46] T. Akiyama, Y. Saitoh, H. Morita, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1523–1526.
- [47] a) V. Terrasson, R. Marcia de Figueiredo, J. M. Campagne, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *14*, 2635–2655; b) D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11804–11805.
- [48] a) S. Duce, F. Pesciaoli, L. Gramigna, L. Bernardi, A. Mazzanti, A. Ricci, G. Bartoli, G. Bencivenni, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 860–864; b) D. Huang, F. Xu, X. Lin, Y. Wang, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3148–3152; c) J. Seayad, A. M. Seayad, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1086–1087; d) N. V. Sewgobind, M. J. Wanner, S. Ingemann, R. d. Gelder, J. H. v. Maarseveen, H. Hiemstra, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6405–6408.
- [49] a) S. Hoffmann, A. M. Seayad, B. List, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7590–7593; b) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781–3783; c) K. Saito, K. Horiguchi, Y. Shibata, M. Yamanaka, T. Akiyama, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7616–7620; d) R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84–86.
- [50] a) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2617–2619; b) M. Rueping, E. Sugiono, S. A. Moreth, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 759–764.
- [51] a) T. Akiyama, H. Morita, K. Fuchibe, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13070–13071; b) X.-H. Chen, W.-Q. Zhang, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5652–5653; c) L. He, G. Laurent, P. Retailleau, B. Folleas, J. L. Brayer, G. Masson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11088–11091; d) J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4796–4798; e) S. Muller, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9975–9978; f) O. V. Serdyuk, A. Zamfir, F. Hampel, S. B. Tsogoeva, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3115–3121.
- [52] a) X.-H. Chen, X.-Y. Xu, H. Liu, L.-F. Cun, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14802–14803; b) J. Jiang, J. Yu, X. X. Sun, Q. Q. Rao, L. Z. Gong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2458–2462; c) F. Lv, S. Liu, W. Hu, *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 824–836.
- [53] D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626–9627.
- [54] C. H. Cheon, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9246–9247.
- [55] N. Momiyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1080–1081.
- [56] W. Zhou, L.-W. Xu, L. Li, L. Yang, C.-G. Xia, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5225–5227.

