



HAL
open science

Nouvelle approche synthétique vers des analogues de l'avibactam et cyclisations de N-alkoxyurées insaturées initiées par des réactifs d'iode(III) hypervalent

Laure, Peilleron

► **To cite this version:**

Laure, Peilleron. Nouvelle approche synthétique vers des analogues de l'avibactam et cyclisations de N-alkoxyurées insaturées initiées par des réactifs d'iode(III) hypervalent. Chimie organique. Université Paris-Saclay, 2019. Français. NNT : 2019SACLS408 . tel-02435157

HAL Id: tel-02435157

<https://theses.hal.science/tel-02435157>

Submitted on 10 Jan 2020

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

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

Nouvelle approche synthétique vers des analogues de l'avibactam et cyclisations de *N*-alkoxyurées insaturées initiées par des réactifs d'iode(III) hypervalent

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à l'Université Paris-Sud

École doctorale n°571 : Sciences Chimiques :
Molécules, Matériaux, Instrumentation et Biosystèmes (2MIB)
Spécialité de doctorat : Chimie

Thèse présentée et soutenue à Gif-sur-Yvette, le 07 novembre 2019, par

Laure PEILLERON

Composition du Jury :

Emmanuelle SCHULZ Directeur de Recherche, CNRS, Université Paris-Sud	Présidente
Véronique MICHELET Professeur, Université Nice Sophia-Antipolis	Rapporteur
Laurent MICOUIN Directeur de Recherche, CNRS, Université Paris Descartes	Rapporteur
Valérie ALEZRA Chercheur senior en chimie organique, Ynsect	Examinatrice
Kevin CARIOU Chargé de Recherche, CNRS, ICSN	Directeur de thèse

Remerciements

Le travail de recherche présenté dans ce manuscrit a été effectué au sein de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN-CNRS) et je remercie tout d'abord sa directrice, le Dr. Angela Marinetti, de m'avoir permis d'y effectuer ma thèse.

Je tiens à remercier très sincèrement les membres de mon jury de thèse, qui m'ont fait l'honneur de juger mon travail : le Pr. Véronique Michelet et le Dr. Laurent Micouin pour avoir accepté d'évaluer ce travail en tant que rapporteurs ; et les Dr. Valérie Alezra et Emmanuelle Schulz en tant qu'examinatrices.

Je voudrais également remercier l'ensemble des services de l'ICSN qui m'ont permis d'effectuer ces recherches dans les meilleures conditions possibles : les services de RMN, cristallographie, informatique, spectrométrie de masse et HPLC, et plus particulièrement le Dr. Pascal Retailleau qui a effectué les analyses par diffraction des rayons X.

Un grand merci à Robert de m'avoir accueillie au sein de son équipe. Merci pour tous vos conseils, et merci de revenir nous rendre visite de temps en temps. C'est toujours un plaisir de partager des déjeuners en votre compagnie.

Enfin, je remercie du fond du cœur mon directeur de thèse, Kevin, sans qui cette thèse ne se serait pas aussi bien déroulée. Un grand merci pour tout ce que tu m'as appris, pour tous tes conseils et tes corrections. Merci pour ta disponibilité qu'elle soit au labo, par mail ou par message (ça permet d'apprendre à gérer tout type de communication). Et surtout merci pour la confiance que tu m'as accordée pour réaliser ce projet de thèse en m'offrant une grande liberté de travail tout en étant disponible pour chaque question/problème que je pouvais rencontrer.

Je voudrais maintenant remercier l'ensemble des membres de l'équipe 46, qu'ils soient toujours présents ou partis vers de nouvelles aventures. Merci à Loïc d'avoir ajouté une touche masculine dans cette équipe très féminine. Merci à Aurélien qui a effectué un super stage et dont l'encadrement a été un réel plaisir. Je te souhaite le meilleur pour la suite.

Ainsi, merci à toi Capucine, quelle chance j'ai eu que tu intègres notre équipe pour ma dernière année de thèse ! Je ne saurais te remercier assez pour tous ces moments partagés, à rire, pleurer et surtout manger. Merci pour tous les gâteaux que tu nous apportais le matin, pour les

restaurants que tu nous as fait découvrir et surtout merci pour ta gentillesse. Bon courage pour la suite de ta thèse et j'aurai toujours plaisir à venir te voir à CP !

Viens ensuite celles avec qui j'ai partagé mes deux premières années : Agathe, Kamsana, Tanya et Eugénie. Quelle dream team de filles ! Agathe, un grand merci pour tous tes conseils au labo et pour ta grande disponibilité. Tu avais toujours une réponse à mes questions, comme quoi la formation écossaise doit vraiment être au top ! Merci d'avoir été là pendant pratiquement deux ans, et j'espère te revoir vite en Normandie. Kamsana, ma binôme de labo, comment te remercier pour tous ces fous rires partagés ! Le labo 312 restera le labo de l'ambiance, avec plus ou moins des musiques récentes (et un petit faible pour les musiques de gens morts ahah). Ensuite Tanya, tu es une personne tellement adorable. Merci pour ta grande gentillesse, pour tes gâteaux toujours aussi bons et pour ton rire si caractéristique. Et surtout merci d'être venue à ma soutenance, tu ne pouvais me faire plus plaisir ! J'espère te revoir vite, en Suisse, en France ou ailleurs. Enfin, Eugénie, merci pour tous tes conseils, ta disponibilité et ta bonne humeur si communicative. Merci pour tous ces repas partagés (gâteaux, lasagnes, raclette), pour les petites surprises à Noël et pour ce super voyage à Bruxelles. Je suis si heureuse que tu reviennes à Gif, j'ai hâte de te revoir.

Un immense merci à vous toutes qui avaient fait de cette thèse trois années inoubliables.

Je tiens ensuite à remercier l'ensemble des gens que j'ai pu rencontrer à l'ICSN, que ce soit au détour d'un couloir ou lors d'une soirée CEI. Merci à tous les thésards/postdocs/stagiaires avec qui j'ai pu partager des moments de détente loin des soucis du labo. J'espère que vous vous reconnaitrez.

Je remercie tout d'abord Eddy, mon binôme de couloir sud. Merci pour ta présence au jour le jour. J'attendais toujours ton bonjour du matin avec impatience. Merci pour tous ces fous rires et surtout pour le zouk et le punch (je dois avoir un ancêtre créole). Merci également à tous les membres de mon CEI et plus particulièrement à Simon.

Enfin, un immense merci à mes zouzes d'amour : Julie, Morgane, Gwen, Oriane et Pauline. Merci pour ces repas, ces soirées, ces festivals et ces vacances partagés ensemble. Cette fin de thèse a été riche en émotion et marque le début d'une longue et belle amitié.

Grâce à toutes ces personnes formidables rencontrées à l'ICSN, j'ai passé trois années merveilleuses et l'ICSN était pratiquement devenu ma deuxième maison, pas seulement parce que j'y passais le plus clair de mon temps mais bien parce que j'étais heureuse de retrouver toutes ces personnes inoubliables. MERCI, MERCI, MERCI à vous tous !

Je souhaite ensuite remercier toutes les personnes extérieures au labo. Un grand merci à tous mes amis de plus au moins longues dates. Tout d'abord, merci à mes amis de Chimie Paris, merci pour votre soutien et tous ces moments partagés qui permettent de se vider la tête. Un grand merci à Maëlle qui a pratiquement corrigé la moitié de ma thèse. Les β -lactamases n'ont plus de secret pour toi ! Merci également à Adèle, Anne So et Claire qui ont corrigé l'autre moitié.

Je voudrais ensuite remercier Mélissa et Océane, mes basketteuses préférées. Même à distance depuis des années, vous êtes toujours présentes et je vous en remercie. Merci pour tout ! Vous me manquez.

Enfin, je ne saurais comment remercier assez ma famille pour tout le soutien indéfectible que vous m'avez apporté toutes ces années. Un immense merci à mes parents qui ont fait de moi la personne que je suis aujourd'hui. Et enfin un grand merci à Charline, ma meilleure amie depuis toujours et pour toujours.

Table des matières

Table des matières	1
Formules chimiques & Abréviations	5
Introduction.....	9
Chapitre I : Résistances antimicrobiennes et inhibiteurs de β -lactamases.....	13
I. La lutte antibactérienne	13
1. Bactéries et antibiotiques.....	13
2. Résistances des bactéries aux antibiotiques.....	25
3. Les inhibiteurs de β -lactamases	32
4. Conclusion	38
II. L'avibactam et la famille des diazabicyclooctanes (DBOs) : des inhibiteurs prometteurs.....	39
1. Présentation de la famille des diazabicyclooctanes (DBOs).....	39
2. La synthèse des composés DBOs.....	43
3. Activités biologiques des composés DBOs : activités inhibitrices de β -lactamases et antibiotiques.....	66
4. Conclusion	72
Chapitre II : État de l'art sur les cyclisations d'hydroxy-urées insaturées et sur la réactivité des composés d'iode(III) hypervalent.....	75
I. Cyclisation de dérivés insaturés possédant une fonction nucléophile ambidente (urée, carbamate, amide).....	75
1. Synthèse de <i>N</i> -hydroxy-urées cycliques.....	75
2. Compétition entre la <i>O</i> - et la <i>N</i> -cyclisations	80
3. Autres méthodes d'halocyclisations.....	88
4. Amino-cyclisations d'urées et d'amides insaturés catalysées par des métaux de transition ou initiées par des réactifs d'iode(III)	91
5. Hydroamination de dérivés insaturés	97
6. Conclusion	99
II. Les réactifs d'iode hypervalent : caractéristiques et réactivité	101
1. Définition et structure des molécules hypervalentes dans le cas de l'iode(III)	101

2.	Généralités sur les composés d'iode hypervalent	102
3.	Réactivités des composés d'iode hypervalent	104
Chapitre III : Cyclisations de <i>N</i> -alkoxyurées insaturées initiées par les réactifs d'iode(III) hypervalent...		121
I.	Synthèse des produits de départ.....	121
1.	Synthèse des dérivés d'allylamines	121
2.	Synthèse des dérivés de carbamates	122
3.	Synthèse des substrats <i>N</i> -alkoxyurées	124
II.	Etude de la réaction de bromocyclisation initiée par des réactifs d'iode(III) hypervalent	126
1.	Design de la réaction de cyclisation	126
2.	Première optimisation de la réaction de bromocyclisation	129
III.	Etude de la réaction de <i>O</i> -cyclisation.....	134
1.	Optimisation de cette réaction d'oxy-bromocyclisation.....	134
2.	Champ d'application de la réaction d'oxy-bromocyclization	136
IV.	Etude de la réaction de <i>N</i> -cyclisation.....	139
1.	Optimisation de cette réaction d'amino-bromocyclization	139
2.	Champ d'application de la réaction d'amino-bromocyclization	144
3.	Découverte de la réaction d'amino-oxycyclisation	145
V.	Etude de la réaction d'amino-oxycyclisation	146
1.	Optimisation de cette réaction d'amino-oxycyclisation	146
2.	Champ d'application de la réaction d'amino-oxycyclisation.....	148
VI.	Dérivatisation des composés obtenus par les trois méthodes de cyclisation.....	151
1.	Déprotection de l'hydroxylamine par hydrogénolyse.....	151
2.	Déprotection de l'amine protégée par un groupement PMB.....	152
3.	Post-fonctionnalisations sur le dérivé bromé	153
4.	Réactions d'oxydo-réduction sur le groupement TEMPO.....	154
VII.	Etude mécanistique globale des trois cyclisations développées.....	155
1.	Expériences contrôles	156
2.	Mécanisme proposé.....	162
VIII.	Derniers développements et perspectives.....	167
1.	Première approche vers une version asymétrique des réactions de cyclisation développées	167
2.	Transposition des réactions de bromation aux autres halogènes	171
IX.	Conclusion	173

Chapitre IV : Nouvelle approche synthétique vers des analogues de l'avibactam	177
I. Développement d'une nouvelle voie de synthèse de composés de la famille des diazabicyclooctanes.....	177
1. Rétrosynthèse envisagée.....	177
2. Voie de synthèse réalisée	179
3. Bilan de la synthèse développée	186
II. Etape clé de cyclisation	188
1. Tests avec les trois méthodes développées	188
2. Optimisation de l'étape de cyclisation	192
III. Conclusion	195
Conclusion et perspectives.....	197
Références bibliographiques	201
Experimental section.....	209

Formules chimiques & Abréviations

Ac	Acétyle
AcOH	Acide acétique
ADN	Acide désoxyribonucléique
APTS	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
Ar	Aryle
aq.	Aqueux
APPI	<i>Atmospheric pressure ionization</i>
ARN_m	Acide ribonucléique messenger
atm.	Atmosphère
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyle
Boc₂O	Dicarbonate de di- <i>tert</i> -butyle
Bu	Butyle
CAN	Nitrate de Cérium et d'Ammonium
cat.	Catalytique
Cbz	Carboxybenzyle
cf.	Confer
CT	Complexe de transfert de charge
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
DCE	Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine
DMAP	4-(<i>N,N</i> -Diméthylamino)pyridine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMDO	Diméthyldioxirane
DMP	Periodinane de Dess-Martin
DMSO	Diméthylsulfoxyde
E	Electrophile

e⁻	Électron
ee	Excès énantiomérique
éq. ou equiv.	Équivalents
ESI	<i>Electrospray ionization</i>
Et	Éthyle
Et₂O	Éther diéthylique
EtOAc	Acétate d'éthyle
Fmoc	Fluorénylméthoxycarbone
FPIFA	[Bis(trifluoroacétoxy)iodo]pentafluorobenzène
Ger	Géranyle, 3,7-diméthyl-2,6-octadiène-1-yle
h	Heure
HFIP	Hexafluoroisopropanol
HRMS	Spectrométrie de Masse Haute Résolution
<i>i</i>-Bu	Isobutyle
<i>i</i>-Pr	Isopropyle
IR	Infrarouge
j	Jours
L	Ligand
LCMS	<i>Liquid chromatography mass spectrometry</i>
<i>m</i>	<i>Méta</i>
M	Mol/L
MC	Mélange complexe
<i>m</i>CPBA	Acide <i>méta</i> -chloroperbenzoïque
Me	Méthyle
min	Minute
MOM	Méthoxyméthyle
Ms	Méthanesulfonyle
MS	<i>Molecular sieve</i>
MTBE	Méthyl <i>tert</i> -butyl éther
<i>n</i>-BuLi	<i>n</i> -butyllithium
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide

NSFI	<i>N</i> -Fluorobenzenesulfonimide
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
Ns	4-nitrobenzènesulfonyle
Nu	Nucléophile
<i>o</i>	<i>Ortho</i>
OMS	Organisation mondiale de la santé
<i>p</i>	<i>Para</i>
PE	Éther de pétrole
Ph	Phényle
PIDA	(Diacétoxyiodo)benzène
PIFA	Bis[(trifluoroacétoxy)iodo]benzène
Piv	Pivaloyl, triméthylacétyle
PMB	Para-méthoxybenzyle
PMP	Para-méthoxyphényle
Pr	Propyle
Pyr	Pyridine
quant.	Quantitatif
r.d. ou d.r.	Ratio diastéréomérique
Rdt	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
r.t.	<i>Room temperature</i>
RX	Rayons X
SET	Single electron transfer
S_N1	Substitution nucléophile d'ordre 1
S_N2	Substitution nucléophile d'ordre 2
T	Température
<i>t</i>_{1/2}	Temps de demi-vie
TA	Température ambiante
<i>t</i>-Bu	<i>tert</i> -Butyle
TBA	tétrabutylammonium
TBHP	Hydroperoxyde de <i>tert</i> -butyle
TBDMS ou TBS	<i>Tert</i> -butyldiméthylsilyle

TEA	Triéthylamine
TEAB	Bromure de tétraéthylammonium
TEMPO	((2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy)
TES	Triéthylsilyle
Tf	Trifluorométhylsulfonate
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Triméthylsilyle
Tol	Tolyle
Ts	4-toluènesulfonyle
UV	Ultra-violet
Z	Carboxybenzyle

Introduction

Depuis la découverte de la pénicilline G par Sir Alexander Fleming en 1928, les années 1940 à 1970 ont été le véritable « âge d'or » des antibiotiques. Malheureusement, la surutilisation, souvent à mauvais escient, des antibiotiques a entraîné une apparition beaucoup plus rapide et importante des phénomènes de résistances chez les bactéries. Cela a même entraîné l'émergence de bactéries multi-résistantes, c'est-à-dire qui ne sont plus sensibles à plusieurs familles d'antimicrobiens simultanément. Cette impasse thérapeutique représente un problème de santé publique majeur. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a notamment lancé un avertissement en 2014, indiquant que « sans action urgente, nous nous dirigeons droit vers une ère post-antibiotique, où des infections communes et bénignes pourront à nouveau tuer ».

Trouver de nouvelles stratégies pour contrer le développement des résistances aux antibiotiques est donc un défi mondial majeur pour la communauté scientifique. Depuis la découverte de la pénicilline G, les β -lactames demeurent une des classes d'antimicrobiens les plus prescrites à travers le monde. Dans le cas de cette famille, la cause majeure de résistance est due à la production de β -lactamases par les bactéries. L'une des principales stratégies pour lutter contre cette menace consiste à utiliser des inhibiteurs de ces enzymes, capables de préserver l'arsenal thérapeutique actuel en restaurant l'efficacité des antibiotiques β -lactames (pénicillines, céphalosporines ou carbapénèmes).

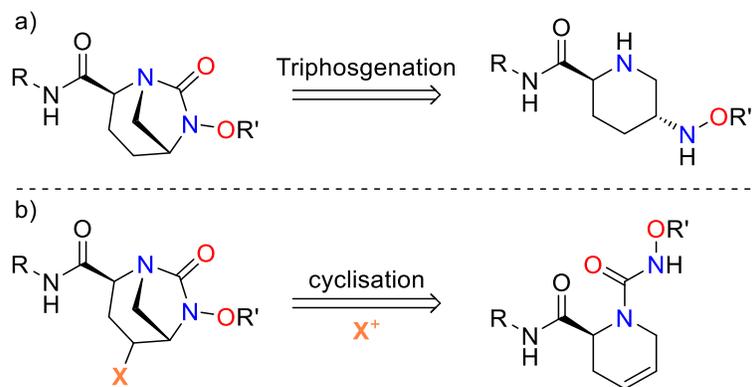
Une description générale des principes de la lutte antimicrobienne et des phénomènes de résistance actuels sera donc faite dans la première partie du chapitre I de ce manuscrit. L'accent sera mis sur le rôle des β -lactamases et sur les inhibiteurs de ces enzymes.

Parmi les inhibiteurs de β -lactamases, la famille des composés diazabicyclooctanes (DBOs) est particulièrement intéressante. Par exemple, l'avibactam a été approuvé par la FDA en 2015, et par l'EMA en 2016, en association avec la ceftazidime (un antibiotique céphalosporine de 3^{ème} génération) pour le traitement des infections sévères de bactéries Gram négatif.

Comme nous le verrons dans la deuxième partie de ce premier chapitre, les voies de synthèse des inhibiteurs DBOs, développées à ce jour, sont relativement longues et linéaires. Ainsi, dans ce projet de thèse, nous avons souhaité mettre au point une nouvelle approche synthétique vers des analogues de la famille des diazabicyclooctanes, en développant une voie de synthèse complètement différente des précédentes.

En particulier, nous souhaitons nous affranchir de l'étape de cyclisation entre les deux azotes pour former le motif urée cyclique (imidazolidinone), qui est commune à toutes les synthèses

de DBOs. En effet, cette cyclisation (qui utilise généralement du triphosgène) implique de devoir repenser l'ensemble de la route synthétique pour pouvoir introduire des variations sur le squelette carboné et effectuer des études de relations structure-activité (SAR).



Une approche, qui s'appuierait sur une méthode de cyclisation directe, introduisant un point d'accroche (X), permettrait de réaliser rapidement des variations multiples sur le squelette carboné lors des dernières étapes de synthèse. Néanmoins, jusqu'à présent, seuls quelques rares exemples de telles cyclisations de *N*-alkoxyurées ont été rapportés. C'est pourquoi nous avons souhaité développer une nouvelle méthode de cyclisation de substrats *N*-alkoxyurées insaturés permettant la synthèse de *N*-hydroxyurées cycliques.

Les principales méthodes de cyclisation de *N*-alkoxyurées insaturées et plus généralement, de dérivés insaturés possédant une fonction nucléophile ambidente (urée, carbamate, amide), seront présentées dans la première partie du chapitre II de ce manuscrit.

Pour mener à bien notre projet, en se basant sur les travaux antérieurs du laboratoire d'halogénations initiées par des réactifs d'iode(III) hypervalent, nous avons choisi d'utiliser ce type de composés pour induire la réaction de cyclisation. Une description des caractéristiques essentielles des réactifs d'iode(III) hypervalent ainsi que des exemples de réactions les utilisant seront donc détaillés dans la deuxième partie du chapitre II.

Par la suite, le chapitre III présente en détails l'ensemble des travaux effectués sur les aspects méthodologiques de ce projet : la préparation des substrats de départ, l'optimisation des conditions réactionnelles lors de la mise au point des trois types de cyclisations, les études mécanistiques grâce à des expériences contrôles et l'exploration de diverses pistes permettant des développements ultérieurs.

En parallèle de ce projet méthodologique visant à élaborer une méthode d'accès au motif imidazolidinone présent dans la structure des composés diazabicyclooctanes, nous nous sommes intéressés à développer une nouvelle voie de synthèse vers des analogues de DBOs,

notamment *via* la synthèse énantiosélective et l'étude de la réactivité d'un intermédiaire clé. Ces travaux feront l'objet du quatrième et dernier chapitre de ce manuscrit.

L'ensemble des résultats expérimentaux incluant les protocoles de synthèse et la caractérisation des composés sont rassemblés à la fin ce manuscrit.

Chapitre I : Résistances antimicrobiennes et inhibiteurs de β -lactamases

I. La lutte antibactérienne

1. Bactéries et antibiotiques

1.1 Les bactéries

Les bactéries sont des micro-organismes vivants procaryotes, présents dans tous les milieux. La plupart d'entre elles sont inoffensives voire bénéfiques pour l'organisme. Par exemple, au niveau du système digestif, le microbiote intestinal, composé d'environ mille milliards de bactéries, est largement impliqué dans les processus de digestion et de défense de l'organisme. Malheureusement, il existe également des espèces pathogènes responsables de maladies infectieuses plus ou moins graves, telles que la peste, le choléra, la syphilis ou la tuberculose.

Les bactéries sont généralement des organismes unicellulaires. Le cytoplasme, de structure plutôt homogène, est constitué du cytosol et de différents organites cellulaires comme les ribosomes et des substances de réserve. Il contient également un brin d'ADN non entouré par une membrane (cellule procaryote) sous la forme d'un unique chromosome cyclique. Une des caractéristiques importantes des bactéries est leur double enveloppe cellulaire composée de la membrane plasmique et de la paroi cellulaire (Figure 1).¹

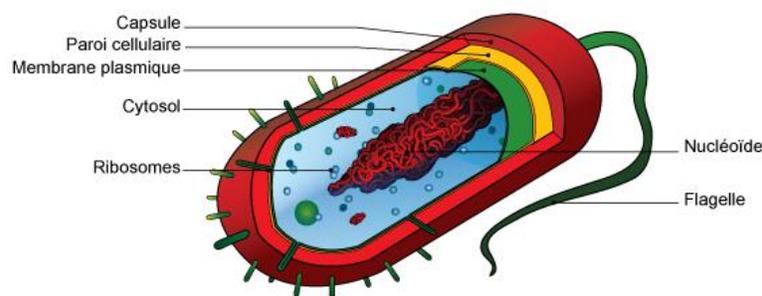


Figure 1 : Structure d'une cellule procaryote

Entourant le cytoplasme, la membrane plasmique est constituée d'une double couche de phospholipides dans lesquelles se trouvent des protéines. Les phospholipides sont des molécules possédant une tête hydrophile et deux queues hydrophobes, ce qui leur permet de

¹ H. Lodish, A. Berk, P. Matsudaira, C. A. Kaiser, M. Krieger, M. P. Scott, L. Zipursky, J. Darnell, *Molecular Cell Biology*, W. H. Freeman, **2008**.

s'organiser spontanément en bicouche. Cette membrane est une barrière de perméabilité très sélective, assurant le passage sélectif de molécules entre l'extérieur et l'intérieur de la cellule (nutriments, déchets, ions, ...).

Le cytoplasme et la membrane plasmique sont eux-mêmes entourés par la paroi cellulaire. Cette enveloppe de structure rigide et résistante assure l'intégrité de la bactérie. Elle est ainsi responsable de la forme des bactéries et permet de protéger la cellule en régulant la pression osmotique interne. En effet, sans paroi cellulaire, les bactéries prennent une forme sphérique et deviennent des protoplastes. Puis, ces derniers finissent par exploser conduisant à la lyse cellulaire, sauf si la pression osmotique du milieu est équilibrée avec la pression osmotique interne de la bactérie.

Par ailleurs, les bactéries peuvent être classées en deux groupes selon la structure et la composition chimique de leur paroi cellulaire : les bactéries Gram positif et Gram négatif.

Les bactéries Gram + et Gram –

Le bactériologiste danois Hans Christian Gram a mis au point en 1884 un test de coloration qui permet de différencier et de classer ces deux types de bactéries. En effet, la capacité de coloration des bactéries résulte des différences majeures dans la structure et la composition de leur paroi cellulaire.²

Les bactéries Gram positif possèdent une paroi structurée en trois parties :

- la membrane plasmique contenant de nombreux complexes protéiques
- la paroi cellulaire composée de plusieurs couches de peptidoglycane (ou muréine ou mucopeptide)
- l'espace périplasmique, situé entre les deux, permettant le stockage d'enzymes et de nutriments

Dans le cas de ces bactéries, le peptidoglycane est très épais, pouvant aller jusqu'à 80 nm d'épaisseur, et contient une grande quantité d'acides téichoïques, ce qui lui permet de s'attacher à la membrane plasmique (Figure 2).

² J. W. Bartholomew, T. Mittwer, *Bacteriol. Rev.* **1952**, 16, 1–29.

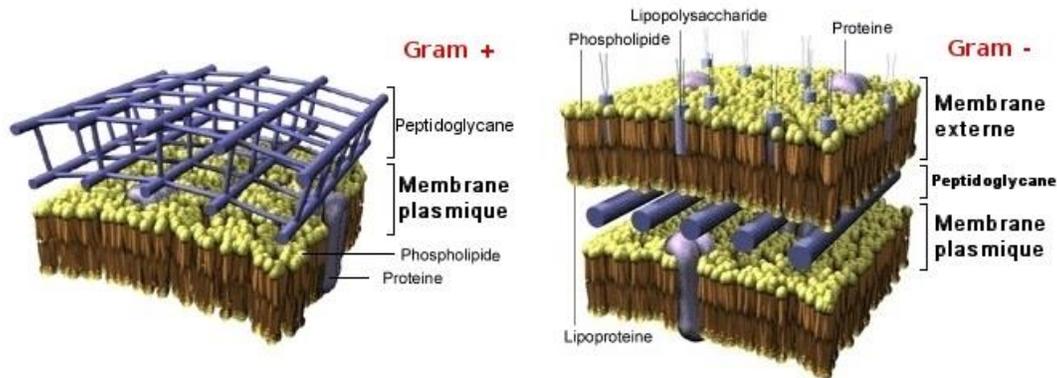


Figure 2 : Parois des bactéries Gram + et Gram -

Contrairement aux bactéries Gram positif, les bactéries Gram négatif possèdent une deuxième membrane : la membrane externe qui entoure l'ensemble de la cellule. Cette membrane, qui ressemble à une membrane biologique classique, se compose d'une double couche de phospholipides, contenant des protéines comme des porines ainsi qu'une molécule spécifique à ces bactéries : le LipoPolySaccharide (LPS).³ Le LPS est le composant majeur de cette membrane externe et contribue en grande partie à l'intégrité structurale de la bactérie. Sa partie hydrophobe, le lipide A, possède une activité toxique qui se déclenche lors de la lyse cellulaire.

De plus, dans le cas des bactéries Gram négatif, la couche de peptidoglycane est beaucoup moins épaisse, seulement quelques nanomètres d'épaisseur et sa composition chimique est différente, possédant plus de lipides mais pas d'acides téichoïques.⁴

Le peptidoglycane joue un rôle essentiel chez les bactéries, c'est pourquoi sa biosynthèse est devenue la cible d'un grand nombre d'antibiotiques. Ainsi, avant de s'intéresser à la description des antibiotiques existants, sa structure et sa formation seront explicitées dans le prochain paragraphe.

Structure et biosynthèse du peptidoglycane

Le peptidoglycane, composant essentiel de la paroi cellulaire bactérienne, est constitué de chaînes de glycanes de tailles variables (20 à 100 résidus), reliées entre elles par des chaînes peptidiques.⁵ La sous-unité de la partie glycanes comprend un disaccharide composé d'une *N*-acétyl glucosamine (GlcNAc) et d'un acide *N*-acétyl muramique (MurNAc) reliés par une liaison β -1,4. Pour la chaîne peptidique, l'unité de base est un térapeptide formé par différents acides aminés : la *L*-alanine, l'acide *D*-glutamique, la *L*-lysine ou l'acide *méso*-diaminopimélique et la *D*-

³ A. J. F. Egan, *Mol. Microbiol.* **2018**, *107*, 676–687.

⁴ D. Gottlieb, P. D. Shaw, *Antibiotics: Volume I Mechanism of Action*, Springer, **1967**.

⁵ H. J. Rogers, *Bacteriol. Rev.* **1970**, *34*, 194–214.

alanine, cet enchaînement précis étant le plus répandu. Ce térapeptide est relié au groupement D-lactoyl du MurNAc par une liaison amide (Figure 3). Les térapeptides sont également reliés entre eux, le plus souvent par connexion entre la D-alanine en position 4 et l'acide aminé en position 3 (la L-lysine ou l'acide *méso*-diaminopimélique), formant ainsi des ponts interpeptidiques soit par couplage direct soit par l'intermédiaire d'une chaîne de 5 glycines.

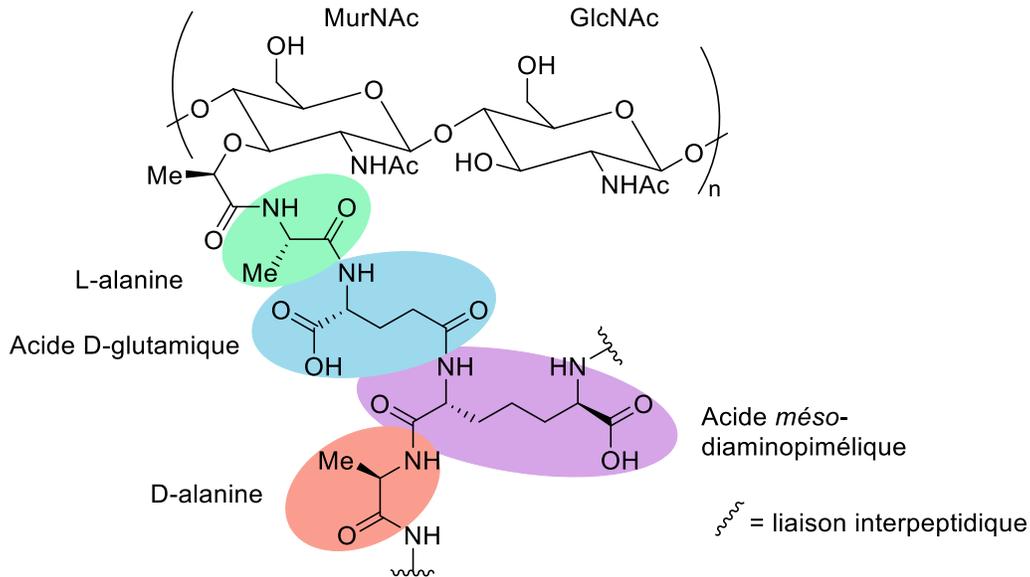


Figure 3 : Structure de l'unité monomérique du peptidoglycane de *Escherichia coli*⁶

La synthèse du peptidoglycane est assez complexe et nécessite l'activité d'une trentaine d'enzymes différentes. Elle se déroule en trois étapes qui ont lieu successivement dans le cytoplasme, à travers la membrane interne puis dans le périplasma (Figure 4).⁷ Le mécanisme de cette synthèse a été largement étudié et ne sera que brièvement explicité dans le paragraphe suivant.⁸

Tout d'abord concernant l'étape intracytoplasmique (Figure 4, bas), le précurseur initial, UDP-MurNAc, est généré à partir de l'UDP-GlcNAc par l'action de l'enzyme transférase MurA et de l'enzyme réductase MurB. Cinq acides aminés sont ensuite fixés séquentiellement à ce glycane pour former la chaîne peptidique. L'action des enzymes ligases MurC à MurF permet l'addition successive de la L-alanine, de l'acide D-glutamique, de la L-lysine (ou l'acide *méso*-diaminopimélique) et de la D-alanyl-D-alanine, conduisant à la formation de l'UDP-MurNAc-pentapeptide souhaité.⁹

⁶ J. C. Gumbart, M. Beeby, G. J. Jensen, B. Roux, *PLOS Comput. Biol.* **2014**, *10*, e1003475.

⁷ A. Bouhss, A. E. Trunkfield, T. D. H. Bugg, D. Mengin-Lecreux, *FEMS Microbiol. Rev.* **2008**, *32*, 208–233.

⁸ I. Nikolaidis, S. Favini-Stabile, A. Dessen, *Protein Sci.* **2014**, *23*, 243–259.

⁹ H. Barreteau, A. Kovač, A. Boniface, M. Sova, S. Gobec, D. Blanot, *FEMS Microbiol. Rev.* **2008**, *32*, 168–207.

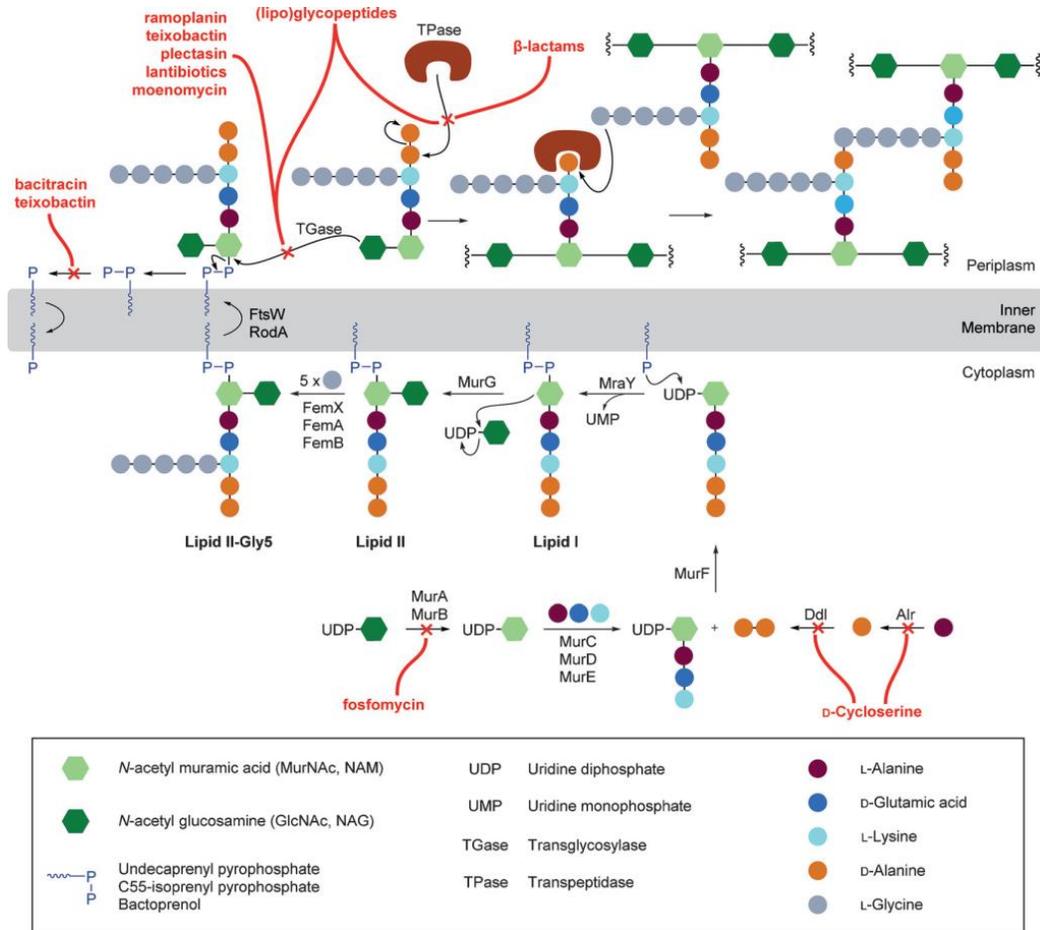


Figure 4 : Synthèse de la paroi cellulaire bactérienne et cibles des principaux antibiotiques (en rouge)¹⁰

Lors de la seconde étape (Figure 4, centre), le pentapeptide MurNAc formé est transféré à la membrane interne par l'action d'enzymes transmembranaires.¹¹ Dans un premier temps, ce pentapeptide est transféré à un accepteur de la membrane (le undecaprényle pyrophosphate C₅₅-P, une chaîne terpénique linéaire possédant un groupement phosphate terminal), par l'enzyme translocase MraY pour obtenir le lipide I. Ce transfert est suivi de l'ajout d'une unité GlcNAc (provenant de l'UDP-GlcNAc) par catalyse de la glycosyltransférèse MurG, conduisant à la formation du lipide II. Enfin, cinq unités L-glycine sont attachées au lipide II par l'action des acyltransférèses FemX, FemA et FemB.¹² Ce lipide II-Gly5 est ensuite transféré du cytoplasme au périplasm à travers la membrane interne pour servir de substrat à la polymérisation du peptidoglycane.

¹⁰ M. F. Chellat, L. Raguz, R. Riedl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6600–6626.

¹¹ J. v. Heijenoort, *Glycobiology* **2001**, *11*, 25R-36R.

¹² J. van Heijenoort, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 503–519.

La dernière étape correspond ainsi à l'assemblage final du peptidoglycane (Figure 4, haut). Une fois dans le périplasme, le lipide II-Gly5 est incorporé dans la paroi cellulaire (constituée du peptidoglycane déjà formé) par l'action successive de deux protéines connues sous le nom de PBP (ou penicillin-binding proteins).¹³ La première, une transglycosylase, catalyse la polymérisation de la chaîne glycane tandis que la seconde, une transpeptidase, réticule les brins de glycane dans un maillage à trois dimensions grâce à la formation de ponts interpeptidiques. La transglycosylation aboutit donc à la formation des liaisons β -1,4 entre les unités MurNAc et GlcNAc alors que la transpeptidation conduit à la formation des ponts interpeptidiques, conférant sa rigidité au peptidoglycane. Ce dernier processus se déroule en deux étapes. Tout d'abord, la transpeptidase vient se fixer sur le pentapeptide par attaque nucléophile de la sérine active de la PBP, libérant la D-alanine terminale. Puis l'addition de la fonction amine de l'acide aminé en position 3 (la L-lysine pour la plupart des bactéries à Gram positif ou l'acide *méso*-diaminopimélique pour la plupart des bactéries à Gram négatif) sur le résidu D-alanine du deuxième brin conduit à la formation d'une liaison peptidique entre les deux brins et à la libération de la transpeptidase (dans le cas présenté ci-dessous, la liaison peptidique se fait par l'intermédiaire d'une chaîne de 5 acides aminés glycine).

La découverte progressive des mécanismes précis de cette biosynthèse a permis d'élaborer de nombreux antibiotiques ciblant différentes étapes de cette synthèse. En effet, l'inhibition d'une de ces étapes par l'action d'un antibiotique empêche la formation du peptidoglycane autour de la cellule bactérienne. Ainsi, sans cette paroi cellulaire rigide, la bactérie meurt par lyse cellulaire (voir p.13, les protoplastes). De plus, puisque les cellules eucaryotes ne possèdent pas cette paroi cellulaire composée de peptidoglycane, les agents antibiotiques ciblant cette biosynthèse sont donc sélectifs des bactéries.¹⁰

1.2 Les antibiotiques

Selon la définition historique de Selman Abraham Waksman,¹⁴ les antibiotiques sont des substances chimiques organiques, produites par des micro-organismes, capables d'inhiber la croissance de bactéries pathogènes et autres micro-organismes et même de les détruire. En cas d'inhibition de la croissance, les antibiotiques sont dits « bactériostatiques » tandis qu'en cas de mort bactérienne, ils sont qualifiés de « bactéricides ». Un antibiotique bactériostatique à faible dose peut éventuellement devenir bactéricide à dose plus élevée. Le terme « antibiotique » est uniquement réservé aux molécules ayant une action contre les bactéries. En cas d'action non

¹³ J. A. Schouten, S. Bagga, A. J. Lloyd, G. de Pascale, C. G. Dowson, D. I. Roper, T. D. H. Bugg, *Mol. Biosyst.* **2006**, *2*, 484–491.

¹⁴ S. A. Waksman, *Mycologia* **1947**, *39*, 565–569.

ciblée sur les cellules bactériennes, il convient d'utiliser le terme d'antiseptique, pour une action contre les champignons d'antifongique et d'antiviral, pour une action contre les virus.

Historiquement, les premiers antibiotiques identifiés (notamment la pénicilline G, découverte en 1928 par Sir Alexander Fleming) ont été isolés de micro-organismes (bactéries ou champignons). Ces derniers les produisaient naturellement afin d'éliminer les autres micro-organismes concurrents présents dans leur biotope. De nos jours, pour lutter contre les infections bactériennes, des antibiotiques synthétiques et hémisynthétiques ont également fait leur apparition. C'est notamment le cas des céphalosporines de seconde et de troisième générations qui sont dérivées des céphalosporines naturelles (dites de première génération) par modification chimique.

Les antibiotiques peuvent être classés selon plusieurs critères :

- leur origine : naturelle (produit par un micro-organisme), synthétique (produit par synthèse chimique) ou hémi-synthétique (produit à partir d'une substance naturelle modifiée chimiquement)
- le type de bactérie ciblée : bactéries Gram positif et/ou Gram négatif, avec un spectre d'action plus ou moins étendu en fonction du nombre et du type d'agents infectieux sensibles à l'action de l'antibiotique
- la nature chimique : regroupement des antibiotiques en différentes familles possédant un groupement chimique commun
- le mode d'action : classement en fonction des cibles biologiques des antibiotiques

Les familles d'antibiotiques et leurs modes d'action

Suivant leur nature chimique, les antibiotiques sont classés en dix familles principales : les sulfamides, les β -lactamines, les phénicols (ou phénylpropanoïdes), les cyclines (ou tétracyclines), les aminoglycosides, les macrolides (et kétolides), les polypeptides, les (lipo)glycopeptides (dont la vancomycine qui est un antibiotique de dernier recours), les quinolones et les oxazolidinones (Figure 5).¹⁵

¹⁵ S. B. Singh, J. F. Barrett, *Biochem. Pharmacol.* **2006**, 71, 1006–1015.

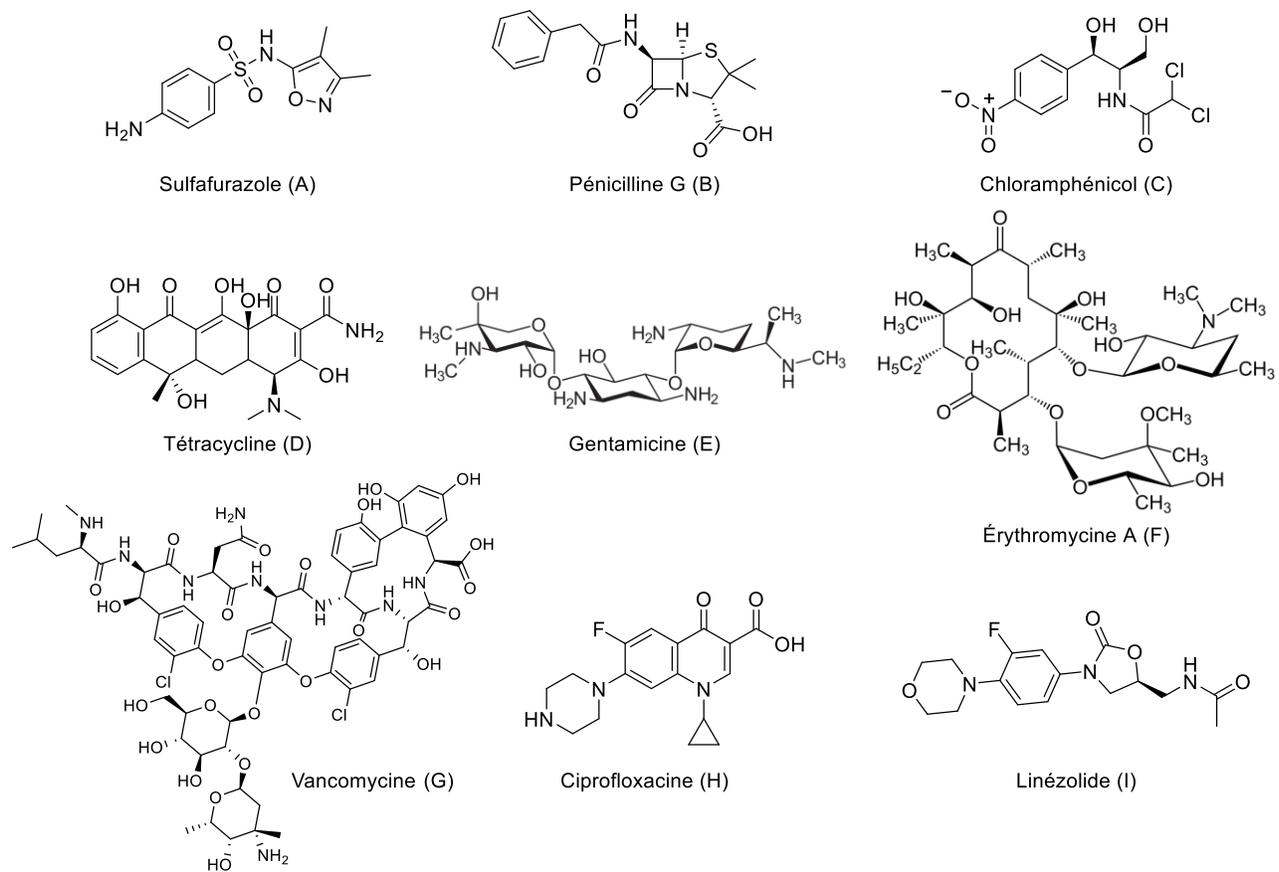


Figure 5 : Exemples d'antibiotiques pour les principales familles : (A) sulfamides, (B) β -lactamines, (C) phénicol, (D) cyclines, (E) aminoglycosides, (F) macrolides, (G) glycopeptides, (H) quinolones, (I) oxazolidinones

La force de l'antibiothérapie réside dans la toxicité sélective des antibiotiques puisqu'ils agissent spécifiquement sur des éléments intrinsèques au métabolisme bactérien et donc n'agissent pas sur les cellules eucaryotes qui composent le corps humain. Les diverses familles d'antibiotiques ont des modes d'actions différents qui dépendent de la cible biologique. Il existe cinq cibles principales des antibiotiques (Figure 6) : la synthèse de la paroi cellulaire, la synthèse des protéines (sous-unités ribosomiques 50S et 30S), la synthèse et la réparation des acides nucléiques (ADN gyrase et ARN polymérase), la structure de la membrane plasmique ainsi que le métabolisme intermédiaire (synthèse de l'acide folique).¹⁶

¹⁶ C. Walsh, *Nat. Rev. Microbiol.* **2003**, *1*, 65–70.

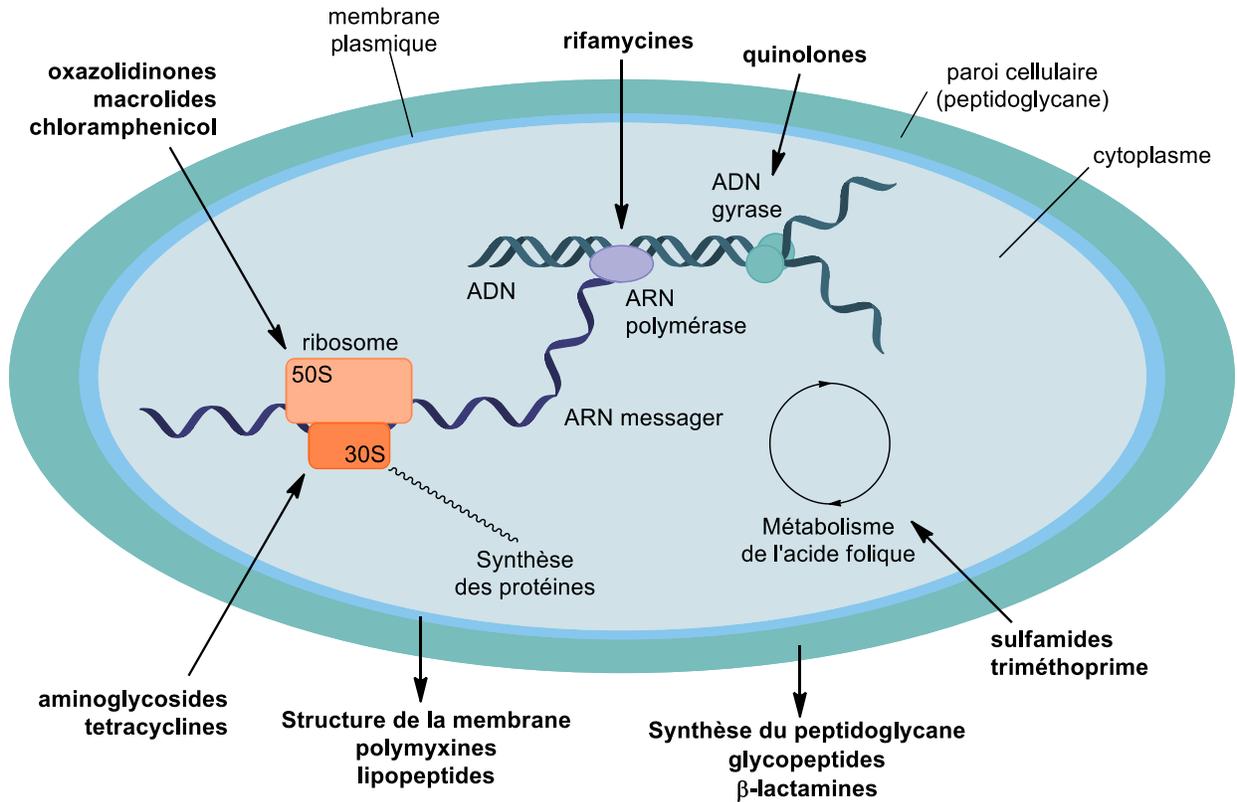


Figure 6 : Les cinq principales cibles d'une cellule bactérienne et quelques exemples d'antibiotiques (en gras)
 (Adaptée de A. Coates, Y. Hu, R. Bax, C. Page, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, 1, 895–910)

Tout d'abord, de nombreux antibiotiques ont pour action d'inhiber la synthèse de la paroi cellulaire, notamment les glycopeptides et les β -lactamines. Une description plus détaillée de cette grande famille des β -lactamines sera faite dans la suite de ce chapitre. Les principaux antibiotiques ciblant la synthèse du peptidoglycane sont indiqués en rouge sur la Figure 4 illustrant cette synthèse (voir p.17). Les deux cibles majeures sont donc les enzymes de synthèse : la transpeptidase et la transglycosylase. Par exemple, la vancomycine empêche la liaison des enzymes transpeptidases à leurs substrats glycane pentapeptide en se liant au motif D-Ala-D-Ala des pentapeptides, motif reconnu par les transpeptidases.¹⁷ D'autres antibiotiques tels que la bacitracine, un polypeptide cyclique, interfèrent avec le transport des précurseurs du peptidoglycane à travers la membrane cytoplasmique en inhibant la déphosphorylation de la chaîne undecaprényle pyrophosphate C₅₅-P.¹⁸

D'autre part, une majorité des antibiotiques utilisés ciblent le ribosome bactérien. Celui-ci est constitué de deux sous-unités (30S et 50S) et permet la traduction de l'ARNm pour former les

¹⁷ M. Arthur, P. Courvalin, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, 37, 1563–1571.

¹⁸ D. R. Storm, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1974**, 235, 387–398.

protéines nécessaires à la survie de la bactérie. Ce ribosome étant différent du ribosome 80S des cellules eucaryotes, les antibiotiques inhibant la synthèse protéique sont donc spécifiques des bactéries. Ainsi, en agissant sur les sous-unités 30S et 50S, les agents antibactériens bloquent l'élongation de la chaîne polypeptidique ou entraînent des erreurs de lecture, résultant en une synthèse erronée des protéines, fatale pour la bactérie.¹⁹

Concernant la synthèse et la réparation des acides nucléiques, des antibiotiques comme les quinolones peuvent agir directement sur l'ADN de la cellule bactérienne en bloquant la transcription et la réplication de l'ADN par action sur l'ARN polymérase ou l'ADN gyrase. Cela entraîne ainsi un retard de croissance de la bactérie, conduisant à la mort cellulaire.

Enfin, un des derniers modes d'action est l'interférence avec le métabolisme intermédiaire de la bactérie par inhibition de la synthèse de l'acide folique. Ce dernier est un précurseur de la thymine qui est un composant essentiel de l'ADN : cette carence en nucléotides empêche ainsi la réplication de l'ADN et entraîne la mort de la bactérie.

Depuis la découverte de la pénicilline G en 1928, la famille des β -lactamines demeure la classe d'antibiotiques la plus prescrite à ce jour dans le monde.²⁰ Une brève description de cette famille d'antibiotiques sera donc exposée dans le prochain paragraphe.

La famille des antibiotiques β -lactames

L'utilisation très répandue des antibiotiques β -lactames est due à leur grande efficacité et à leur faible toxicité grâce à leur mécanisme d'action qui vise la synthèse de la paroi cellulaire (peptidoglycane), absente chez les cellules humaines. De plus, au fil des années, les scientifiques ont réalisé de nombreuses modifications chimiques sur cette famille de molécules afin d'améliorer leurs propriétés physico-chimiques telles que l'activité antibiotique, le spectre d'activité, les propriétés pharmacocinétique et les profils de sécurité.

Actuellement, il existe quatre catégories d'antibiotiques β -lactames principalement utilisées : une famille de molécules monocycliques, les monobactames,²¹ et trois familles de molécules bicycliques, regroupées en fonction de la nature du deuxième cycle lié au cycle β -lactame. Ainsi, nous pouvons citer les pénicillines (thiazolidine à cinq chaînons), les céphalosporines (dihydrothiazine à six chaînons)²² et les carbapénèmes (pyrroline à cinq chaînons). La Figure 7

¹⁹ D. N. Wilson, *Nat. Rev. Microbiol.* **2014**, *12*, 35–48.

²⁰ E. Y. Klein, T. P. Van Boeckel, E. M. Martinez, S. Pant, S. Gandra, S. A. Levin, H. Goossens, R. Laxminarayan, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2018**, *115*, E3463–E3470.

²¹ R. B. Sykes, C. M. Cimarusti, D. P. Bonner, K. Bush, D. M. Floyd, N. H. Georgopapadakou, W. H. Koster, W. C. Liu, W. L. Parker, P. A. Principe, M. L. Rathnum, W. A. Slusarchyk, W. H. Trejo, J. S. Wells, *Nature* **1981**, *291*, 489–491.

²² G. G. F. Newton, E. P. Abraham, *Biochem. J.* **1954**, *58*, 103–111.

décrit les structures chimiques de ces quatre familles ainsi que quelques exemples d'antibiotiques utilisés de nos jours pour traiter les infections bactériennes.

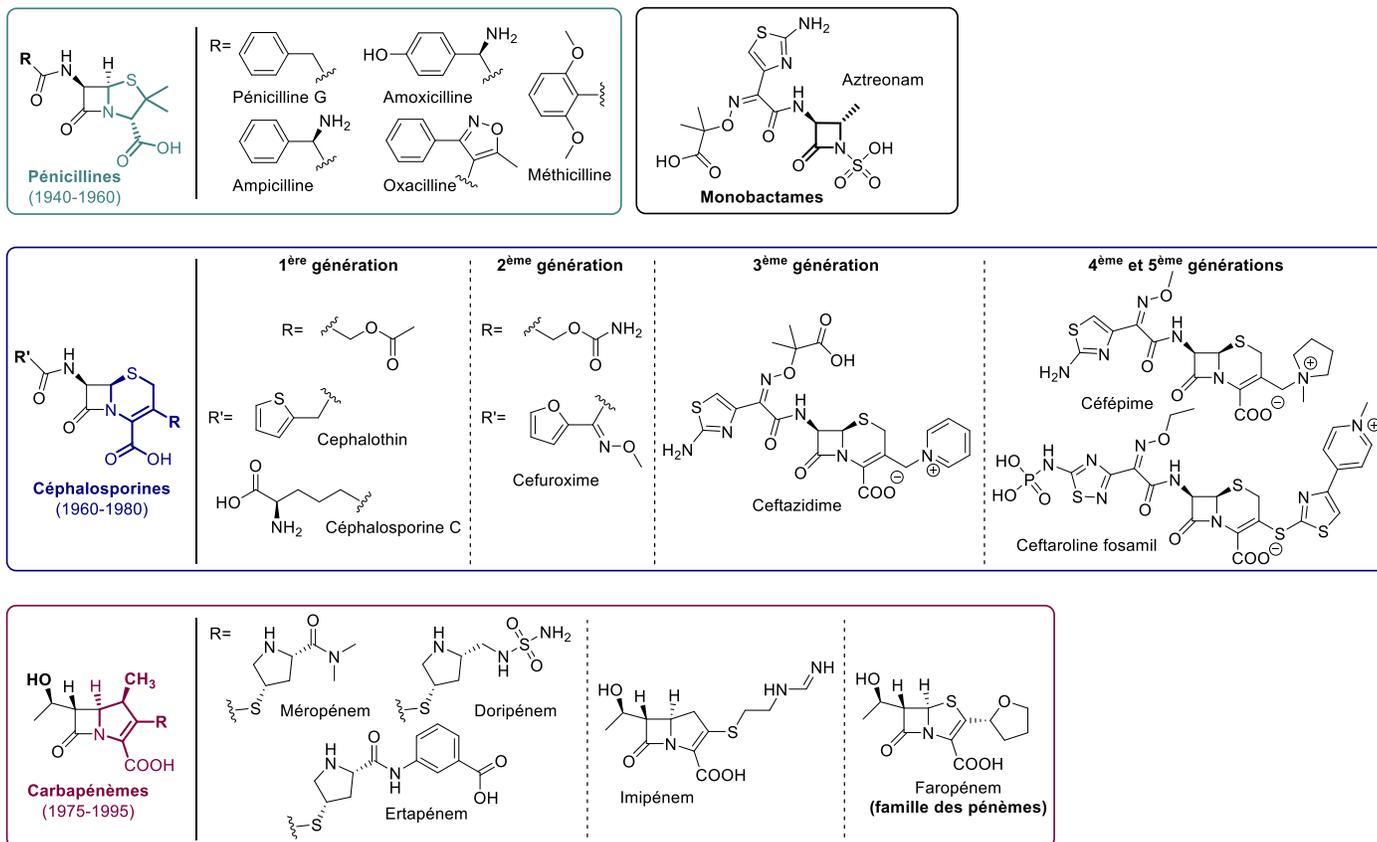


Figure 7 : Les quatre principales classes d'antibiotiques β -lactames

D'un point de vue synthétique, les noyaux bicycliques des pénicillines et céphalosporines sont produits par fermentation de micro-organismes ou par modification chimique de molécules issues de la fermentation. La plupart de ces composés proviennent donc d'hémi-synthèse et leur coût de production est relativement faible. En revanche, les carbapénèmes, et les monobactames sont majoritairement produits par synthèse totale (bien qu'ils aient été isolés à l'origine à partir de sources naturelles). Leur synthèse est donc relativement sophistiquée et peut être considéré comme un triomphe de la chimie du 20ème siècle. Cependant, leur coût de production (comme celui du méropénem) est beaucoup plus élevé que pour la plupart des pénicillines et céphalosporines, ce qui a grandement limité le développement de nouveaux carbapénèmes. Par exemple, tous les carbapénèmes synthétisés à ce jour ont la même chaîne latérale hydroxyéthyle en position C-6 avec la même stéréochimie [5R, 6S], ce qui limite beaucoup les variations structurelles.²³

²³ D. Y. Wang, M. I. Abboud, M. S. Markoulides, J. Brem, C. J. Schofield, *Future Med. Chem.* **2016**, *8*, 1063–1084.

Concernant leur mode d'action, les β -lactamines sont des inhibiteurs de la synthèse de la paroi cellulaire (peptidoglycane) des bactéries. Elles vont former des liaisons covalentes avec les enzymes transpeptidases (ou PLP, Protéines Liant la Pénicilline, plus connues sous leur nom anglais : PBP, penicillin-binding proteins).²⁴ En effet, les antibiotiques β -lactames ont une structure similaire à la séquence terminale D-Ala-D-Ala des chaînes pentapeptides du peptidoglycane qui est le substrat naturel des transpeptidases.²⁵ Ainsi, la distance entre les deux carbonyles de la chaîne peptidoglycane est très similaire à la distance entre l'acide carboxylique et le carbonyle du β -lactame (Schéma 1).

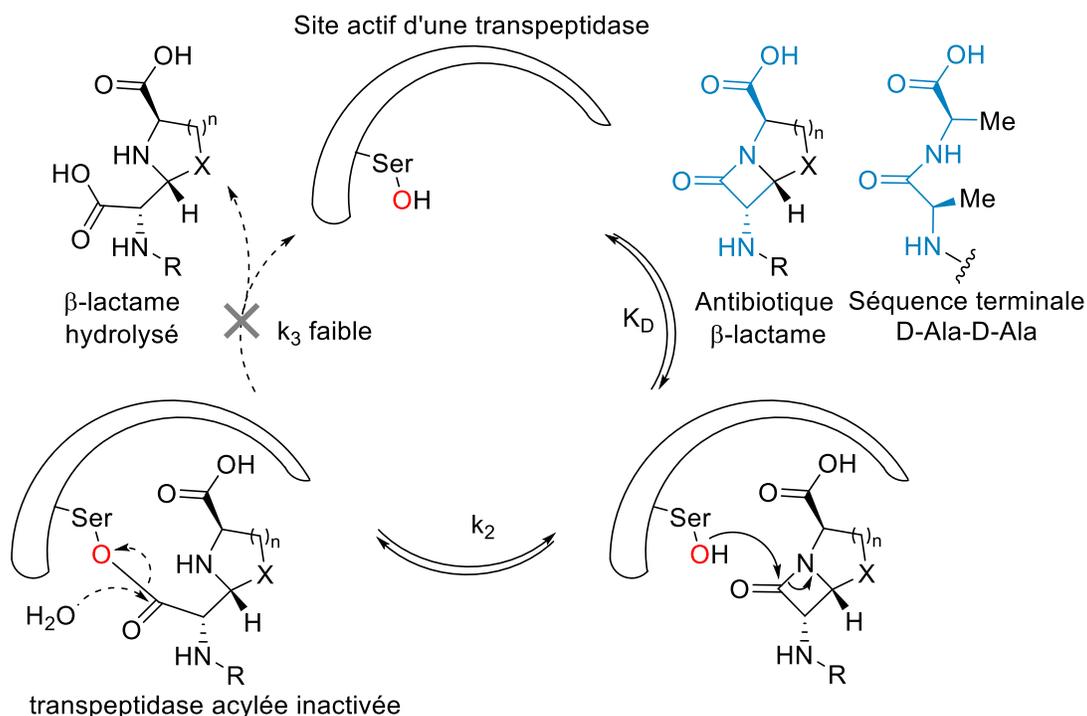


Schéma 1 : Similarité de structure entre l'antibiotique β -lactame et la séquence terminale D-Ala-D-Ala des chaînes pentapeptides du peptidoglycane et Mécanisme d'action de l'antibiotique sur la transpeptidase
(adaptée de M. F. Chellat, L. Raguž, R. Riedl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 6600–6626)

L'antibiotique agit donc comme un antagoniste compétitif de l'enzyme transpeptidase.²⁶ Mécanistiquement, le groupement hydroxy d'un résidu sérine du site actif de l'enzyme réagit, par attaque nucléophile, sur la fonction carbonyle du β -lactame, conduisant à l'ouverture du cycle à quatre chaînons. L'acyle-enzyme qui en résulte est relativement stable et son hydrolyse est très lente (k_3 faible), ce qui inactive l'enzyme PBP, bloquant ainsi la synthèse du peptidoglycane et entraînant finalement la lyse cellulaire et la mort de la bactérie.

²⁴ D. J. Waxman, J. L. Strominger, *Annu. Rev. Biochem.* **1983**, 52, 825–869.

²⁵ D. J. Tipper, J. L. Strominger, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1965**, 54, 1133–1141.

²⁶ J. F. Fisher, S. O. Meroueh, S. Mobashery, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 395–424.

Ainsi, après la découverte de la pénicilline G en 1928 et sa purification en 1941, les années 1940 à 1970 ont été le véritable « âge d'or » des antibiotiques et la plupart des infections bactériennes ont pu être vaincues. Malheureusement, en raison de cette forte pression de sélection due à la grande consommation d'antibiotiques, de plus en plus de bactéries résistantes, voire multi-résistantes se sont développées.

2. Résistances des bactéries aux antibiotiques

2.1. Définition

Comme il a été évoqué précédemment, la majeure partie des antibiotiques actuellement commercialisés a été introduite entre les années 1940 à 1970, puis une nouvelle vague est apparue vers les années 2000 mais celle-ci reste insuffisante pour combattre les problèmes de résistances. En effet, la mise sur le marché d'un nouvel antibiotique est toujours suivie, plus ou moins rapidement, de l'apparition de résistances à cette nouvelle molécule (Figure 8).²⁷

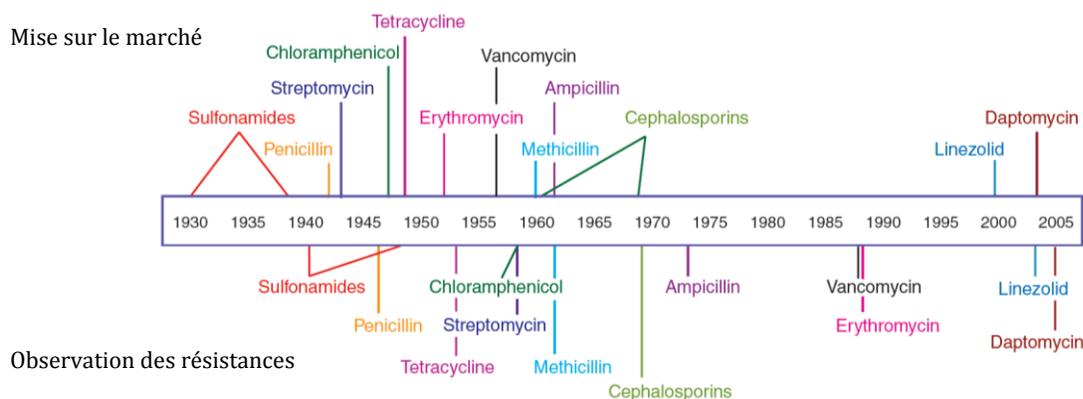


Figure 8 : Dates de mise sur le marché de différents antibiotiques et de l'apparition successive des résistances²⁷

Au cours des dernières décennies, une augmentation spectaculaire du nombre de bactéries pathogènes résistantes à un ou plusieurs antibiotiques a eu lieu. Ainsi, de plus en plus d'infections causées par des micro-organismes résistants, voire multi-résistants, ne répondent pas au traitement conventionnel et, dans certains cas, même les antimicrobiens de dernier recours (comme les carbapénèmes) ne fonctionnent pas. À cela s'ajoute le désintéressement de l'industrie pharmaceutique pour la lutte antibactérienne depuis plusieurs années, qui préfère se consacrer à des projets de recherche à plus grand profit comme des maladies où le traitement est beaucoup plus long et/ou n'existe pas encore, par exemple le cancer. En effet, en 2006, une

²⁷ A. E. Clatworthy, E. Pierson, D. T. Hung, *Nat. Chem. Biol.* **2007**, 3, 541–548.

étude a montré que depuis 1998, seulement neuf antibiotiques ont été approuvés par la FDA (Food and Drug Administration) et seulement six étaient en phases 2 et 3 d'essais cliniques.²⁸

Cette impasse thérapeutique représente un problème de santé publique majeur. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a donc lancé un avertissement indiquant que « sans action urgente, nous nous dirigeons droit vers une ère post-antibiotique, où des infections communes et bénignes pourront à nouveau tuer ». Néanmoins, le problème est plus général puisqu'il n'affectera pas seulement le secteur de la santé, mais également celui de l'économie mondiale. Par exemple, un patient infecté par une souche multirésistante (MDR pour multi-drug resistant) restera plus longtemps à l'hôpital, où il bénéficiera de soins plus coûteux et aura un plus grand risque de mourir. Ainsi, selon le Rapport O'Neill (<https://amr-review.org>), si la communauté internationale ne réagit pas face à ce constat, les résistances aux antimicrobiens existants pourraient être responsables de 10 millions de décès par an en 2050 (dépassant le nombre de morts dus au cancer) et pourraient coûter plus de 100 000 milliards de dollars d'ici 2050.²⁹ Trouver de nouvelles stratégies pour contrer le développement des résistances aux antibiotiques est donc un défi mondial majeur pour la communauté scientifique et cet avertissement de l'OMS a généré une augmentation des activités de recherche avec l'apparition de plusieurs stratégies prometteuses.

Pour mieux comprendre ces phénomènes de résistance, il serait intéressant d'expliquer brièvement comment ils se propagent et quels en sont les mécanismes.

2.2. Propagation et mécanismes des résistances aux antibiotiques

Tout d'abord, il existe différents types de résistance aux antibiotiques qui peuvent être classés selon trois catégories: naturelle, acquise ou adaptative.³⁰ Dans le cas de résistance naturelle, celle-ci sera propre à l'ensemble des souches d'une même espèce et sera transmissible verticalement puisque le gène codant pour cette résistance sera porté par le chromosome de la bactérie. Ces résistances correspondent au phénotype sauvage d'une espèce. Un bon exemple est celui des bactéries Gram négatif qui possèdent une membrane externe semi-perméable et donc imperméable à de nombreuses molécules. Ce type de bactéries est ainsi résistant intrinsèquement à de nombreux antibiotiques efficaces contre les bactéries Gram positif qui ne possèdent pas cette deuxième membrane.

Concernant la résistance acquise, elle ne sera présente que dans une proportion variable et évolutive des représentants d'une espèce microbienne. Celle-ci dérive d'une modification

²⁸ M. L. Katz, L. V. Mueller, M. Polyakov, S. F. Weinstock, *Nat. Biotechnol.* **2006**, *24*, 1529–1531.

²⁹ J. O'Neill, *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations.*, **2016**.

³⁰ L. Fernández, R. E. W. Hancock, *Clin. Microbiol. Rev.* **2012**, *25*, 661–681.

génétique due soit à une mutation, soit à l'acquisition de matériel génétique comme un plasmide. Elle sera donc transmissible horizontalement. L'ensemble de ces résistances définit le phénotype résistant d'une souche.

Enfin, la résistance adaptative, qui a été peu étudiée, implique une augmentation temporaire de la capacité d'une bactérie à survivre à une attaque d'antibiotiques grâce à des altérations dans l'expression de gènes et/ou de protéines à la suite d'une exposition à un environnement déclencheur, comme par exemple, le stress ou les conditions nutritionnelles. Mais contrairement aux mécanismes de résistance intrinsèques et acquis, qui sont stables et peuvent être transmis aux générations suivantes, la résistance adaptative est transitoire et disparaît généralement avec les conditions qui l'ont déclenchée.

Les différents mécanismes d'acquisition et de transmission des résistances au sein des micro-organismes sont résumés dans la Figure 9 ci-dessous.

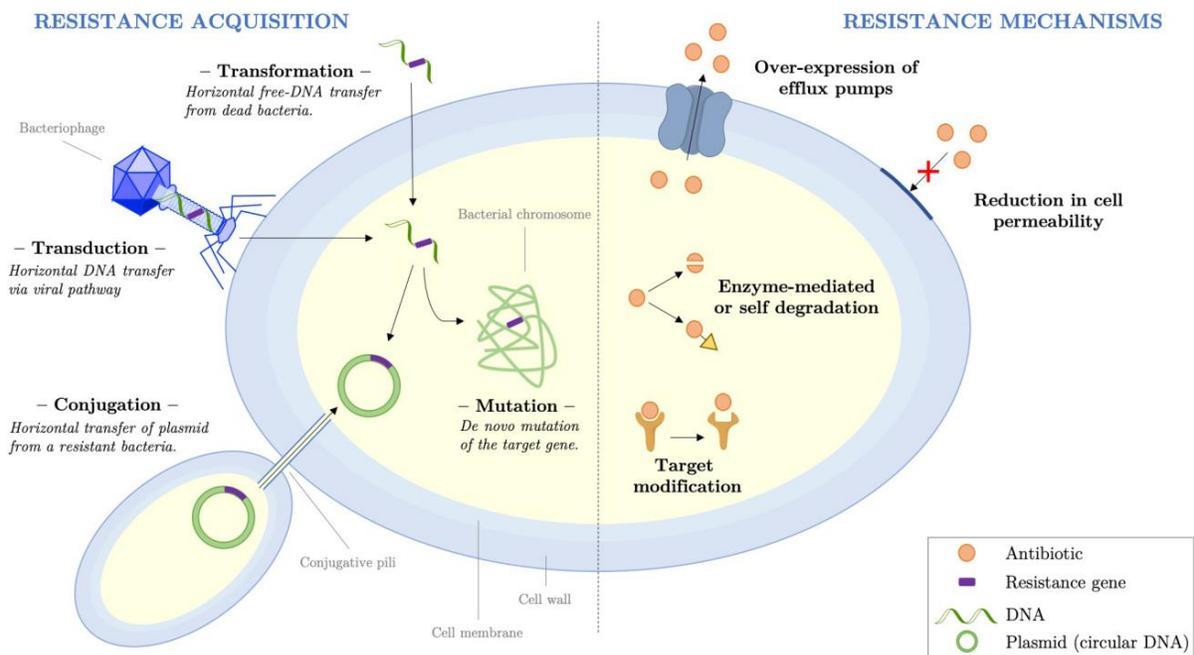


Figure 9 : Processus d'acquisition des gènes de résistance et principaux mécanismes de résistance des bactéries aux antibiotiques (adaptée de M. F. Chellat, L. Raguž, R. Riedl, Angew. Chem. Int. Ed. 2016, 55, 6600–6626)

La résistance des bactéries est donc principalement un processus naturel qui se déclenche en fonction des pressions de sélection naturelles et non naturelles subies par les micro-organismes. Cependant, cette propagation rapide des phénomènes de résistance est principalement due à une mauvaise connaissance et une mauvaise utilisation des antibiotiques, conduisant à un usage abusif de ces derniers, même si leur prescription et leur achat sont de plus en plus contrôlés. Cette mauvaise utilisation des antibiotiques entraîne une plus grande

pression de sélection non naturelle sur les micro-organismes, ce qui les force à évoluer rapidement.³¹ De plus, étant donné que la plupart des antibiotiques ont été isolés à partir de champignons ou de bactéries, certaines souches de micro-organismes peuvent également produire leur propre antibiotique, ajoutant une pression sélective supplémentaire sur les organismes voisins. Il faut donc changer d'urgence la façon dont nous prescrivons et utilisons ces médicaments car même si de nouveaux antibiotiques sont mis au point, la résistance demeure une grave menace sans une modification des comportements.

Enfin, comme le montre la Figure 9, les phénomènes de résistance aux antibiotiques β -lactames peuvent se produire selon quatre mécanismes principaux :³²

- réduction de la perméabilité cellulaire : une modification ou une baisse de la production des protéines porines de la membrane externe, qui sont impliquées dans le transport des molécules antibiotiques à l'intérieur de la cellule bactérienne, conduit à diminuer la concentration effective des antimicrobiens dans le périplasme.
- surexpression des systèmes d'efflux : une augmentation des pompes à efflux entraîne une expulsion plus efficace et plus rapide des molécules étrangères comme les antibiotiques.³³
- modification de la cible : des mutations des protéines cibles PBP entraînent une baisse d'affinité des β -lactamines pour ces protéines et donc une baisse de leur activité antimicrobienne.
- production d'enzymes modificatrices ou dégradantes : les β -lactamases sont des enzymes produites par les bactéries capables d'inactiver les antibiotiques β -lactames en hydrolysant la fonction amide du cycle β -lactame.

Les deux premiers mécanismes sont relativement rares et se retrouvent seulement chez les bactéries Gram négatif alors que le dernier est le mécanisme de résistance le plus répandu,¹⁰ une description plus détaillée de celui-ci sera donc faite dans le prochain paragraphe.

2.3. Les β -lactamases

La première β -lactamase, isolée d'une souche d'*Escherichia coli*, a été découverte en 1940 par les Pr E.P. Abraham et E. Chain avant même le début de l'utilisation des β -lactamines en clinique.³⁴ Par la suite, l'utilisation croissante et excessive des β -lactamines a entraîné une augmentation de la pression de sélection non naturelle sur les micro-organismes, ce qui a

³¹ R. J. Fair, Y. Tor, *Perspect. Med. Chem.* **2014**, 6, 25–64.

³² S. M. Drawz, R. A. Bonomo, *Clin. Microbiol. Rev.* **2010**, 23, 160–201.

³³ M. A. Webber, *J. Antimicrob. Chemother.* **2003**, 51, 9–11.

³⁴ E. P. Abraham, E. Chain, *Nature* **1940**, 146, 837–837.

favorisé l'apparition et la production de multiples β -lactamases.³⁵ A ce jour, la base de données des β -lactamases (www.blddb.eu, développée au sein de l'ICSN notamment) rassemble des informations provenant de plus de 4400 enzymes plus ou moins caractérisées.³⁶

Classification

Deux systèmes sont actuellement utilisés pour classer les β -lactamases. Le premier est basé sur l'activité des enzymes (types de substrats et d'inhibiteurs), c'est le système de Bush–Jacoby–Medeiros avec un classement en groupes de 1 à 3.³⁷ Le deuxième est basé sur les informations de séquence (homologie de séquence en acides aminés), c'est le système de Ambler où les enzymes sont regroupées en quatre classes distinctes (A, B, C et D).³⁸ En outre, ces quatre classes sont divisées en deux sous-groupes selon le type de mécanisme d'hydrolyse réalisée par l'enzyme. Les classes A, C et D sont définies comme des β -lactamases à sérine (SBLs), possédant un résidu sérine dans le site actif qui effectue l'hydrolyse alors que la classe B correspond aux métallo- β -lactamases (MBLs), avec un ou deux ions zinc qui servent d'agents catalyseurs d'hydrolyse.

- La classe A correspond au groupe le plus étudié avec des enzymes représentatives comme TEM et SHV qui peuvent hydrolyser les pénicillines (comme l'amoxicilline) mais qui restent sensibles à certains inhibiteurs de β -lactamases tels que l'acide clavulanique, le tazobactam et le sulbactam. Cette stratégie d'utiliser des inhibiteurs de β -lactamases pour contrer la résistance induite par les β -lactamases sera explicitée dans la suite de ce manuscrit. Ce groupe comprend également des β -lactamases à spectre étendu comme les CTX-M qui sont capables d'hydrolyser des céphalosporines à large spectre (3^{ème} génération) et les KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) qui sont actives sur toutes les classes d'antibiotiques β -lactames (pénicillines, céphalosporines, monobactames et surtout carbapénèmes).
- La classe B regroupe des métalloprotéines dont l'activité hydrolytique dépend de la présence d'un ou deux ions zinc dans le site actif. Cette particularité fait que l'EDTA (acide éthylènediaminetétraacétique, ligand hexadentate pouvant chélater les ions zinc) est un inhibiteur (*in vitro*) de leur activité enzymatique. Les enzymes les plus problématiques sont NDM (New Delhi métallo- β -lactamase) et VIM (Verona integron-encoded metallo- β -lactamase). Les bactéries productrices de MBLs sont résistantes à presque tous les

³⁵ A. A. Medeiros, *Clin. Infect. Dis.* **1997**, *24*, S19–S45.

³⁶ T. Naas, S. Oueslati, R. A. Bonnin, M. L. Dabos, A. Zavala, L. Dortet, P. Retailleau, B. I. Iorga, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2017**, *32*, 917–919.

³⁷ K. Bush, G. A. Jacoby, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*, 969–976.

³⁸ Ambler R. P., *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* **1980**, *289*, 321–331.

antibiotiques β -lactames utilisés en clinique, seul l'aztreoname n'est pas hydrolysé par les métallo- β -lactamases. Ces enzymes MBLs constituent donc une grande menace de résistance puisqu'elles sont actives sur l'ensemble des antibiotiques β -lactames existants et qu'aucun médicament inhibant les MBLs n'a été approuvé à ce jour.³⁹

- Les β -lactamases de classe C, également appelées céphalosporinases ou AmpC-type- β -lactamases, peuvent hydrolyser les aminopénicillines et les céphalosporines de première, deuxième et troisième générations. Les groupes CMY (actif sur les céphamycines) et ADC (céphalosporinase isolée d'*Acinetobacter*) sont des représentants de cette famille.
- Les enzymes de classe D constituent un groupe très hétérogène et sont aussi nommées oxacillinases (OXA) en raison de leur capacité à hydrolyser des pénicillines résistantes à certaines β -lactamases comme l'oxacilline. Certains groupes sont particulièrement impliqués dans la résistance aux carbapénèmes, comme par exemple, les groupes OXA-23 et 24/40 chez *A. baumannii*, et le groupe OXA-48 chez les entérobactéries.

Mécanisme d'action

Les β -lactamases sont des enzymes structurellement très similaires aux enzymes transpeptidases et possèdent un mécanisme semblable. En effet, pour les SBLs (β -lactamases à sérine), l'attaque nucléophile d'un résidu sérine du site actif de la β -lactamase sur la fonction amide du cycle β -lactame conduit à la formation d'un complexe acyle-enzyme (Schéma 2).⁴⁰ Cependant, contrairement au complexe acyle-transpeptidase qui est très lent à s'hydrolyser, ce qui bloque le fonctionnement de cette enzyme PBP et donc la synthèse du peptidoglycane, le complexe acyle- β -lactamase s'hydrolyse beaucoup plus rapidement (k_3 élevée). Cette hydrolyse plus rapide entraîne la régénération de la β -lactamase et l'inactivation de l'antibiotique.

³⁹ F. von Nussbaum, G. Schiffer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 11696–11698.

⁴⁰ G. D. Wright, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4055–4061.

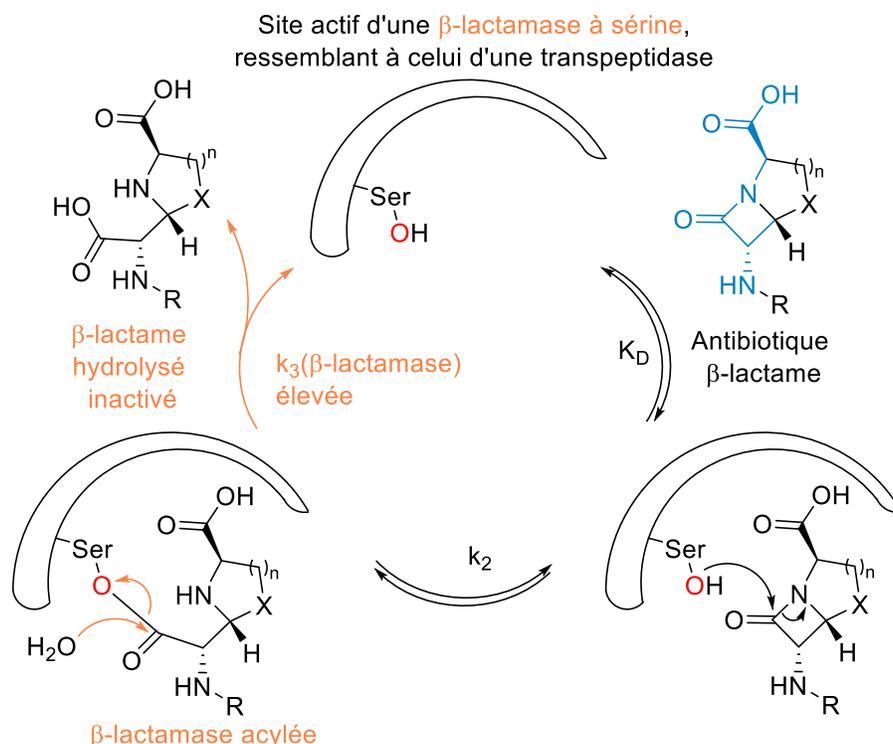
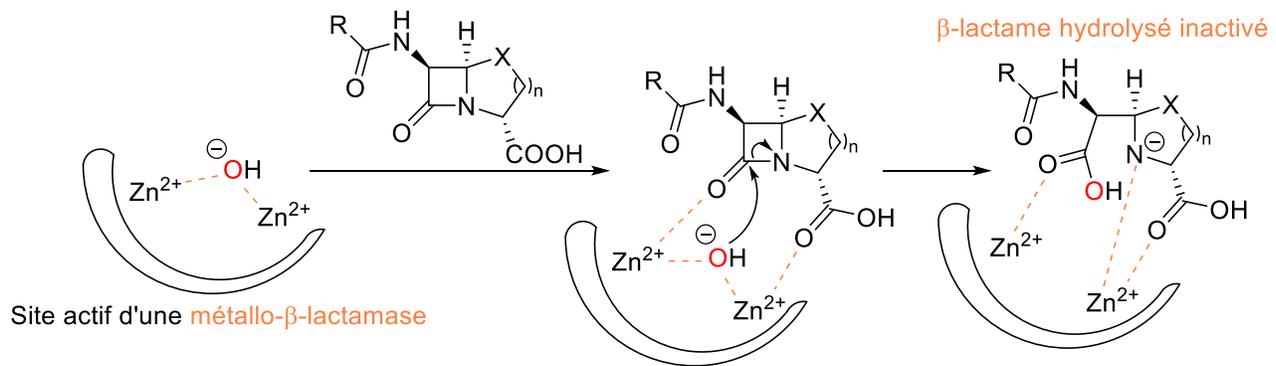


Schéma 2 : Mécanisme d'hydrolyse d'un antibiotique β -lactame par une β -lactamase à sérine

D'autre part, concernant les métallo- β -lactamases, leur action sur les antibiotiques β -lactames conduit au même produit final que dans le cas des β -lactamases à sérine, c'est-à-dire le cycle β -lactame hydrolysé mais leur mécanisme est différent. En effet, ces enzymes nécessitent la présence d'un ou deux ions zinc Zn^{2+} dans leur site actif pour être opérationnelles. Dans ce cas, la réaction ne se déroule pas *via* la formation d'un intermédiaire covalent entre l'enzyme et le β -lactame (complexe acyle-enzyme) mais par l'attaque nucléophile d'un groupement hydroxy HO^- sur la fonction amide du cycle β -lactame conduisant à son hydrolyse et à l'inactivation de l'antibiotique (Schéma 3). Ce groupement hydroxy est stabilisé par les ions zinc présents dans le site actif et proviendrait de molécules d'eau qui seraient activées par ces ions zinc.⁴¹ Ces derniers permettent également d'activer le β -lactame en le rendant plus électrophile grâce à une complexation du carbonyle.

⁴¹ T. Palzkill, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2013**, 1277, 91–104.

Schéma 3 : Mécanisme d'hydrolyse d'un antibiotique β -lactame par une métallo- β -lactamase

Les β -lactamases demeurent le mécanisme de résistance aux antibiotiques β -lactames le plus répandu chez les bactéries. Pour les combattre, la première stratégie des scientifiques a été de synthétiser de nouvelles molécules antibiotiques au fur et à mesure de l'apparition de nouvelles β -lactamases résistantes. C'est ainsi que plusieurs générations de β -lactamines ont été commercialisées (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes et monobactames). Mais depuis plusieurs années, une autre stratégie est apparue et consiste à utiliser des inhibiteurs de β -lactamases en co-administration avec des β -lactamines pour restaurer l'activité antibiotique de ces dernières.

3. Les inhibiteurs de β -lactamases

Les inhibiteurs de β -lactamases ont donc été développés pour lutter contre les résistances impliquant des enzymes β -lactamases. Ils sont utilisés en association avec des antibiotiques β -lactames. Ces molécules sont des substrats suicides des β -lactamases auxquelles ils se lient de façon irréversible, protégeant ainsi les β -lactamines de l'inactivation enzymatique, ce qui permet de restaurer l'activité antibiotique de ces dernières.

3.1. Les premiers inhibiteurs de β -lactamases

La recherche d'inhibiteurs de β -lactamases a donc commencé dans les années 1940-1950. Le criblage de composés produits par les micro-organismes ayant une activité inhibitrice sur les β -lactamases a permis de découvrir l'acide clavulanique, isolé de *Streptomyces clavuligerus* en 1976.⁴² L'activité antibactérienne intrinsèque de cette molécule est très faible mais son utilisation en association avec une β -lactamine permet de restaurer l'activité antibiotique de celle-ci. La combinaison la plus connue est celle de l'acide clavulanique avec l'amoxicilline,

⁴² C. Reading, M. Cole, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1977**, *11*, 852-857.

commercialisée sous le nom de Augmentin depuis les années 1985 pour soigner des infections résistantes aux pénicillines de première génération telles que l'amoxicilline.

Une dizaine d'années plus tard, deux autres molécules semi-synthétiques ont été développées, le sulbactam et le tazobactam.^{43,44} Ces trois molécules possèdent un cycle β -lactame lié à un cycle oxazolidine pour l'acide clavulanique et lié à un cycle thiazolidine sulfoné pour le sulbactam et le tazobactam (Figure 10).

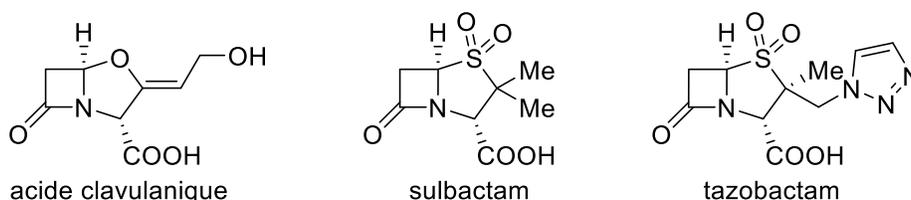


Figure 10 : Structures des trois inhibiteurs de β -lactamases possédant un noyau β -lactame actuellement utilisés en clinique

Le spectre d'activité de ces trois inhibiteurs est assez similaire.^{45,44} Ils sont actifs en combinaison avec des β -lactamines sur des bactéries produisant certains types de β -lactamases de classe A. En effet, ces inhibiteurs ne sont pas actifs sur les β -lactamases à spectre étendu (BLSE) de classe A tels que les carbapénèmases KPC. Ils sont également peu ou pas actifs sur les β -lactamases de classe C et ne sont pas actifs sur les enzymes de classes B et D. L'apparition exponentielle de souches résistantes a rendu nécessaire le développement de nouveaux inhibiteurs de β -lactamases avec un spectre d'activité plus étendu et de nouveaux composés ne possédant pas le cycle β -lactame dans leur structure se sont révélés être de bon inhibiteurs de β -lactamases.

3.2. Les inhibiteurs « non- β -lactames »

Cette approche consistant à utiliser des inhibiteurs de β -lactamases qui ne portent pas le noyau β -lactame a permis de développer deux nouvelles familles de composés : les diazabicyclooctanes (ou DBOs) et les dérivés d'acides boroniques.

La famille des diazabicyclooctanes (DBOs)

Les diazabicyclooctanes (DBO) ont été la première classe d'inhibiteurs « non β -lactames » à être développés et ont été proposés pour la première fois vers le milieu des années 1990 (Hoechst

⁴³ A. R. English, J. A. Retsema, A. E. Girard, J. E. Lynch, W. E. Barth, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1978**, *14*, 414–419.