- [57] R. C. Wende, P. R. Schreiner, *Green Chem.* **2012**, *14*, 1821.
- [58] L. Albrecht, H. Jiang, K. A. Jorgensen, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 358-368.
- [59] F.-M. Zhang, Y.-Q. Tu, X.-M. Zhang, M. Wang, C.-A. Fan, Y.-J. Jiang, S.-Y. Zhang, *Synlett* **2008**, *2008*, 2831-2835.
- [60] W. Zhang, C. Cai, L. Wang, D. Curran, *Synlett* **2010**, *2010*, 433-436.
- [61] Q. Zhu, Y. Lu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7753-7756.
- [62] C. E. Muller, D. Zell, P. R. Schreiner, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9647-9650.
- [63] A. Desmarchelier, J. Marrot, X. Moreau, C. Greck, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 994-997.
- [64] B. Simmons, A. M. Walji, D. W. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4349-4353.
- [65] D. F. Chen, Z. Y. Han, X. L. Zhou, L. Z. Gong, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2365-2377.
- [66] D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047-9153.
- [67] M. Rueping, R. M. Koenigs, I. Atodiresi, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9350-9365.
- [68] G. T. Copeland, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6496-6502.
- [69] E. R. Jarvo, C. A. Evans, G. T. Copeland, S. J. Miller, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5522-5527.
- [70] M. M. Vasbinder, J. E. Imbriglio, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11450-11459.
- [71] P. Krattiger, C. McCarthy, A. Pfaltz, H. Wennemers, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1722-1724.
- [72] P. Krattiger, R. Kovásy, J. D. Revell, H. Wennemers, *QSAR & Combinatorial Science* **2005**, *24*, 1158-1163.
- [73] J. D. Revell, H. Wennemers, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8420-8424.
- [74] L. Hoang, S. Bahmanyar, K. N. Houk, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16-17.
- [75] O. M. Berner, L. Tedeschi, D. Enders, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *12*, 1877-1894.
- [76] Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 4212-4215.
- [77] a) A. J. Cobb, D. M. Shaw, D. A. Longbottom, J. B. Gold, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 84-96; b) S. V. Ley, C. E. Mitchell, A. J. Cobb, *Synlett* **2005**, 611-614.
- [78] M. L. Clarke, J. A. Fuentes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 930-933.
- [79] W. Wang, J. Wang, H. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1369-1371.
- [80] a) M. Wiesner, J. D. Revell, S. Tonazzi, H. Wennemers, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5610-5611; b) M. Wiesner, J. D. Revell, H. Wennemers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1871-1874; c) J. Duschmale, H. Wennemers, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1111-1120; d) R. Kastl, H. Wennemers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7228-7232.
- [81] M. Tsakos, C. G. Kokotos, G. Kokotos, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 740-746.
- [82] E. J. Corey, F.-Y. Zhang, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4257-4259.
- [83] A. Prieto, N. Halland, K. A. Jørgensen, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2897-2900.
- [84] P. Kwiatkowski, A. Cholewiak, A. Kasztelan, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5930-5933.
- [85] X. Gu, Y. Dai, T. Guo, A. Franchino, D. J. Dixon, J. Ye, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1505-1508.
- [86] S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178-2189.
- [87] E. Reyes, H. Jiang, A. Milelli, P. Elsner, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9202-9205.
- [88] H. Ishikawa, T. Suzuki, Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1304-1307.
- [89] P. Krattiger, R. Kovásy, J. D. Revell, S. Ivan, H. Wennemers, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1101-1103.
- [90] M. Passiniemi, A. M. Koskinen, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2641-2659.
- [91] P. Garner, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5855-5858.
- [92] A. Dondoni, D. Perrone, *Org. Synt.* **2000**, *10*, 64.
- [93] W. P. Malachowski, J. K. Coward, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7625-7634.
- [94] Z. Hasník, R. Pohl, M. Hocek, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2464-2466.
- [95] N. Rabasso, *Chimie organique: Hétéroéléments, stratégies de synthèse et chimie organométallique*, De Boeck, Bruxelles, **2009**.
- [96] F. W. J. Foss, A. H. Snyder, M. D. Davis, M. Rouse, M. D. Okusa, K. R. Lynch, T. L. Macdonald, *Biorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 663-677.
- [97] C. S. Demmer, N. Krogsgaard-Larsen, L. Bunch, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7981-8006.
- [98] R. Rabinowitz, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2975-2978.
- [99] C. E. McKenna, M. T. Higa, N. H. Cheung, M.-C. McKenna, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 155-158.
- [100] K. M. Blazewska, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 408-412.
- [101] H. Wennemers, M. Messerer, *Synlett* **2011**, *2011*, 499-502.
- [102] G. Tojo, M. I. Fernandez, *Oxidation of Primary Alcohols to Carboxylic Acids*, 1 ed., Springer-Verlag New York, **2007**.
- [103] J. B. Epp, T. S. Widlanski, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 293-295.
- [104] P. L. Anelli, C. Biffi, F. Montanari, S. Quici, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559-2562.
- [105] L. D. Arnold, T. H. Kalantar, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7105-7109.
- [106] E. C. R. Smith, L. A. McQuaid, J. W. Paschal, J. DeHoniato, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4472-4474.
- [107] P. Li, C. D. Evans, Y. Wu, B. Cao, E. Hamel, M. M. Joullie, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2351-2364.
- [108] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815 - 3818.
- [109] O. Bortolini, I. Mulani, A. D. Nino, L. Maiuolo, M. Nardi, B. Russo, S. Avnet, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5635-5641.
- [110] Z. Xu, F. Zhang, L. Zhang, Y. Jia, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2512-2517.
- [111] D.-R. Hou, K. Burgess, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1745-1747.
- [112] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.
- [113] M. Wiesner, M. Neuburger, H. Wennemers, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10103-10109.
- [114] G. Rulli, N. Duangdee, K. Baer, W. Hummel, A. Berkessel, H. Groger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7944-7947.
- [115] M. Hatano, K. Moriyama, T. Maki, K. Ishihara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3823-3826.
- [116] J. G. Hernandez, E. Juaristi, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5396-5409.
- [117] a) E. Alza, S. Sayalero, P. Kasaplar, D. Almasi, M. A. Pericas, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11585-11595; b) A. M. Caminade, A. Ouali, M. Keller, J. P. Majoral, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4113-4125; c) L. Osorio-Planes, C. Rodriguez-Esrich, M. A. Pericas, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2367-2372; d) S. B. Otvos, I. M. Mandity, F. Fulop, *ChemSusChem* **2012**, *5*, 266-269.
- [118] Y. Arakawa, M. Wiesner, H. Wennemers, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1201-1206.
- [119] T. Satyanarayana, S. Abraham, H. B. Kagan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 456-494.
- [120] C. Puchot, O. Samuel, E. Duijich, S. Zhao, C. Agami, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2353-2357.
- [121] a) M. Klusmann, H. Iwamura, S. P. Mathew, D. H. Wells, Jr., U. Pandya, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *Nature* **2006**, *441*, 621-623; b) M. Klusmann, S. P. Mathew, H. Iwamura, D. H. Wells, Jr., A. Armstrong, D. G. Blackmond, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7989-7992.
- [122] a) S. E. Denmark, P. A. Barsanti, G. L. Beutner, T. W. Wilson, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 567-582; b) S. E. Denmark, J. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12021-12022; c) S. E. Denmark, J. Fu, D. M. Coe, X. Su, N. E. Pratt, B. D. Griedel, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1513-1522.