⁴⁴ S. C. Aronoff, M. R. Jacobs, S. Johnenning, S. Yamabe, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1984**, *26*, 580–582.

⁴⁵ R. Wise, J. M. Andrews, K. A. Bedford, *J. Antimicrob. Chemother.* **1980**, *6*, 197–206.

Marion Roussel).⁴⁶ Ces inhibiteurs sont plus puissants avec un spectre d'activité plus large que les inhibiteurs de β -lactamases précédemment décrits. D'un point de vue mécanistique, ils agissent de la même façon que les inhibiteurs traditionnels possédant un cycle β -lactame. Au lieu d'attaquer le carbonyle du cycle β -lactame, le groupement hydroxy du résidu sérine du site actif de la β -lactamase va attaquer le carbonyle électrophile de l'imidazolidine-2-one (urée cyclique à 5 chaînons). Cette similarité structurale avec les β -lactames est très importante pour une reconnaissance rapide par la β -lactamase (Figure 11). Cependant, contrairement aux inhibiteurs « β -lactames » traditionnels, ces composés DBOs ne sont pas hydrolysés après liaison covalente avec l'enzyme mais subissent une déacylation très lente permettant de régénérer la molécule DBO intacte et d'inhiber la β -lactamase.

Ainsi, plusieurs molécules possédant cette structure DBO ont été développées comme l'avibactam et le relebactam (Figure 11). Une description plus détaillée de ces nouveaux inhibiteurs et de leur réactivité particulière sera effectuée dans la suite de ce manuscrit.

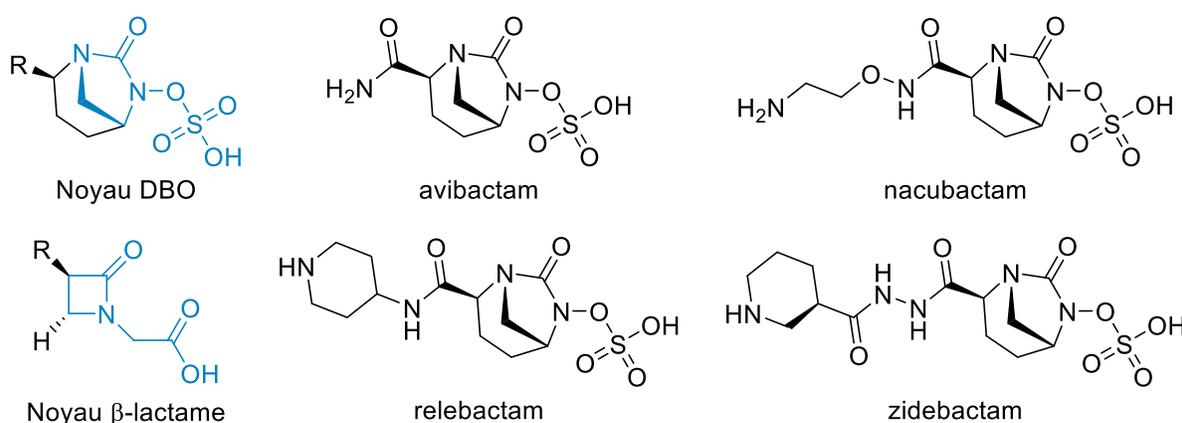


Figure 11 : Similarités de structure entre le noyau DBO et le noyau β -lactame et quelques exemples d'inhibiteurs diazabicyclooctanes

Les acides boroniques

Depuis les années 1970, les acides boroniques sont connus pour être des inhibiteurs efficaces de protéases à sérine.⁴⁷ En effet, l'atome de bore peut agir comme un électrophile, mimant l'atome de carbone d'une fonction carbonyle, ce qui peut conduire à la formation d'une liaison covalente réversible entre le résidu sérine et le motif boronate.⁴⁸ Ces composés sont donc des candidats potentiels pour inhiber les β -lactamases à sérine (SBLs). Ainsi en 1978, les Prs P. A. Kiener et S. G. Waley ont décrit l'utilisation d'acide phénylboronique en tant qu'inhibiteur de β -

⁴⁶ K. Coleman, *Curr. Opin. Microbiol.* **2011**, *14*, 550–555.

⁴⁷ M. Philipp, M. L. Bender, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1971**, *68*, 478–480.

⁴⁸ R. Smoum, A. Rubinstein, V. M. Dembitsky, M. Srebnik, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 4156–4220.

lactamases,⁴⁹ et depuis, de nombreux groupes de recherche se sont intéressés à ce groupement fonctionnel pour générer de nouveaux inhibiteurs. Mais ce n'est que très récemment, en 2017, que l'utilisation du premier acide boronique en association avec un antibiotique β -lactame a été approuvée par la FDA. Il s'agit du vaborbactam (connu sous le nom de RPX7009) utilisé en combinaison avec le méropénem (de la famille des carbapénèmes) pour traiter des infections dues à des bactéries Gram négatif multi-résistantes, telles que des infections compliquées des voies urinaires.

Le vaborbactam a été conçu spécifiquement pour inhiber les carbapénémases KPC mais possède également une activité contre d'autres β -lactamases de classe A et C.⁵⁰ C'est donc un inhibiteur à large spectre efficace sur plusieurs β -lactamases à sérine résistantes telles que KPC et CTX-M.

VNRX-5133 est un nouvel inhibiteur de β -lactamases de la famille des acides boroniques, actuellement en développement clinique. Il possède une activité inhibitrice contre les β -lactamases à sérine de classes A, C et D et même contre les métallo- β -lactamases VIM et NDM (classe B) sur des souches CRE (Carbapenem-resistant enterobacteriaceae ou EPC, entérobactéries productrices de carbapénémase) et *Pseudomonas aeruginosa*.⁵¹

D'autres dérivés d'acides boroniques sont actuellement à l'étude comme RPX-7262 et RPX-7282. La structure de ces exemples est décrite sur la Figure 12 ci-contre.

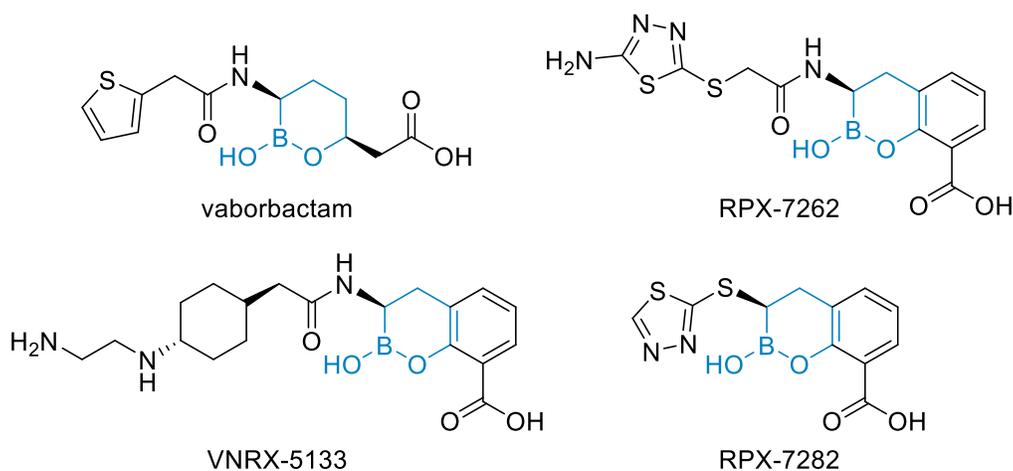


Figure 12 : Inhibiteurs de β -lactamases de la famille des acides boroniques

⁴⁹ P. A. Kiener, S. G. Waley, *Biochem. J.* **1978**, 169, 197–204.

⁵⁰ S. J. Hecker, K. R. Reddy, M. Totrov, G. C. Hirst, O. Lomovskaya, D. C. Griffith, P. King, R. Tsivkovski, D. Sun, M. Sabet, Z. Tarazi, M. C. Clifton, K. Atkins, A. Raymond, K. T. Potts, J. Abendroth, S. H. Boyer, J. S. Loutit, E. E. Morgan, S. Durso, M. N. Dudley, *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 3682–3692.

⁵¹ K. Bush, P. A. Bradford, *Nat. Rev. Microbiol.* **2019**, 17, 295–306.

La majorité des inhibiteurs de β -lactamases présentés précédemment ne sont pas actifs sur les métallo- β -lactamases. En effet, les MBLs sont insensibles à la plupart des inhibiteurs de β -lactamases actuellement disponibles en clinique, elles représentent donc l'un des plus inquiétants facteurs de résistance bactérienne. C'est pourquoi la recherche de nouveaux inhibiteurs efficaces sur les MBLs est d'une importance primordiale.

3.3. *Les inhibiteurs de métallo- β -lactamases*

Les métallo- β -lactamases (MBLs) sont des métallo-enzymes possédant un ou deux ions zinc correspondant à la classe B de β -lactamases. Les MBLs sont actives sur un large spectre de substrats et sont capables d'hydrolyser tous les antibiotiques β -lactames et surtout les carbapénèmes qui sont les β -lactamines de dernier recours, à l'exception des monobactames (aztréonam).⁵²

À l'heure actuelle, malgré les efforts mis en œuvre, il n'existe aucun inhibiteur de MBLs disponible en clinique pour deux raisons essentielles. Premièrement, jusqu'aux années 2010, les souches bactériennes CRE (Carbapenem-resistant enterobacteriaceae) produisant des MBLs n'étaient pas considérées comme un problème clinique majeur mais leur augmentation rapide a pris de court le développement d'inhibiteurs de MBLs. Deuxièmement, la mise au point d'un unique inhibiteur capable de neutraliser plusieurs MBLs (VIM et NDM) a été jugée trop compliquée sur le plan technique puisqu'il est nécessaire de contrer la toxicité *in-vivo* possiblement engendrée par une réactivité croisée avec les métallo-enzymes humaines.⁵³

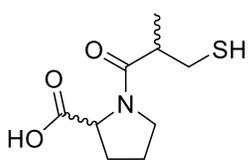
Heureusement, plusieurs inhibiteurs de métallo- β -lactamases sont actuellement à l'étude et peuvent être classés selon leur mode d'action. Ils permettent d'inhiber les MBLs soit en se liant et en chélatant les ions zinc présents dans le site actif de l'enzyme, soit en se liant de façon covalente à l'enzyme. Les structures de quelques inhibiteurs sont présentées dans la Figure 13.

Tout d'abord, les inhibiteurs peuvent agir en se liant au zinc. Par exemple, le L-captopril [2S, 2S] est un médicament largement utilisé pour le traitement de l'hypertension. Il est connu pour être un inhibiteur puissant de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) puisqu'il contient des groupements thiols et carboxylates qui lui permettent d'établir des liaisons de coordination avec des ions métalliques comme le zinc. Grâce à cette structure chimique particulière, les L- et D-captoprils sont également des inhibiteurs relativement puissants des métallo- β -lactamases.⁵² D'autres molécules possédant ces groupements donneurs thiols et carboxylates ont été étudiées en tant qu'inhibiteurs liant le zinc, comme le thiorphan et le D,L-dimercaprol.

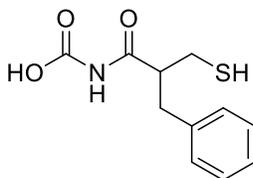
⁵² J.-D. Docquier, S. Mangani, *Drug Resist. Updat.* **2018**, *36*, 13–29.

⁵³ A. M. King, S. A. Reid-Yu, W. Wang, D. T. King, G. De Pascale, N. C. Strynadka, T. R. Walsh, B. K. Coombes, G. D. Wright, *Nature* **2014**, *510*, 503–506.

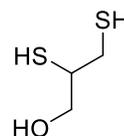
Inhibiteurs liants du zinc



D- et L-captopril

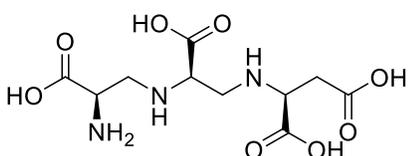


Thiorphan

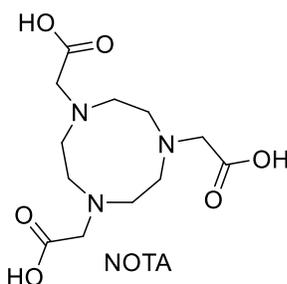


D,L-dimercaprol

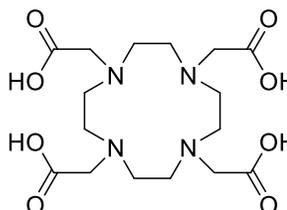
Inhibiteurs chélatants du zinc



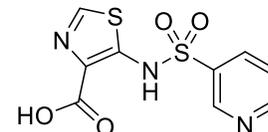
Aspergillomarasmine A



NOTA

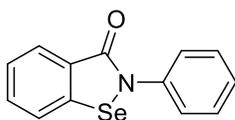


DOTA

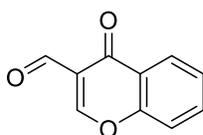


ANT431

Inhibiteurs covalents des MBLs



Ebselen



3-formylchromone

Figure 13 : Structure des principaux inhibiteurs de métallob- β -lactamases selon leur mode d'action

Un autre moyen, plus évident, d'inhiber les métallob- β -lactamases (ainsi que tout type de métallo-enzyme) consiste à utiliser des agents chélatants puissants, comme par exemple l'EDTA, pour séquestrer et extraire le zinc du site actif des MBLs. Cela permettrait ainsi d'inhiber les MBLs puisqu'il a été montré que l'apoenzyme correspondante ne peut se lier aux β -lactames.⁵⁴ Malgré leur efficacité, de tels composés sont souvent très peu spécifiques et posent donc potentiellement des problèmes de cytotoxicité. Cependant, quelques exemples d'inhibiteurs efficaces ont été développés. Par exemple, l'aspergillomarasmine A (AMA), une phytotoxine naturelle isolée de champignons pathogènes, a montré une forte inhibition *in vitro* sur les métallob- β -lactamases NDM-1 et VIM-2. Cette activité inhibitrice est due aux propriétés chélatantes des quatre groupements carboxylates et des trois azotes, qui permettent de séquestrer les deux ions Zn^{2+} . L'AMA est donc spécifique des MBLs et n'a aucun effet sur les β -lactamases à sérine TEM-1 et CTX-M-15, ni sur les carbapénémases à sérine KPC-2 et OXA-48.⁵³

De plus, les macrocycles NOTA et DOTA, connus comme agents de chélation des ions Zn^{2+} , ont été récemment décrits en tant qu'inhibiteurs de MBLs et semblent restaurer l'activité antibiotique du méropénem et de l'imipénem (des carbapénèmes) sur différentes souches

⁵⁴ J. Spencer, T. R. Walsh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1022–1026.

bactériennes productrices de MBLs.⁵⁵ Par ailleurs, l'ANT431, un nouvel inhibiteur de MBLs spécialement développé pour complexer fortement un ion zinc et une arginine du site actif grâce au motif acide thiazolo-2-carboxylique, est actuellement en développement préclinique.⁵⁶ Il a montré de bonnes activités inhibitrices sur des enzymes purifiées NDM-1 et VIM-2 lors de tests biochimiques. Ainsi, en association avec le méropénem, ANT431 a permis d'obtenir de bonnes activités antibiotiques contre de nombreuses souches d'entérobactéries, isolées en cliniques et productrices de NDM-1.⁵⁷

Enfin, le dernier mécanisme d'inhibition repose sur une liaison covalente avec l'enzyme. De tels inhibiteurs de MBLs, comme Ebselen et le 3-formylchromone, ont été conçus spécifiquement pour inhiber des métallo- β -lactamases.

4. Conclusion

Depuis la découverte de la pénicilline G par Sir Alexander Fleming en 1928, les années 1940 à 1970 ont été le véritable « âge d'or » des antibiotiques. Malheureusement, la mauvaise utilisation des antibiotiques, souvent excessive, a entraîné une apparition beaucoup plus rapide et plus importante des phénomènes de résistances chez les bactéries. La famille des β -lactamines étant la classe d'antibiotiques la plus prescrite à ce jour dans le monde, la plupart des mécanismes de résistance sont concentrés vers cette famille d'antibiotiques. La production de β -lactamases, enzymes capables d'hydrolyser le noyau β -lactame et d'inactiver l'antibiotique, reste le mécanisme de résistance le plus répandu chez les bactéries.

Deux stratégies sont utilisées par les scientifiques pour contrer ces résistances, la première étant la synthèse de nouvelles molécules antibiotiques au fur et à mesure de l'apparition de nouvelles résistances et la deuxième étant l'utilisation d'inhibiteurs de β -lactamases en co-administration avec des β -lactamines pour restaurer l'activité antibiotique de ces dernières.

Cette dernière stratégie a montré des résultats très intéressants puisque de nombreux inhibiteurs de β -lactamases ont été synthétisés dont la plupart sont en cours de développement clinique en combinaison avec des antibiotiques β -lactames. L'avibactam en est un bon exemple et sera le sujet du prochain chapitre de ce manuscrit. Ainsi, nous nous intéresserons à ce nouvel inhibiteur et à ses analogues existants, en étudiant leurs synthèses et leurs activités biologiques inhibitrices de β -lactamases.

⁵⁵ A. M. Somboro, D. Tiwari, L. A. Bester, R. Parboosing, L. Chonco, H. G. Kruger, P. I. Arvidsson, T. Govender, T. Naicker, S. Y. Essack, *J. Antimicrob. Chemother.* **2015**, *70*, 1594–1596.

⁵⁶ S. Leiris, A. Coelho, J. Castandet, M. Bayet, C. Lozano, J. Bougnon, J. Bousquet, M. Everett, M. Lemonnier *et al.*, *ACS Infect. Dis.* **2019**, *5*, 131–140.

⁵⁷ M. Everett, N. Sprynski, A. Coelho, J. Castandet, M. Bayet, J. Bougnon, C. Lozano, D. T. Davies, S. Leiris *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2018**, *62*, e00074-18.

II. L'avibactam et la famille des diazabicyclooctanes (DBOs) : des inhibiteurs prometteurs

1. Présentation de la famille des diazabicyclooctanes (DBOs)

1.1. Découverte de l'avibactam

Comme évoqué précédemment, les diazabicyclooctanes (DBOs) ont été la première classe d'inhibiteurs « non β -lactames » à être développée. En effet, au milieu des années 1990, les chimistes de Hoechst Marion Roussel (HMR) ont proposé l'idée que les composés DBOs pourraient mimer la structure des β -lactames. Les premiers DBOs synthétisés n'avaient aucune activité antibactérienne, mais s'avéraient être de faibles inhibiteurs de β -lactamases de classes A et C.

Par la suite, l'entreprise HMR a fusionné avec Rhône-Poulenc puis Sanofi pour former Sanofi-Aventis. Puis, lorsque la société nouvellement fusionnée a décidé d'arrêter ses recherches sur les anti-infectieux en 2004, le projet sur les DBOs a été un des nombreux projets récupérés par l'entreprise dérivée Novexel qui a ensuite été acquise par AstraZeneca.⁴⁶ AstraZeneca et Merck restent les deux entreprises pharmaceutiques investissant le plus dans la recherche sur les diazabicyclooctanes (DBOs) comme inhibiteurs de β -lactamases.

L'avibactam (anciennement NXL-104 et AVE-1330A) est le premier inhibiteur « non β -lactame » de la famille des diazabicyclooctanes à être commercialisé en association avec la ceftazidime, une céphalosporine de troisième génération, pour le traitement des infections intra-abdominales et des voies urinaires sévères. La combinaison avibactam/ceftazidime, commercialisée par AstraZeneca sous le nom de Avycaz ou Zavicefta, a été approuvée par la FDA en 2015 puis par la HAS (Haute Autorité de Santé) et la EMA (European Medicines Agency) en 2016.

Avant la découverte des DBOs, la majorité des antibiotiques et des inhibiteurs de β -lactamases développés possédaient un noyau β -lactame. Mais l'introduction de l'avibactam en clinique a permis de changer le paradigme sur la nécessité d'avoir un cycle β -lactame pour obtenir des activités antibactériennes ou inhibitrices de β -lactamases, et représente donc une avancée très importante dans le combat des résistances aux antibiotiques.

De nombreux composés possédant ce noyau DBO ont ainsi été synthétisés. La Figure 14 rassemble l'ensemble des DBOs actuellement sur le marché ou en cours de développement clinique. Nous pouvons remarquer que les variations de structure à partir de l'avibactam se font essentiellement sur le groupement amide primaire (Figure 14, en bleu), avec seulement trois

composés ayant des variations au niveau du cycle carboné (Figure 14, en orange). Nous verrons à la fin de ce chapitre que ces différentes variations structurales ont permis d'améliorer l'activité inhibitrice de ces dérivés DBOs et de leur conférer une activité antibactérienne pour certains.

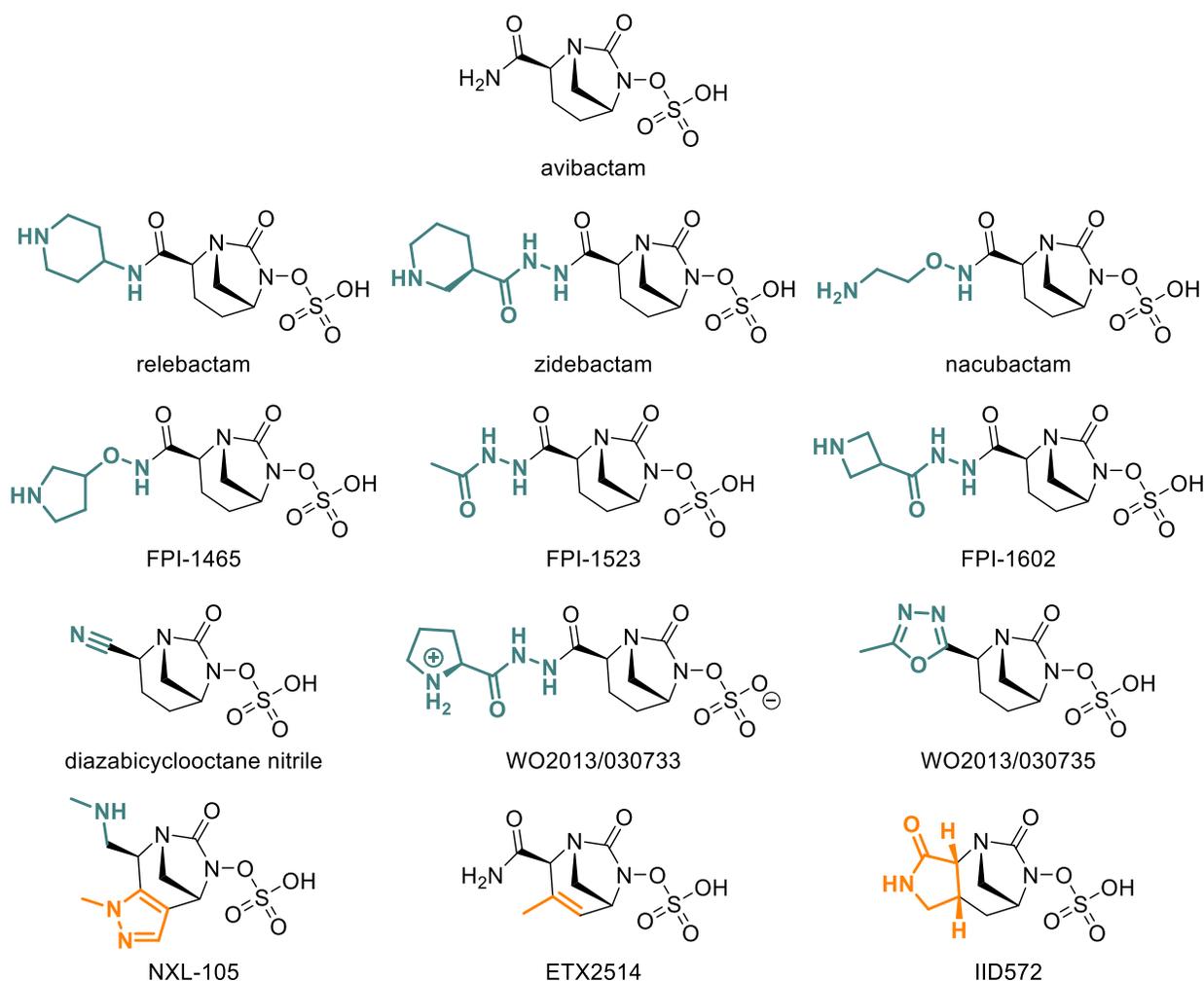


Figure 14 : Exemples de composés diazabicyclooctanes

Pour la plupart, les inhibiteurs DBOs ont une activité inhibitrice plus grande avec un spectre d'activité plus large que les inhibiteurs de β -lactamases déjà commercialisés (acide clavulanique, sulbactam, tazobactam). Cette meilleure activité peut s'expliquer par leur mécanisme d'action, qui sera brièvement explicité dans le prochain paragraphe.

De plus, certains composés DBOs peuvent avoir une activité antibactérienne intrinsèque. Par exemple, les molécules WO2013/030733 et WO2013/030735, développées par l'entreprise

pharmaceutique indienne Wockhardt, possèdent une activité contre des souches *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*.⁵⁸

1.2. Mode d'action des inhibiteurs DBOs

La grande majorité des études mécanistique ayant été réalisées sur l'avibactam, la description du mode d'action des inhibiteurs DBOs sera faite avec cette molécule.

À première vue, les inhibiteurs DBOs agissent de la même façon que les inhibiteurs traditionnels possédant un cycle β -lactame. Au lieu d'attaquer le carbonyle du cycle β -lactame, le groupement hydroxy du résidu sérine du site actif de la β -lactamase va attaquer le carbonyle électrophile de l'imidazolidine-2-one (urée cyclique à 5 chaînons). Cette réaction de carbamylation permet d'obtenir un complexe **carbamoyl**-enzyme relativement stable (par rapport à un complexe **acyl**-enzyme), ce qui bloque le site actif de l'enzyme et inhibe la β -lactamase (Schéma 4).⁵⁹ Cette stabilisation du complexe carbamoyl-enzyme est également due aux interactions entre le complexe et les différents résidus polaires présents dans le site actif de l'enzyme.⁶⁰

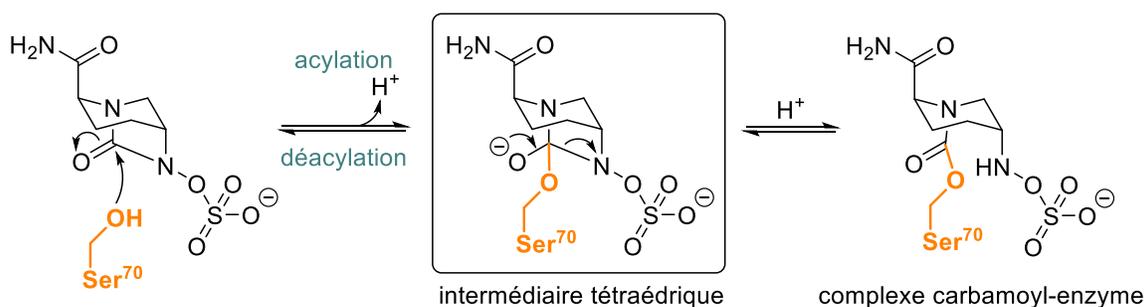


Schéma 4 : Mécanisme d'inhibition d'une β -lactamase à sérine par l'avibactam

De plus, contrairement aux inhibiteurs « β -lactames», qui subissent de nombreux réarrangements et fragmentations après la formation du complexe acyl-enzyme, entraînant la dégradation de l'inhibiteur, l'avibactam peut être régénéré après réaction avec l'enzyme. En effet, après la liaison covalente avec l'enzyme et la formation du complexe carbamoyl-enzyme, ce dernier n'est pas hydrolysé mais peut subir une décarbamylation très lente qui permet de régénérer l'avibactam intact.

⁵⁸ W. Qin, M. Panunzio, S. Biondi, *Antibiotics* **2014**, *3*, 193–215.

⁵⁹ D. E. Ehmann, H. Jahić, P. L. Ross, R.-F. Gu, J. Hu, G. Kern, G. K. Walkup, S. L. Fisher, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2012**, *109*, 11663–11668.

⁶⁰ T. Stachyra, M.-C. Péchereau, J.-M. Bruneau, M. Claudon, J.-M. Frère, C. Miossec, K. Coleman, M. T. Black, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*, 5132–5138.

Cette réversibilité est due aux nombreuses interactions entre l'avibactam et les différents résidus du site actif de l'enzyme ainsi qu'à la structure du complexe carbamoyl-enzyme. Comme le révèle une structure cristalline du complexe avibactam-CTX-M 15,⁶¹ après ouverture de l'avibactam, l'atome d'azote du groupement *N*-sulfate reste proche de la liaison ester faite avec la sérine nucléophile (Ser-70), ce qui permet de favoriser une recyclisation. De plus, l'amide primaire de l'avibactam est positionné de telle sorte qu'il peut interagir avec les molécules d'eau présentes dans le site actif, qui entraînent habituellement l'hydrolyse du complexe acyl-enzyme. Cette interaction permet d'empêcher cette hydrolyse et de stabiliser le complexe carbamoyl-enzyme. Enfin, le groupement sulfate de l'avibactam interagit avec les résidus polaires présents dans le site actif de l'enzyme de manière similaire au groupement carboxylate des substrats β -lactames.⁶² Toutes ces interactions permettent donc de favoriser la liaison de l'avibactam à l'enzyme sous sa forme ouverte et permettent de rationaliser la grande stabilité du complexe carbamoyl-enzyme.

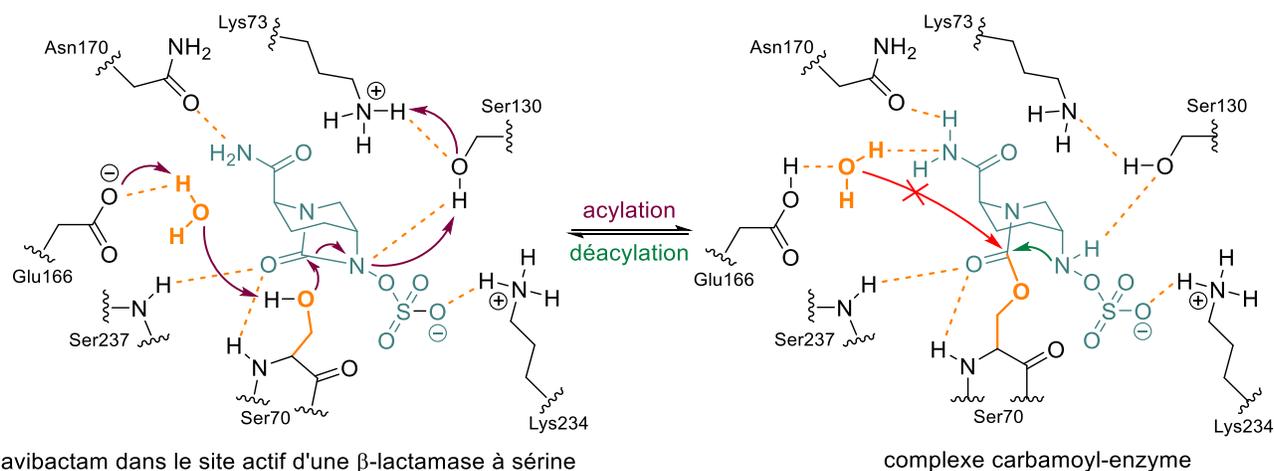


Schéma 5 : Mécanisme proposé d'inhibition de la β -lactamase CTX-M-15 par l'avibactam et stabilisation du complexe carbamoyl-enzyme grâce aux interactions avec les résidus du site actif

(Adapté de S. D. Lahiri *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**, *57*, 2496–2505)

Le complexe avibactam-enzyme a donc une très longue durée de vie, avec un $t_{1/2}$ supérieur à 7 jours, contre 5 h pour le tazobactam.⁶³ Cette grande stabilité permet d'avoir une inhibition beaucoup plus efficace que celle des inhibiteurs « β -lactames» en termes de nombre de

⁶¹ S. D. Lahiri, S. Mangani, T. Durand-Reville, M. Benvenuti, F. D. Luca, G. Sanyal, J.-D. Docquier, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**, *57*, 2496–2505.

⁶² S. D. Lahiri, S. Mangani, H. Jahić, M. Benvenuti, T. F. Durand-Reville, F. De Luca, D. E. Ehmann, G. M. Rossolini, R. A. Alm, J.-D. Docquier, *ACS Chem. Biol.* **2015**, *10*, 591–600.

⁶³ A. M. King, D. T. King, S. French, E. Brouillette, A. Asli, J. A. N. Alexander, M. Vuckovic, S. N. Maiti, T. R. Parr, E. D. Brown, F. Malouin, N. C. J. Strynadka, G. D. Wright, *ACS Chem. Biol.* **2016**, *11*, 864–868.

molécules nécessaires pour inhiber chaque molécule de β -lactamase.⁶⁴ En effet, un ratio de seulement 1 à 5 molécules d'avibactam par β -lactamase est nécessaire pour obtenir une inhibition efficace, comparativement à des ratios de 55/1 et 214/1 pour le tazobactam et l'acide clavulanique respectivement.^{60,65}

Bien que le ratio du nombre de molécules de DBOs par enzyme nécessaires pour inhiber complètement la β -lactamase puisse varier en fonction de la structure du DBO et du type de β -lactamase à sérine à inhiber (5/1 pour l'avibactam et 22/1 pour le relebactam par exemple), les composés diazabicyclooctanes semblent être en général beaucoup plus efficaces que les inhibiteurs de β -lactamases possédant un noyau β -lactame (acide clavulanique, tazobactam et sulbactam).

Cependant, la chimie des diazabicyclooctanes est beaucoup plus complexe que celle des inhibiteurs « β -lactames ». En effet, les inhibiteurs, tels que l'acide clavulanique, sont obtenus aisément par fermentation et héli-synthèse, comme le sont les principaux antibiotiques β -lactames (pénicillines, céphalosporines) alors que la majorité des composés DBOs sont obtenus par synthèse totale, souvent longue et fastidieuse. Une description des principales synthèses permettant d'accéder à cette structure diazabicyclooctane sera faite dans le prochain paragraphe.

2. La synthèse des composés DBOs

2.1. Synthèse de l'avibactam

Première synthèse

Comme il a été évoqué précédemment, l'avibactam a été découvert au milieu des années 1990, par les chimistes de Hoechst Marion Roussel (HMR), devenue ensuite Sanofi-Aventis. Le premier brevet présentant ce composé est apparu en 2002 pour la version internationale⁶⁶ et en 2003 pour la version américaine.⁶⁷ Il est à noter que l'avibactam est toujours isolé sous la forme d'un sel de sodium. Dans la version américaine est décrite une des premières synthèses de l'avibactam, qui est présentée dans le Schéma 6 ci-contre. Néanmoins, aucune information sur la configuration absolue des centres stéréogènes n'est fournie dans ce brevet. La

⁶⁴ D. E. Ehmann, H. Jahić, P. L. Ross, R.-F. Gu, J. Hu, T. F. Durand-Réville, S. Lahiri, J. Thresher, S. Livchak, N. Gao, T. Palmer, G. K. Walkup, S. L. Fisher, *J. Biol. Chem.* **2013**, *288*, 27960–27971.

⁶⁵ A. Bonnefoy, C. Dupuis-Hamelin, V. Steier, C. Delachaume, C. Seys, T. Stachyra, M. Fairley, M. Guitton, M. Lampilas, *J. Antimicrob. Chemother.* **2004**, *54*, 410–417.

⁶⁶ J. Aszodi, M. Lampilas, B. Musicki, D. A. Rowlands, P. Collette, *Novel Heterocyclic Compounds, Method For Preparing Same And Use Thereof As Medicines, In Particular As Anti-Bacterial Agents*, **2002**, WO 2002/100860 A2.

⁶⁷ M. Lampilas, J. Aszodi, D. A. Rowlands, C. Fromentin, *Azabicyclic Compounds, Preparation Thereof And Use As Medicines, In Particular As Antibacterial Agents*, **2003**, US 2003/0199541 A1.

dénomination des molécules utilise seulement les termes *cis* et *trans*, indiquant la nature de l'isomère obtenu. Nous pouvons donc supposer que l'avibactam est obtenu en mélange racémique.

Tout d'abord, une déprotection par traitement acide du dérivé **1** permet d'obtenir la pipéridine sous sa forme chlorhydrate. Un traitement basique en présence de triéthylamine suivi de l'ajout de TFAA conduit à la formation du composé **2** avec un rendement de 73%.

La deuxième étape consiste à installer le groupement hydroxylamine. Pour cela, l'alcool secondaire **2** est traité par de l'anhydride triflique en présence d'une base pour obtenir un meilleur groupement partant, ce qui permet ensuite de réaliser la substitution nucléophile par la *O*-benzyl-hydroxylamine. Cette réaction suivant un mécanisme de type S_N2 , la configuration du centre stéréogène est inversée, ce qui est nécessaire pour la suite de la synthèse.

La réduction au NaBH_4 à -10°C du composé **3** permet de déprotéger l'azote de la pipéridine sans toucher à la fonction ester d'allyle, puis un traitement à l'acide oxalique permet une purification efficace par précipitation des sels d'oxalate. L'amine **4** est isolée sous sa forme de base libre après traitement basique au NaHCO_3 . Le dérivé **4** est ensuite engagé dans l'étape de cyclisation conduisant à la formation de la structure bicyclique de l'avibactam. Pour cela, la pipéridine **4** est mise en solution dans l'acétonitrile en présence de DMAP et de NEt_3 , puis le diphosgène est ajouté, fournissant le produit bicyclique **5** avec un rendement de 89%.

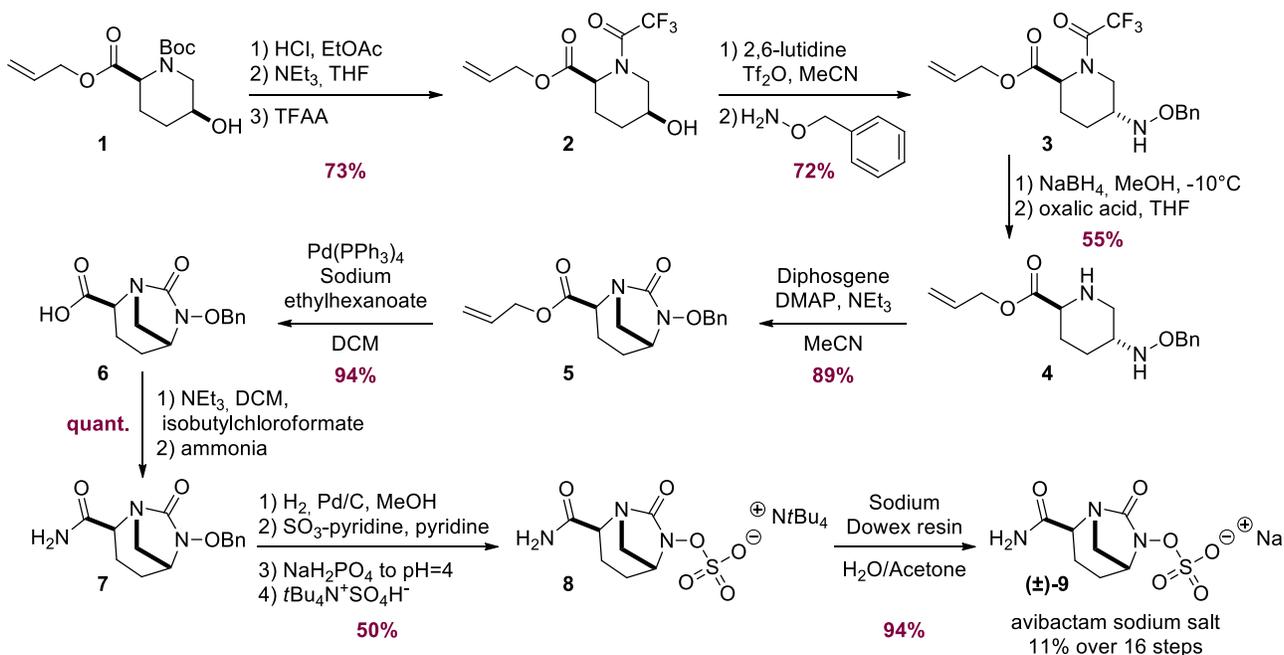


Schéma 6 : Première synthèse de l'avibactam

Pour introduire la fonction amide primaire présente dans la structure finale de l'avibactam, il faut dans un premier temps former l'acide carboxylique. Pour cela, la réaction du composé **5** en présence d'un catalyseur de palladium permet d'enlever le groupement allyle et d'obtenir le dérivé **6** avec un rendement de 94%. Cet acide carboxylique est ensuite transformé en anhydride mixte par réaction avec le chloroformate d'isobutyle en milieu basique, ce qui permet d'obtenir l'amide primaire souhaité **7** après ajout d'ammoniac dans le milieu réactionnel.

La dernière séquence consiste à installer le groupement sulfate. Tout d'abord, l'hydroxylamine *O*-benzylée est déprotégée par hydrogénolyse, sous atmosphère d'hydrogène, en présence de palladium sur charbon et de méthanol. Ensuite, la réaction de l'hydroxylamine avec le complexe SO_3 -pyridine fournit le produit **8** sous forme de sel de pyridinium. Un traitement acide au NaH_2PO_4 puis un autre avec de l'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium fournit le sel **8** avec un rendement modeste de 50%. Enfin, le passage d'une solution de **8** dans un mélange eau/acétone sur une colonne de résine échangeuse d'ions Na^+ permet d'accéder au sel de sodium (\pm)-**9** racémique.

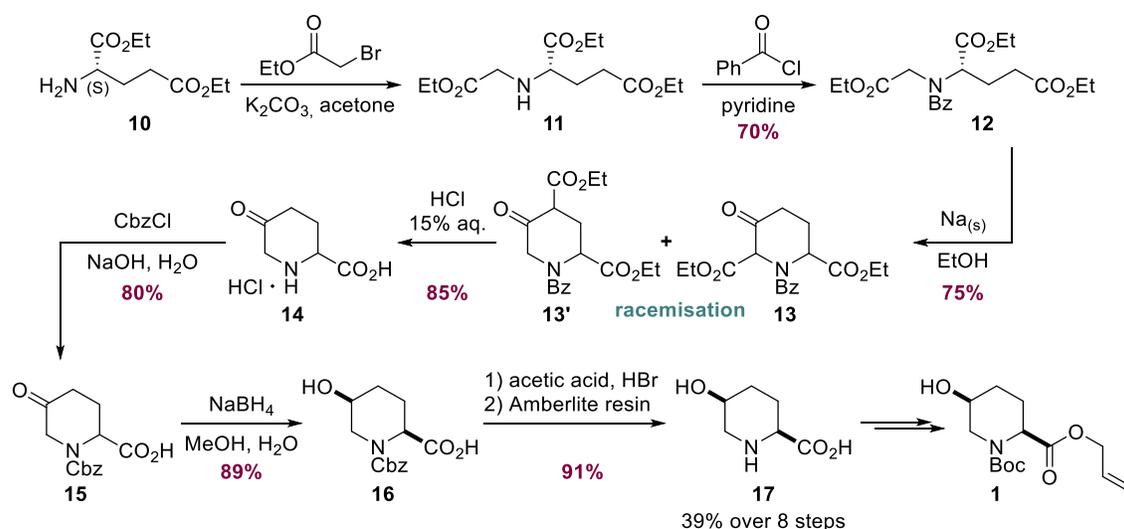
L'avibactam est donc obtenu en mélange racémique, avec un rendement de 11% sur 16 étapes. Cependant, ce rendement est à relativiser puisqu'aucune indication sur les puretés chimique et énantiomérique n'est apportée dans ce brevet. De plus, les auteurs ne décrivent pas la synthèse du substrat de départ **1** mais indiquent qu'ils utilisent la synthèse mise au point en 1959 par les chercheurs H. C. Beyerman et P. Boekee, qui est présentée dans le Schéma 7 ci-contre.⁶⁸

Dans cette étude, l'acide *cis*-5-hydroxypiperidine-2-carboxylique **17** est obtenu à partir de l'acide glutamique diéthyle ester **10**, disponible commercialement, avec un rendement de 39% sur 8 étapes. Les étapes clés de cette synthèse reposent sur une condensation de Dieckmann conduisant à la formation du motif pipéridine et une réduction stéréosélective de la cétone.

Tout d'abord, un mélange de deux isomères **13+13'** est obtenu après réaction avec du sodium solide dans l'éthanol, selon le mécanisme d'une condensation de Dieckmann. Un traitement acide permet de fournir l'acide **14** après déprotection de la pipéridine et décarboxylation. Cependant, une racémisation est observée lors de l'étape de cyclisation, sûrement due au milieu basique qui favorise la formation d'un énolate d'ester. Ces trois premières étapes ont été adaptées d'une méthode décrite en 1950.⁶⁹

⁶⁸ H. C. Beyerman, P. Boekee, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1959**, 78, 648–658.

⁶⁹ F. E. King, T. J. King, A. J. Warwick, *J. Chem. Soc.* **1950**, 3590–3597.

Schéma 7 : Synthèse du *cis*-5-hydroxypiperidine-2-carboxylic acid **17**

La protection de la pipéridine par un groupement Cbz permet d'éviter la formation du produit *trans*-OH/COOH après réduction stéréosélective au NaBH_4 . Ainsi, après réduction en présence de NaBH_4 , le diastéréoisomère *cis* **16** est isolé avec un rendement de 89%. Enfin, la pipéridine est déprotégée par traitement acide en présence d'acide acétique et d'acide bromhydrique. Elle est donc obtenue sous sa forme bromhydrate puis le passage sur une colonne de résine Amberlite fournit la pipéridine sous sa forme NH libre **17**. Par ailleurs, la mise en réaction de l'hydroxy pipéridine **16** avec de l'anhydride acétique conduit à la formation de la lactone correspondante, ce qui confirme la configuration *cis* des deux substituants du cycle pipéridine.

La pipéridine **17** est donc obtenue de façon racémique en 8 étapes et 39% de rendement. Lors de cette étude, les auteurs ont également réalisé une résolution chirale du diastéréoisomère *trans* de **17** par cristallisation des sels de tartrate formés après réaction du mélange racémique avec les acides tartriques énantiomériquement purs.

Ainsi, à partir de la pipéridine **17** racémique, il est nécessaire de réaliser au moins deux étapes pour obtenir le composé **1** avec une protection de l'amine par un groupement Boc et une estérification de l'acide carboxylique par un groupement allyle. Cette première synthèse de l'avibactam nécessite donc plus de 26 étapes avec un rendement global inférieur à 4% et semble avoir été effectuée sur le mélange racémique.

De nombreuses améliorations ont été apportées à cette synthèse pour obtenir l'avibactam de façon plus rapide et efficace, mais celles-ci n'offrent pas réellement une nouvelle approche synthétique et reposent sur des séquences réactionnelles plus ou moins similaires à la première.

2.2. Améliorations de la synthèse de l'avibactam

Améliorations par les chimistes de Novoxel

La première amélioration apportée par les chimistes de Novoxel⁷⁰ a été le changement de substrat de départ. En effet, en partant de la 2-pyrrolidone **18** disponible commercialement, la dizaine d'étapes conduisant à la synthèse de la pipéridine **1** n'est plus nécessaire. Ainsi, le nombre d'étapes de la synthèse de l'avibactam est pratiquement réduit de moitié, comme le montre le Schéma 8.

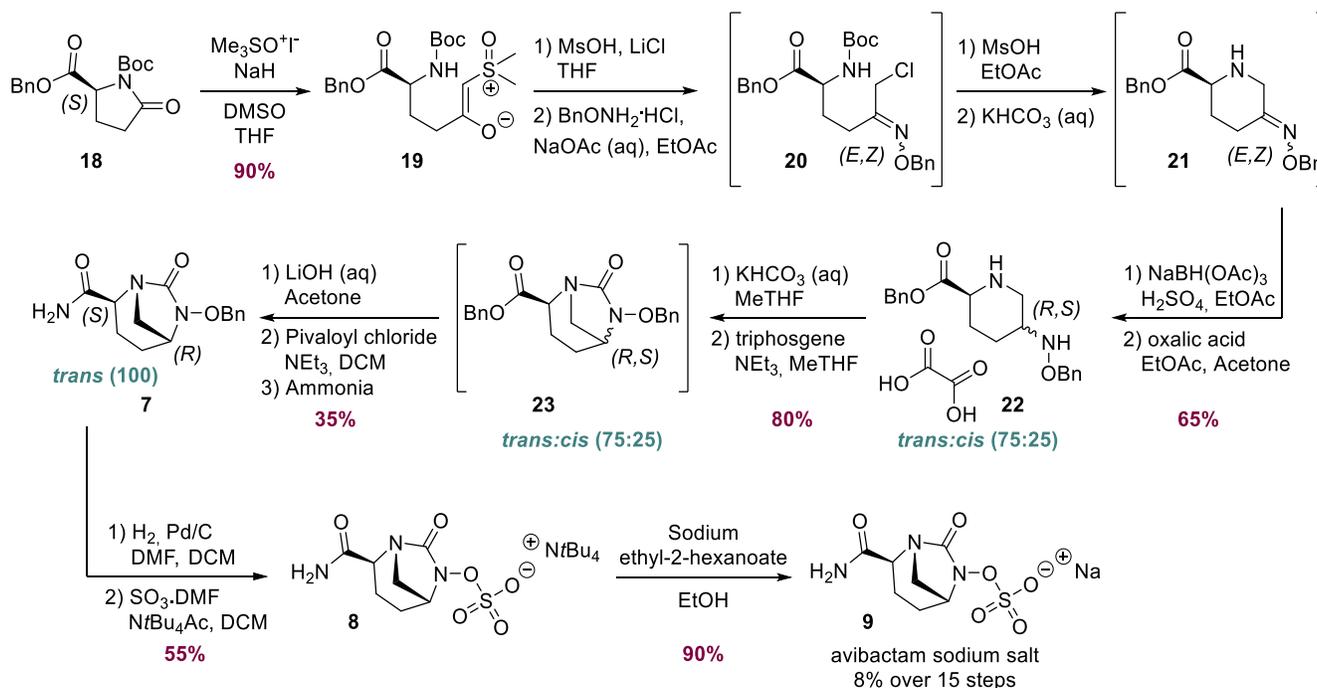


Schéma 8 : Deuxième synthèse de l'avibactam, par les chimistes de Novoxel

Tout d'abord, le substrat **18** est mis en réaction dans des conditions similaires à celles d'une réaction de type Corey-Chaykovsky. L'ylure de méthyle dimethylsulfoxonium formé *in situ* permet l'ouverture du γ -lactame et l'obtention de l'énolate zwitterionique **19**.⁷¹ Après réaction de ce dernier avec du chlorure de lithium en milieu acide pour obtenir une chloro-cétone, le chlorhydrate de *O*-benzylhydroxylamine est ajouté et un mélange d'oximes *E* et *Z* est formé. Un traitement acide du dérivé **20** permet la cyclisation par substitution nucléophile de l'amine sur le chlore et la coupure concomitante du groupement Boc. La pipéridine **21** est ainsi formée après neutralisation en présence de bicarbonate de potassium. L'hydroxylamine **22** est ensuite

⁷⁰ A. Priour, A. Bonnet, G. Odon, A. Mazurie, *Method For Preparing Disubstituted Piperidine And Intermediates*, **2008**, WO 2009/090320 A1.

⁷¹ J. E. Baldwin, R. M. Adlington, C. R. A. Godfrey, D. W. Gollins, J. G. Vaughan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1434–1435.

obtenue par réduction de l'oxime, avec un rendement global de 65% et un ratio de 75:25 pour les configurations *trans:cis* des substituants sur le cycle pipéridine.

Par la suite, la réaction du composé **22** avec du trisphosgène permet d'accéder au motif hydroxy-urée cyclique et à la structure bicyclique présente dans l'avibactam. Une hydrolyse contrôlée de l'ester **23** en présence d'hydroxyde de lithium, permet de saponifier uniquement l'isomère *trans* de l'ester et ainsi d'isoler exclusivement le diastéréoisomère *trans* de l'acide carboxylique correspondant. Pour cela, un contrôle très strict des conditions opératoires (température, temps et pH) doit être réalisé pour obtenir une bonne sélectivité. L'amide primaire **7** est ensuite obtenu à partir de l'acide carboxylique *via* la formation intermédiaire d'un anhydride pivaloïque et traitement par de l'ammoniac.

Le dérivé **7** étant commun à la synthèse précédemment décrite, les étapes suivantes de cette synthèse sont donc similaires. Ainsi, après débenzylation par hydrogénéolyse puis introduction du groupement sulfate par réaction avec un complexe $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$ et formation du sel de sodium, l'avibactam est obtenu avec un rendement de 8% sur 15 étapes.

Cette synthèse est donc une amélioration par rapport à la précédente mais demeure relativement longue et peu efficace, et ne permet donc pas une utilisation à l'échelle de la production. En effet, le ratio PMI (process mass intensity) pour la conversion du substrat de départ **18** en avibactam **9** a été calculé à 6480, ce qui signifie que 6480 kg de matières premières sont nécessaires pour produire 1 kg d'avibactam.

De plus, cette synthèse utilise de nombreux réactifs très toxiques. Par exemple, l'utilisation combinée du DMSO et de l'hydrure de sodium peut être risquée à plus grande échelle. De même, la conversion du dérivé **22** en urée cyclique **7** n'est pas très efficace, avec un rendement global de seulement 30%, qui peut être dû notamment à l'étape d'hydrolyse sélective difficile à contrôler à l'échelle de la centaine de kilos. Enfin, la formation de **8** à partir de **7** n'est pas non plus idéale avec l'utilisation de solvants toxiques comme le DCM ou le DMF qui peut être difficile à éliminer, ou celle du complexe $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$ qui est très sensible à l'humidité et non disponible commercialement.

Il est donc nécessaire d'optimiser les différentes étapes de cette synthèse pour diminuer ce ratio et également éviter au maximum l'utilisation de réactifs et solvants très toxiques pour l'environnement. Plusieurs optimisations ont ainsi été effectuées sur cette synthèse, notamment par une équipe de chimistes chez AstraZeneca.⁷²

⁷² M. Ball, A. Boyd, G. J. Ensor, M. Evans, M. Golden, S. R. Linke, D. Milne, R. Murphy, A. Telford, Y. Kalyan, G. R. Lawton, S. Racha, M. Ronsheim, S. H. Zhou, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1799–1805.

Améliorations par les chimistes d'AstraZeneca

Tout d'abord, pour optimiser la conversion du substrat de départ **18** en pipéridine **22**, trois changements clés ont été effectués :

- remplacer l'hydrure de sodium par du *tert*-butoxyde de potassium
- effectuer les étapes de chloration et de formation de l'oxime de manière monotope
- purifier uniquement le produit final **22**

Ces optimisations ont ainsi permis d'isoler exclusivement l'isomère *trans* de **22** avec un rendement global de 56% sur une échelle de 300 kg.

Dans un deuxième temps, l'équipe du Dr. M. Golden a cherché à améliorer la synthèse du diazabicyclooctane **7** partir de la pipéridine **22**. Cette dernière ayant été obtenue exclusivement sous forme *trans*, l'hydrolyse sélective de l'ester **23** n'est plus nécessaire, ce qui permet d'inverser les étapes de synthèse (Schéma 9).

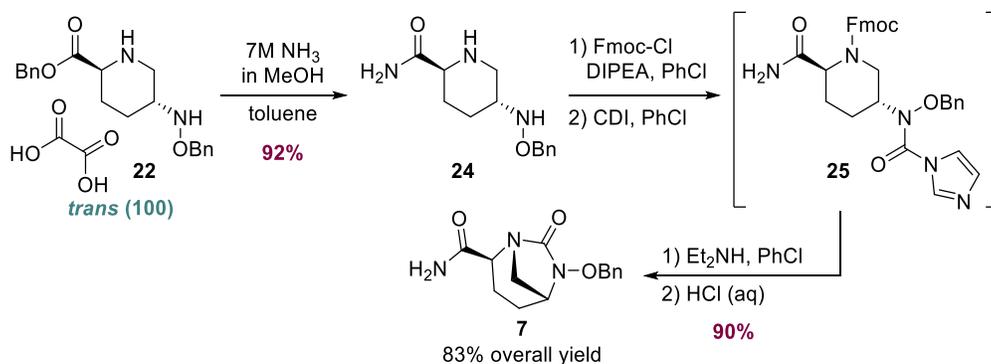


Schéma 9 : Synthèse améliorée du diazabicyclooctane **7** à partir de la pipéridine **22**

Ainsi, l'amide primaire **24** est formé en une seule étape à partir de l'ester **22** par réaction avec une solution d'ammoniac dans le méthanol avec 92% de rendement. Des essais pour former l'urée **7** directement à partir de la pipéridine **24** n'ont pas été concluants. Par exemple, l'utilisation de triphosgène n'est pas compatible avec la fonction amide primaire qui est convertie en nitrile, ou l'utilisation de CDI comme agent de phosgénation n'est pas sélective. En effet, le réactif CDI s'additionne de manière équivalente sur les deux azotes de la molécule (pipéridine et hydroxylamine). Une protection préalable de la pipéridine par un groupement Fmoc est donc nécessaire. Celle-ci a l'avantage d'être sélective de cet azote (>99:1). La réaction avec le CDI est ensuite réalisée fournissant l'urée **25**. Puis, la déprotection du groupement Fmoc par la diéthylamine conduit spontanément à l'attaque nucléophile de la pipéridine sur l'hydroxyurée et à la cyclisation du composé. Enfin, l'ajout d'acide chlorhydrique aqueux permet

de faciliter le traitement pour enlever les espèces basiques et de favoriser la cristallisation du produit final **7**.

Cette nouvelle synthèse est donc beaucoup plus efficace que la précédente puisque l'urée cyclique **7** est obtenue avec un rendement de 83% à partir de la pipéridine **22** par rapport à un rendement de 28% précédemment.

Enfin, la dernière amélioration réalisée par cette équipe d'AstraZeneca a été d'optimiser la synthèse consistant à installer le groupement sulfate de **8** à partir de **7** (Schéma 10).

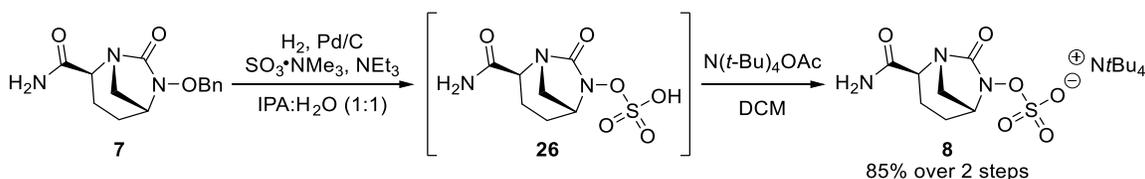


Schéma 10 : Synthèse optimisée du sel d'ammonium **8**

En changeant le solvant de l'hydrogénolyse (qui était un mélange DMF/DCM) par un mélange 1:1 *i*PrOH/eau, cela a permis de diminuer le pKa de l'intermédiaire hydroxylamine déprotégée, et donc de former l'anion alcoolate correspondant grâce à une quantité catalytique de base (NEt₃). Ce dernier s'est ensuite révélé assez nucléophile pour réagir avec le complexe de trioxyde de soufre-triméthylamine (SO₃·NMe₃) disponible commercialement (contrairement au complexe SO₃·DMF). Cette variation des conditions réactionnelles (solvant, réactifs) a donc permis de réaliser les étapes de débenzylation et d'introduction du groupement sulfate en monotope. L'intermédiaire **26** est ainsi obtenu et engagé directement dans l'étape suivante sans purification pour former le sel d'ammonium **8** souhaité avec un rendement global de 85%, contre 55% dans la synthèse précédente.

Pour conclure, l'optimisation des procédures et de la voie de synthèse menant à l'avibactam a permis de développer une synthèse beaucoup plus efficace et rapide puisque l'avibactam **9** est maintenant obtenu en seulement 5 étapes isolées, avec un rendement global de 35% à partir de la 2-pyrrolidone **18** disponible dans le commerce. De plus, plusieurs réactifs très toxiques et nocifs pour l'environnement (tels que le DMF et le triphosgène) ont été enlevés. Enfin, le calcul du PMI pour cette synthèse (à partir de **18**) a été réduit de 6480 à 526, ce qui représente une amélioration de 92% en efficacité, permettant une réduction par quatre environ des coûts de production.

Autre variation de la voie de synthèse de l'avibactam

En 2018, des chercheurs chinois ont décrit une nouvelle synthèse de l'avibactam à partir du chlorhydrate d'éthyl 5-hydroxypicolinate **27** (Schéma 11).⁷³ L'utilisation de ce composé comme produit de départ permet d'éviter les procédés complexes de construction du cycle pipéridine comme décrits dans le Schéma 7 ou le Schéma 8, à partir des substrats **10** et **18** respectivement.

La synthèse commence par une étape d'hydrogénation pour convertir le cycle pyridine en cycle pipéridine, conduisant à la formation du dérivé **28** avec un ratio *cis:trans* de 97:3 dont l'isomère *trans* est facilement éliminé. L'isomère *cis* de **28** est ensuite engagé dans une étape de dédoublement catalysé par une enzyme, la lipase Lipozyme CALB, permettant d'obtenir la pipéridine **29** énantiomériquement pure avec un excellent rapport diastéréomérique (*dr* > 99:1) après protection par un groupement Boc.

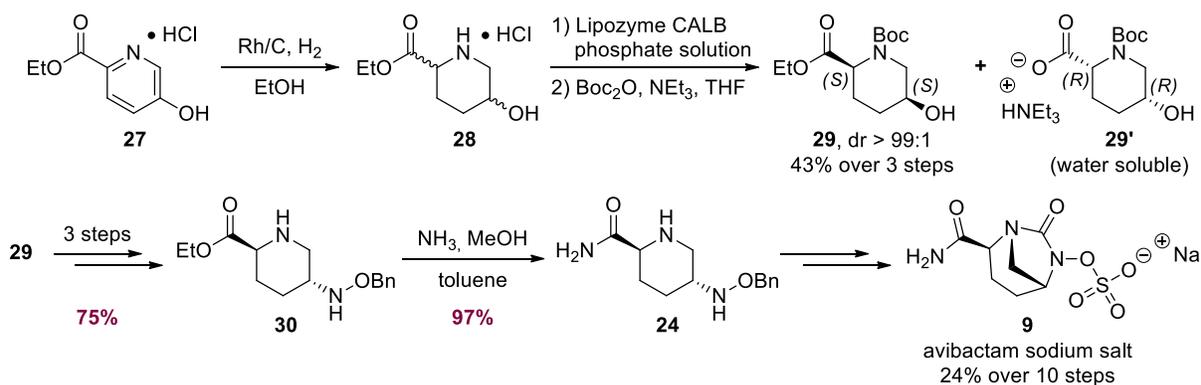


Schéma 11 : Synthèse de l'avibactam à partir d'un substrat picolinate

Pour effectuer la conversion de l'alcool **29** en hydroxylamine **30**, ces chercheurs se sont inspirés de la voie de synthèse décrite dans le 1^{er} brevet d'Aventis sur l'avibactam (Schéma 6). Les étapes suivantes permettant la formation du sel de sodium **9** à partir du composé **30** sont identiques à celles décrites par le groupe du Dr. M. Golden (Schéma 9 et Schéma 10).⁷² Ainsi, l'avibactam est obtenu en 10 étapes avec un rendement de 24% sur une échelle de 400g.

Cette synthèse se différencie donc des précédentes par le substrat de départ et les premières étapes, mais l'ensemble de la voie de synthèse demeure similaire aux précédentes.

Après la découverte de l'avibactam et de son activité inhibitrice de β -lactamases, de nombreux analogues ont ensuite été développés. C'est le cas notamment du relebactam qui a montré un fort pouvoir inhibiteur de β -lactamases. Plusieurs synthèses de ce composé ont été mises au point et reposent sur des séquences réactionnelles similaires à celles de l'avibactam, comme nous le verrons dans le prochain paragraphe.

⁷³ T. Wang, L.-D. Du, D. Wan, X. Li, X.-Z. Chen, G.-F. Wu, *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 1738–1744.

2.3. Synthèse du relebactam, analogue de l'avibactam

Tout d'abord, deux synthèses du relebactam ont été développées par des chimistes de l'entreprise Merck. Ces deux synthèses diffèrent seulement par les premières étapes pour former les intermédiaires **38** et **42** (Schéma 12 et Schéma 13 respectivement) puis reposent sur le même type de réaction pour les dernières étapes conduisant au relebactam (Schéma 14).

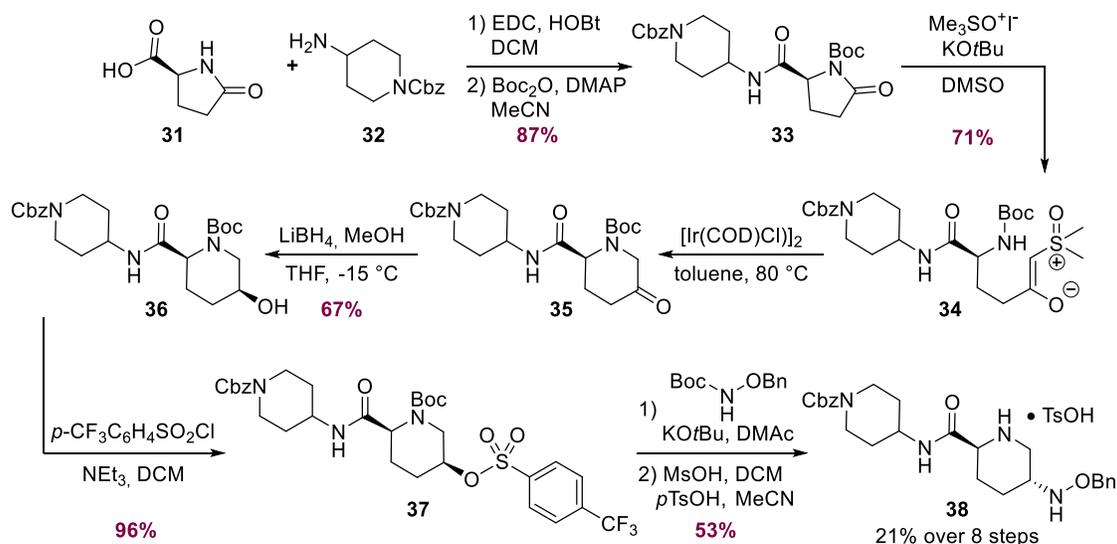
Première voie de synthèse

La première voie de synthèse a été décrite en 2011 par l'équipe du Dr. I. K. Mangion (Schéma 12).⁷⁴ Celle-ci démarre par le couplage de l'acide L-pyroglutamique **31** avec l'aminopipéridine **32**, qui est ensuite protégé par un groupement Boc pour donner le composé **33** avec 87% de rendement. La deuxième étape s'appuie sur la méthode décrite par Baldwin *et al.*,⁷¹ utilisée auparavant dans une des synthèses de l'avibactam (Schéma 8). Ainsi, la mise en réaction du lactame **33** avec l'iodure de triméthylsulfoxonium et du *tert*-butoxide de potassium fournit le β -céto-ylure de sulfoxonium **34**, qui subit ensuite une insertion N-H intramoléculaire catalysée par un complexe d'iridium, menant à la formation du motif pipéridine.

À partir de la cétone **35**, les auteurs souhaitaient réaliser une amination réductrice diastéréosélective pour accéder directement à l'hydroxylamine **38**, possédant une isomérisie *trans* nécessaire à la suite de la synthèse. Cependant, dans de telles conditions réactionnelles, un mélange 1:1 d'isomères *trans* et *cis* de l'oxime correspondante a été obtenu et une autre stratégie a dû être mise au point. En se basant sur des études portant sur la stéréochimie de l'addition de nucléophiles sur des cyclohexanones,⁷⁵ les auteurs ont choisi d'utiliser un hydrure peu encombré tel que LiBH₄. Dans ces conditions, le diastéréoisomère *cis* souhaité est obtenu majoritairement et l'alcool *cis* **36** est isolé avec un ratio diastéréomérique de 12:1. Après l'activation de l'alcool **36** par formation du sulfonate de trifluorométhylbenzène correspondant, la substitution nucléophile de ce dernier par la *N*-Boc-*O*-benzyle hydroxylamine permet de former l'hydroxylamine **38**, après déprotection en milieu acide et cristallisation sous forme de sel de tosylate. Le mécanisme S_N2 de cette substitution, qui permet d'inverser la configuration du centre stéréogène de **37**, est contrôlé par la nature du groupement partant sulfonate choisi. Ainsi, l'intermédiaire **38** est obtenu en 8 étapes avec un rendement de 21%.

⁷⁴ I. K. Mangion, R. T. Ruck, N. Rivera, M. A. Huffman, M. Shevlin, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5480–5483.

⁷⁵ A. S. Cieplak, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4540–4552.

Schéma 12 : Première voie de synthèse vers le relebactam : synthèse de l'intermédiaire **38**

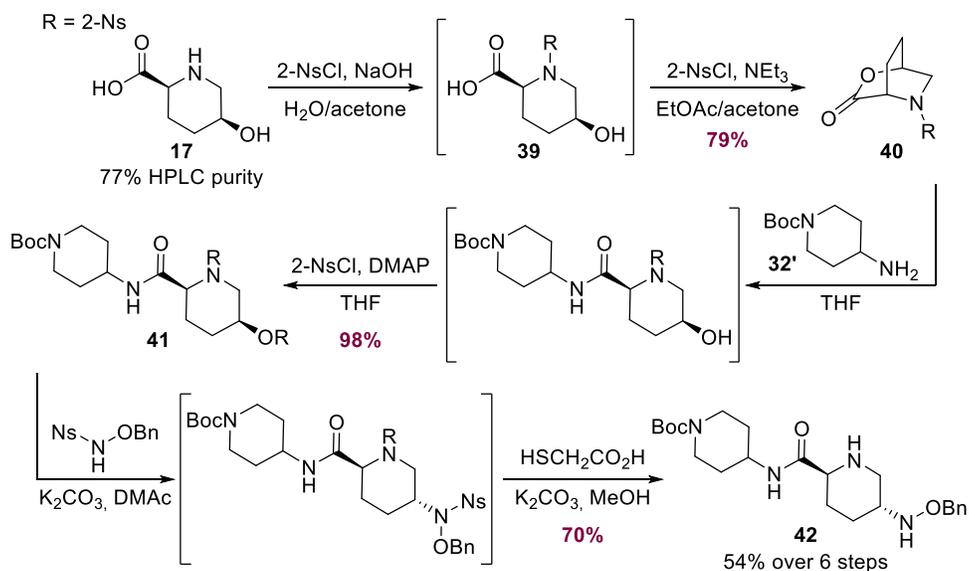
La suite de cette synthèse fournissant le relebactam à partir de l'intermédiaire **38** sera décrite dans la suite de cette section. Auparavant, il semble intéressant de comparer cette voie de synthèse à celle développée trois ans plus tard par l'équipe du Dr. S. P. Miller.⁷⁶

Deuxième voie de synthèse

Cette deuxième route synthétique commence par la protection de l'amine **17**, pure à 77% et disponible commercialement sur grande échelle au prix de 1000\$/kg (Schéma 13). L'utilisation du chlorure de 2-nitrobenzenesulfonyl en milieu basique permet de réaliser la *N*-protection, suivie d'une lactonisation *via* l'activation de l'acide carboxylique par le 2-NsCl. Après cristallisation dans l'acétate d'éthyle, la lactone **40** est isolée avec un rendement de 79% et une pureté supérieure à 99%.

Par rapport à la voie de synthèse précédente, le choix de la pipéridine **17** comme substrat de départ évite d'utiliser un catalyseur coûteux à base d'iridium pour former le noyau pipéridine, ainsi que les nombreuses purifications sur résine et recristallisations nécessaires pour diminuer le taux d'iridium résiduel au niveau acceptable de l'industrie pharmaceutique.

⁷⁶ S. P. Miller, Y.-L. Zhong, Z. Liu, M. Simeone, N. Yasuda, J. Limanto, Z. Chen, J. Lynch, V. Capodanno, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 174–177.

Schéma 13 : Deuxième voie de synthèse vers le relebactam : synthèse de l'intermédiaire **42**

Par la suite, la lactone **40** est mise en solution dans le THF, puis l'aminopipéridine **32'** (protégée par un groupement Boc et disponible commercialement) est ajoutée pour donner l'amide correspondant, auquel est additionné en monotope du 2-NsCl et de la DMAP. Dans le cas présent, le passage intermédiaire par la formation de la lactone **40** évite l'utilisation des réactifs de couplage typiques tels que l'EDC, ce qui permet d'obtenir un profil de réaction plus propre et un processus plus rentable et respectueux de l'environnement. Ainsi, après cristallisation dans un mélange méthanol/eau, l'alcool protégé et activé **41** est isolé avec 98% de rendement global à partir de **40**.

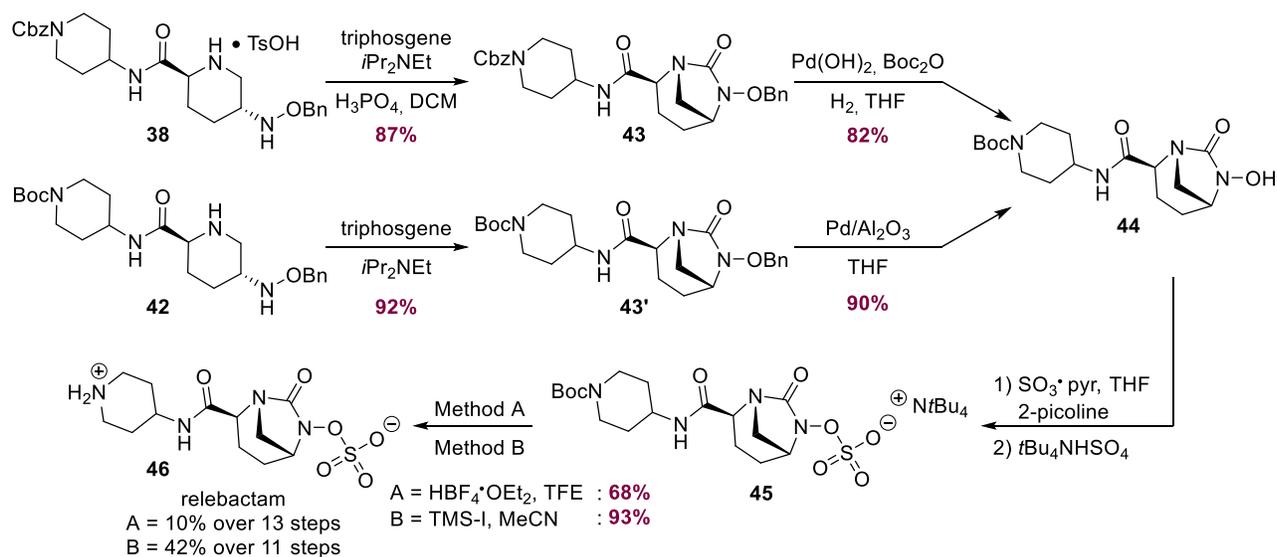
Cet intermédiaire **41** est donc similaire au composé **37** obtenu par la première séquence réactionnelle (Schéma 12). Mais contrairement à ce dernier, qui nécessite six étapes isolées, l'alcool **41** est obtenu en seulement deux étapes isolées.

Enfin, après la substitution nucléophile type S_N2 de la *N*-Ns-*O*-benzyle hydroxylamine sur l'alcool activé **41**, permettant l'inversion de configuration, et la déprotection des amines nosylées en présence d'acide thioglycolique, l'intermédiaire **42** est obtenu avec une pureté HPLC supérieure à 97.5%.

Globalement, cette deuxième voie de synthèse permet d'accéder à l'intermédiaire clé beaucoup plus efficacement et rapidement qu'avec la première route, puisque le composé **42** est obtenu avec un rendement de 54% sur 6 étapes contre un rendement de 21% sur 8 étapes pour le dérivé **38**.

Dernières étapes de synthèse vers le relebactam

Pour la suite de la synthèse menant au relebactam, les séquences réactionnelles des deux méthodes sont pratiquement identiques avec quelques différences minimales dans les conditions de réaction (Schéma 14). La première étape repose sur une cyclisation en présence de triphosgène, conduisant à la formation du motif urée cyclique. Dans le cas de l'intermédiaire **38**, l'ajout d'une solution aqueuse d'acide phosphorique est nécessaire pour obtenir une conversion totale. Ensuite, une hydrogénolyse en présence de palladium conduit à la formation de l'hydroxylamine non protégée **44**. Le THF s'est avéré être le meilleur solvant pour cette réaction d'hydrogénolyse, sachant que les solvants alcooliques usuels (méthanol, éthanol) ne pouvaient être utilisés en raison de la présence de nombreuses fonctions nucléophiles réactives sur la molécule. Dans le cas du dérivé **43**, le groupement Cbz étant sensible à ces conditions réactionnelles, l'ajout du réactif Boc_2O a été nécessaire pour reprotéger la pipéridine.

Schéma 14 : Fin de la synthèse du relebactam à partir des intermédiaires **38** et **42**

Enfin, après introduction du groupement sulfate par réaction avec le complexe trioxyde de soufre-pyridine ($\text{SO}_3 \cdot \text{pyr}$, disponible commercialement) et traitement par une solution d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium, le sel d'ammonium **45** est obtenu. Le groupement Boc est ensuite coupé selon deux méthodes différentes. Le relebactam étant stable en solution aqueuse seulement pour un pH compris entre 4 et 8, l'utilisation des acides habituels (HCl, MsOH) pour enlever facilement un groupement Boc n'était pas possible. Dans le premier cas, après criblage des conditions réactionnelles, l'utilisation du complexe $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dans le 2,2,2-trifluoroéthanol (TFE) s'est montrée optimale pour réaliser cette déprotection. Mais un traitement aqueux a été nécessaire pour purifier le relebactam, entraînant des complications

d'isolement et une chute de rendement. En revanche, dans le deuxième cas, la déprotection en présence d'iodure de triméthylsilyl ne nécessite pas ce type de traitement et s'est donc montrée plus efficace avec un rendement de 93%.

Le relebactam **46** peut donc être obtenu par deux méthodes de synthèse assez similaires mais à partir de substrats de départ différents. La deuxième voie de synthèse a pu apporter de nombreuses améliorations, notamment au niveau du choix des groupements protecteurs et des conditions opératoires, ce qui a permis d'isoler le relebactam en 11 étapes avec un bon rendement de 42% par rapport à un rendement de 10% sur 13 étapes avec la première synthèse.

Préparation de plusieurs composés DBOs par analogie à la synthèse du relebactam

En 2018, les groupes du Pr. M. Ethève-Quellejeu et du Dr. M. Arthur ont préparé et étudié l'activité de nouveaux analogues de l'avibactam en s'inspirant de la synthèse du relebactam décrite par le Dr. I. K. Mangion et son équipe.⁷⁴ Ainsi, à partir de la *N*-Boc-méthyle-(*S*)-5-oxopyrrolidine-2-carboxylate disponible commercialement, l'intermédiaire clé pipéridine est obtenu en 6 étapes et 27% de rendement (Schéma 15).⁷⁷ Cette séquence réactionnelle s'inspire de celle décrite sur le Schéma 12 avec les étapes de formation de l'ylure de sulfoxonium, de cyclisation catalysée par un complexe d'iridium, de réduction au NaBH₄ puis de réaction de Mitsunobu pour introduire le groupement hydroxylamine et de déprotection des fonctions hydroxylamine et pipéridine en présence de thiophénol et de TFA respectivement.

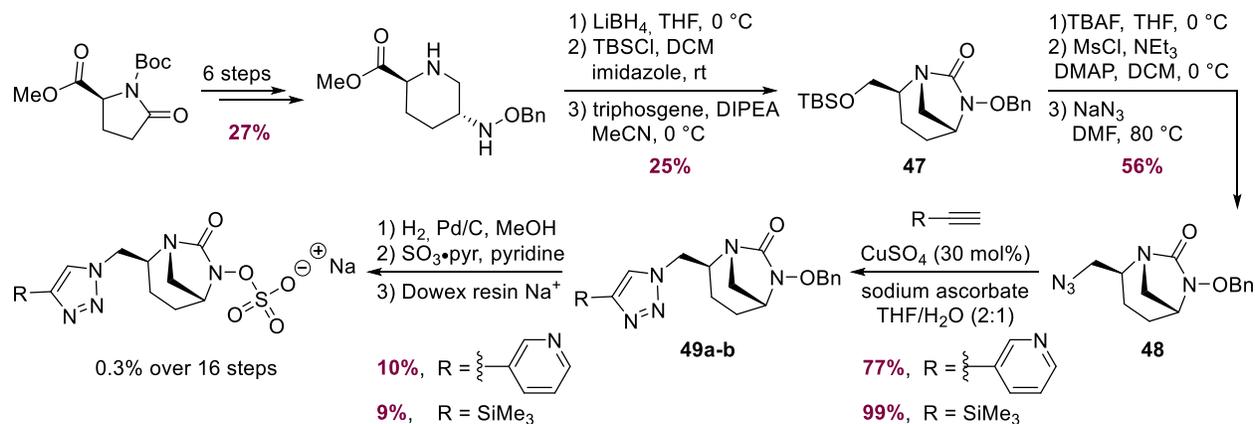


Schéma 15 : Synthèse d'analogues triazole de la famille des DBOs

⁷⁷ Z. Edoó, L. Iannazzo, F. Compain, I. Li de la Sierra Gallay, H. van Tilbeurgh, M. Fonvielle, F. Bouchet, E. Le Run, J.-L. Mainardi, M. Arthur, M. Ethève-Quellejeu, J.-E. Hugonnet, *Chem. - Eur. J.* **2018**, *24*, 8081–8086.

Après réduction de l'ester suivie d'une protection de l'alcool obtenu, l'étape de cyclisation en présence de triphosgène fournit le composé bicyclique **47** avec 25% de rendement sur 3 étapes. L'alcool primaire, protégé sous forme d'éther silylé **47**, est ensuite déprotégé en présence de TBAF, puis activé par formation du mésylate, et mis en réaction en présence d'azoture de sodium pour conduire à l'azoture **48**.

La fonctionnalisation de l'azoture **48** est ensuite réalisée par cycloaddition [1,3] de Huisgen catalysée par un complexe de cuivre (I), en présence d'alcyne disponibles commercialement, pour donner les dérivés **49a** et **49b** avec de très bons rendements. Après les étapes habituelles de débenzylation par hydrogénolyse, d'introduction du groupement sulfate avec le complexe $\text{SO}_3 \cdot \text{pyridine}$ et d'échange d'ions avec une résine Dowex Na^+ , les composés DBOs, possédant un motif triazole, sont obtenus avec 0.3% de rendement sur 16 étapes.

2.4. Synthèse d'intermédiaires clés permettant un accès rapide à de nombreux analogues

En 2018, une voie de synthèse de deux intermédiaires clés, permettant un accès rapide et efficace vers des analogues du relebactam, a été proposée par une troisième équipe de chimistes de l'entreprise Merck.⁷⁸

À partir du composé **38** préparé par la première méthode de synthèse (Schéma 12), une coupure de la liaison amide par l'enzyme Amano protéase P6 a permis d'obtenir la pipéridine **50** avec 95% de conversion, après optimisation de la réaction (Schéma 16). Cette dernière est un intermédiaire clé de la synthèse de différents analogues de la famille des DBOs. En effet, **50** possède les groupements acide carboxylique et hydroxylamine avec la bonne stéréochimie, qui sont les motifs essentiels à la synthèse des DBOs.

Par ailleurs, cette équipe de chimistes a également décrit la synthèse d'un autre intermédiaire clé **6**, encore plus avancé dans la structure d'un DBO. Après la coupure enzymatique de la liaison amide du dérivé **50**, le produit brut obtenu est directement engagé dans la réaction suivante. Une Boc-protection de la pipéridine suivie d'une estérification de l'acide carboxylique par un alcool allylique fournit le composé **51**, qui est directement traité par une solution d'acide chlorhydrique pour déprotéger la pipéridine. L'amine **4'** est ainsi obtenue sous forme de chlorhydrate après cristallisation avec un rendement de 65% sur 3 étapes.

⁷⁸ S.-W. Yang, X. Linghu, E. Smith, J. Pan, V. Sprague, J. Su, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2838–2841.

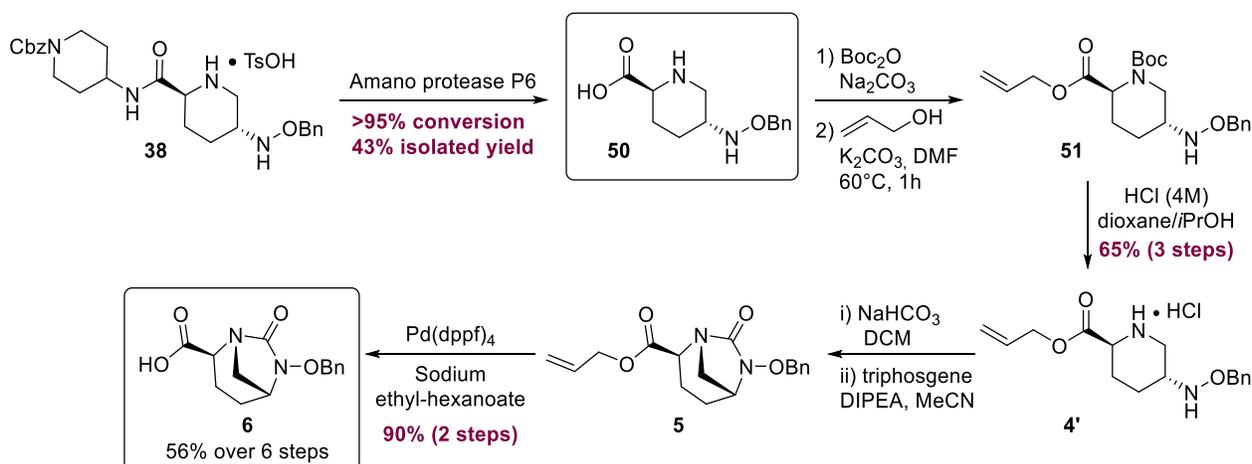


Schéma 16 : Synthèse des intermédiaires clés **50** et **6**

Le sel de chlorhydrate **4'** est ensuite converti en amine libre par traitement basique puis l'ajout de 0.4 équivalent de triphosgène permet de réaliser l'étape de cyclisation conduisant à la formation du produit bicyclique **5**. Enfin une déprotection de l'acide carboxylique en présence d'un complexe de palladium et d'éthyle-hexanoate de sodium fournit le composé final **6** avec 90% de rendement sur 2 étapes. La coupure enzymatique et l'utilisation d'un groupement Boc sont les deux points qui différencient cette séquence de celle initialement décrite par les chimistes de Hoechst Marion Roussel (Schéma 6).

L'intermédiaire clé **6** est donc obtenu avec 56% de rendement sur 6 étapes, dont aucune ne nécessite de purification par chromatographie. De plus, les chercheurs ont montré qu'à partir de ce dérivé **6**, il était possible d'accéder facilement à une librairie d'analogues du relebactam en seulement quelques étapes (Schéma 17). En effet, un couplage entre l'acide **6** et différentes piperidines **52** en présence de l'agent de couplage BOP ((Benzotriazol-1-yloxy)tris(diméthylamino) phosphonium hexafluorophosphate) et de DIPEA conduit à la formation de l'amide **53**. Ensuite, les étapes habituelles d'hydrogénolyse, d'installation du groupement sulfate et de traitement acide permettent d'obtenir les différents analogues **54**.

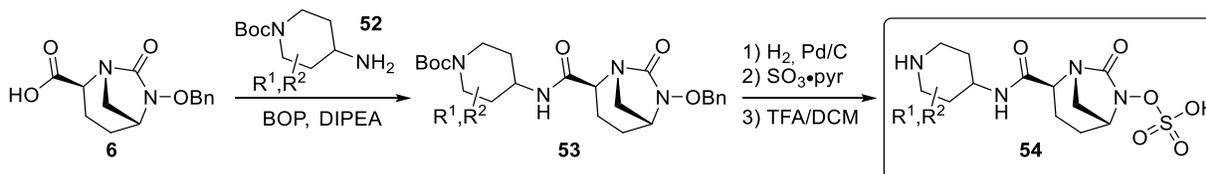


Schéma 17 : Voie de synthèse vers des analogues du relebactam à partir du dérivé **6**

D'autres analogues ont également été synthétisés à partir de l'intermédiaire **6**. Par exemple, une étude sur l'IID572 (un nouvel analogue de la famille des DBOs) a été réalisée cette année par

l'équipe du Dr. F. Reck au sein des laboratoires Merck.⁷⁹ Pour accéder à ce composé **59**, la synthèse commence par une estérification de l'acide **6** en présence de méthanol et d'agents de couplage (DMAP et DCC), suivie d'une addition électrophile du chlorure de phényle sélénium sur l'énolate formé en milieu basique. L'oxydation du sélénium en présence d'un mélange eau oxygénée/acide acétique suivie de son élimination permet la formation de la double liaison et du dérivé **56** en 3 étapes et 21% de rendement (Schéma 18).

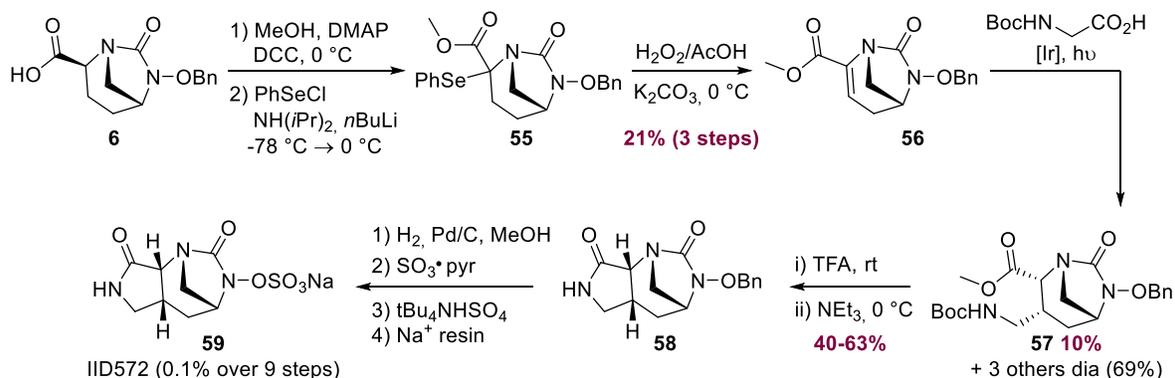


Schéma 18 : Synthèse de l'IID572, analogue de l'avibactam et inhibiteur de β -lactamases

Le composé **56** est ensuite engagé dans une réaction de Giese,⁸⁰ selon un processus de catalyse photoredox décarboxylatif, en présence d'un complexe d'iridium, de lumière fluorescente et de (*tert*-butoxycarbonyl)glycine. Un mélange des quatre diastéréoisomères possibles est obtenu avec 79% de rendement combiné. Seul le diastéréoisomère **57** subit une lactamisation après coupure du Boc en milieu acide et neutralisation en présence de triéthylamine pour conduire au produit tricyclique **58**. Le groupement benzyle est ensuite éliminé par hydrogénolyse et un groupement sulfate est introduit en utilisant le complexe SO₃•pyridine. Puis, après traitement avec de l'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium et passage sur une résine échangeuse d'ions Na⁺, le composé IID572 **59** est obtenu en 9 étapes et 0.1% de rendement à partir de l'intermédiaire clé **6**. Plusieurs autres analogues ont également été synthétisés en utilisant cette approche synthétique par la même équipe de chimistes.⁸¹

Avec cette voie de synthèse, des variations sur le squelette carboné sont possibles mais celles-ci nécessitent au minimum 4 étapes de synthèse avec des rendements relativement faibles. En effet, le dérivé **57**, présentant un groupement fonctionnel sur le cycle à 6 chaînons, est obtenu

⁷⁹ F. Reck, A. Bermingham, J. Blais, A. Casarez, R. Colvin, C. R. Dean, M. Furegati, L. Gamboa, E. Growcott, C. Li, S. Lopez, L. Metzger, S. Nocito, F. Ossola, K. Phizackerley, D. Rasper, J. Shaul, X. Shen, R. L. Simmons, D. Tang, K. Tashiro, Q. Yue, *ACS Infect. Dis.* **2019**, *5*, 1045–1051.