- [123] D. R. Kelly, A. Meek, S. M. Roberts, *Chem. Commun.* **2004**, 18, 2021-2022.
- [124] J. E. Hein, J. Bures, Y. H. Lam, M. Hughes, K. N. Houk, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *Org. Lett.* **2011**, 13, 5644-5647.
- [125] a) J. Duan, P. Li, *Catalysis science & technologie* **2014**, 4, 311-320; b) F. Peng, Z. Shao, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, 285, 1-13.
- [126] E. Fenster, C. Fehl, J. Aubé, *Org. Lett.* **2011**, 13, 2614-2617.
- [127] M. N. Kenworthy, J. P. Kilburn, R. J. K. Taylor, *Org. Lett.* **2004**, 6, 19-22.
- [128] Y. Murakami, H. Yanuma, T. Usuki, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 23, 1557-1563.
- [129] D. V. Patel, R. J. Schmidt, S. A. Biller, E. M. Gordon, S. S. Robinson, V. Manne, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2906-2921.
- [130] G. Bold, T. Allmendinger, P. Herold, L. Moesch, H.-P. Schar, R. Duthaler, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 865-882.
- [131] S. Hanessian, M. Bayrakdarian, X. Luo, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4716-4721.
- [132] G. Reyes-Rangel, V. Marañón, C. G. Avila-Ortiz, C. Anaya de Parrodi, L. Quintero, E. Juaristi, *Tetrahedron* **2006**, 62, 8404-8409.
- [133] R. Husmann, M. Jörres, G. Raabe, C. Bolm, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 12549-12552.
- [134] K. S. Feu, A. F. de la Torre, S. Silva, M. A. F. de Moraes Junior, A. G. Corrêa, M. W. Paixão, *Green Chem.* **2014**, 16, 3169.
- [135] K. Xu, S. Zhang, Y. Hu, Z. Zha, Z. Wang, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 3573-3578.
- [136] M. Wiesner, University of Basel (Basel), **2009**.

Résumé

Une bibliothèque de nouveaux catalyseurs bifonctionnels combinant à la fois l'aminocatalyse et l'activation acide par un acide phosphonique sur une même structure peptidique a été développée. Des variations structurales ont été apportées afin d'optimiser la géométrie du site catalytique. Le potentiel de ces catalyseurs a été testé sur la réaction d'addition de Michael stéréosélective d'aldéhydes sur divers nitroalcènes aromatiques. Dans des conditions optimisées, de très bonnes sélectivités (r.d. < 95:5 / r.e. < 93:7) ont été atteintes. Grâce à leur forte solubilité dans l'eau, ces catalyseurs ont été facilement extraits et réutilisés sur 10 cycles sans perte significative de sélectivité. Enfin, des études mécanistiques ont été menées afin de connaître le mode d'action exact de ces catalyseurs. Tant l'énamine que l'activation acide se sont avérées essentielles pour que la réaction ait lieu. L'enchainement peptidique permet une réaction intramoléculaire et stéréosélective.

Mots-clés : Organocatalyse / Catalyseurs bifonctionnels / Peptides / Acide phosphonique / Addition 1-4 / Recyclage / Chimie verte / Synthèse asymétrique

Summary

A novel bifunctional organocatalyst library combining both aminocatalysis and phosphonic acid activation on a peptide structure was developed. Some structural variations allowed the optimization of the catalytic site. The potential of these catalysts was evaluated on the stereoselective Michael addition of aldehydes with several aromatic nitroalkenes. In optimized conditions, very good selectivities (up to 95:5 d.r. and 93:7 e.r) were achieved. Due to their high water-solubility, the catalysts were easily recyclable and reused over several cycles without any significant loss of selectivities. Mechanistic investigations were carried out to understand the exact mode of action of the catalysts. Both enamine formation and acid activation were essential for the reaction to occur. The peptide structure allows an intramolecular and stereoselective reaction.

Key words: Organocatalysis / Bifunctional catalysts / Peptides / Phosphonic acid / 1-4 Addition / Recycling / Green chemistry / asymmetric synthesis