⁸⁰ L. Chu, C. Ohta, Z. Zuo, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10886–10889.

⁸¹ A. Casarez, M. Furegati, G. Koch, X. Lin, F. Ossola, F. Reck, R. L. Simmons, Q. Zhu, *Beta-Lactamase Inhibitors*, **2017**, US 2018/0086762 A1.

avec 2% de rendement, à partir de l'intermédiaire **6**. Ce faible rendement est notamment dû à la réaction de Giese qui fournit un mélange de quatre diastéréoisomères dont seulement un diastéréoisomère est utilisé dans la suite de la synthèse.

Une approche synthétique relativement différente des précédentes a également été développée et sera décrite dans le paragraphe suivant. Elle permet la synthèse de nouveaux composés DBOs à partir d'un substrat de départ complètement différent, *via* l'introduction de diverses variations sur le squelette carboné.

2.5. *Variation de l'approche synthétique et nouvelle voie de synthèse vers des analogues de la famille des diazabicyclooctanones*

En 2014, le groupe du Dr. T. F. Durand-Réville a décrit la synthèse de deux nouveaux analogues DBOs **60a** et **60b**, inhibiteurs de β -lactamases (Figure 15), possédant une structure tricyclique.⁸² Les chercheurs souhaitaient examiner si l'ajout d'une contrainte cyclique supplémentaire, par l'introduction du motif cyclopropane, pouvait augmenter la réactivité du carbonyle de l'urée cyclique vis-à-vis des nucléophiles, ce qui permettrait d'augmenter le spectre d'activité de l'inhibiteur contre une plus large gamme de β -lactamases.

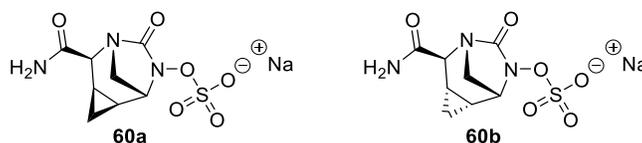


Figure 15 : Analogues diazabicyclooctanones substitués par un cyclopropane

Pour préparer ces deux analogues, cette équipe de chimistes a développé, au sein des laboratoires d'AstraZeneca, une nouvelle voie de synthèse permettant d'accéder à la structure DBO à partir d'un substrat de départ différent des synthèses précédentes. Cette nouvelle approche synthétique s'appuie sur la formation d'un intermédiaire clé **66**, permettant un accès rapide et efficace vers de nombreux analogues, ce qui sera explicité dans la suite de ce paragraphe.

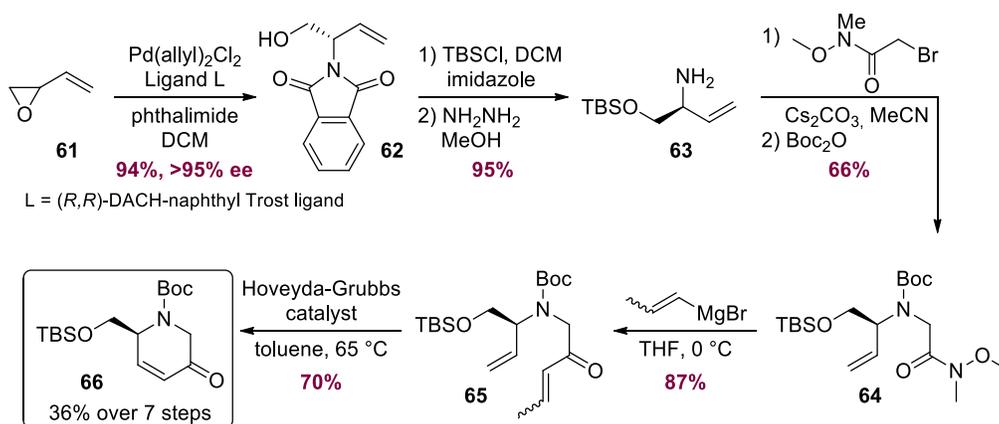
Synthèse de l'intermédiaire clé énone 66

Comme le montre le Schéma 19, la synthèse commence par une réaction DYKAT (dynamic kinetic asymmetric transformation) développée par le groupe du Pr. B. M. Trost.⁸³ Cette

⁸² H. Xiong, B. Chen, T. F. Durand-Réville, C. Joubran, Y. W. Alelyunas, D. Wu, H. Huynh, *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, 5, 1143–1147.

⁸³ B. M. Trost, D. B. Horne, M. J. Woltering, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5987–5990.

transformation repose sur l'ouverture énantiosélective de l'époxyde du monoxyde de butadiène racémique **61** par du phthalimide, en présence d'un catalyseur de palladium et du ligand (R,R)-DACH-naphthyl. Grâce à l'excellente reproductibilité de cette réaction, l'alcool **62** est toujours obtenu avec un rendement supérieur à 90% et un excès énantiomérique supérieur à 95% sur une échelle de plus de 100 g. Par la suite, une protection de l'alcool par un groupement TBS et un traitement avec de l'hydrazine dans le méthanol fournit l'amine **63** avec un excellent rendement. La réduction supplémentaire de l'alcène par l'hydrazine est possible mais celle-ci peut être contrôlée en limitant le temps de réaction.

Schéma 19 : Synthèse de l'intermédiaire clé énone **66**

L'amide de Weinreb **64** est ensuite formé grâce à la monoalkylation par un bromure d'alkyle et la protection par un groupement Boc de l'amine primaire **63**. Une conversion plus faible a été observée dans le cas où ces deux réactions sont effectuées dans l'ordre inverse (Boc-protection puis monoalkylation). Enfin, l'ajout de bromure de propénylmagnésium sur l'amide de Weinreb **64** fournit la vinyle cétone **65**, qui est ensuite traitée avec 2 mol% de catalyseur de Hoveyda-Grubbs de 2^{ème} génération⁸⁴ dans du toluène chaud pour former l'énone cyclique **66** par métathèse, avec un bon rendement. L'utilisation du bromure de propénylmagnésium conduit à des rendements plus élevés à la fois pour l'étape de formation de la vinyle cétone **65** que pour l'étape de métathèse par rapport à l'utilisation du bromure de vinylmagnésium.

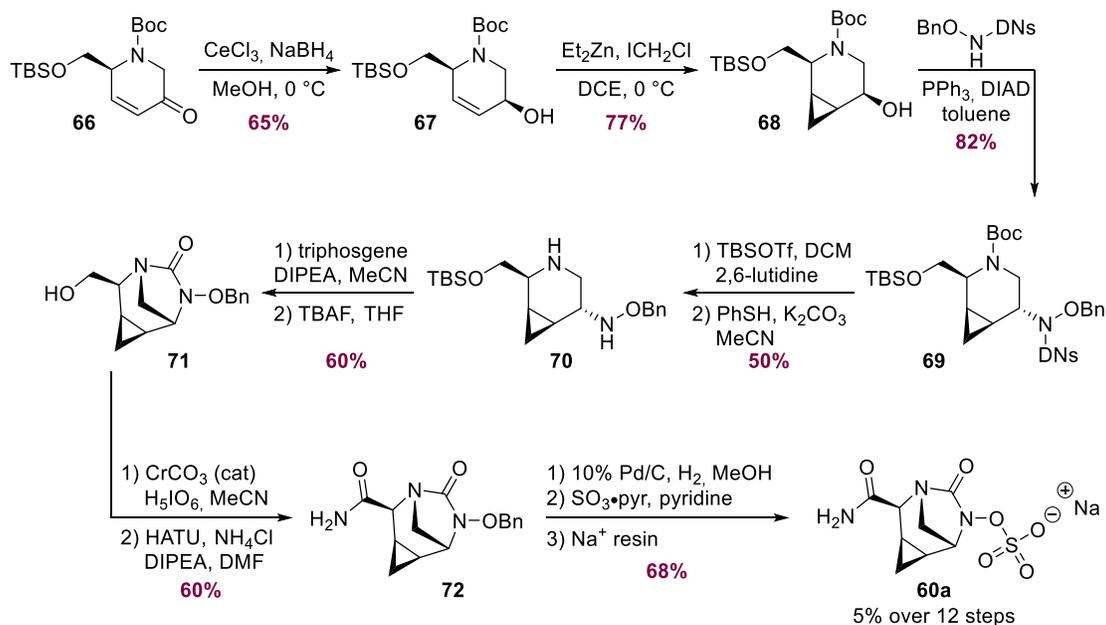
L'intermédiaire clé énone **66** a donc été obtenu en sept étapes et 36% de rendement. Les deux analogues **60a** et **60b** ont ensuite pu être préparés à partir du composé **66**. Seule la synthèse du dérivé **60a** sera décrite dans la suite de ce paragraphe puisque celle de **60b** est relativement similaire.

⁸⁴ S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168–8179.

Synthèse de l'analogue DBO **60a**

Tout d'abord, une réduction de Luche stéréosélective⁸⁵ de l'énone **66** fournit l'alcool allylique **67** comme seul diastéréoisomère avec un rendement de 65% (Schéma 20). Ce dernier est ensuite engagé dans une réaction de Simmons–Smith, en utilisant les conditions modifiées de Denmark,⁸⁶ pour réaliser une cyclopropanation de l'alcool allylique, dirigée par le groupement hydroxy, fournissant le composé **68** comme seul diastéréoisomère avec un rendement de 77%.

Puis, l'alcool **68** est converti en hydroxylamine **69** par réaction de Mitsunobu en utilisant de la *N*-dinitrobenzènesulfonyl-*O*-benzyle hydroxylamine comme nucléophile. Grâce à l'utilisation du TBSOTf, la déprotection sélective de la pipéridine a pu être effectuée en présence de l'éther silylé. Le groupement dinitrobenzènesulfonyl est ensuite enlevé en présence de thiophénol, conduisant à la formation de la diamine **70** sous sa forme libre avec un rendement de 50% sur 2 étapes.

Schéma 20 : Synthèse de l'analogue DBO **60a**

Par la suite, l'imidazolidinone (ou urée cyclique) est formée par addition lente d'une solution de triphosgène à une solution diluée de diamine **70** et de base de Hünig dans l'acétonitrile à 0 °C. L'alcool tricyclique **71** est ensuite obtenu après déprotection de l'éther silylé en présence de TBAF. Ce dernier est ensuite oxydé en acide carboxylique correspondant dans des conditions

⁸⁵ A. L. Gemal, J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454–5459.

⁸⁶ S. E. Denmark, J. P. Edwards, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6974–6981.

relativement douces utilisant une quantité catalytique de CrO_3 ,⁸⁷ puis converti en amide primaire **72** avec un rendement de 60% sur deux étapes.

Enfin, le groupement benzyle est retiré dans des conditions d'hydrogénolyse catalytique. Après filtration et concentration, l'intermédiaire *N*-hydroxyde est traité avec un excès de complexe SO_3 -pyridine dans la pyridine pour conduire à l'installation du groupement sulfate. Un traitement avec une résine échangeuse d'ions Dowex préconditionnée au NaOH permet l'isolement du produit final **60a** sous forme de sel de sodium. Cet analogue **60a** est donc obtenu en 12 étapes et 5% de rendement à partir de l'intermédiaire clé énone **66**, et en 19 étapes et 1.8% de rendement à partir du monoxyde de butadiène racémique **61** disponible commercialement. La formation du diastéréoisomère **60b** est accomplie de la même manière à partir du cyclopropyle *trans* provenant d'une réaction de Corey-Chaykovsky sur l'énone **66**.

Synthèses de l'ETX2514 et autres analogues diazabicyclooctanones

En 2017, le Dr. T. F. Durand-Réville et son équipe ont à nouveau réalisé une étude sur des inhibiteurs de β -lactamases de la famille des diazabicyclooctanones.⁸⁸ Pour préparer leurs analogues possédant une insaturation dans le cycle à six chaînons, les chercheurs se sont appuyés sur une synthèse similaire à celle utilisée pour synthétiser les composés **60a** et **60b**. En effet, les intermédiaires clés énone **66** et **73** ont été préparés selon la voie de synthèse décrite sur le Schéma 19 à partir du monoxyde de butadiène **61**. Ainsi, à partir de l'amide de Weinreb **64**, une addition de bromure de propénylmagnésium ou de bromure de méthallylmagnésium suivie d'une métathèse cyclisante fournit les intermédiaires **66** et **73** respectivement (Schéma 21). De nombreux analogues DBOs ont ensuite été synthétisés à partir de ces deux intermédiaires.

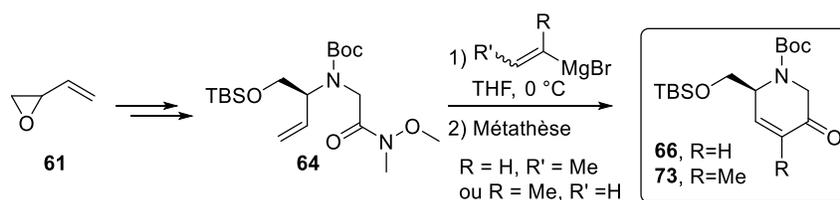


Schéma 21 : Synthèse des intermédiaires clés énone **66** et **73**

⁸⁷ M. Zhao, J. Li, Z. Song, R. Desmond, D. M. Tschäen, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5323–5326.

⁸⁸ T. F. Durand-Réville, S. Guler, J. Comita-Prevoir, B. Chen, N. Bifulco, H. Huynh, S. Lahiri, A. B. Shapiro, S. M. McLeod, N. M. Carter, S. H. Moussa, C. Velez-Vega, N. B. Olivier, R. McLaughlin, N. Gao, J. Thresher, T. Palmer, B. Andrews, R. A. Giacobbe, J. V. Newman, D. E. Ehmann, B. de Jonge, J. O'Donnell, J. P. Mueller, R. A. Tommasi, A. A. Miller, *Nat. Microbiol.* **2017**, *2*, 17104.

Trois analogues ont ainsi été préparés à partir de l'intermédiaire **66** comme le montre le Schéma 22. Ce dernier est converti en dérivé **74a-c** en trois ou quatre étapes, permettant d'introduire les substituants R^1 ou R^2 . Le groupement isoprène provient d'une iodation et d'un couplage de Suzuki, la chaîne alkylamine d'une formylation suivie d'une homologation avec du nitrométhane et le méthyle d'une séquence carbocupration/oxydation de Saegusa-Ito. Les analogues **75a**, **75b** et **75c** sont ensuite obtenus en 9, 12 et 10 étapes respectivement selon une séquence réactionnelle similaire à celle du Schéma 20 (substitution de l'alcool par l'hydrolyamine, déprotection des fonctions pipéridine et hydroxylamine, cyclisation au triphosgène, formation de l'amide primaire, hydrogénolyse et introduction du groupement sulfate).

De même, les analogues **75d**, **75e** et **75f** possédant des groupements R^3 différents (groupements éthoxy, amide primaire ou nitrile) ont été synthétisés à partir d'un intermédiaire commun **76** en 3, 6 et 7 étapes respectivement. Le dérivé **76** a été préparé à partir de l'intermédiaire clé **73** en 5 étapes selon une synthèse pratiquement identique à celle utilisée pour convertir l'énone **66** en hydroxylamine bicyclique **71** (Schéma 20).

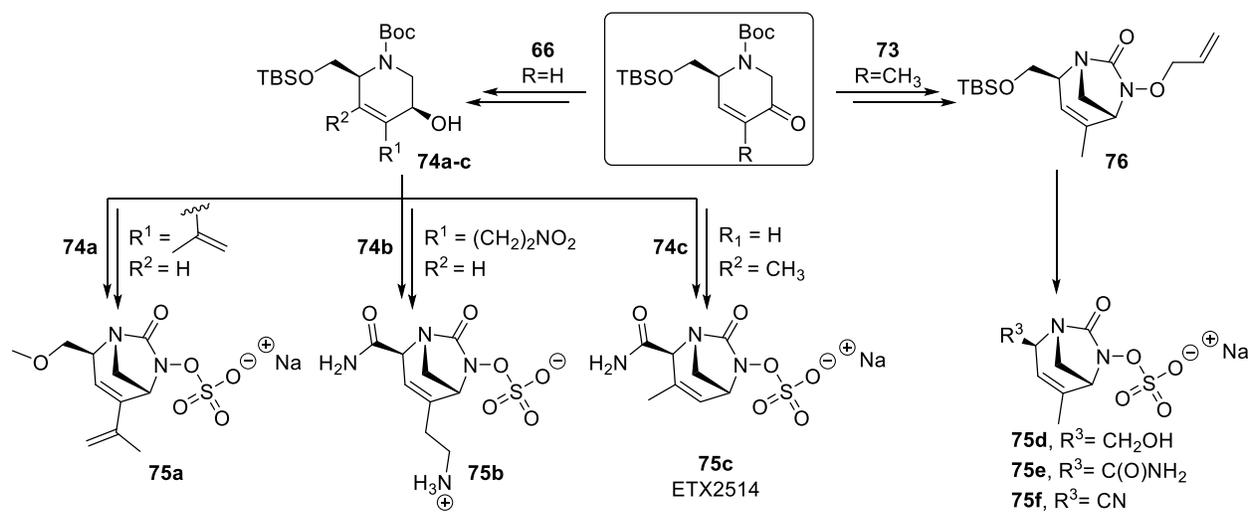


Schéma 22 : Synthèses des différents analogues DBOs à partir des intermédiaires **66** et **73**

Ces deux études réalisées par le Dr. T. F. Durand-Réville et son équipe montrent qu'à partir d'un intermédiaire clé commun, de nombreux analogues de la famille des diazabicyclooctanones peuvent être préparés. Cependant, cette voie de synthèse demeure relativement longue puisqu'elle nécessite environ une vingtaine d'étapes pour obtenir les analogues avec des rendements plutôt faibles (inférieurs à 5%). De plus, nous pouvons noter que certaines étapes sont loin d'avoir été optimisées. Par exemple, l'oxydation de type Saegusa-Ito, permettant la réintroduction de la double liaison après l'addition du méthylcuprate dans la synthèse de

l'ETX2514, est réalisée avec un équivalent de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (soit 6.57 g de complexe métallique à l'échelle de 29.3 mmol).

2.6. Conclusion

Le Schéma 23 ci-dessous résume l'ensemble des voies de synthèse possibles pour préparer des composés DBOs. Il existe quatre voies principales utilisant chacune des substrats de départ différents, mais convergeant vers le même intermédiaire pipéridine substitué par des groupements hydroxylamine et carbonyle.

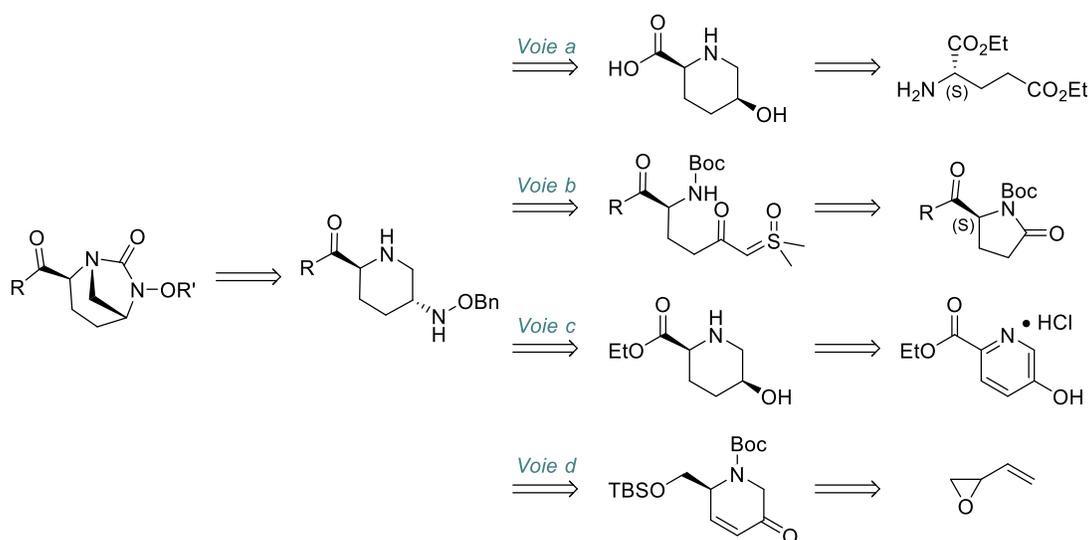


Schéma 23 : Principales voies de synthèse des composés DBOs

Nous pouvons conclure ce chapitre en soulignant que la préparation des composés DBOs est assez difficile. Les voies de synthèse développées à ce jour demeurent relativement longues et linéaires. Seule la synthèse de l'avibactam a été optimisée et permet d'obtenir cet inhibiteur avec un rendement global de 35% en seulement 5 étapes isolées à partir de la 2-pyrrolidone **18**.⁷² De plus, l'instabilité du motif diazabicyclooctane face à des nucléophiles due à la forte contrainte cyclique peut poser problème lors de la synthèse. Néanmoins, cette contrainte ne peut être évitée puisqu'elle permet justement de conférer son activité d'inhibiteur de β -lactamases à la structure DBO.

Depuis la découverte de l'avibactam et de son pouvoir inhibiteur de β -lactamases, de nombreux composés diazabicyclooctanes ont été synthétisés et ont montré de très bonnes activités inhibitrices de β -lactamases, souvent supérieures à celles des inhibiteurs de β -lactamases possédant un noyau β -lactame (acide clavulanique, tazobactam et sulbactam). Une brève description des activités biologiques de ces composés sera faite dans le paragraphe qui suit.

3. Activités biologiques des composés DBOs : activités inhibitrices de β -lactamases et antibiotiques

Avant de présenter les activités biologiques des composés DBOs, que ce soit en tant qu'inhibiteurs de β -lactamases ou en tant qu'antibiotiques, il est intéressant de faire un bref rappel sur les types de β -lactamases existantes. Comme il a été évoqué précédemment (voir 2.3 Les β -lactamases, p.28), ces enzymes, produites par les bactéries, ont la capacité d'hydrolyser le carbonyle du motif β -lactame des antibiotiques, ce qui inactive ces derniers et confère aux bactéries leur principal mécanisme de résistance.

Selon le système de classification Ambler, les β -lactamases sont regroupées en quatre classes distinctes (A, B, C et D), comme le résume la Figure 16 ci-dessous.

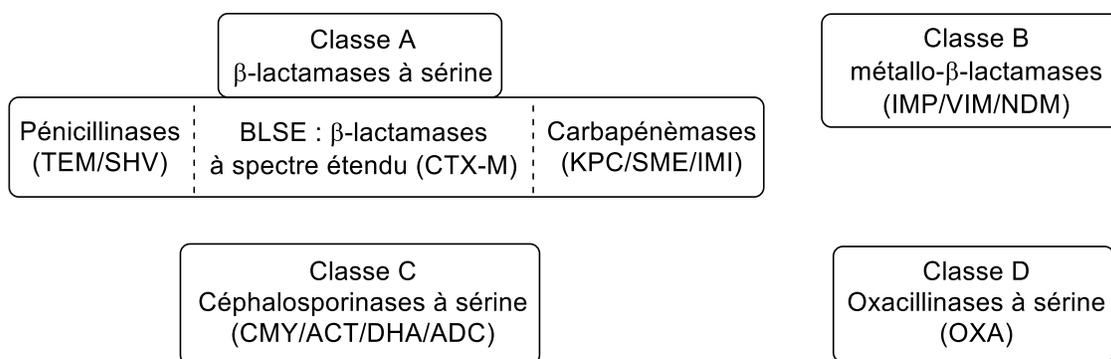


Figure 16 : Classification Ambler des β -lactamases

De nombreux inhibiteurs de β -lactamases, comme la famille des diazabicyclooctanes (DBOs), ont donc été développés pour combattre ces résistances.

3.1. Les principaux DBOs en cours de développement clinique

La Figure 17 ci-dessous rappelle les structures des principaux DBOs actuellement approuvés ou en cours de développement clinique⁵¹ :

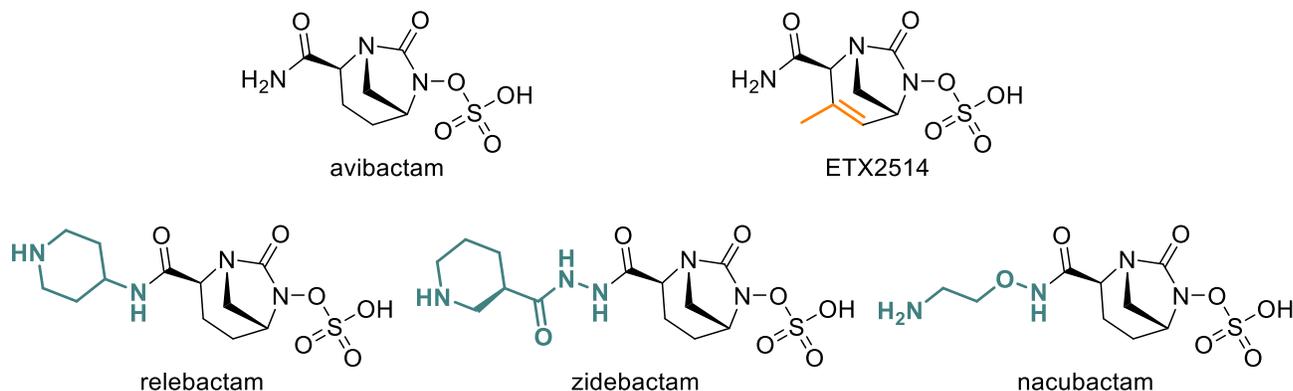


Figure 17 : Structures des principaux DBOs en cours de développement clinique

Avibactam

L'avibactam est le premier inhibiteur de β -lactamases « non- β -lactame » de la famille des diazabicyclooctanes à avoir été développé. Par rapport à l'acide clavulanique, au sulbactame et au tazobactame, l'avibactam a montré une excellente inhibition des β -lactamases des classes A et C cliniquement préoccupantes à l'heure actuelle, telles que CTX-M-15, KPC-2 et AmpC, isolées de *Enterobacter* spp. et *P. aeruginosa*.⁸⁹

L'association avibactam/ceftazidime (une céphalosporine de 3^{ème} génération) fournit une activité à large spectre contre de nombreuses souches bactériennes de type Enterobacteriaceae et *P. aeruginosa*, qui expriment une ou plusieurs enzymes β -lactamases, comme les BLSE, KPC, AmpC et OXA-48.⁹⁰ Après sept études de phase III validées, cette combinaison a été approuvée par la FDA en 2015 et par la HAS en 2016 pour le traitement des infections sévères des voies urinaires (cUTIs ou complex Urinary Track Infections), des infections sévères intra-abdominales (cIAIs ou complex Intra-Abdominal Infections) et des infections nosocomiales.^{91,92}

L'avibactam est également en cours de développement en association avec l'aztréonam (le seul monobactam commercialisé à ce jour). Cette combinaison est actuellement en phase III d'essais cliniques et fournit une activité contre des entérobactéries qui expriment à la fois des β -lactamases à sérine et des métallo- β -lactamases.⁹³ La stratégie de cette association repose sur le fait que les monobactames ne sont pas hydrolysés par les MBLs mais peuvent l'être par des β -lactamases à sérine à large spectre comme les BLSE ou les carbapénémases. Or, l'avibactam, qui n'affecte pas les MBLs, a justement la capacité d'inhiber ce type de β -lactamases à sérine à large spectre. Ainsi, l'association avibactam-aztréonam ne serait pas affectée par les MBLs ni par les β -lactamases à sérine, ce qui en fait une combinaison très prometteuse.

Relebactam

Le relebactam (anciennement connu sous le nom de MK-7655) est actuellement en phase de développement en tant que combinaison co-formulée avec l'imipénem (un carbapénème) et la cilastatine (un inhibiteur de la déshydropeptidase rénale, qui est une enzyme dégradant

⁸⁹ D. M. Livermore, S. Mushtaq, M. Warner, J. Zhang, S. Maharjan, M. Doumith, N. Woodford, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, 55, 390–394.

⁹⁰ K. M. Kazmierczak, P. A. Bradford, G. G. Stone, B. L. M. de Jonge, D. F. Sahm, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2018**, 62, e00592-18.

⁹¹ F. M. Wagenlehner, J. D. Sobel, P. Newell, J. Armstrong, X. Huang, G. G. Stone, K. Yates, L. B. Gasink, *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2016**, 63, 754–762.

⁹² J. E. Mazuski, L. B. Gasink, J. Armstrong, H. Broadhurst, G. G. Stone, D. Rank, L. Llorens, P. Newell, J. Pacht, *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2016**, 62, 1380–1389.

⁹³ D. J. Biedenbach, K. Kazmierczak, S. K. Bouchillon, D. F. Sahm, P. A. Bradford, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2015**, 59, 4239–4248.

l'imipénem).⁹⁴ Des essais cliniques de phase II étudiant la combinaison relebactam-imipénem-cilastatine pour le traitement de cUTIs et de cIAIs ont été validés et des essais cliniques de phase III sont actuellement à l'étude pour le traitement des pneumonies nosocomiales et pneumonies bactériennes acquises sous ventilation mécanique (PAVM).

L'association relebactam-imipénem a fourni une activité antibiotique contre les entérobactéries résistantes aux carbapénèmes (CRE) et les souches de *P. aeruginosa*, y compris celles productrices des enzymes KPC et des β -lactamases de classe C.⁹⁵ De plus, cette combinaison a montré une bonne activité contre des souches de *K. pneumoniae* et *Enterobacter* spp. possédant une résistance à l'imipénem, provoquée par une imperméabilité de la membrane bactérienne due à la perte de la porine OprD mais également provoquée par l'expression d'une enzyme BLSE ou AmpC. En revanche, cette combinaison n'a pas été efficace pour restaurer la susceptibilité contre les Enterobacteriaceae exprimant les enzymes OXA-48 ou métallobetapénémases.

Nacubactam

Le nacubactam (anciennement connu sous le nom OP0595 et RG6080) est actif sur les β -lactamases à sérine des classes A et C. En plus de ses propriétés d'inhibiteur de β -lactamases, le nacubactam a également montré une activité antibactérienne intrinsèque en ciblant les PBP-2, qui sont des versions mutées des enzymes PBP (penicillin-binding proteins), sur des souches d'Enterobacteriaceae.⁹⁶ Son association avec le mérépénem (un carbapénème) est en cours de développement et a montré une bonne activité contre une collection de souches isolées récemment en clinique comme des isolats d'Enterobacteriaceae multi-résistants, y compris ceux produisant des MBLs.

Zidebactam

Comme le nacubactam, le zidebactam (anciennement connu sous le nom de WCK5107) possède à la fois une activité d'inhibiteur sur les β -lactamases à sérine des classes A et C mais également une activité antibactérienne intrinsèque en ciblant les PBP-2.

Son utilisation en association avec la céfépime (une céphalosporine de 4^{ème} génération) est en cours de développement et en phase I d'essais cliniques. Cette combinaison est active contre

⁹⁴ D. M. Livermore, M. Warner, S. Mushtaq, *J. Antimicrob. Chemother.* **2013**, *68*, 2286–2290.

⁹⁵ E. B. Hirsch, K. R. Ledesma, K.-T. Chang, M. S. Schwartz, M. R. Motyl, V. H. Tam, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 3753–3757.

⁹⁶ A. Morinaka, Y. Tsutsumi, M. Yamada, K. Suzuki, T. Watanabe, T. Abe, T. Furuuchi, S. Inamura, Y. Sakamaki, N. Mitsuhashi, T. Ida, D. M. Livermore, *J. Antimicrob. Chemother.* **2015**, *70*, 2779–2786.

des espèces d'entérobactéries et de *P. aeruginosa* qui expriment les β -lactamases BLSE, AmpC, KPC et OXA-48.⁹⁷

ETX2514

L'ETX2514 a été spécialement conçu pour inhiber les β -lactamases de classe D, en plus des enzymes de classes A et C qui sont déjà inhibées par les autres composés DBOs.⁹⁸ En effet, une modélisation moléculaire de l'ETX2514 dans le site actif de l'enzyme OXA-24 a montré que la liaison covalente de cet analogue avec l'enzyme était plus étroite qu'avec l'avibactam.

L'ETX2514 peut donc être utilisé pour cibler les bactéries *Acinetobacter* spp. qui sont les espèces produisant le plus de β -lactamases de type OXA. De plus, la combinaison ETX2514-sulbactam a montré une bonne activité antibactérienne contre les souches d'*Acinetobacter baumannii* multi-résistantes.⁸⁸ Une étude de phase II évaluant l'innocuité et l'efficacité de cette combinaison sur des infections cUTI a été réalisée et cette association ETX2514-sulbactam sera donc développée comme agent à spectre étroit ciblant les bactéries *Acinetobacter* spp.

Comme pour le nacubactam et le zidebactam, l'ETX2514 est également un inhibiteur des PBP-2, lui conférant une activité antibactérienne intrinsèque contre certains pathogènes Gram négatif.

Vue d'ensemble

Le Tableau 1 ci-contre résume l'ensemble des combinaisons inhibiteur DBO/antibiotique β -lactame actuellement en cours de développement clinique ou déjà commercialisées ainsi que leur spectre d'action sur les β -lactamases les plus préoccupantes à l'heure actuelle.

Ce tableau montre donc que l'ensemble des combinaisons est très efficace sur les β -lactamases de classes A et C (BLSE, KPC et AmpC) et que certaines sont même actives sur l'enzyme OXA-48, une β -lactamase de classe D et sur les métallo- β -lactamases. La couverture thérapeutique contre les résistances dues à ces enzymes (OXA-48 et MBLs) reste néanmoins très limitée.

⁹⁷ D. M. Livermore, S. Mushtaq, M. Warner, A. Vickers, N. Woodford, *J. Antimicrob. Chemother.* **2017**, 72, 1373–1385.

⁹⁸ A. B. Shapiro, N. Gao, H. Jahić, N. M. Carter, A. Chen, A. A. Miller, *ACS Infect. Dis.* **2017**, 3, 833–844.

Inhibiteur DBO	Partenaire β -lactame	Stade du développement (nom sur le marché)	Spectre d'inhibition/ type de β -lactamases inhibées				
			BLSE	AmpC	KPC	OXA-48	MBLs
Avibactam	Ceftazidime	Approuvé (Avycaz/Zavicefta)	✓	✓	✓	✓	-
	Aztréonam	Phase III	✓	✓	✓	✓	✓
Relebactam	Imipénem	Phase III	✓	✓	✓	-	-
Nacubactam	Méropénem	Phase I	✓	✓	✓	-	-
Zidebactam	Céfépime	Phase I	✓	✓	✓	-	-
ETX2514	Sulbactam	Phase II	✓	✓	✓	✓	-

✓ = activité inhibitrice prouvée; - = aucune activité inhibitrice prouvée;
BLSE = β -lactamases à spectre étendu; MBLs = métallo- β -lactamases

Tableau 1 : Comparaison des spectres d'activité des combinaisons DBO/ β -lactame

3.2. D'autres composés DBOs, analogues de l'avibactam

Variation de la structure par substitution de la fonction amide primaire

En 2016, les groupes des Pr. N. C. J. Strynadka et G. D. Wright ont réalisé une étude sur trois analogues de l'avibactam qui se distinguent de ce dernier par la présence d'une *N*-alkoxyamide ou d'un hydrazide à la place de la fonction amide primaire (Figure 18, en bleu, position C₂). Ces composés avaient tous été synthétisés par l'entreprise Fedora Pharmaceutical à partir de l'acide 6.⁹⁹ Différentes analyses cinétiques et structurales ont montré que ces analogues présentaient une inhibition efficace contre les β -lactamases CTX-M-15 et OXA-48, qui sont des enzymes de résistance de plus en plus répandues et cliniquement préoccupantes.

Par exemple, pour l'enzyme CTX-M-15, la vitesse de carbamalytion (formation du complexe carbamoyl-enzyme) des trois composés est légèrement plus faible que celle de l'avibactam, due probablement à la modification chimique du carboxamide, conduisant à une plus faible affinité du complexe pré-carbamylation. Cependant, la vitesse de décarbamalytion (séparation du complexe et reformation de l'enzyme) étant aussi plus faible, cela permet de contrebalancer et d'obtenir une activité inhibitrice sur CTX-M-15 similaire à celle de l'avibactam. Cette diminution de la vitesse de décarbamalytion pour ces trois analogues est probablement due en partie à la

⁹⁹ S. N. Maiti, D. Nguyen, J. Khan, R. Ling, *New Bicyclic Compounds and Their Use as Antibacterial Agents and Beta-Lactamase Inhibitors*, **2013**, US20130225554A1.

stabilisation du complexe carbamoyl-enzyme grâce à la formation de liaisons hydrogène entre les différents groupements fonctionnels liés à l'amide et les résidus du site actif de l'enzyme.

De plus, ces dérivés ont également présenté une très bonne activité antimicrobienne contre des souches résistantes de *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp. et *Escherichia coli*.⁶³ En effet, comme pour le nacubactam, le zidebactam et l'ETX2514, l'activité antibactérienne intrinsèque de ces trois analogues est due à leur capacité à cibler et à inhiber les PBP-2, de la même façon que les antibiotiques β -lactames.

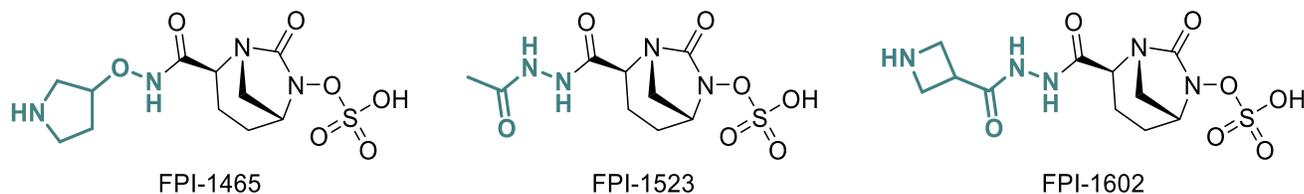


Figure 18 : Structures de trois analogues de l'avibactam par substitution de la position C₂

Ces résultats suggèrent que les études de relation structure-activité (SAR) pour concevoir de nouveaux agents antibactériens doivent évaluer à la fois l'inhibition sur les β -lactamases mais également sur les protéines de liaison à la pénicilline (PBPs). Cette nouvelle approche des études SAR pourrait conduire au développement d'une nouvelle génération de combinaisons antibiotique-inhibiteur ou de monothérapies, avec un spectre d'activité étendu contre les bactéries Gram négatif actuellement incurables.

Variation sur la chaîne carbonée du cycle pipéridine : analogues NXL-105 et IID572

Comme l'ETX2514, deux autres analogues de l'avibactam, possédant une variation sur la chaîne carbonée du cycle pipéridine, ont été développés et présentent tous les deux une structure tricyclique (Figure 19, en orange).

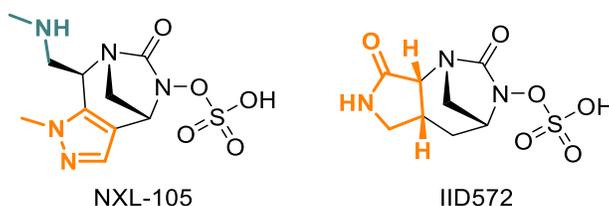


Figure 19 : Structures des analogues NXL-105 et IID572

Le dérivé NXL-105 fait partie de la série de composés tricycliques, analogues de l'avibactam, décrite dans un brevet de l'entreprise Novexel datant de 2008.¹⁰⁰ Cette série de molécules a présenté une activité en tant qu'inhibiteur de β -lactamases mais également une activité antibactérienne intrinsèque.⁴⁶ Par exemple, NXL105 inhibe de façon efficace les β -lactamases de classe A mais pas celles de classe C. De plus, grâce à son pouvoir d'inhibition des PBP, il possède une bonne activité antibactérienne contre les souches d'*E. coli* et de *P. aeruginosa* testées, mais pas contre toutes les autres espèces Gram négatif testées.

Contrairement aux analogues présentés précédemment, l'IID572, développé par l'équipe du Dr. F. Reck au sein des laboratoires de Novartis, n'a pas la capacité d'inhiber les PBP-2 et ne présente donc pas d'activité antimicrobienne intrinsèque. Cependant, c'est un inhibiteur de β -lactamases très efficace avec un spectre d'action relativement large (classes A, C et D). Des études de cinétique enzymatique sur les β -lactamases CTX-M-15 et KPC-2 ont montré que l'étape de carbamylation était beaucoup plus efficace pour l'IID572 que pour l'avibactam, possiblement grâce à la présence du γ -lactame qui exerce une contrainte cyclique supplémentaire sur le motif imidazolidinone, entraînant une réactivité plus élevée de l'urée cyclique vis-à-vis de la sérine du site actif de ces β -lactamases.

4. Conclusion

Depuis la découverte de l'avibactam et de son pouvoir inhibiteur de β -lactamases, de nombreux composés diazabicyclooctanes ont été synthétisés et ont montré de très bonnes activités inhibitrices de β -lactamases, souvent supérieures à celles des inhibiteurs de β -lactamases possédant un noyau β -lactame (acide clavulanique, tazobactam et sulbactam).

En effet, la dérivatisation de la fonction amide primaire de l'avibactam a conduit au développement de nouveaux analogues DBOs, tels que le NXL-105, le relebactam,^{74,76} le nacubactam⁹⁶ et le zidebactam, dont certains présentent une activité antibactérienne intrinsèque grâce à leur capacité à inhiber les PBP-2. Des études *in vitro* ont ainsi été réalisées sur ces composés DBOs, à la fois en monothérapie et en combinaison avec différents types d'antibiotiques β -lactames, comme les pénicillines (pipéracilline), céphalosporines (céfépime) et carbapénèmes (imipénem et méropénem).

Ces différentes études ont démontré que la famille des diazabicyclooctanes représente une des classes d'inhibiteurs de β -lactamases les plus efficaces. En effet, contrairement aux inhibiteurs de β -lactamases classiques (acide clavulanique, tazobactam et sulbactam), qui sont actifs

¹⁰⁰ M. Lampilas, D. A. Rowlands, A. Keksi, B. Ledoussal, C. Pierres, *Nitrogenous Heterocyclic Compounds, Preparation Thereof And Use Thereof As Antibacterial Medicaments*, **2008**, WO 2008/142285 A1.

uniquement sur les enzymes non-carbapénèmases de classe A et certaines de classe C ; l'avibactam et les analogues DBOs sont des inhibiteurs efficaces sur l'ensemble des β -lactamases de classes A et C, y compris les carbapénèmases KPC, ainsi que sur les enzymes OXA (classe D) devenues cliniquement préoccupantes.

Les composés DBOs sont donc exclusivement actifs sur les β -lactamases à sérine et n'affectent pas les métallo- β -lactamases. Mais des stratégies prometteuses comme la combinaison avibactam-aztréonam ont commencé à émerger et de telles associations sont en cours de développement.

Le point faible de cette famille de molécules demeure leur préparation puisque les voies de synthèse développées à ce jour sont relativement longues et linéaires. La chimie des diazabicyclooctanes est donc beaucoup plus compliquée que celle des inhibiteurs « β -lactames » traditionnels. Ainsi, dans ce projet de thèse, nous avons souhaité mettre au point une nouvelle approche synthétique vers des analogues de l'avibactam, en développant une voie de synthèse complètement différente des précédentes.

En particulier, nous souhaitons nous affranchir de l'étape de cyclisation entre les deux azotes pour former le motif urée cyclique (imidazolidinone). En effet, cette étape, commune à toutes les synthèses de l'avibactam ou des autres DBOs (Schéma 24-a), présente de nombreux risques à cause de l'utilisation systématique de triphosgène (excepté dans la dernière version mise au point pour la production de l'avibactam à grande échelle). Par ailleurs, cette cyclisation implique de devoir repenser l'ensemble de la route synthétique pour pouvoir introduire des variations sur le squelette carboné. Ainsi, dans l'objectif de réaliser des études de relations structure-activité (SAR), modifier la voie de synthèse pourrait permettre d'obtenir efficacement de nombreux analogues de structure plus diversifiée.

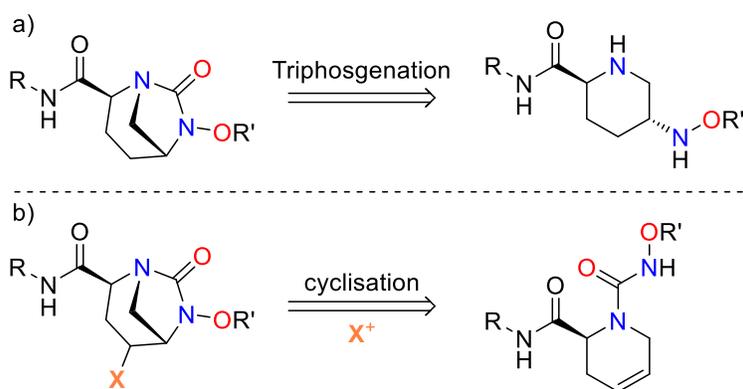


Schéma 24 : Formation du motif urée cyclique par deux méthodes différentes

Une approche, qui s'appuierait sur une méthode de cyclisation directe (Schéma 24-b), introduisant un point d'accroche (X), permettrait de réaliser rapidement des variations multiples sur le squelette carboné lors des dernières étapes de synthèse. Néanmoins, jusqu'à présent, seuls quelques rares exemples de telles cyclisations de *N*-alkoxyurées ont été rapportés. C'est pourquoi nous avons souhaité développer une nouvelle méthode de cyclisation de substrats *N*-alkoxyurées insaturées permettant la synthèse de *N*-hydroxyurées cycliques.

Ainsi, avant de présenter les résultats sur la mise au point d'une nouvelle voie de synthèse vers des analogues de DBOs, une description des méthodes de cyclisation de *N*-hydroxyurées insaturées existantes suivie d'une présentation des résultats obtenus lors ce projet méthodologique seront faites dans la suite de ce manuscrit.

Chapitre II : État de l'art sur les cyclisations d'hydroxy-urées insaturées et sur la réactivité des composés d'iode(III) hypervalent

I. Cyclisation de dérivés insaturés possédant une fonction nucléophile ambidente (urée, carbamate, amide)

Comme évoqué précédemment, un des objectifs principaux de ce projet de thèse était le développement d'une nouvelle méthode de cyclisation de substrats *N*-alkoxyurées insaturés, permettant la synthèse de dérivés *N*-hydroxyurées cycliques, qui possèdent le motif imidazolidinone responsable de l'activité inhibitrice des composés DBOs.

Avant de présenter les résultats de ce projet méthodologique, une description des principales méthodes de formation de ce type de substrats sera donc faite dans le chapitre suivant, à l'exception de la méthode utilisant du triphosgène employée pour la synthèse de l'avibactam et présentée dans le chapitre précédent. Plus généralement, des méthodes de cyclisation utilisant des dérivés insaturés possédant une fonction nucléophile ambidente (urée, carbamate, amide) seront également décrites dans la suite de ce chapitre.

1. Synthèse de *N*-hydroxy-urées cycliques

1.1. *Premières méthodes de synthèse de N-hydroxy-2-imidazolidinone ou N-hydroxy-urée cyclique*

Tout d'abord, une des premières méthodes permettant la synthèse de *N*-hydroxy-urées cycliques a été décrite par les chercheurs R. Sulsky et J. P. Demers en 1989.¹⁰¹ Le traitement d'un dérivé *N*-benzyloxy urée avec deux équivalents d'hydrure de sodium dans le DMF à température ambiante, suivi de l'addition du 1,2-dibromoéthane ou du 1,3-dibromopropane fournit la *N*-benzyloxy imidazolidinone correspondante avec de bons rendements (Schéma 25). Cette réaction est cependant limitée en termes de substrats tolérés puisqu'aucune réaction de double alkylation n'est observée lorsque le groupement R est un phényle, un alkyle branché ou un groupement CH₂OH ou CH₂OAc, et un rendement faible est obtenu si R est un alkyle linéaire.

¹⁰¹ R. Sulsky, J. P. Demers, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1871–1874.

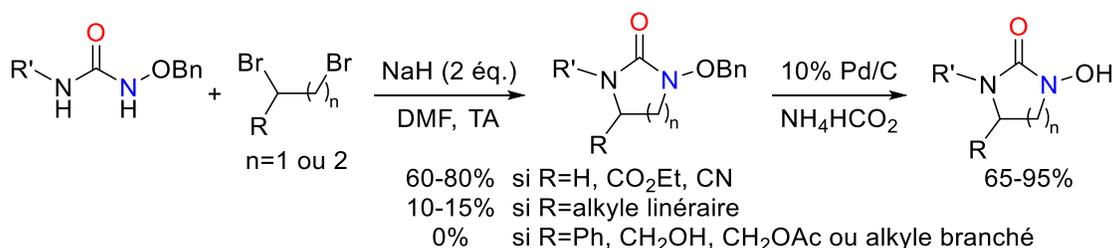


Schéma 25 : Synthèse de *N*-hydroxy imidazolidinones par double alkylation d'un di-électrophile puis hydrogénolyse

Les *N*-hydroxy imidazolidinones correspondantes peuvent ensuite être obtenues par hydrogénolyse avec de très bons rendements, en utilisant du formiate d'ammonium et du palladium sur charbon à 10%.

Par ailleurs, une synthèse de *N*-hydroxy-urées cycliques avait été précédemment proposée par des chercheurs américains qui étudiaient l'activité anticancéreuse de ce type de composés.¹⁰² Ainsi, trois *N*-hydroxy-urées cycliques avaient été obtenues après réaction d'une hydroxylamine avec des dérivés chloropropyle carbamates dans des conditions basiques (solution aqueuse d'hydroxyde de sodium). Le mécanisme de cette transformation met en jeu deux étapes : une substitution nucléophile de l'hydroxylamine sur le dérivé chloré puis une lactamisation par attaque nucléophile de l'hydroxylamine sur le carbamate (Schéma 26). Malheureusement, les rendements sont relativement faibles et diminuent d'autant que le groupement alkyle R est gros.

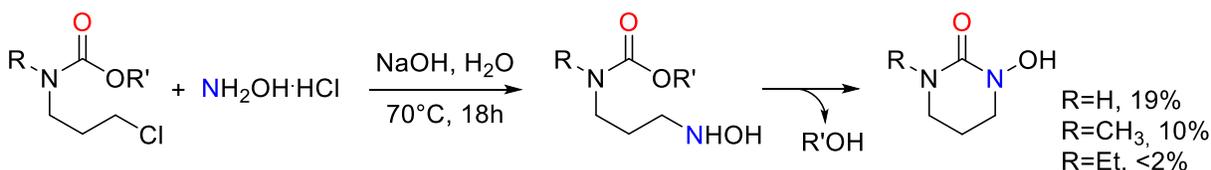


Schéma 26 : Synthèse de *N*-hydroxy-urées cycliques

Enfin, une approche similaire a été décrite une vingtaine d'années plus tard par l'équipe du Pr. M. Pyerin, où la même stratégie d'addition sur un carbamate par attaque nucléophile d'un azote puis élimination permet la formation du motif urée.¹⁰³ L'addition d'un acétylure de lithium protégé par un TMS sur un dérivé oxime protégé par un MOM et substitué par une fonction carbamate conduit à la formation d'un intermédiaire anionique. Une attaque nucléophile de cet azote sur le motif carbamate suivie d'une élimination de l'alcoolate de lithium permet la formation de l'urée cyclique (Schéma 27).

¹⁰² J. T. Chou, W. T. Beck, T. Khwaja, K. Mayer, E. J. Lien, *J. Pharm. Sci.* **1977**, 66, 1556–1561.

¹⁰³ T. Ullrich, P. Sulek, D. Binder, M. Pyerin, *Tetrahedron* **2000**, 56, 3697–3701.

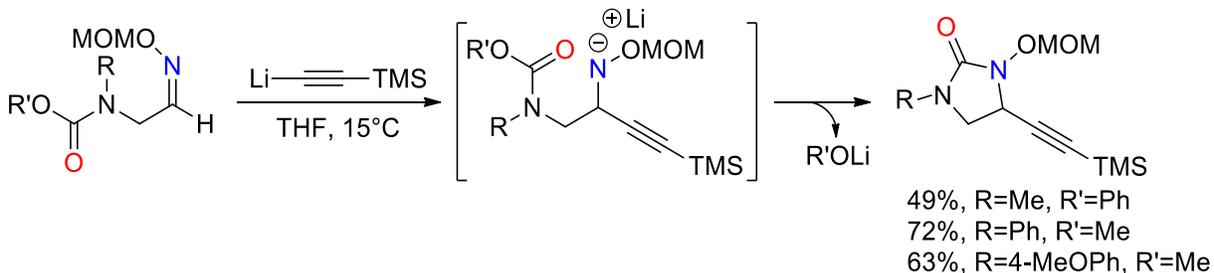


Schéma 27 : Synthèse de 4-éthynyl-*N*-alkoxy-2-imidazolidinones par addition d'oxime

Trois *N*-alkoxy-2-imidazolidinones ont donc été isolées avec de bons rendements, qui dépendent cependant des groupements R et R' utilisés. En effet, pour le composé *N*-méthylé (R=Me), il est nécessaire d'avoir un groupement phényle comme substituant pour l'ester (R'=Ph) afin d'obtenir une conversion et un rendement de 49%. De plus, les isomères (*Z*) d'éthers d'oximes sont connus pour réagir préférentiellement lors d'une réaction d'addition avec des composés organométalliques tels que les réactifs de lithium.¹⁰⁴ C'est pourquoi dans cette transformation, seul l'isomère (*Z*) de l'oxime réagit à l'addition nucléophile du dérivé acétylure, l'isomère (*E*) étant retrouvé intact en fin de réaction.

1.2. Synthèse de *N*-hydroxy-2-benzimidazolidinones par cyclisation de *N*-hydroxy-*N'*-aryle-urées

Quelques méthodes permettant la synthèse de *N*-hydroxy 2-benzimidazolidinones, possédant le motif *N*-hydroxy urée cyclique, ont également été mises au point. Par exemple, en 1996, le groupe du Pr. A. G. Romero a décrit une réaction de cyclisation oxydante de dérivés *N*-alkoxy urées arylés initiée par un réactif d'iode(III) hypervalent, conduisant à la formation des *N*-alkoxy-2-benzimidazolidinones correspondantes.¹⁰⁵ Un mécanisme a été proposé pour cette transformation. Tout d'abord, une étape d'échange de ligand entre le PIFA et la *N*-alkoxy urée fournirait l'intermédiaire λ_3 -iodane azoté, qui subirait ensuite une élimination réductrice donnant l'iodobenzène – un très bon groupement partant – et l'ion nitrénium, stabilisé par le groupement méthoxy. Enfin, une cyclisation électrophile de l'aryle sur l'ion nitrénium suivie d'une réaromatisation par déprotonation conduirait à la 2-benzimidazolidinone (Schéma 28).

¹⁰⁴ K. E. Rodriques, A. Basha, J. B. Summers, D. W. Brooks, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3455–3458.

¹⁰⁵ A. G. Romero, W. H. Darlington, E. J. Jacobsen, J. W. Mickelson, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2361–2364.

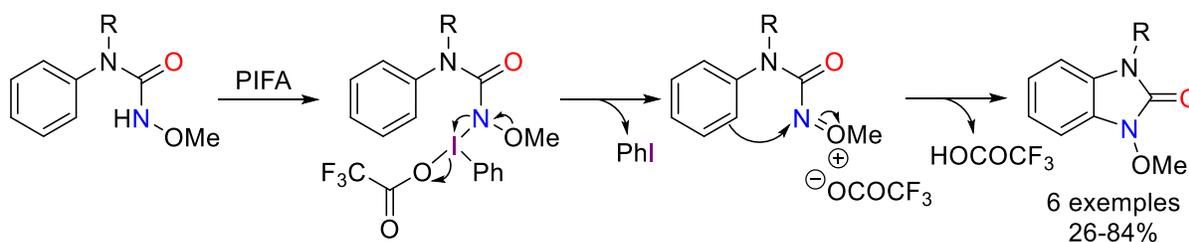


Schéma 28 : Cyclisation oxydante de *N*-alkoxy urées initiée par un réactif d'iode(III) hypervalent

Il est à noter que le groupement méthoxy porté par l'azote est nécessaire pour cette réaction de cyclisation. D'autres groupements alkyloxy tels que le benzyloxy peuvent être utilisés mais cette transformation ne fonctionne pas si l'amine n'est pas alcoxylée. De même, la réaction est également limitée par la nature du substituant R sur l'azote arylé, qui doit être un groupement aryle ou alkyle. En effet, dans le cas où R est un hydrogène, aucun produit de cyclisation n'est observé.

Ces travaux s'inspirent d'une méthode précédemment décrite par le Pr. J. H. Cooley, permettant la synthèse de 1-benzyloxybenzimidazolidinones par cyclisation oxydante de dérivés *N*-alkoxy urées arylés, utilisant comme oxydant de l'acétate de plomb(IV) ($\text{Pb}(\text{OAc})_4$).¹⁰⁶ Dans ce cas, la transformation est limitée aux substrats possédant un azote secondaire où R est un hydrogène. La méthode du Pr A. G. Romero est donc une alternative intéressante puisqu'elle utilise un réactif d'oxydation beaucoup moins toxique qu'un métal lourd tel que le plomb et permet d'étendre le champ d'application de ce type de cyclisation ($\text{R} \neq \text{H}$).

Enfin, une autre méthode de synthèse de *N*-alkoxy benzimidazolidinones a été proposée très récemment par le groupe du Pr. A. M. Beauchemin.¹⁰⁷ Cette transformation repose sur une séquence en deux étapes monotopes. Tout d'abord, la substitution d'un dérivé 2-iodoaniline par un précurseur de *O*-isocyanate dans le *para*-xylène en présence de DABCO à 100°C fournit l'intermédiaire *N*-alkoxy urée arylé. Après 12 heures de réaction et la concentration du milieu réactionnel à l'évaporateur rotatif, l'iodure de cuivre(I), le ligand **L** (*N,N'*-diméthyl-1,2-ethanediamine) et du DMSO sont ajoutés pour effectuer la deuxième étape de cyclisation catalysée au cuivre conduisant au produit benzimidazolidinone attendu avec de très bons rendements (Schéma 29).

¹⁰⁶ J. H. Cooley, P. T. Jacobs, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 552–557.

¹⁰⁷ Q. Wang, J. An, H. Alper, W.-J. Xiao, A. M. Beauchemin, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 13055–13058.

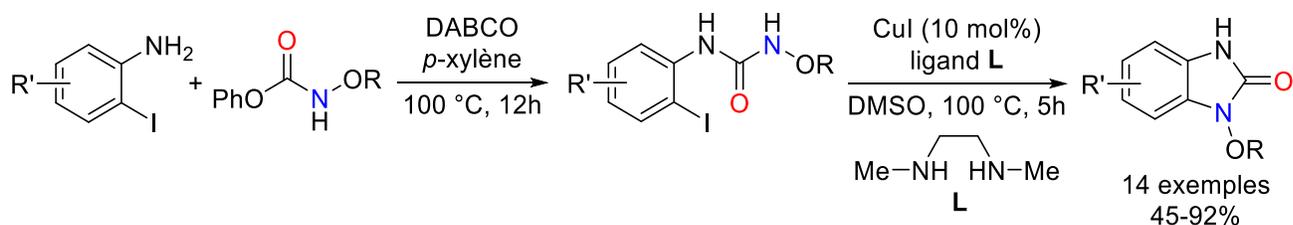


Schéma 29 : Synthèse de *N*-alkoxy benzimidazolidinones par séquence de réactions à partir de dérivés *O*-isocyanates

De même, cette transformation peut être effectuée sur des dérivés 2-iodobenzylamines, permettant la synthèse des 1-alkoxy-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-ones correspondantes.

1.3. Synthèse de *N*-hydroxy imidazolidinones par hydroamination

Le Pr. A. M. Beauchemin et son équipe ont également décrit une méthode de synthèse de *N*-hydroxy imidazolidinones présentant des similarités avec la précédente.¹⁰⁸ En effet, la mise en réaction du composé phényle hydroxycarbamate dans l'acétate d'éthyle à 175 °C sous irradiation micro-onde permet la formation in situ du dérivé *O*-isocyanate, qui peut réagir par substitution sur une amine secondaire en présence d'un additif, conduisant au produit *N*-hydroxy urée. Ce dernier réagirait directement selon une réaction d'hydroamination de type Cope pour donner les *N*-hydroxy imidazolidinones correspondantes (Schéma 30).

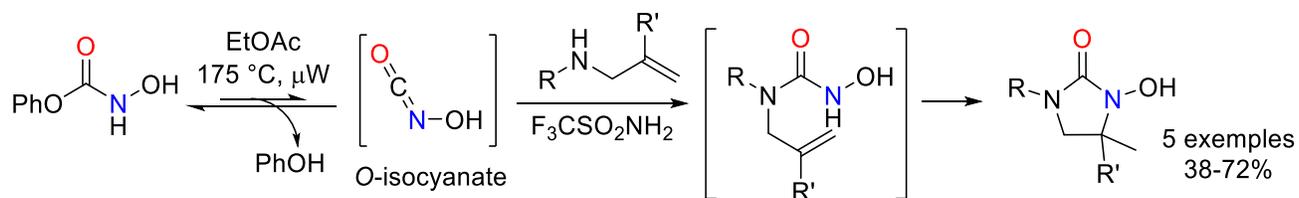


Schéma 30 : Synthèse de *N*-hydroxy imidazolidinones

Cependant, les conditions réactionnelles sont relativement dures avec une température de réaction très élevée (175 °C) et des irradiations micro-ondes, ce qui rend cette transformation assez limitée, notamment en termes de substrats tolérés. De plus, seules les *N*-hydroxy urées libres (NH-OH) sont tolérées puisque le processus de cette réaction se déroule selon un mécanisme de type Cope.¹⁰⁹ De même, la réaction fonctionne seulement avec des amines secondaires (R≠H) et peu encombrées. Par exemple, si le substituant R est un groupement *tert*-butyle, aucun produit cyclisé n'est observé.

¹⁰⁸ M. A. Allen, R. A. Ivanovich, D. E. Polat, A. M. Beauchemin, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6574–6577.

¹⁰⁹ N. J. Cooper, D. W. Knight, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 243–269.

1.4. Conclusion

Ainsi, dans ce chapitre a été décrit l'ensemble des méthodes permettant la synthèse de dérivés *N*-hydroxy imidazolidinones, possédant le motif *N*-hydroxy urée cyclique présent dans la structure de l'avibactam. Les méthodes existantes sont donc peu nombreuses et relativement limitées. En effet, soit le champ d'application de certaines méthodes est très limité, avec seulement quelques exemples, soit les conditions réactionnelles peuvent être assez dures.

Au vu de la stratégie que nous avons choisi, nous nous sommes logiquement intéressés à d'autres méthodes de cyclisation analogues qui permettent d'accéder à des hétérocycles complexes ressemblant au motif *N*-hydroxy urée cyclique. Des exemples représentatifs et variés de cyclisation de dérivés insaturés possédant un nucléophile ambident tel que des fonctions urée, carbamate ou amide seront donc décrits dans la suite de ce manuscrit, ainsi que les différents problèmes de réactivité qui en découlent, comme la compétition entre la *N*- et la *O*-cyclisations.

2. Compétition entre la *O*- et la *N*-cyclisations

Une grande variété de composés hétérocycliques (lactones, éthers, lactames, amines, carbamates, etc.) de différentes tailles de cycles peuvent être obtenus grâce à des réactions de cyclisation électrophile. Si nous prenons l'exemple des amides insaturés (Schéma 31, X=CH₂),¹¹⁰ ces réactions de cyclisation ont un grand intérêt car elles permettent l'accès à des lactones fonctionnalisées, des lactames, des oxazolines et des amides cycliques, qui peuvent être des synthons très intéressants pour la synthèse de molécules plus complexes. De nombreux électrophiles ont été utilisés pour initier ce type de transformations. Historiquement, l'iodonium (I⁺), généré à partir de sa forme moléculaire (I₂) ou de dérivés plus complexes, était l'électrophile le plus employé. Des dérivés sélénisés¹¹¹ ont également été couramment utilisés, tout comme des dérivés bromés et chlorés pour réaliser des bromo- et chloro-cyclisations.

¹¹⁰ S. Robin, G. Rousseau, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13681–13736.

¹¹¹ M. Tiecco, L. Testaferri, L. Bagnoli, F. Marini, C. Santi, A. Temperini, C. Scarponi, S. Sternativo, R. Terlizzi, C. Tomassini, *ARKIVOC* **2006**, 186–206.

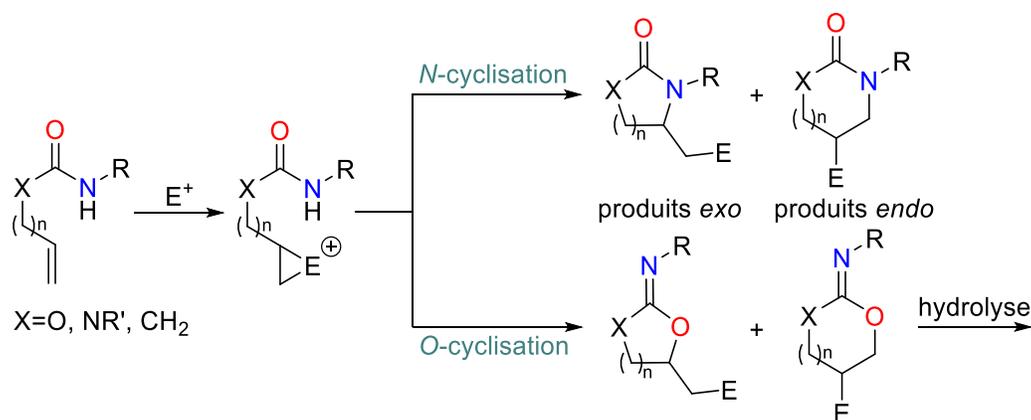


Schéma 31 : Cyclisation électrophile de dérivés insaturés de type urée, carbamate ou amide

Le mécanisme de ce type de cyclisation implique généralement la formation d'un intermédiaire ion ponté « onium » par attaque de la double liaison sur un électrophile externe. Dans certains cas, l'électrophile peut également agir en tant qu'acide de Lewis en activant la double liaison et en formant un système- π électrophile. Dans tous les cas, l'attaque nucléophile ultérieure de l'atome d'oxygène ou d'azote sur cet ion ponté, engendrant son ouverture, ou sur la double liaison activée, fournit les produits cyclisés.

La double liaison présentant deux centres réactifs, l'attaque intramoléculaire conduit à des produits *exo* ou *endo*. En général, la cyclisation se produit selon les règles de Baldwin.¹¹² Pour les fermetures de cycle de 3 à 7 chaînons, les processus *exo-trig* sont généralement favorisés. Les processus 3 à 5-*endo* sont donc défavorisés alors que les processus 6 à 7-*endo* peuvent être privilégiés. Les substituants sur la double liaison peuvent influencer cette régiosélectivité par des effets électroniques et/ou stériques. De plus, la formation de l'ion ponté « onium » étant stéréosélective, la réaction d'une double liaison *E* conduit à un pont « onium » *trans* et celle d'une double liaison *Z* à un pont « onium » *cis*. Si la cyclisation ultérieure se produit par S_N2 , celle-ci conservera donc le ratio diastéréomérique du substrat de départ et la réaction sera stéréospécifique.

Ainsi, les halocyclisations de composés insaturés possédant un centre nucléophile interne jouent un rôle important dans la construction stéréosélective d'hétérocycles complexes. Cependant, lorsque les substrats utilisés possèdent un nucléophile ambident tel que les carbamates, urées ou amides, une compétition entre la cyclisation par l'oxygène et celle par l'azote apparaît. En règle générale, ces réactions d'halocyclisation fournissent préférentiellement les produits issus de la *O*-cyclisation par rapport aux produits *N*-cyclisés.¹¹³

¹¹² J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734–736.

¹¹³ E. J. Corey, G. W. J. Fleet, M. Kato, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 3963–3966.

Cette préférence envers la *O*-cyclisation peut être expliquée par la théorie HSAB (hard/soft acid-base theory).¹¹⁴ En effet, l'atome d'oxygène étant plus électronégatif que l'atome d'azote, il va donc attaquer préférentiellement la double liaison activée par l'halogène électrophile (par exemple l'atome d'iode) qui forme un système- π considéré comme électrophile dur (Schéma 32).¹¹⁵

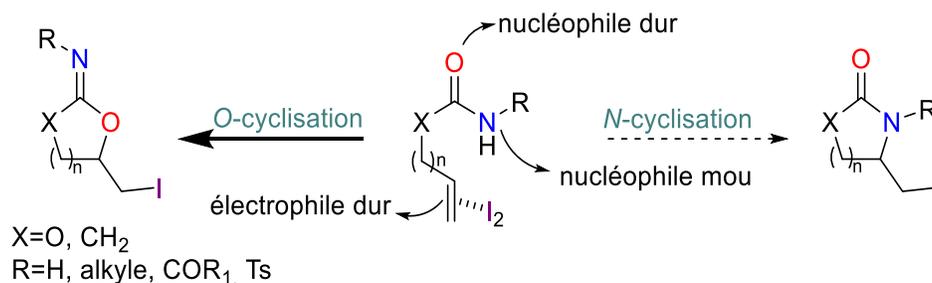


Schéma 32 : Réaction de *O*-cyclisation favorisée par rapport à la *N*-cyclisation

Dans de nombreux cas, l'hydrolyse de la fonction imine des produits *O*-cyclisés permet de fournir les lactones correspondantes. Cette stratégie de synthèse a notamment été utilisée dans plusieurs cas de préparation de lactones.^{116,117}

2.1. Modification du substrat pour favoriser la *N*-cyclisation

Une des premières stratégies utilisées pour favoriser la réaction de *N*-cyclisation a été la modification du substrat. Par exemple, en 1984, le groupe du Pr M. Hirama a montré que la modification du substituant sur l'atome d'azote pouvait favoriser l'un ou l'autre des modes de cyclisations dans le cas d'une réaction induite par le diiode.¹¹⁸ Ainsi, en utilisant des carbamates *N*-sulfonylés (R = SO₃R') plutôt que des esters d'acide carbamique (R = H), les produits formés majoritairement sont ceux issus de la *N*-cyclisation (Schéma 33)

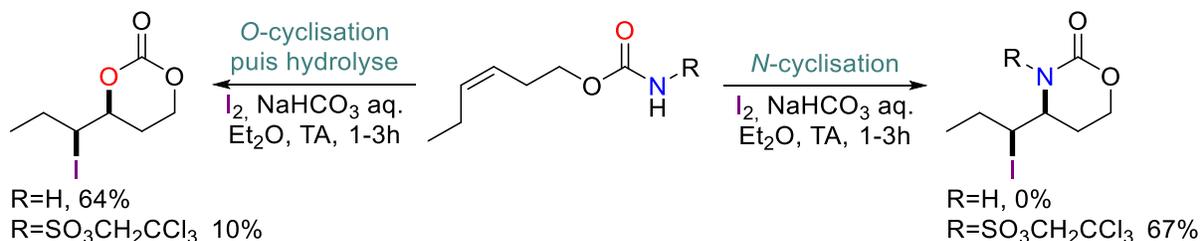


Schéma 33 : Modification du *N*-substituant R pour favoriser la *N*-cyclisation

¹¹⁴ Y. A. Cheng, W. Z. Yu, Y.-Y. Yeung, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 545–552.

¹¹⁵ M. Fujita, O. Kitagawa, T. Suzuki, T. Taguchi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7330–7335.

¹¹⁶ M. Hirama, M. Uei, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5307–5310.

¹¹⁷ G. W. J. Fleet, C. R. C. Spensley, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 109–112.

¹¹⁸ M. Hirama, M. Iwashita, Y. Yamazaki, S. Itô, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4963–4964.

Cette stratégie a également été employée par l'équipe du Pr. B. Ganem pour synthétiser des dérivés de β -lactames à partir de *N*-tosylamides insaturés en présence de dibrome ou de diiode.¹¹⁹ De même, une équipe italienne a utilisé cette méthode pour synthétiser des 2,3-amino-acides énantiomériquement purs *via* la formation d'imidazolidinones chirales à partir des *N*-tosyl urées correspondantes.¹²⁰

Une autre étude réalisée par des chercheurs américains a permis d'étendre le champ d'application de cette stratégie en augmentant le type de substituants favorisant la *N*-cyclisation.¹²¹ En effet, en utilisant le *N*-bromosuccinimide dans le tétrachlorométhane à température ambiante, des lactames à 5 chaînons ont pu être obtenus par *N*-bromocyclisation à partir des amides insaturés correspondants lorsque le substituant R sur l'azote est un isoxazole, un thiadiazole ou un thiazole, mais la réaction ne fonctionne pas quand R est un aryle. De même, cette réaction de *N*-bromocyclisation permet d'accéder efficacement à des imidazolidinones à partir des urées correspondantes.

Une deuxième stratégie pour favoriser la *N*-cyclisation d'amides insaturés a été décrite en 1985. En effet, le groupe du Pr. S. Knapp a montré que la conversion préalable du pent-4-enamide en son dérivé *N,O*-bis(triméthylsilylé) permet d'accéder au iodolactame correspondant, après réaction avec du diiode dans le THF et traitement au sulfite de sodium, avec un rendement global de 64% (Schéma 34).¹²²

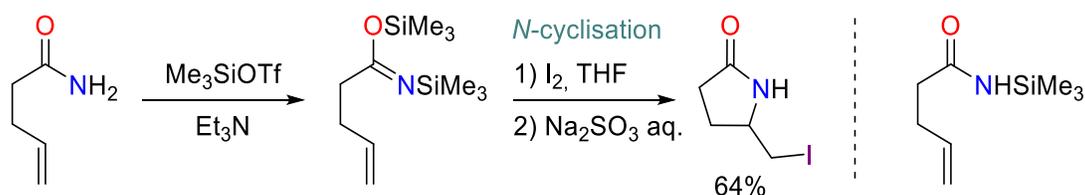


Schéma 34 : Iodolactamisation d'amides insaturés après conversion en imidate silylé

La conversion préalable de l'amide en dérivé imidate est nécessaire pour obtenir la réaction de *N*-cyclisation puisqu'elle permet de masquer la fonction carbonyle nucléophile en dérivé d'énol silylé. En effet, l'iodocyclisation directe de l'amide insaturé fournit l'iodolactone correspondante après *O*-cyclisation et hydrolyse de l'imine. De même, l'amide monosilylé réagit par *O*-cyclisation dans les conditions d'iodocyclisation pour donner l'iodolactone.

¹¹⁹ A. J. Biloski, R. D. Wood, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3233–3235.

¹²⁰ G. Cardillo, M. Orena, M. Penna, S. Sandri, C. Tomasini, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2263–2272.

¹²¹ T. W. Balko, R. S. Brinkmeyer, N. H. Terando, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2045–2048.

¹²² S. Knapp, K. E. Rodrigues, A. T. Levorse, R. M. Ornaf, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1803–1806.

Cette stratégie a également été utilisée pour synthétiser des imidazolidinones *via* une iodocyclisation à partir des urées allylées correspondantes.¹²³

Cependant, ces méthodes basées sur des modifications du substrat pour induire la *N*-cyclisation sont assez limitées. En effet, dans le premier cas, seuls certains types de substituants sur l'azote permettent d'induire une *N*-cyclisation et il n'est pas toujours possible de les enlever, ce qui limite beaucoup la diversité structurale des produits cyclisés obtenus. De même, dans le deuxième cas, il est nécessaire de passer par la formation d'un dérivé *N,O*-bis(triméthylsilyle) pour accéder à une réaction de *N*-cyclisation. Or, cet intermédiaire bis-silylé peut être difficile à former puisqu'il nécessite des conditions anhydres très strictes. Cette méthode semble également compliquée dans le cas où les amides insaturés possèdent d'autres fonctions sensibles à la silylation.¹²⁴

D'autres méthodes favorisant la *N*-cyclisation ont été développées et seront brièvement présentées dans la suite de ce manuscrit.

2.2. Réaction de *N*-cyclisation favorisée selon les conditions réactionnelles

Plusieurs études ont montré qu'en modifiant les conditions de réaction, il était possible de contrôler le mode de cyclisation (*N* ou *O*). Par exemple, en changeant les additifs (base forte), le type de catalyseur (métallique, organique) ou la nature du réactif d'halogénéation électrophile, la réaction de *N*-cyclisation pouvait être favorisée par rapport à la *O*-cyclisation.

Par exemple, le groupe du Pr. M. Tiecco a développé une cyclisation d'acides hydroxamiques insaturés initiée par des réactifs électrophiles de sélénium, dont le mode de cyclisation (par l'azote ou l'oxygène) dépendait des conditions réactionnelles.¹²⁵ Ainsi, lorsque la réaction est effectuée à basse température (-20 °C pour R=Ph et 20 °C pour R=Me, Et), les *N*-hydroxy iminolactones correspondantes sont isolées avec de bons rendements. À l'opposé, si le mélange réactionnel est chauffé (20 °C pour R=Ph et 50 °C pour R=Me, Et), la réaction se déroule par *N*-cyclisation conduisant à la formation des *N*-hydroxy γ -lactames (Schéma 35).

¹²³ P. A. Hunt, C. May, C. J. Moody, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3001–3002.

¹²⁴ S. Knapp, A. T. Levorse, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4006–4014.

¹²⁵ M. Tiecco, L. Testaferri, M. Tingoli, F. Marini, *J CHEM SOC CHEM COMMUN* **1994**, 221–222.

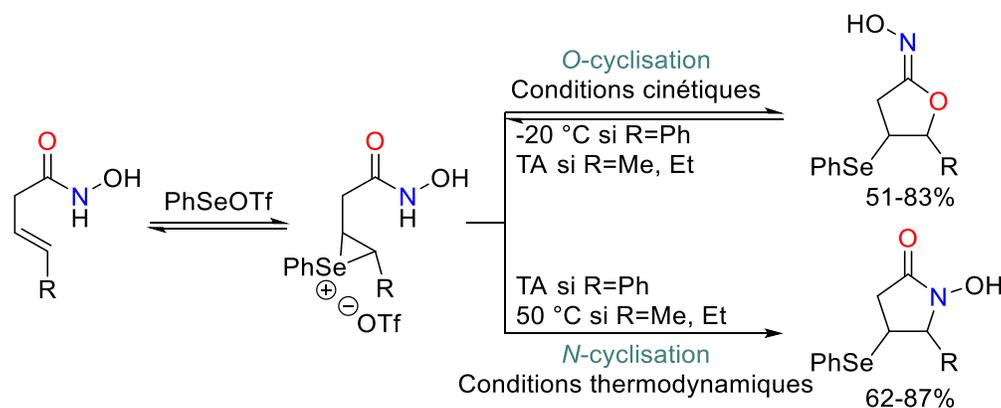


Schéma 35 : Cyclisation d'acides hydroxamiques insaturés initiée par des réactifs électrophiles de sélénium

L'atome d'oxygène étant plus nucléophile que l'atome d'azote, le piégeage de l'intermédiaire seleniranium par celui-ci est donc plus rapide et fournit les *N*-hydroxy iminolactones. La formation de ces produits *O*-cyclisés suit donc un contrôle cinétique et peut être réversible alors que les *N*-hydroxy lactames sont les produits dérivant d'un contrôle thermodynamique de la réaction.¹¹¹ Ainsi, par la seule modification de la température ou du temps de réaction, le type de cyclisation (*N* ou *O*) peut être contrôlé dans le cas particulier des acides hydroxamiques insaturés.

Amino-iodocyclisation favorisée par l'ajout d'une base métallique

Nous pouvons également citer les travaux du Pr. T. Taguchi sur la mise au point d'une réaction d' amino-iodocyclisation à partir de dérivés urées, carbamates et amides insaturés, où la régiosélectivité de la réaction est contrôlée par le type d'additif employé.¹²⁶ En effet, la réaction de la *N'*-allylurée *N*-ethoxycarbonyle, en présence de diiode et de bicarbonate de sodium, fournit le produit *O*-cyclisé comme seul isomère avec un rendement de 77%. A l'opposé, l'utilisation d'une base forte à la place du bicarbonate de sodium permet d'induire une *N*-cyclisation. Ainsi, en présence de *n*-BuLi ou de LiAl(*O**t*-Bu)₄, la réaction de la *N'*-allylurée *N*-ethoxycarbonyle avec du diiode permet d'obtenir l'imidazolidinone iodée correspondante avec d'excellents rendements (88%, Schéma 36). Le type d'additif utilisé a donc un effet considérable sur la chimiosélectivité de cette réaction.

¹²⁶ O. Kitagawa, M. Fujita, H. Li, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 615–618.

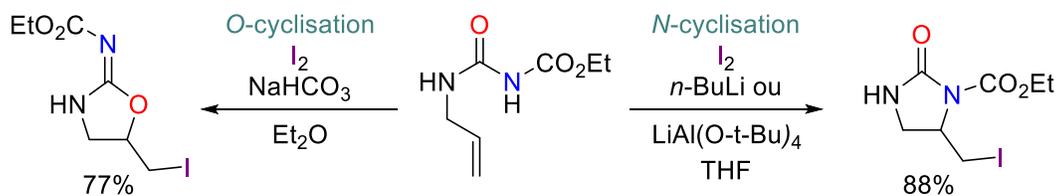


Schéma 36 : Amino- vs oxy-iodocyclisation de la *N'*-allylurée *N*-ethoxycarboxyle

Pour expliquer cette sélectivité particulière, nous pouvons supposer que l'ajout d'une base forte, telle que *n*-BuLi ou de LiAl(O*t*-Bu)₄, permettrait d'augmenter la nucléophilie de l'atome d'azote en formant un amidure et donc de favoriser la *N*-cyclisation. De plus, bien que l'origine de cette sélectivité envers la *N*-cyclisation ne soit pas clairement définie, les auteurs suggèrent la formation d'un intermédiaire imino-alcoolate métallique où les deux groupes carbonyles sont chélatés au métal, empêchant une cyclisation par l'oxygène (Schéma 37).¹¹⁵ En effet, la réaction de l'allylcarbamate non substitué par un ester, en présence de LiAl(O*t*-Bu)₄ et de diiode, ne fonctionne pas et conduit à la récupération du produit de départ. L'utilisation d'un dérivé insaturé *N*-alkoxycarboxyle est donc nécessaire pour obtenir le produit *N*-cyclisé.

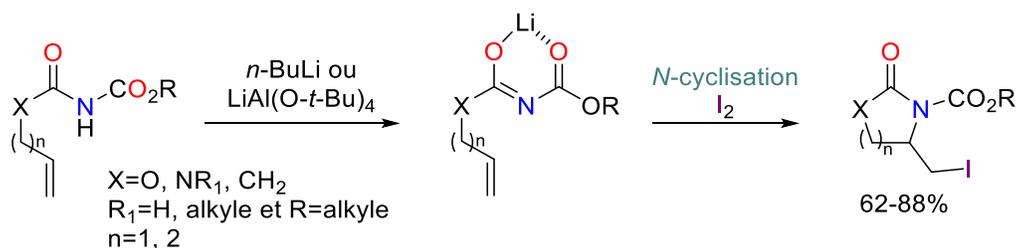


Schéma 37 : Formation d'un intermédiaire imino-alcoolate métallique permettant d'induire la *N*-cyclisation

N- vs *O*-cyclisation contrôlée par la nature du catalyseur

La chimiosélectivité de ce type de cyclisation peut également être contrôlée en modifiant la nature du catalyseur utilisé. Par exemple, une méthode d'acétoxylation d'urées insaturées métallo-catalysée, permettant d'obtenir les imidazolidinones et les oxazolidinones imines correspondantes avec de bons rendements et dans des conditions douces, a récemment été décrite.¹²⁷ En fonction du catalyseur employé, le mode de cyclisation (par l'azote ou l'oxygène) est contrôlé. En présence d'acétate de palladium(II), l'amino-acétoxylation est ainsi favorisée alors qu'en utilisant un complexe métallique au cuivre(I), la transformation se déroule par *O*-cyclisation (Schéma 38).

¹²⁷ W.-H. Rao, X.-S. Yin, B.-F. Shi, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3758–3761.

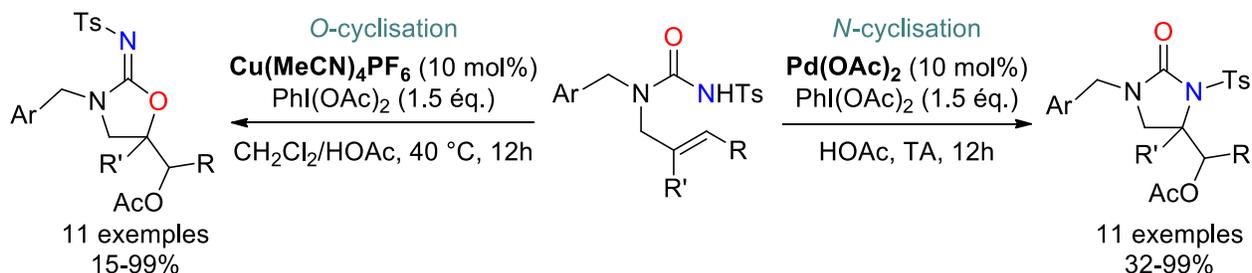


Schéma 38 : Amino- vs oxy-acetoxylation d'urées insaturées

Ce protocole permet donc la construction chimiosélective d'une large gamme d'urées et d'iso-urées cycliques avec de bons rendements à partir de nucléophiles ambidents tels que les urées insaturées.

De même, une méthode de bromolactamisation d'amides insaturés a été mise au point et permet la synthèse d'une large gamme de lactames structurellement diversifiés, de taille plus ou moins grande.¹¹⁴ Pour optimiser cette transformation, la *N*-tosylhex-5-enamide a été utilisée comme substrat modèle en présence de *N*-bromosuccinimide (NBS) comme source d'halogène électrophile. Ce substrat contient un groupement *p*-toluènesulfonyl attracteur d'électrons, ce qui augmente l'acidité du proton de l'amide et pourrait donc promouvoir la *N*-cyclisation, *via* la formation de l'amidure. Différents catalyseurs ou réactifs ont été testés pour trouver celui qui favoriserait au maximum le mode de cyclisation par l'azote. Comme précédemment pour l'iodocyclisation (Schéma 36), la réaction du substrat avec un halogène électrophile et du bicarbonate de sodium fournit le produit *O*-cyclisé correspondant, alors qu'en présence du catalyseur **B**, le produit *N*-cyclisé est formé majoritairement (Schéma 39). Ce catalyseur **B** à trois composants a été obtenu de façon fortuite par réaction de la DMAP avec le 3,5-bis(trifluorométhyl)phenyl isocyanate. Alors que des systèmes de cocatalyseurs impliquant deux espèces catalytiques sont assez répandus, un processus d'organocatalyse utilisant trois espèces catalytiques a été beaucoup moins étudié.

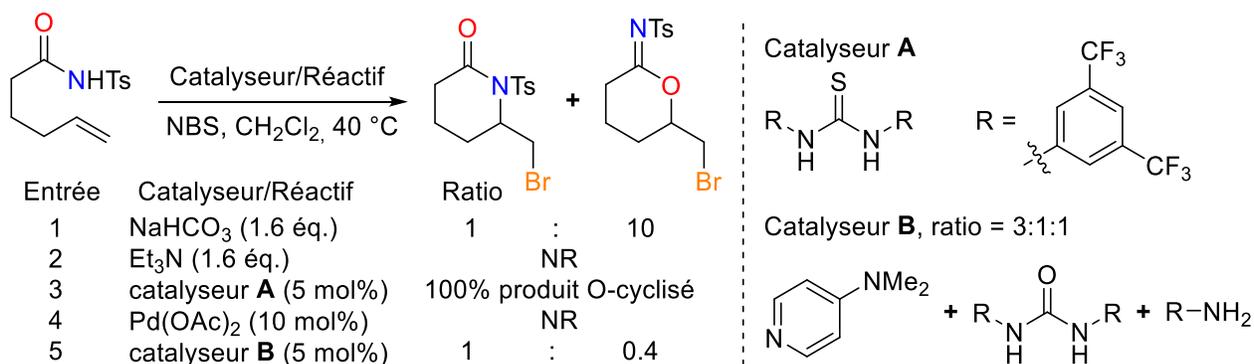


Schéma 39 : Bromocyclisation d'amides insaturés

Amino-chlorocyclisation vs oxy-bromocyclisation

Enfin, nous pouvons citer une dernière étude d'halocyclisations d'amides insaturés alkoxylés, où les lactames et iminolactones correspondants peuvent être obtenus dans des conditions oxydantes en choisissant le sel de cuivre approprié.¹²⁸ En effet, en présence de 2 équivalents de CuBr_2 et de TBHP, les iminolactones sont obtenues par oxy-bromocyclisation alors que l'utilisation du CuCl_2 favorise la *N*-cyclisation des amides alkoxylés et permet de réaliser une amino-chlorocyclisation (Schéma 40). De plus, des études mécanistiques ont montré que la *N*-cyclisation se déroulait par voie radicalaire à partir de la génération d'un radical centré sur l'azote, alors que dans le cas de l'oxy-cyclisation, une activation de la double liaison par réaction avec CuBr_2 , suivie d'une attaque nucléophile de l'oxygène puis d'une élimination réductrice, permet d'accéder aux iminolactones bromées.

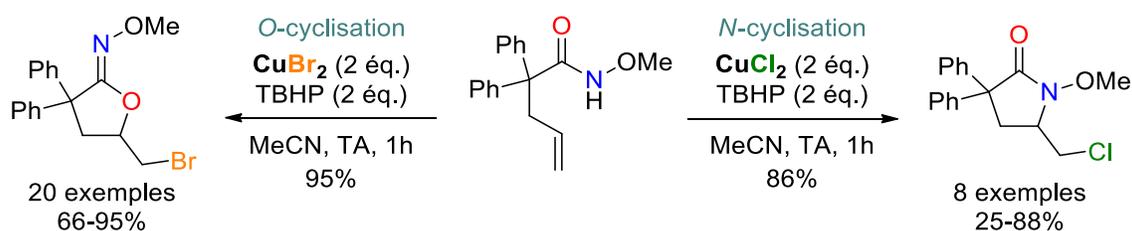


Schéma 40 : Amino-chlorocyclisation vs oxy-bromocyclisation d'amides insaturés alkoxylés

Après avoir présenté quelques exemples de compétition entre la *N*- et la *O*-cyclisations de dérivés insaturés possédant un nucléophile ambident tels que les urées, carbamates ou amides, une description de plusieurs méthodes permettant d'induire exclusivement une cyclisation par l'azote sera faite dans la suite de ce chapitre.

3. Autres méthodes d'halocyclisations

Dans un premier temps, quelques exemples représentatifs d'halocyclisations de dérivés de type amide possédant une chaîne insaturée seront présentés. Sachant qu'une grande partie des méthodes d'iodo- et bromo-cyclisations a été précédemment décrite dans ce manuscrit, nous avons choisi de décrire dans ce paragraphe des procédures de fluoration et de chloration.

3.1. Fluoration intramoléculaire catalysée par des métaux de transition

L'introduction d'atomes de fluor dans des molécules organiques est devenue un champ de recherche à part entière, notamment pour l'industrie pharmaceutique et agrochimique, puisque cela permet de changer de manière significative les propriétés physico-chimiques et biologiques de ces molécules. Plus de 20% des produits pharmaceutiques actuellement

¹²⁸ Z.-Q. Zhang, F. Liu, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6690–6693.

disponibles contiennent au moins un atome de fluor.¹²⁹ C'est pourquoi le développement de nouvelles méthodes de construction de liaisons C–F dans des conditions douces a fait l'objet d'une attention croissante depuis une vingtaine d'années.

Par exemple, une aminofluoruration intramoléculaire régiosélective d'alcènes non activés catalysée par un complexe de palladium(II) a été développée par le Pr. G. Liu en 2013.¹³⁰ Dans cette transformation, après une aminopalladation intramoléculaire, la liaison primaire Csp³–Pd résultante est sélectivement fluorée par l'action des réactifs AgF et PhI(OPiv)₂ en présence de 2-méthoxy-1,4-benzoquinone (2-OMe-BQ) et de HFIP (Schéma 41). Cette méthodologie permet de synthétiser efficacement des imidazolidinones monofluorées.

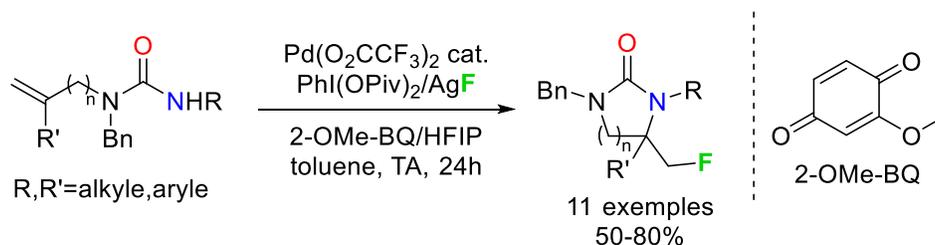


Schéma 41 : Aminofluoruration intramoléculaire catalysée par un complexe de palladium(II)

Une aminofluoruration d'amides insaturés catalysée simplement par un sel d'argent(I) a également été décrite la même année.¹³¹ Ainsi des γ -lactames fluorométhylés sont obtenus avec de bons à très bons rendements, par réaction des amides insaturés correspondants avec du nitrate d'argent et du Selectfluor dans un mélange CH₂Cl₂/H₂O à reflux (Schéma 42). Dans cette transformation, la combinaison Selectfluor–catalyseur Ag(I) sert non seulement d'oxydant, mais aussi d'agent de transfert d'atome de fluor. Un mécanisme impliquant la génération de radicaux amidyles par catalyse oxydante du complexe d'argent et le transfert d'un atome de fluor à partir du complexe Ag(II)–F, a été proposé.

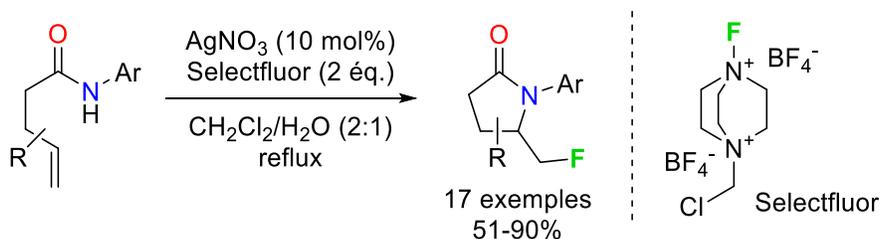


Schéma 42 : Aminofluoruration d'amides insaturés catalysée par un complexe d'argent(I)

¹²⁹ C. Isanbor, D. O'Hagan, *O* **2006**, 17.

¹³⁰ T. Wu, J. Cheng, P. Chen, G. Liu, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 8707–8709.

¹³¹ Z. Li, L. Song, C. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 4640–4643.

Il est à noter que la réaction d'amides primaires ou *N*-alkylés dans les conditions optimisées ne fonctionne pas et qu'aucun produit issu de l'aminofluoration intramoléculaire n'est isolé. Cette observation est donc en accord avec le mécanisme proposé puisqu'il met en jeu la génération d'un aryle radical-cation qui fournirait ensuite le radical amidyle après déprotonation de l'azote.

Par ailleurs, des *N*-hydroxycarbamates insaturés ont également été utilisés pour réaliser des aminofluorations intramoléculaires catalysées par un complexe de fer(II). Cette transformation permet d'accéder à des 1,3-oxazolidine-2-ones monofluorées de façon diastéréosélective, conduisant après simple dérivatisation aux amines primaires et amino-acides β-fluorés correspondants (Schéma 43).¹³² Le mécanisme proposé pour cette réaction est différent des précédents puisqu'il repose sur l'insertion du catalyseur de fer dans la liaison N–O pour former un nitrénoïde avec la perte du fragment OR⁴. La réaction avec la double liaison fournirait un intermédiaire aziridinium qui pourrait être ouvert par un fluorure.

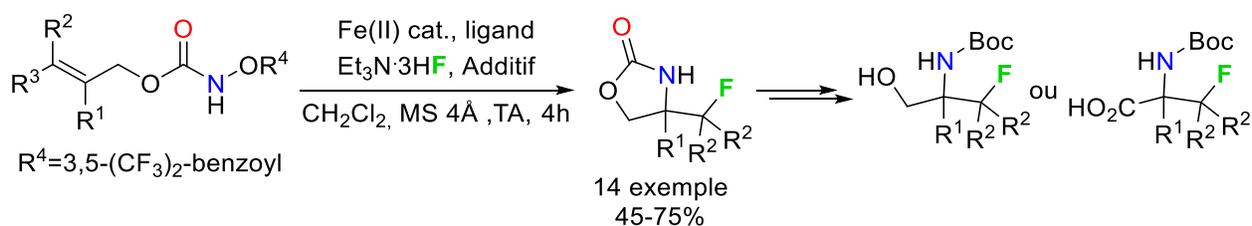


Schéma 43 : Aminofluoration de *N*-hydroxycarbamates insaturés

De plus, une aminochloration intramoléculaire énantiosélective et diastéréosélective sur le même type de substrats, des *N*-hydroxycarbamates insaturés, a été développée par la même équipe de chercheurs.¹³³ Dans ce cas, le réactif d'halogénéation utilisé est le chlorure de tétrabutylammonium. Comme pour la méthode d'aminofluoration, la réaction est catalysée par un complexe de fer(II), en présence d'un ligand organique, et repose sur la coupure de la liaison N–O par insertion du catalyseur.

3.2. Aminochloration de dérivés insaturés

D'autres méthodes d'aminochloration ont été décrites dans la littérature. Nous pouvons citer par exemple une réaction d'aminochloration de dérivés insaturés initiée par le chlorure de cuivre(II).¹³⁴ Différents dérivés insaturés possédant un nucléophile ambident interne tel que des urées, amides et carbamates, peuvent être utilisés dans cette transformation conduisant à la construction d'une variété d'hétérocycles azotés diversement substitués (Schéma 44). Des

¹³² D.-F. Lu, G.-S. Liu, C.-L. Zhu, B. Yuan, H. Xu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2912–2915.

¹³³ C.-L. Zhu, J.-S. Tian, Z.-Y. Gu, G.-W. Xing, H. Xu, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 3044–3050.

¹³⁴ S.-Q. Li, P. Xiong, L. Zhu, X.-Y. Qian, H.-C. Xu, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 3449–3455.

alcènes mono-, di- et tri-substitués sont aussi compatibles ainsi que des alcynes et des allènes, fournissant des composés cycliques avec de très bons rendements.

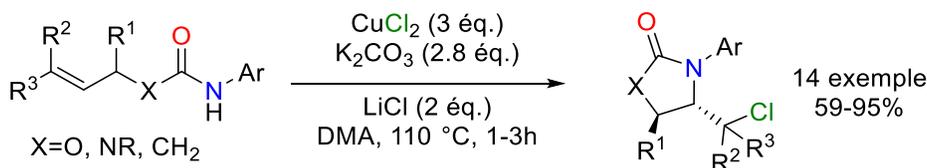


Schéma 44 : Aminochloruration intramoléculaire de dérivés insaturés

Des études mécanistiques suggèrent que la réaction se déroule selon un processus radicalaire et que le CuCl₂ sert à la fois d'oxydant pour générer le radical amidyle mais aussi de source de chlorure. Ce mécanisme se rapproche donc de celui observé pour l'aminofluoruration d'amides insaturés en présence d'AgNO₃ et de Selectfluor (Schéma 42) puisqu'il met aussi en jeu la génération d'un aryle radical-cation qui fournirait ensuite le radical amidyle après déprotonation de l'azote, favorisée ici par la présence du carbonate de potassium.

Les halocyclisations de dérivés insaturés sont donc des transformations efficaces pour accéder à des hétérocycles complexes diversement substitués. Ces réactions de cyclisation électrophile peuvent également être effectuées avec d'autres types d'électrophile permettant d'introduire des fonctions différentes des halogènes.

4. Amino-cyclisations d'urées et d'amides insaturés catalysées par des métaux de transition ou initiées par des réactifs d'iode(III)

En effet, des électrophiles tels que des bromures d'aryle ou d'alkényle, des hydroxylamines O-benzoylés ou des réactifs d'iode(III) hypervalent ont été utilisés pour réaliser des réactions d' amino-cyclisation sur des dérivés insaturés possédant une fonction amide nucléophile.

4.1. Réaction de carboamination catalysée par des complexes de palladium

Tout d'abord, nous pouvons citer les travaux du Pr. J. P. Wolfe et de son groupe, qui ont publié de nombreuses études sur la synthèse d'imidazolidinones à partir de *N*-allylurées *via* des réactions de carboamination catalysée au palladium.^{135,136} La réaction de carboamination des substrats *N*-allylurées avec des bromures d'aryle ou d'alkényle, en présence d'un ligand phosphine (Xantphos) et d'une base minérale (NaOtBu), permet la formation de deux liaisons (C-N et C-C) et de deux centres stéréogènes en une seule étape (Schéma 45).

¹³⁵ J. A. Fritz, J. S. Nakhla, J. P. Wolfe, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2531–2534.

¹³⁶ J. A. Fritz, J. P. Wolfe, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6838–6852.

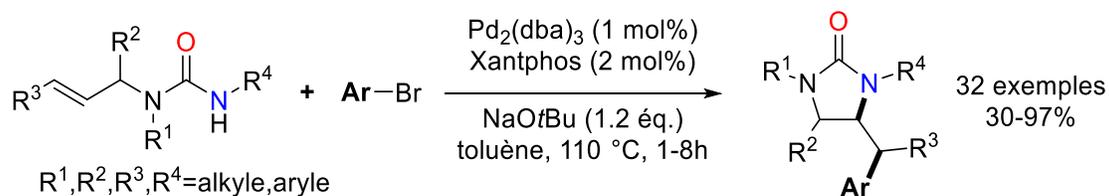


Schéma 45 : Synthèse d'imidazolidinones via une carboamination d'alcènes

Une trentaine d'imidazolidinones ont pu être obtenues avec de bons à excellents rendements et une excellente diastéréosélectivité qui dépend de la taille des substituants R^2 et R^3 . Pour tous les substrats testés, la réaction de carboamination s'est produite exclusivement par addition *syn* de l'atome d'azote et du groupement aryle sur la double liaison $\text{C}=\text{C}$. Cependant, cette méthode ne fonctionne pas sur des *N*-allylurées non protégées, c'est-à-dire où le substituant R_4 est un hydrogène.

En se basant sur la stéréochimie des produits obtenus et sur les produits secondaires générés lors de ces transformations, les auteurs suggèrent un mécanisme similaire à celui décrit précédemment pour les réactions de carboamination de γ -aminoalcènes, fournissant des dérivés pyrrolidine.¹³⁷ Le cycle catalytique proposé est illustré sur le Schéma 46 ci-dessous.

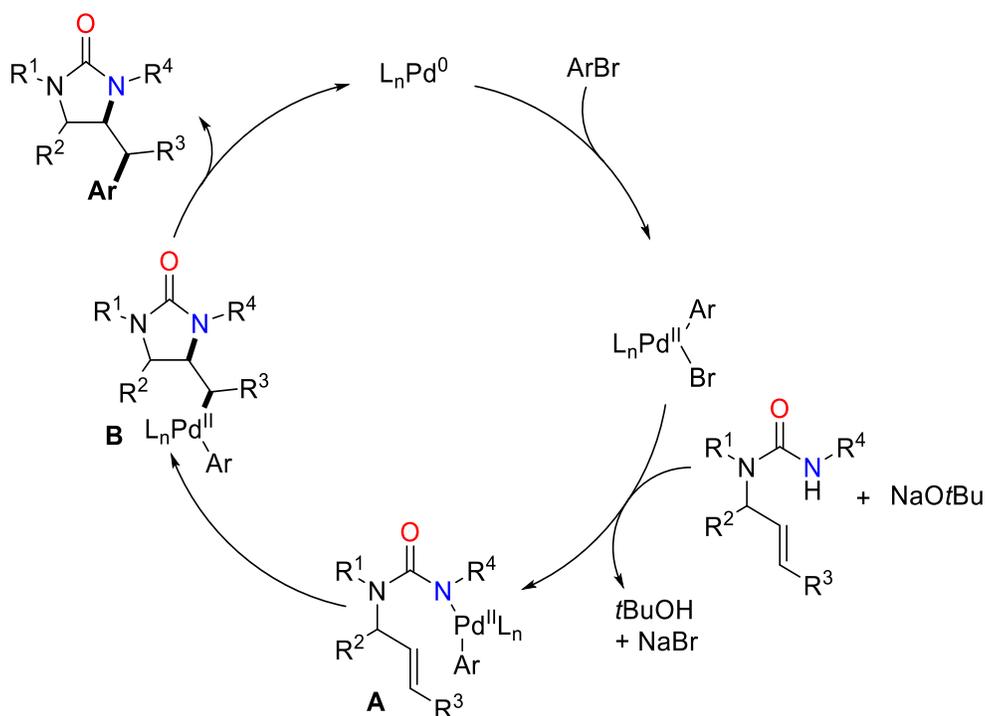


Schéma 46 : Mécanisme proposé de la réaction de carboamination catalysée au palladium

¹³⁷ J. E. Ney, J. P. Wolfe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3605–3608.

L'addition oxydante du bromure d'aryle sur le complexe de Pd(0) générerait le complexe de Pd(II), qui pourrait être converti en complexe **A** après réaction avec le substrat allylurée et la base NaOtBu. L'insertion *syn* de l'alcène dans la liaison Pd-N fournirait le dérivé **B**, qui pourrait ensuite subir une élimination réductrice afin de former le produit imidazolidine-2-one observé et de régénérer le catalyseur Pd(0).

L'équipe du Pr. J. P. Wolfe a également appliqué ce protocole de carboamination catalysée au palladium sur des amines, alcools et urées allylés en utilisant comme électrophile des chlorures d'aryle.¹³⁸ Par ailleurs, en remplaçant le ligand Xantphos par un ligand phosphine chiral, une version asymétrique de cette réaction de carboamination sur des dérivés *N*-allylurées a pu être développée.¹³⁹

Plus récemment, cette même équipe américaine a développé un couplage catalysé au palladium sur des dérivés *N*-allylguanidines et *N*-allylurées en utilisant l'hydroxylamine *O*-benzoylée comme réactif de couplage électrophile.¹⁴⁰ Ainsi, cette réaction de diamination d'oléfinés permet la synthèse de guanidines et d'urées cycliques avec de bons rendements (Schéma 47). Ce protocole s'inspire des travaux du Pr. Q. Wang sur la diamination d'alcènes catalysée au cuivre(II), utilisant le même type d'hydroxylamine comme électrophile, qui seront présentés dans le prochain paragraphe.¹⁴¹

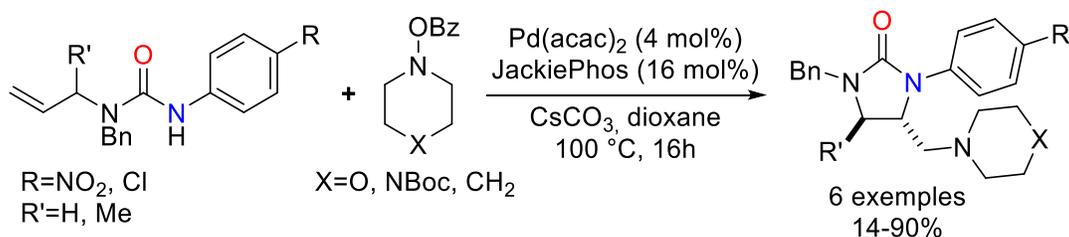


Schéma 47 : Réaction de diamination sur des dérivés *N*-allylurées insaturés

4.2. Réaction d'amino-cyclisation catalysée par des complexes de cuivre

Comme il a été mentionné précédemment, le Pr. Q. Wang et son groupe ont décrit plusieurs méthodes d'amino-cyclisation catalysée par des complexes de cuivre(II), utilisant différents électrophiles. Tout d'abord, nous pouvons citer leur étude sur la diamination régio- et stéréosélective de dérivés insaturés, catalysée au cuivre, par réaction avec des *O*-acylhydroxylamines.¹⁴¹ Ces composés hydroxylamines ont plusieurs avantages puisqu'ils sont

¹³⁸ B. R. Rosen, J. E. Ney, J. P. Wolfe, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2756–2759.

¹³⁹ B. A. Hopkins, J. P. Wolfe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9886–9890.

¹⁴⁰ L. J. Peterson, J. K. Kirsch, J. P. Wolfe, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3513–3517.

¹⁴¹ K. Shen, Q. Wang, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 4279–4283.

faciles d'accès à partir des amines correspondantes et qu'ils jouent à la fois le rôle de source d'amine électrophile et le rôle d'oxydant dans cette réaction de diamination.

Cette transformation est la première méthode de diamination d'alcènes catalysée par un métal, permettant l'incorporation directe d'un groupement amino riche en électrons. Une variété de γ -lactames et d'imidazolidinones a pu être synthétisée de façon diastéréosélective avec de bons à très bons rendements (Schéma 48). On peut noter que dans cette réaction, le donneur de groupement amine est une hydroxylamine activée par le groupement benzoate.

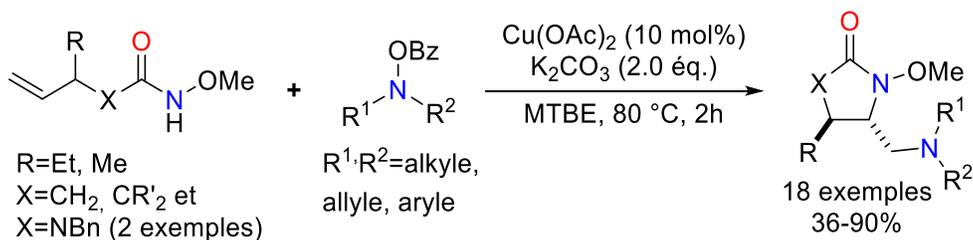


Schéma 48 : Amino-cyclisation de dérivés insaturés catalysée au cuivre(II)

Cependant, la réaction de substrats amides insaturés portant d'autres groupement *N*-protecteurs tels que des groupements tosyle, benzyle ou la réaction d'un amide non protégé ne fonctionne pas et aucun produit cyclisé n'est isolé. Ces résultats suggèrent que le groupement alkoxy sur l'azote est indispensable pour cette transformation car il pourrait coordonner et stabiliser l'intermédiaire alkyl-cuivre résultant de l'étape d'aminocupration sur la double liaison.

L'équipe du Pr. Q. Wang a également développé trois autres méthodes d' amino-cyclisation de dérivés insaturés utilisant des réactifs d'iode(III) hypervalent cycliques de type benziodoxole comme électrophiles. En effet, les composés d'iode(III) ont des propriétés particulières qui confèrent au ligand présent sur l'iode un caractère électrophile. La réactivité et les propriétés des réactifs d'iode(III) seront présentées dans la suite de ce manuscrit (p.101). Néanmoins, ces dérivés particuliers ne sont pas disponibles commercialement et nécessitent d'être préparés en plusieurs étapes à partir de l'acide 2-iodobenzoïque.

Ainsi, une amino-trifluorométhylation,¹⁴² une amino-azidation¹⁴³ et une amino-alkynylation¹⁴⁴ ont été mises au point, permettant la synthèse d'hétérocycles azotés diversement substitués comme des pyrrolidones, des imidazolidinones et des oxazolidinones avec de très bons rendements (Schéma 49). Des composés bi- et tri-cycliques ont également été obtenus avec de

¹⁴² K. Shen, Q. Wang, *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 222–226.

¹⁴³ K. Shen, Q. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 13110–13116.

¹⁴⁴ K. Shen, Q. Wang, *Chem. Sci.* **2017**, 8, 8265–8270.

bons rendements. La diastéréosélectivité de la réaction est généralement excellente mais dépend des substituants présents sur la chaîne carbonée (groupe R). Cette transformation permet donc en une seule étape la construction d'hétérocycles complexes et l'installation des groupements fonctionnels trifluorométhyle et surtout azoture et alcyne, qui sont très utiles, notamment en chimie bioorthogonale.

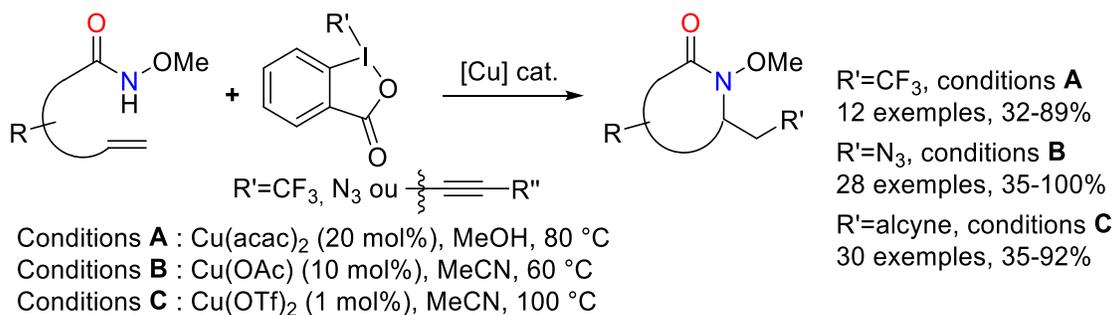


Schéma 49 : Animo-cyclisations catalysées au cuivre

En outre, s'inspirant de ces différents travaux, une aminosulfonylation de *N*-alkoxyamides insaturés catalysée par un complexe de cuivre(II) utilisant des sulfinates de sodium comme réactif électrophile a été proposée.¹⁴⁵ Cette transformation tolère une grande variété de groupements fonctionnels et donc une large gamme de substrats, permettant un accès simple et efficace vers des pyrrolidones aux structures plus ou moins complexes.

Ces différentes méthodes d'amino-cyclisation catalysées au cuivre reposent toutes sur le même type de mécanisme qui met en jeu une étape d'aminocupration de la double liaison puis la formation d'un intermédiaire radicalaire, fournissant l'hétérocycle attendu après piégeage avec l'électrophile utilisé.

4.3. Cyclisation électrophile initiée des réactifs d'iode(III) hypervalent

En 2010, inspiré par les travaux de Pr Y. Kikugawa sur la synthèse d'hétérocycles spiro azotés *via* la formation d'un ion nitrénium en présence de PIFA (bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène),¹⁴⁶ le groupe du Dr. D. J. Wardrop a décrit une méthode d'amino-cyclisation de dérivés hydroxamates *O*-alkylés insaturés initiée par le PIFA. Cette transformation a permis d'accéder à des hydroxy-lactames de plus ou moins grande taille (de 5 à 8 chaînons) avec de bons

¹⁴⁵ W.-H. Rao, L.-L. Jiang, X.-M. Liu, M.-J. Chen, F.-Y. Chen, X. Jiang, J.-X. Zhao, G.-D. Zou, Y.-Q. Zhou, L. Tang, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2890-2893.

¹⁴⁶ Y. Kikugawa, E. Miyazawa, T. Sakamoto, *HETEROCYCLES* **2003**, *59*, 149.

rendements (Schéma 50) ainsi qu'à des dérivés bi- et tri-cycliques à partir des oléfines cycliques correspondantes.¹⁴⁷

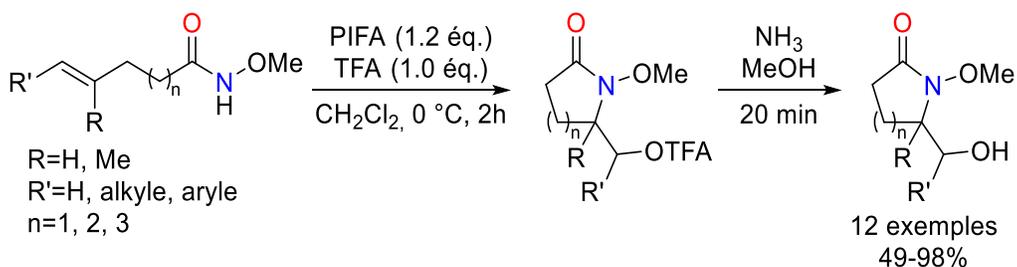


Schéma 50 : Oxy-amidation intramoléculaire d'hydroxamates *O*-alkylés insaturés

Un mécanisme a été proposé lors de cette étude. Tout d'abord, une étape d'échange de ligands entre le réactif d'iode(III) et le substrat hydroxamate **A** permet de former l'espèce amido- λ_3 -iodane **B**, qui subit soit un couplage de ligand pour donner l'amide anomérique *N,N*-bisoxo-substitué **C**, soit une élimination réductrice fournissant l'ion nitrénium **D**. Ces étapes élémentaires caractéristiques des composés d'iode(III) hypervalent seront expliquées dans la suite de ce manuscrit (p.105). A partir de **D**, une cycloaddition intramoléculaire générerait l'aziridinium **E**, qui s'ouvrirait après attaque nucléophile du carboxylate conduisant au lactame final **F**. Alternativement, **E** pourrait provenir de **C** *via* une réaction de type S_N2 sur l'azote. Cet amide anomérique **C** pourrait également subir une réaction d'élimination conduisant à la formation de l'ion nitrénium **D** (Schéma 51).

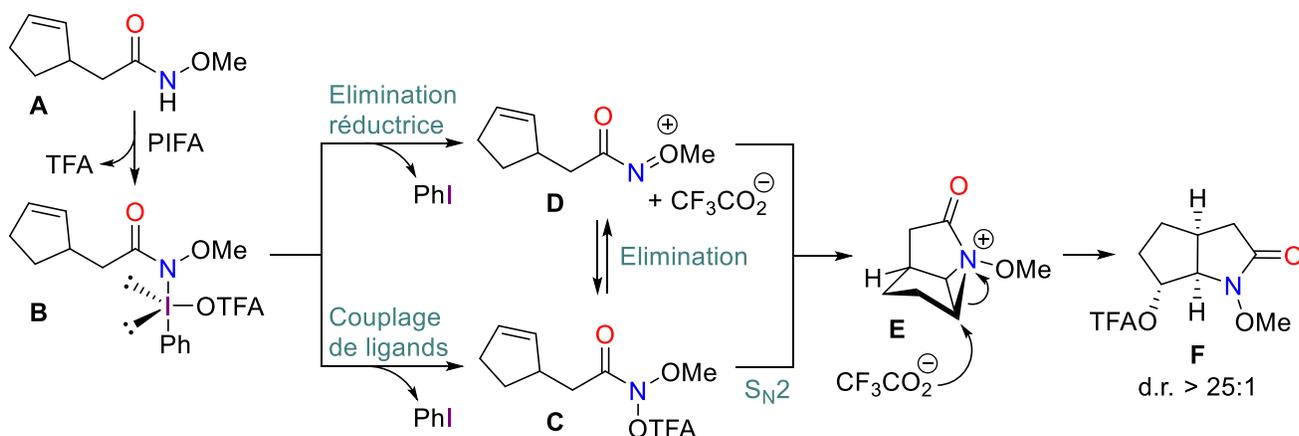


Schéma 51 : Mécanisme de l'oxy-amidation intramoléculaire de dérivés insaturés

¹⁴⁷ D. J. Wardrop, E. G. Bowen, R. E. Forslund, A. D. Sussman, S. L. Weerasekera, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1188–1189.

De plus, l'absence de formation des produits lactones lors cette transformation suggère que la cyclisation ne se déroule pas par activation de la double liaison (par addition de PIFA par exemple) mais bien par activation de l'azote grâce à la formation de l'ion nitrénium **D** ou de l'amide anomérique **C**.

Ces réactions de cyclisation électrophile sont donc des méthodes de choix pour accéder à des hétérocycles azotés complexes mais elles nécessitent l'introduction d'un groupement électrophile qui n'est pas forcément utile à la synthèse. Ainsi, d'autres méthodes de cyclisation utilisant des réactions d'hydroamination intramoléculaire sur des dérivés amides, urées ou carbamates insaturés ont vu le jour et quelques exemples représentatifs seront décrits ci-après.

5. Hydroamination de dérivés insaturés

5.1. Hydroamination d'amides *N*-arylés initiée par un réactif d'iode(V) hypervalent

En 2000, le Pr. K. C. Nicolaou et son groupe ont décrit une méthode d'amino-cyclisation d'anilides (amides *N*-arylés) insaturés initiée par le réactif IBX (1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-one 1-oxide).¹⁴⁸ Cette réaction permet la synthèse d'une grande variété d'hétérocycles azotés comme des pyrrolidones, des oxazolidinones et des imidazolidinones avec d'excellents rendements (Schéma 52). L'hydrolyse ultérieure des oxazolidinones, en présence d'hydroxyde de sodium dans l'éthanol, fournit les *N*-aryle 1,2-amino alcools correspondants.

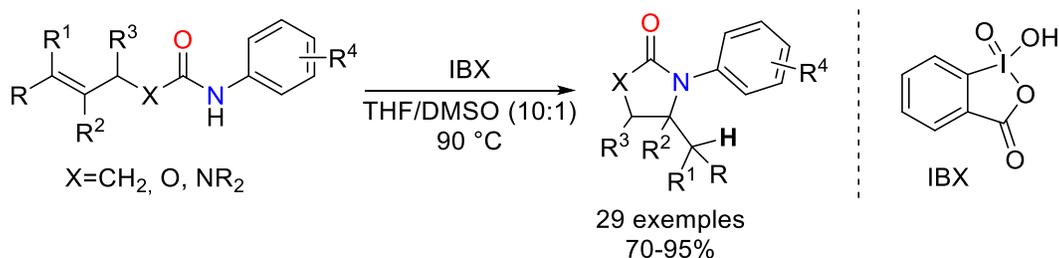


Schéma 52 : Amino-cyclisation de dérivés insaturés par réaction avec l'IBX

Cette méthode d'hydroamination cyclisante a également été utilisée sur des dérivés glycols après réaction avec un isocyanate arylé pour former le carbamate nécessaire à la réaction d'amino-cyclisation, permettant la synthèse de sucres azotés diversement substitués.¹⁴⁹

Dans un article résumant l'ensemble de leurs travaux sur cette réaction d'hydroamination initiée par l'IBX,¹⁵⁰ les auteurs suggèrent que cette réaction se déroule selon un mécanisme

¹⁴⁸ K. C. Nicolaou, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 625–628.

¹⁴⁹ K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, J. A. Vega, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2625–2629.

radicalaire où l'IBX réagirait avec l'anilide par transfert monoélectronique. Après déprotonation de l'ammonium et réaromatisation, le radical amidyle serait formé. Une cycloaddition 5-*exo-trig* de ce radical sur la double liaison puis une abstraction d'hydrogène du solvant fourniraient le produit cyclique final (Schéma 53).

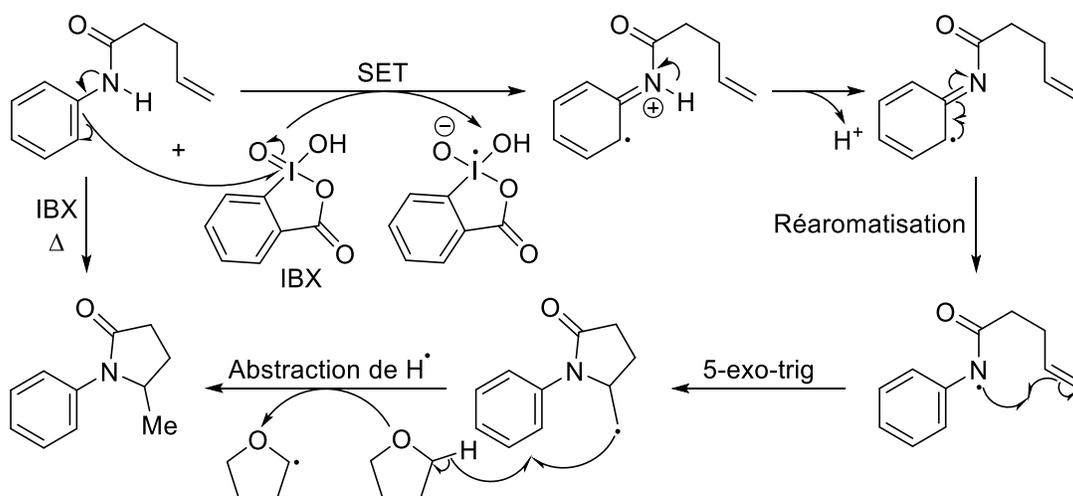


Schéma 53 : Mécanisme proposé pour la réaction d'hydroamination initiée par l'IBX

Le groupement aryle sur l'azote étant indispensable pour cette transformation, les chercheurs supposent qu'il entre réellement en jeu dans le mécanisme et qu'il ne sert pas seulement à stabiliser les espèces électroniques. En effet, cette réactivité particulière du groupement aryle a été évoquée plus tard lors des études sur l'amino-fluoruration et l'amino-chloruration d'anilides, qui ont été présentées dans les paragraphes précédents (pages 88 et 90).

5.2. Hydroamination d'urées *N*-allylées catalysée par un complexe d'or

S'inspirant de leurs travaux sur la dihydroamination d'urées *N*- δ -allényles permettant la formation d'imidazolidinones bicycliques,¹⁵¹ le groupe du Pr. R. A. Widenhoefer a développé une réaction d'hydroamination intramoléculaires de *N*-allyle *N'*-aryle urées, catalysée par un complexe d'or.¹⁵² Ainsi, le traitement d'urées *N*-allylées-*N'*-arylées, avec un mélange catalytique équimolaire de chlorure d'or di-*tert*-butyl-*o*-biphénylphosphine et d'hexafluorophosphate d'argent (1 mol%) dans le chloroforme à température ambiante, conduit à la formation d'imidazolidine-2-ones avec d'excellents rendements *via* une 5-*exo*-hydroamination (Schéma 54).

¹⁵⁰ K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, S. Barluenga, K. W. Hunt, R. Kranich, J. A. Vega, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2233–2244.

¹⁵¹ H. Li, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2671–2674.

¹⁵² H. Li, F. Song, R. A. Widenhoefer, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 955–962.

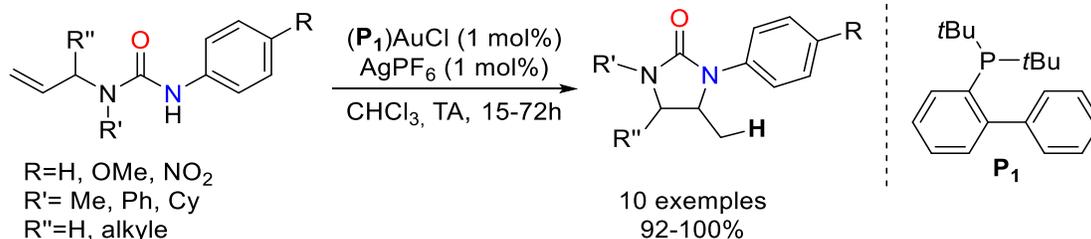


Schéma 54 : Hydroamination d'urées *N*-allylées catalysée par un complexe d'or

De nombreux exemples de cyclisation de dérivés insaturés possédant un nucléophile ambident tel que des fonctions urée, carbamate ou amide ont ainsi été présentés, montrant une grande variété de méthodes qui permettent d'accéder à des hétérocycles azotés complexes tels que des pyrrolidones, des imidazolidinones et des oxazolidinones.

6. Conclusion

Dans ce projet méthodologique, nous nous intéressons plus spécifiquement au motif *N*-hydroxy urée cyclique présent dans la structure de l'avibactam. Or, comme il a été présenté précédemment, il existe très peu de méthodes permettant la synthèse de dérivés *N*-hydroxy imidazolidinones. En effet, le champ d'application de certaines méthodes est très limité, comme les réactions développés par les professeurs R. Sulsky,¹⁰¹ E. J. Lien¹⁰² et M. Pyerin¹⁰³, où seulement trois exemples de substrats ont été testés. De même, la réaction d'hydroamination de type Cope développée par le Pr. A. M. Beauchemin se limite à cinq exemples et nécessite des conditions réactionnelles relativement dures (température très élevée et irradiation micro-ondes).¹⁰⁸

Par ailleurs, les hétérocycles azotés tels que les pyrrolidones, les imidazolidinones et les oxazolidinones sont accessibles par différentes méthodes de cyclisation à partir des dérivés insaturés correspondants. Ainsi, des réactions d'halogénéation, de cyclisation électrophile utilisant différents électrophiles comme des bromures d'aryle, des hydroxylamines *O*-benzoylées et des réactifs d'iode(III) hypervalent, ou encore des réactions d'hydroamination intramoléculaire, permettent d'accéder à des structures hétérocycliques plus ou moins complexes et substituées. Généralement, ces réactions sont très efficaces et se déroulent de manière régiosélective et stéréospécifique. Néanmoins, ces substrats insaturés possédant un nucléophile ambident tels que les urées, carbamates ou amides, ne sont pas toujours simples à utiliser puisque la compétition entre la *N*- et la *O*-cyclisations reste à contrôler.

Dans ce contexte, nous souhaitons développer une nouvelle méthode de cyclisation de dérivés *N*-hydroxyurées insaturés permettant d'élargir le champ d'application de ce type de cyclisation, tout en utilisant des conditions douces et sans métaux de transition. En se basant sur les travaux antérieurs du laboratoire sur des halogénations initiées par des réactifs d'iode(III) hypervalent, nous avons choisi d'utiliser ce type de composés pour induire la réaction de cyclisation. Ainsi, avant de présenter en détail l'ensemble des travaux effectués lors de ce projet méthodologique, une description des caractéristiques essentielles des réactifs d'iode(III) hypervalent ainsi que des exemples de réactions les utilisant seront détaillés dans le chapitre suivant.

II. Les réactifs d'iode hypervalent : caractéristiques et réactivité

1. Définition et structure des molécules hypervalentes dans le cas de l'iode(III)

Le concept de l'hypervalence a été proposé par le Pr J. I. Musher en 1969.¹⁵³ Il définit en tant qu'hypervalents « les molécules et les ions composés d'éléments des groupes 15–18 du tableau périodique dans tout état de valence différent de leur état le plus bas ». Plus généralement, une molécule est dite « hypervalente » si elle est composée d'un atome qui a plus de 8 électrons dans sa couche de valence et qui ne respecte donc pas la règle de l'octet telle qu'elle a été formulée par Lewis.

Des théories ont été proposées pour expliquer ce phénomène. Le concept de liaison à trois centres et quatre électrons (3c-4e) a ainsi été introduit par les Prs R. E. Rundle¹⁵⁴ et G. C. Pimentel.¹⁵⁵ Si l'on considère un composé hypervalent simple à base d'iode RIL_2 , les 2 liaisons I–L résultent de la combinaison d'une orbitale atomique p remplie de l'atome d'iode central et de deux orbitales atomiques p semi-remplies des ligands L. Trois orbitales moléculaires sont ainsi formées : une liante remplie, une non liante remplie et une antiliante non-remplie (Figure 20).

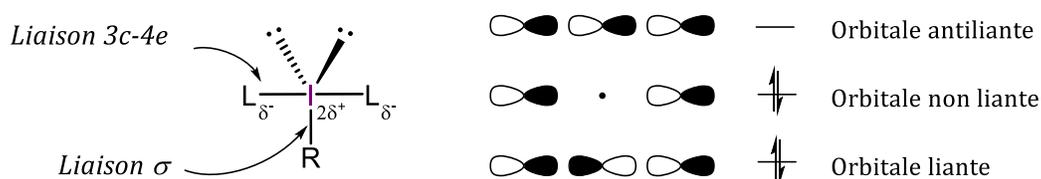


Figure 20 : Les orbitales moléculaires de la liaison 3c-4e d'un composé d'iode(III) hypervalent

L'orbitale moléculaire la plus haute occupée HOMO ne présentant aucune densité électronique autour de l'atome d'iode, cela montre que les composés du type RIL_2 respectent finalement la règle de l'octet. En effet, d'après la description fondamentale d'une liaison « 3c-4e » de type L–I–L, la paire d'électrons liants (participant à une liaison chimique) est délocalisée sur les deux ligands L, résultant en une distribution de charge de -0.5 au niveau de chaque ligand et de +1 pour l'atome central d'iode. Cela montre également que la polarisation sur l'axe de cette liaison à trois centres est très élevée. C'est pour cette raison que les atomes les plus électronégatifs ont tendance à occuper les positions axiales, stabilisant ainsi cet édifice. Concernant le substituant carboné R, il est lié par une liaison σ « classique » et se trouve en position équatoriale, de même

¹⁵³ J. I. Musher, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 54–68.

¹⁵⁴ R. E. Rundle, *J. Chem. Phys.* **1949**, 17, 671–675.

¹⁵⁵ G. C. Pimentel, *J. Chem. Phys.* **1951**, 19, 446–448.

que les deux doublets non liants. Les composés du type RIL_2 présentent donc une géométrie en forme de « T », avec un angle de 90° entre les liaisons R-I et L-I (Figure 20).

2. Généralités sur les composés d'iode hypervalent

Les composés d'iode hypervalent ont été découverts il y a plus d'un siècle. Le (dichloroiodo)benzène $PhICl_2$ fut le premier à être synthétisé en 1886 par le chimiste allemand C. Willgerodt.¹⁵⁶ À la suite de ces travaux, de nombreux autres composés d'iode(III) ont été obtenus, tels que le (diacétoxyiodo)benzène (PIDA), l'iodosylbenzène (PhIO) et l'acide 2-iodobenzoïque (IBX). En 1914, Willgerodt publia un livre complet sur ce sujet, répertoriant presque 500 dérivés d'iode hypervalent.¹⁵⁷ Après cette publication, la chimie de l'iode hypervalent a été un peu oubliée par la communauté scientifique, la revue de Willgerodt donnant peut-être l'impression que tout ce qui était à savoir sur ces composés était déjà connu.¹⁵⁸ Finalement, la chimie de l'iode hypervalent est redevenue très en vogue vers à la fin du XX^e siècle.

Avant de passer à la description des propriétés chimiques et de la réactivité de ces composés d'iode(III), il est important de préciser brièvement leur classification et la nomenclature correspondante.

Dans ses dérivés hypervalents, l'atome d'iode peut se trouver à l'état d'oxydation +3, +5 ou +7. La nomenclature largement utilisée pour la description des composés hypervalents s'appelle *la désignation Martin-Arduengo N-X-L*,^{159,160} où X est l'atome central (ici l'iode), N le nombre formel d'électrons de valence et L le nombre de ligands de l'atome X. Les principales structures des dérivés d'iode hypervalent sont représentées sur la Figure 21 (le premier exemple correspond aux sels d'iodonium qui ne sont formellement pas hypervalents ; cependant, ils peuvent être considérés comme tels si l'on prend en compte les électrons des anions associés).

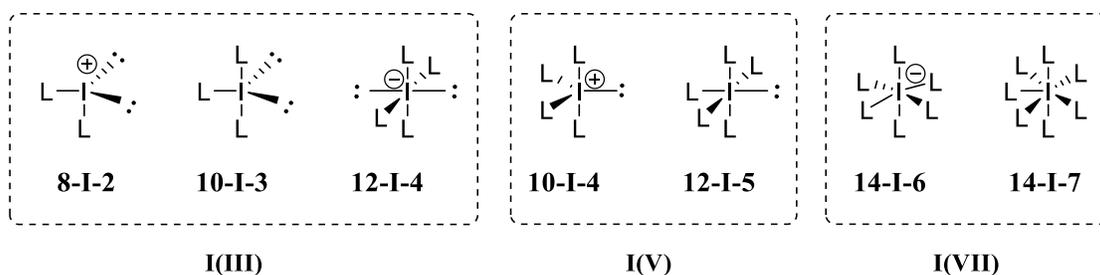


Figure 21 : Principaux types de dérivés d'iode hypervalent

¹⁵⁶ C. Willgerodt, *J. Für Prakt. Chem.* **1886**, *33*, 154–160.

¹⁵⁷ C. Willgerodt, *Die Organischen Verbindungen Mit Mehrwertigen Jod*, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, **1914**.

¹⁵⁸ R. M. Moriarty, O. Prakash, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 244–250.

¹⁵⁹ J. C. Martin, *Science* **1983**, *221*, 509–514.

¹⁶⁰ C. W. Perkins, J. C. Martin, A. J. Arduengo, W. Lau, A. Alegria, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7753.

Traditionnellement, les composés d'iode(III) (les 3 premières espèces présentées ci-contre) étaient appelés des *iodinanes*, et les composés d'iode(V) (les 2 espèces suivantes) des *periodinanes*. Néanmoins, selon les recommandations de l'IUPAC de 1983, ces anciennes appellations ne doivent plus être utilisées et sont remplacées par la nomenclature dite *nomenclature lambda*.¹⁶¹ Selon cette nomenclature, le symbole λ^n est utilisé pour indiquer tout hétéroatome dont l'état de valence (n) est différent de l'état le plus bas.¹⁶² Sachant que pour l'iode, son état de valence le plus bas est 1, les composés d'iode(III) sont donc appelés des λ^3 -*iodanes* et les composés d'iode(V) des λ^5 -*iodanes*. Cependant, cette nomenclature lambda n'est pas systématiquement employée, notamment pour la description des composés les plus courants, tels que ArICl_2 , $\text{ArI}(\text{OAc})_2$, ArIO , ArIO_2 , etc. En effet, les noms de ces quatre dérivés sont composés en ajoutant des préfixes « dichloroiodo- », « diacétoxyiodo- », « iodosyl- » et « iodyl- », respectivement.

Seuls les organoiodanes- λ^3 seront traités dans ce manuscrit. Ces composés peuvent être classés en trois familles : RIL_2 , R_2IL et R_3I , où R représente un ligand carboné et L un ligand hétéroatomique monovalent (comme OAc, OH, $\text{OC}(\text{O})\text{CF}_3$, Cl, ...).

- Les dérivés RIL_2 comportant deux ligands électroattracteurs sont généralement utilisés dans des réactions d'oxydation.¹⁶³
- Les dérivés R_2IL comportant deux ligands carbonés, n'étant pas de bons oxydants, sont utilisés dans des réactions de transfert de ligands.^{164,165}
- Les dérivés R_3I comportant trois ligands carbonés sont souvent très instables et donc peu étudiés en synthèse organique.

Au cours de cette thèse, nous nous sommes intéressés aux composés λ^3 -iodanes et plus particulièrement à des composés du type RIL_2 aux propriétés oxydantes. En général, ces composés sont classés selon le type de ligands liés à l'atome d'iode. On peut distinguer neuf classes principales de dérivés λ^3 -iodanes, utilisés couramment : les (difluoroiodo)arènes (**a**), les (dichloroiodo)arènes (**b**), les iodosylarènes (**c**), les [bis(acyloxy)iodo]arènes (**d**), les organosulfates d'aryliodanes(III) (**e**), les hétérocycles benziodoxoles à 5 chaînons (**f**), les sels d'aryliodonium (**g**), les ylures d'aryliodonium (**h**), et les imides d'aryliodonium ou iminoiodanes (**i**) (Figure 22).

¹⁶¹ W. H. Powell, *PURE Appl. Chem.* **1984**, *56*, 769–778.

¹⁶² V. V. Zhdankin, *Hypervalent Iodine Chemistry: Preparation, Structure, and Synthetic Applications of Polyvalent Iodine Compounds*, John Wiley & Sons, **2013**.

¹⁶³ V. V. Zhdankin, *ARKIVOC* **2009**, 1–62.

¹⁶⁴ E. A. Merritt, B. Olofsson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9052–9070.

¹⁶⁵ Y. Li, D. P. Hari, M. V. Vita, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4436–4454.

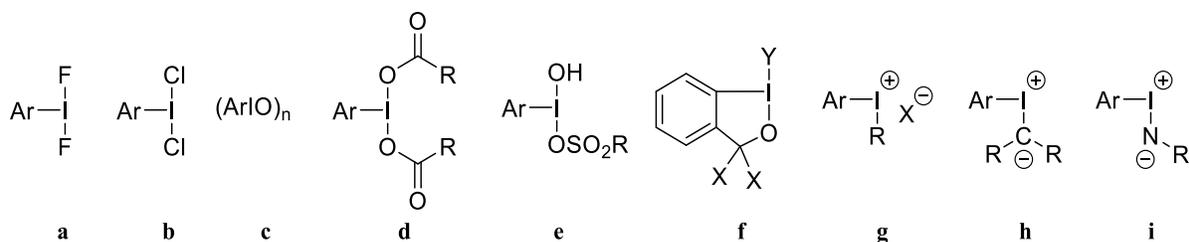


Figure 22 : Les principales classes de dérivés λ^3 -iodanes de type RIL₂

Parmi tous ces dérivés, les composés commercialisés les plus utilisés sont ceux de la classe des [bis(acyloxy)iodo]arènes (**d**), comme par exemple le (diacétoxyiodo)benzène $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (nommé aussi PIDA, DIB ou IBD) et le [bis(trifluoroacétoxy)iodo]benzène $\text{PhI}(\text{OC}(\text{O})\text{CF}_3)_2$ (nommé PIFA ou BTI). Quant aux organosulfonates iodoarylés, le produit le plus couramment employé est l'[hydroxy(tosyloxy)iodo]benzène ou réactif de Koser.¹⁶²

3. Réactivités des composés d'iode hypervalent

La richesse de la chimie des réactifs d'iode hypervalent peut être expliquée par leur fort caractère électrophile dû à la présence de cette liaison hypervalente à la fois très polarisée et plus faible qu'une liaison covalente, ainsi que par le fait que les iodoarènes sont d'excellents groupements partants.

Ainsi, les différentes classes de dérivés d'iode hypervalent énumérées ci-dessus (Figure 22) ont trouvé de larges applications. Les difluoroiodoarènes (**a**) et dichloroiodoarènes (**b**) sont, respectivement, des agents de fluoration et de chloration. Les iodosylarènes (**c**), les [bis(acyloxyiodo)]arènes (**d**) et les aryliodanes(III) organosulfatés (**e**) sont de forts oxydants et sont utilisés en tant qu'agents d'oxygénation. Les benziodoxoles (**f**), moins électrophiles, sont capables de transférer leur ligand Y. Enfin, les sels d'aryliodonium (**g**) et les ylures d'aryliodonium (**h**) peuvent être utiles à la formation de liaisons C-C alors que les imides d'aryliodonium (**i**) servent comme précurseur de nitrènes.¹⁶⁶

La structure et la réactivité des composés d'iode(III) hypervalent peuvent être comparées à celles des métaux de transition.¹⁶⁷ En effet, de nombreuses réactions faisant intervenir des composés d'iode hypervalent sont rationalisées comme étant des réactions passant par des étapes élémentaires d'échange de ligands, d'addition oxydante, d'élimination réductrice et de couplage de ligands, une réactivité typique des complexes de métaux de transition. En outre, les

¹⁶⁶ P. Dauban, R. H. Dodd, *Synlett* **2003**, 1571–1586.

¹⁶⁷ A. Yoshimura, V. V. Zhdankin, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3328–3435.

réactions mettant en jeu ce type de composés peuvent également avoir lieu par réaction de transfert monoélectronique (SET)¹⁶⁸ ou par coupure homolytique, selon des modes radicalaires.

Dans les paragraphes suivants, nous allons détailler brièvement ces différents types de réactivité mettant en jeu des dérivés d'iode(III) hypervalent.

3.1. Échange de ligands et élimination réductrice

De nombreuses transformations initiées par l'iode hypervalent mettent en jeu les étapes élémentaires d'échange de ligands et d'élimination réductrice. Si l'on considère le cas général d'une réaction d'un λ^3 -iodane avec un nucléophile externe, ce dernier remplace dans un premier temps l'un des ligands sur l'atome d'iode sans changer son état d'oxydation (*échange de ligands*, Schéma 55). L'espèce ainsi formée peut ensuite subir une *élimination réductrice* favorisée par le départ de l'iodoarène, libérant ainsi un équivalent de nucléophile à polarité inversée qui pourra s'additionner sur le ligand. Une autre possibilité est une pseudo-rotation autour de l'atome central, menant à un rapprochement entre le ligand de départ et le nucléophile, ce qui entraîne un *couplage de ligands*, conduisant au même adduit, après élimination de l'iodoarène.¹⁶⁷ En effet, cette pseudo-rotation est nécessaire au *couplage de ligands* puisqu'il ne peut se faire qu'entre deux ligands en position apicale et équatoriale.

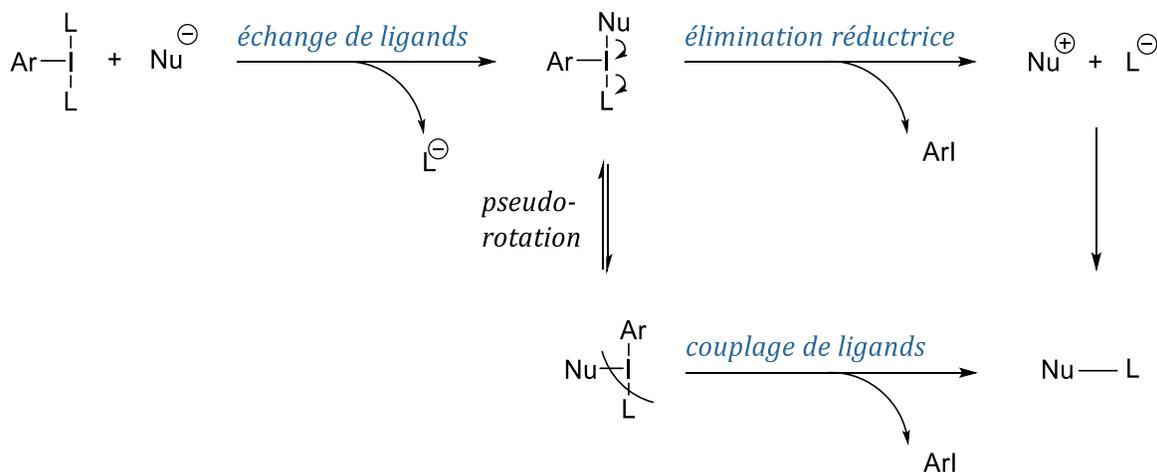
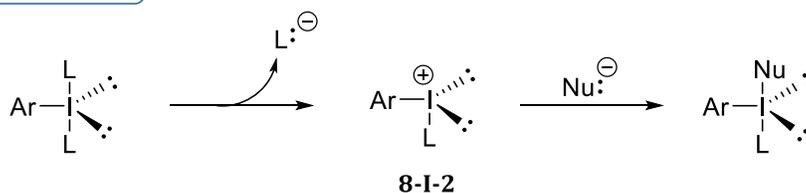


Schéma 55 : Mécanisme général d'une réaction d'un λ^3 -iodane avec un nucléophile externe Nu

À ce jour, le mécanisme détaillé de ce processus n'est pas connu. Cependant, concernant l'étape d'échange de ligands, deux hypothèses ont été proposées : un mécanisme par voie *dissociative* et un par voie *associative* (Schéma 56).¹⁵⁸

¹⁶⁸ T. Dohi, M. Ito, N. Yamaoka, K. Morimoto, H. Fujioka, Y. Kita, *Tetrahedron* **2009**, 65, 10797–10815.

Voie dissociative



Voie associative

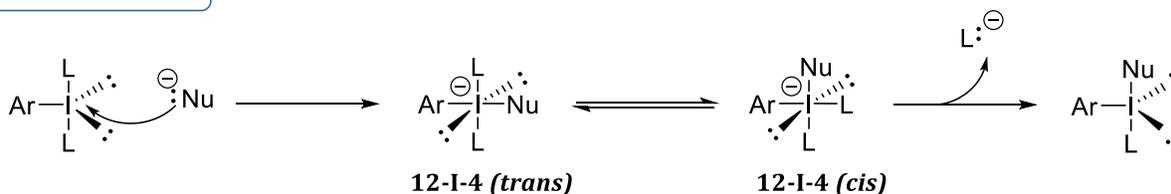


Schéma 56 : Les deux voies envisagées pour l'échange de ligands des λ^3 -iodanes

Dans l'approche dissociative, l'échange de ligands commence par le départ d'un des deux ligands L, formant ainsi une espèce du type **8-I-2**, qui est ensuite attaquée par le nucléophile. Les espèces **8-I-2** n'étant *a priori* pas très stables, cette voie est donc considérée comme moins favorisée.¹⁶²

Par voie associative, le nucléophile externe s'additionne directement sur l'atome d'iode du dérivé λ^3 -iodane avec la formation d'une espèce **12-I-4** en position *trans*. Une isomérisation en position *cis* suivie d'une élimination de l'un des deux ligands L fournit l'iodane final trisubstitué. Les espèces **12-I-4** semblent relativement stables puisque plusieurs d'entre elles ont déjà été isolées et caractérisées par clichés de diffraction des rayons X. Ces espèces étant plus stables que celles du type **8-I-2**, cette voie réactionnelle semble plus probable par rapport à la voie dissociative.

L'étape d'échange de ligands est suivie de l'élimination d'une molécule d'iodure d'aryle, soit par élimination réductrice, soit par couplage de ligands. Dans les deux cas, ce processus est favorisé par le fait que les iodures d'aryle sont d'excellents groupements partants, 10^6 fois meilleurs que le groupement triflate pour l'iodure de phényle.¹⁶⁹

Cette étape d'élimination réductrice entraîne l'*umpolung* formel du nucléophile ($\text{Nu}^- \rightarrow \text{Nu}^+$), un concept indispensable à la compréhension de la chimie des composés d'iode hypervalent. Cette réactivité particulière se retrouve dans de nombreux exemples de réaction avec des dérivés d'iode hypervalent, notamment dans les réactions d'halogénéation qui seront explicitées dans la section suivante.

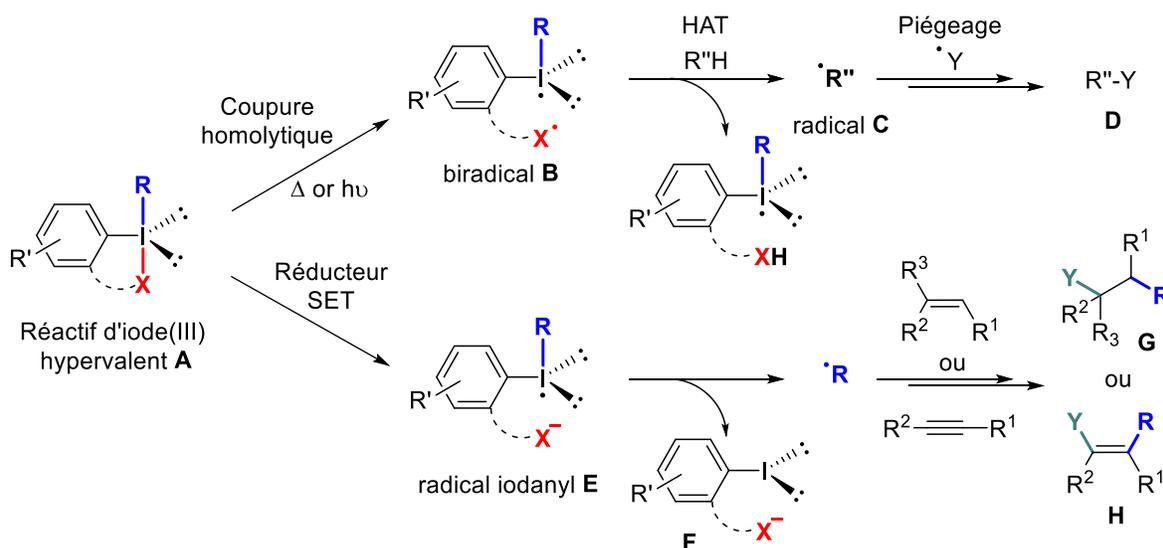
¹⁶⁹ T. Okuyama, T. Takino, T. Sueda, M. Ochiai, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3360–3367.

Le couplage de ligands nécessite une pseudo-rotation préalable autour de l'atome d'iode pour amener les ligands L et Nu en positions apicale et équatoriale favorables au couplage (Schéma 55). Ce type de réactivité est caractéristique des sels d'iodonium mais peu d'études ont été effectuées sur ce processus.

3.2. Réactions radicalaires

Dans les paragraphes précédents, il a été montré que les dérivés d'iode hypervalent pouvaient réagir selon des mécanismes ioniques, notamment lors des étapes d'échange de ligands et d'élimination réductrice, grâce à leur fort pouvoir électrophile dû à leur liaison hypervalente. Mais les réactifs d'iode(III) peuvent également réagir selon des processus radicalaires.

En effet, la liaison hypervalente R-I-X des composés d'iode(III) étant fortement polarisée, plus faible et plus courte qu'une liaison covalente correspondante, il est possible d'obtenir une coupure homolytique de la liaison I-X par activation thermique ou par irradiation (Schéma 57).¹⁷⁰ Le biradical **B** ainsi obtenu peut ensuite réagir avec un substrat R''-H via une abstraction d'hydrogène (HAT) pour former le radical **C** (•R''), qui donnera différents produits **D** après piégeage.



HAT = transfert d'atome d'hydrogène

Réducteur SET = réactif de réduction monoélectronique (métal de transition, photocatalyseur, ...)

Schéma 57 : Les processus radicalaires possibles avec des réactifs d'iode(III) hypervalent

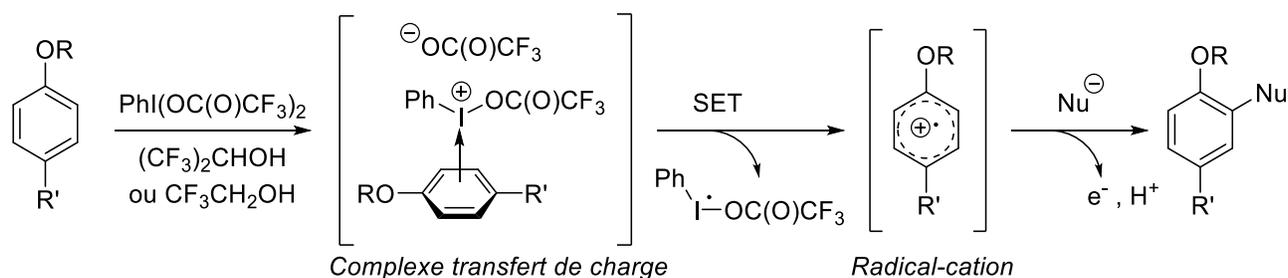
Le deuxième processus par réduction monoélectronique du réactif d'iode(III) est une voie beaucoup plus utilisée que la coupure homolytique. Pour réaliser ce type de réaction, de nombreux réducteurs SET peuvent être utilisés, comme des métaux de transition, des

¹⁷⁰ X. Wang, A. Studer, *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 1712–1724.

photocatalyseurs, des réducteurs organiques ou encore des systèmes- π riches en électrons. Ainsi, la réduction monoélectronique de composés d'iode(III) **A** permet d'obtenir le radical **E** qui se fragmente pour donner l'anion **F** et le radical **R \cdot** . Ce dernier peut ensuite être engagé dans des réactions d'addition sur des alcènes, des alcynes ou des (hétéro)aryles puis après oxydation et piégeage, donner les produits **G** et **H** (pour des additions sur des alcènes et alcynes respectivement).

Par ailleurs, si la réduction monoélectronique de l'iode(III) s'effectue en utilisant des aryles riches en électrons, un mécanisme différent passant par la formation d'un intermédiaire radical-cation est possible.

En effet, ce type de réaction impliquant des étapes de transfert monoélectronique et des intermédiaires radicaux-cations peut seulement avoir lieu avec des substrats riches en électrons dans des solvants polaires non nucléophiles. Le groupe du Pr. Y. Kita a montré le premier que des éthers phénoliques *para* substitués très riches en électrons pouvaient être substitués en *ortho* par des nucléophiles *via* ce mécanisme monoélectronique à l'aide de l'oxydant PIFA, en utilisant comme solvant des alcools fluorés, ce qui permet de stabiliser l'intermédiaire radical-cation formé (Schéma 58).¹⁶⁸



R = alkyle

R' = alkyle, alkoxy, halogène, etc..

Nu = N_3 , OAc, SAR, ou des nucléophiles internes

Schéma 58 : Réaction de transfert monoélectronique d'éthers phénoliques *para*-substitués en présence de PIFA

La génération du radical-cation, formé lors de l'oxydation SET du complexe de transfert de charge entre l'éther phénolique et le PIFA, a été prouvée par mesure spectroscopique UV et par mesure de résonance de spin électronique (ESR).

Ayant présenté les principales réactivités des composés d'iode(III) hypervalent, quelques exemples représentatifs de transformations utilisant ce type de réactifs seront décrits, en particulier des halogénations.

3.3. Bromations initiées par l'iode(III) hypervalent

Les halocyclisations sur des dérivés insaturés et notamment les bromocyclisations, initiées par des réactifs d'iode hypervalent, étant au centre de ce projet de thèse, il est important de mentionner brièvement les précédents de ce type de transformations décrits dans la littérature. Plus généralement, quelques exemples de bromations d'alcènes, notamment celles développées au sein du laboratoire, seront exposées.

Les réactifs d'iode hypervalent chlorés et fluorés tels que PhICl_2 et PhIF_2 sont relativement stables grâce à la forte électronégativité des atomes de chlore et de fluor (cf. section 1. Définition et structure des molécules hypervalentes, p.101). Ils peuvent ainsi être isolés et employés directement pour effectuer des réactions d'halogénéation électrophile. Cependant, cela n'est pas le cas du dérivé bromé PhIBr_2 , le brome n'étant pas suffisamment électronégatif pour stabiliser durablement l'édifice hypervalent.¹⁷¹ Les méthodes de bromation à l'iode(III) se font donc de façon indirecte. Les espèces bromées électrophiles sont générées *in situ* à partir de bromure, grâce à des échanges de ligands avec le dérivé d'iode hypervalent selon le mécanisme décrit sur le Schéma 55. La nature exacte des espèces mises en jeu peut varier selon la réaction en question. Dans le cas d'une réaction entre un bromure et du PIDA, deux espèces bromées électrophiles peuvent être formées *in situ* par *umpolung* : l'hypobromite d'acétate AcOBr et du dibrome Br_2 (Schéma 59).¹⁷²

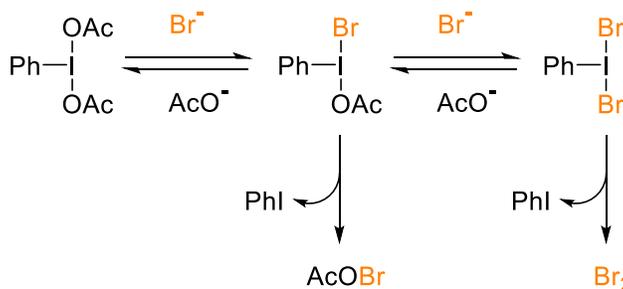


Schéma 59 : Formation *in situ* des espèces actives lors d'une bromation avec du PIDA

Cette stratégie est une alternative intéressante à l'utilisation des agents d'halogénéation électrophile, qui ne sont pas toujours faciles à employer et parfois très toxique comme le dibrome. En effet, cette combinaison sel d'halogénure-dérivés d'iode hypervalent a été très étudiée et différentes combinaisons bromure-iode(III) ont trouvé une application pour la fonctionnalisation d'alcènes ainsi que de carbonyles, d'arènes riches en électrons voire de liaisons C-H aliphatiques. Il est à noter que ce concept ne se limite pas aux bromations mais

¹⁷¹ A. Varvoglis, *Synthesis* **1984**, 709–726.

¹⁷² S. Nocquet-Thibault, P. Retailleau, K. Cariou, R. H. Dodd, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1842–1845.

peut être utilisé avec les autres halogènes, sauf pour l'atome de fluor qui a une réactivité particulière. A titre d'exemple, une méthode de chloration électrophile en présence de PIDA et de chlorure de fer a été développée par notre groupe.¹⁷³

Bromations de dérivés insaturés

L'un des premiers exemples de bromofonctionnalisation d'alcènes initiée par l'iode(III) hypervalent a été décrit par le groupe du Pr. A. Kirschning. L'utilisation de la combinaison PIDA – bromure de tétraéthylammonium (TEABr) a permis de réaliser des acétoxybromations sur plusieurs oléfines cycliques, y compris des glycols (Schéma 60).¹⁷⁴ Il est à noter que la régiosélectivité de ces transformations est excellente, tandis que la stéréosélectivité varie considérablement suivant les conditions réactionnelles.

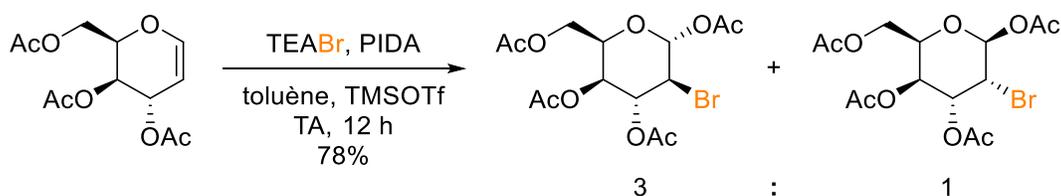


Schéma 60 : Acétoxybromation de glycol en utilisant PIDA et TEABr

Une approche similaire a été utilisée pour la bromation de flavones permettant d'obtenir les 3-bromoflavones ci-dessous (Schéma 61), qui sont des synthons très intéressants pour des transformations ultérieures.¹⁷⁵ Dans ce cas particulier, l'ouverture du bromiranium par un acétate menant aux produits acétoxybromés est plus lente qu'une abstraction de proton conduisant au produit insaturé.

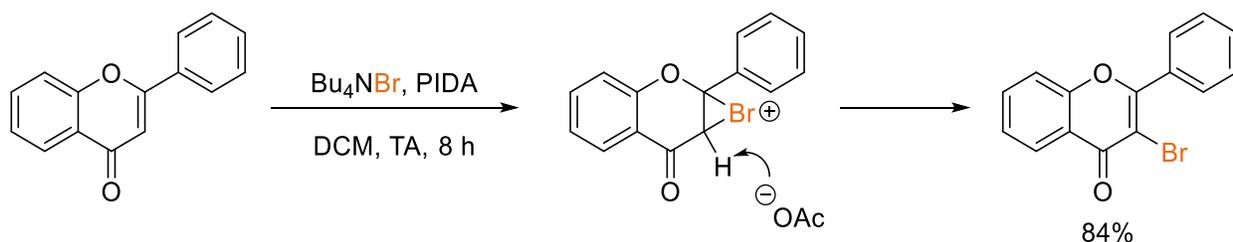


Schéma 61 : Bromation d'une flavone en présence de PIDA et d'un bromure d'ammonium

¹⁷³ S. Nocquet-Thibault, C. Minard, P. Retailleau, K. Cariou, R. H. Dodd, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 6769–6775.

¹⁷⁴ M. A. Hashem, A. Jung, M. Ries, A. Kirschning, *Synlett* **1998**, 195–197.

¹⁷⁵ H. S. Rho, B.-S. Ko, H. K. Kim, Y.-S. Ju, *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1303–1310.

Dans la même lignée, la combinaison PIDA–LiBr a été employée par le groupe du Dr. S. A. Hermitage pour effectuer différentes bromations d'alcènes et de noyaux aromatiques.¹⁷⁶ Deux exemples représentatifs sont décrits sur le Schéma 62.

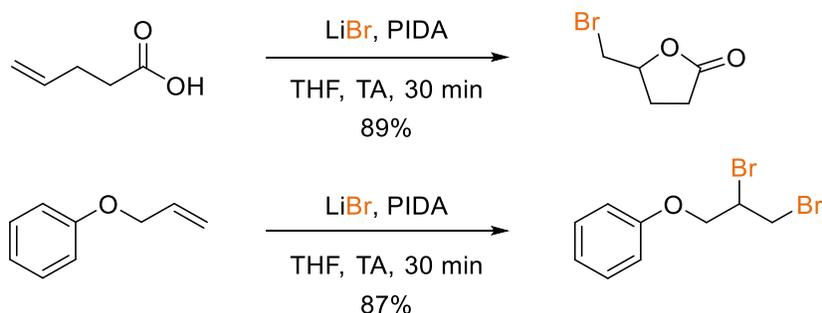


Schéma 62 : Différentes bromofonctionnalisations d'alcènes en fonction du substrat

Le groupe du Pr. D. K. Maiti a également développé une bromofonctionnalisation d'oléfines en utilisant le même type de combinaison.¹⁷⁷ En effet, l'association PIDA–NaBr en milieu aqueux en présence d'un surfactant permet d'obtenir des hydroxybromations de différents alcènes (Schéma 63). Les réactions auraient lieu dans des nanoréacteurs lipophiles formés par le surfactant, ce qui permettrait d'atteindre d'excellentes régio- et stéréosélectivités vis-à-vis de l'addition *anti*. Cette méthode a pu être extrapolée à d'autres halogénations d'alcènes en utilisant les sels de sodium correspondants (NaCl et NaI).

Lorsque l'eau est remplacée par un solvant organique comme le dichlorométhane, un transfert du groupement acétoxy du PIDA a lieu, comme cela avait été décrit par le groupe du Pr. Kirschning.¹⁷⁴

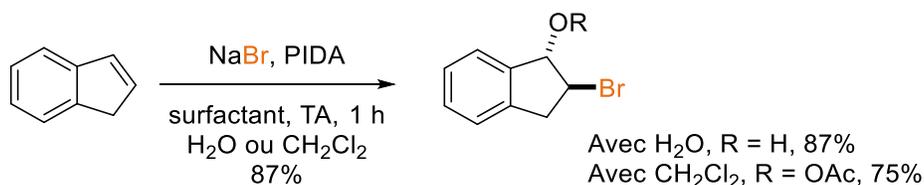


Schéma 63 : Hydroxy ou acétoxy-bromations d'alcènes en utilisant du PIDA et du NaBr

Une méthode d'éthoxybromation d'énamides en utilisant la combinaison PIDA–LiBr en présence d'éthanol a été développée par notre groupe (Schéma 64).¹⁷² Cette méthode a pu être appliquée à une large gamme de substrats portant différents groupements protecteurs sur

¹⁷⁶ D. C. Braddock, G. Cansell, S. A. Hermitage, *Synlett* **2004**, 461–464.

¹⁷⁷ P. Pandit, K. S. Gayen, S. Khamarui, N. Chatterjee, D. K. Maiti, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6933–6935.

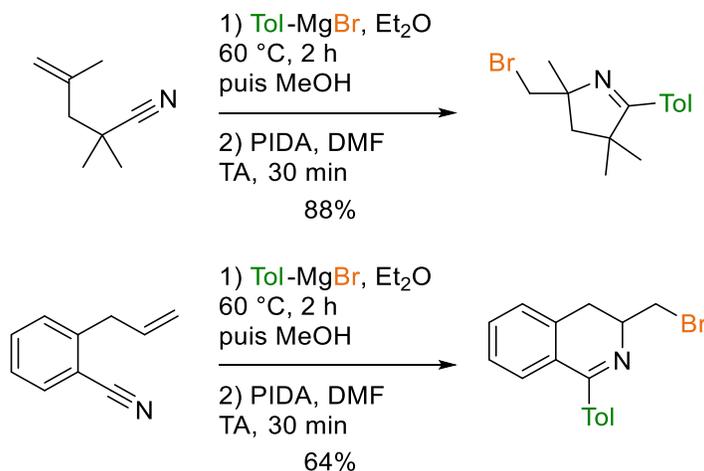


Schéma 66 : Iminobromations cyclisantes utilisant des réactifs de Grignard et le PIDA

À partir d'alkényle carbonitriles et de réactifs de Grignard, une iminobromation initiée par le PIDA permet d'obtenir des bromométhyle dihydropyrroles et des bromométhyle dihydroisoquinolines avec des rendements bons à excellents, la source de bromure étant les sels provenant des organomagnésiens mixtes. Le champ d'application de cette méthode est relativement large malgré des conditions réactionnelles assez dures. De plus, cette méthode est plutôt efficace puisqu'elle permet la formation en 2 étapes monotopes de 3 liaisons C-C, C-N et C-Br.

D'un point de vue mécanistique, la première étape serait l'addition nucléophile du réactif de Grignard sur la fonction nitrile pour donner l'imine correspondante et des sels de bromure de magnésium qui réagiraient avec le MeOH. L'ajout de PIDA permettrait ensuite de former le brome électrophile capable de réagir avec la double liaison. Le pont bromonium résultant pourrait être attaqué intramoléculairement par la fonction imine, permettant ainsi la formation de ces composés cycliques (Schéma 67).

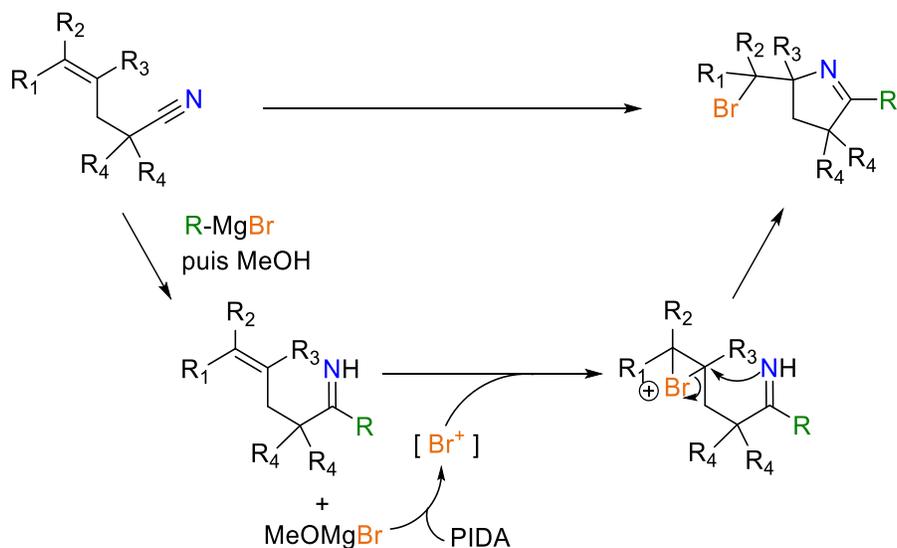


Schéma 67 : Mécanisme proposé pour la bromocyclisation de carbonitriles

Une autre méthode utilisant une quantité stœchiométrique de sels de cuivre (II) a pu être appliquée à des dérivés de tryptamine, permettant la synthèse de 2,3-pyrroles indoliques par bromocyclisation. Ce squelette est présent dans la structure de nombreux alcaloïdes aux activités biologiques intéressantes (Schéma 68).¹⁸¹ Cette réaction d'annélation est particulièrement efficace tant au niveau des rendements que du champ d'application et de la stéréosélectivité.



Schéma 68 : Synthèse de bromo-2,3-pyrroles indoliques

Bromations de polyènes

Cette approche, employant un réactif d'iode hypervalent en association avec un sel de bromure pour réaliser des bromofonctionnalisations, peut également être utilisée de manière contrôlée pour initier sélectivement diverses transformations. Prenons l'exemple de la méthode développée récemment par notre groupe, qui utilise différentes conditions réactionnelles (nature des réactifs d'iode(III) et des bromures) pour obtenir différentes bromofonctionnalisations à partir de monoterpénoïdes acycliques.¹⁸² En effet, l'utilisation du

¹⁸¹ D. Tu, L. Ma, X. Tong, X. Deng, C. Xia, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4830–4833.

¹⁸² T. D. Grayfer, P. Retailleau, R. H. Dodd, J. Dubois, K. Cariou, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4766–4769.

bis(*tert*-butylcarbonyloxy)iodobenzène avec le bromure de triéthylsilyle permet d'effectuer une bromocarbocyclisation sur des dérivés aryl-géranyle, fournissant des terpénoïdes cycliques bromés avec des très bons rendements (Schéma 69, Eq. 1).

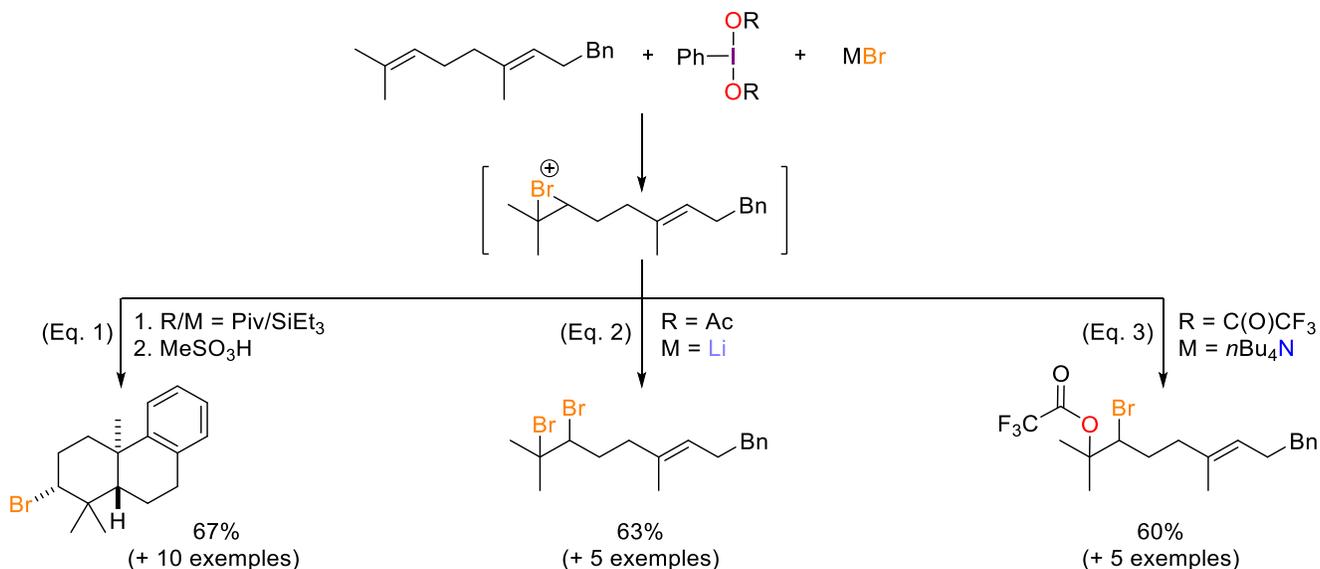


Schéma 69 : Bromo-fonctionnalisations de polyprénoïdes initiées par des réactifs d'iode(III) hypervalent

De plus, au cours de cette étude, il a été montré que la réactivité de l'intermédiaire clé bromonium ponté pouvait également être orientée vers des difonctionnalisations non cyclisantes, en utilisant des combinaisons légèrement différentes d'iode(III) et de bromure. En effet, le (diacétoxy)iodobenzène (PIDA) et le bromure de lithium permettent d'accéder au produit d'addition dibromé (Schéma 69, Eq. 2), alors qu'une combinaison de (ditrifluoroacétoxy)iodobenzène (PIFA) et de bromure de tétra-*n*-butylammonium (TBABr) donne accès au produit bromo(trifluoro)acétylé (Schéma 69, Eq. 3).

À la suite de ces travaux, nous avons décidé d'explorer plus en détail le potentiel synthétique de ces deux méthodes de difonctionnalisations non cyclisantes de terpénoïdes, en élargissant non seulement leur champ d'application, mais également en essayant de réaliser d'autres bromations ainsi que des chloro et iodofonctionnalisations.

Après optimisation des conditions réactionnelles sur le substrat modèle (l'acétate de géranyle **77a**), cinq méthodes d'halogénéation oxydante de terpénoïdes linéaires initiées par l'iode(III) hypervalent ont pu être développées : la dibromation, la trifluoroacétoxy et l'hydro-bromation, la trifluoroacétoxyiodation et la chloration allylique (Schéma 70).¹⁸³

¹⁸³ L. Peilleron, T. D. Grayfer, J. Dubois, R. H. Dodd, K. Cariou, *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 1103–1111.

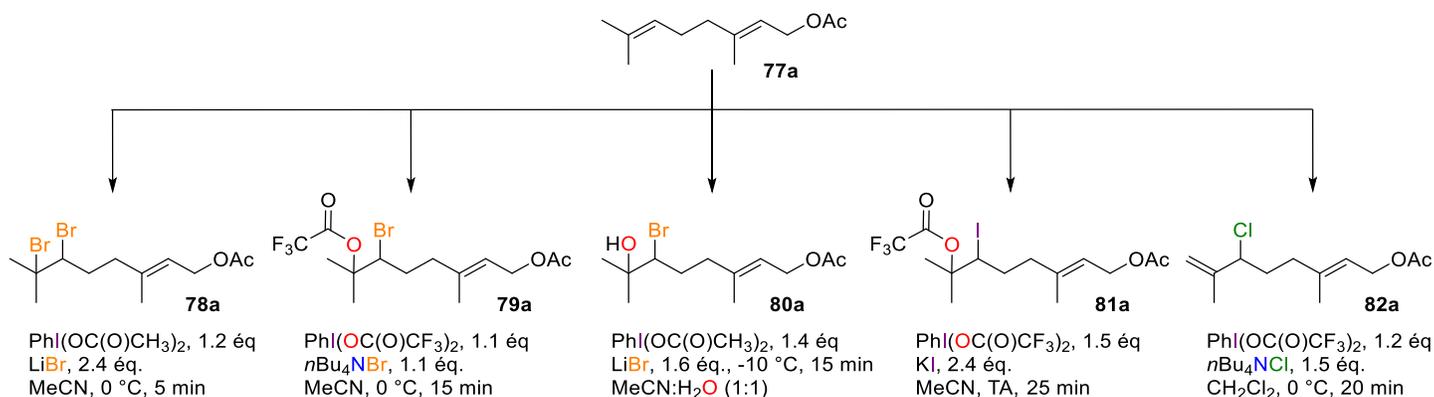


Schéma 70 : Halogénations de monoterpénoïdes initiées par des réactifs d'iode(III) hypervalent

Pour explorer le champ d'application de ces réactions, cinq dérivés monoterpéniques, portant différents groupements fonctionnels (alcools protégés et libres, amines, oléfines E et Z, groupement diénique), ont été sélectionnés pour étudier les potentiels problèmes de chimio-, régio- et stéréosélectivité : l'acétate de géranyl **77a**, l'acétate de néryle **77b**, le géraniol **77c**, la *N*-tosylgéranylamine **77d** et le myrcène **77e**.

Les résultats présentés ci-dessous (Schéma 71 et Schéma 72) montrent que les réactions développées sont relativement efficaces. En effet, les conditions sont douces, rapides et les rendements sont bons voire très bons. De plus, la régio- et la chimiosélectivités sont excellentes puisque seule la double liaison terminale réagit et aucune des fonctions sensibles (alcool, amine, diène) n'est affectée.

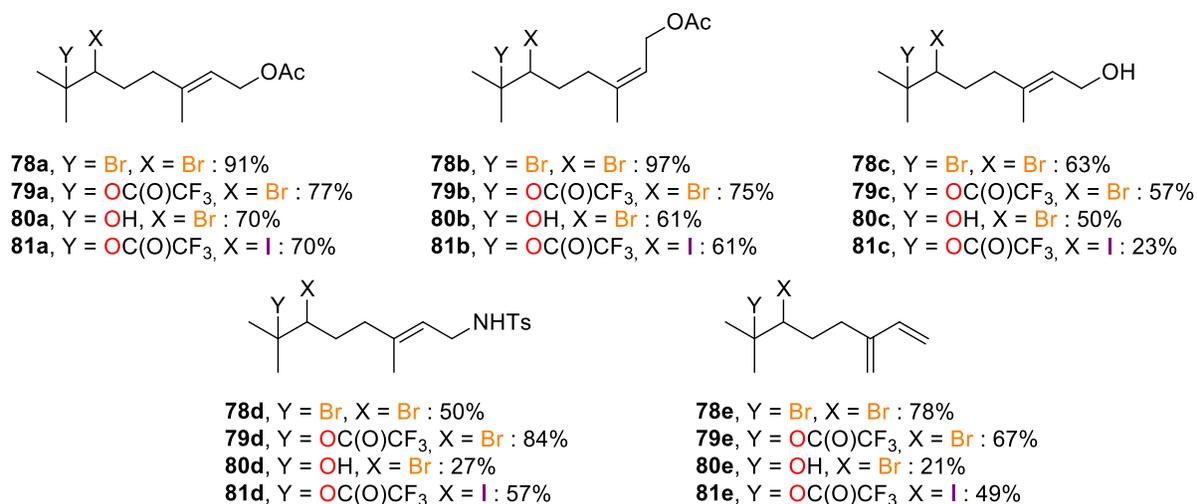


Schéma 71 : Étendue de la dibromation, la trifluoroacétoxybromation, l'hydro-bromation et la trifluoroacétoxyiodation

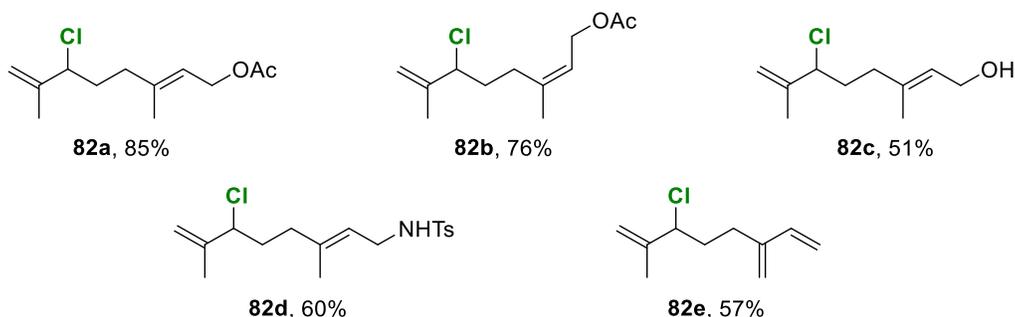


Schéma 72 : Chloration de monoterpénoïdes acycliques

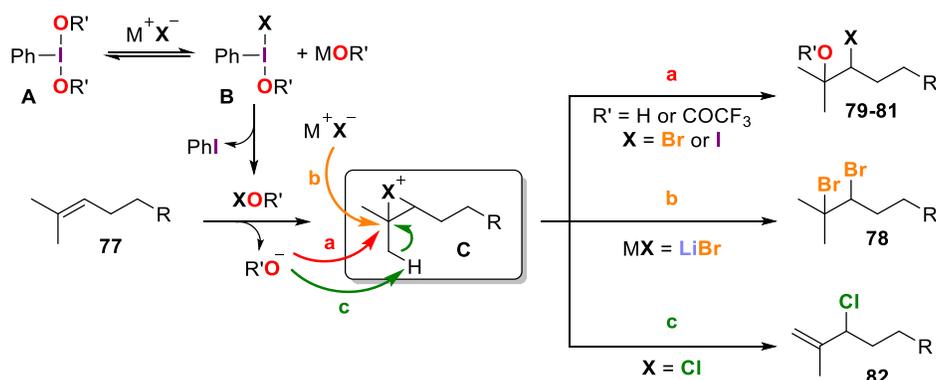
Compte tenu du fait que les conditions réactionnelles sont relativement similaires pour ces cinq réactions, un mécanisme général commun avec un point de divergence central peut être proposé. Dans un premier temps, le réactif d'iode(III) (diacétoxyiodo)benzène **A** subirait un échange de ligand avec l'halogénure pour donner un dérivé mixte d'iode(III) hypervalent **B** (Schéma 73, Eq 1).¹⁷³ Une éventuelle réaction directe entre l'oléfine et le réactif d'iode(III) hypervalent a été exclue, car en l'absence de tout dérivé d'halogénure, aucune réaction ne s'est produite au bout d'une heure à 0 °C, et au bout de deux heures à température ambiante (Schéma 73, Eq. 2). L'élimination réductrice du dérivé **B** générerait alors l'hypohalite R'OX, qui est vraisemblablement l'espèce électrophile active.

Si l'élimination réductrice ne se produisait qu'après un deuxième échange de ligand, elle donnerait l'espèce X₂ (Schéma 59), qui est généralement une espèce électrophile moins efficace que l'acétoxyhypohalite correspondant, et plus particulièrement les trifluoroacétoxy hypohalites. En effet, lors de la réaction de l'acétate de géranyle **77a** avec du dibrome, le produit d'addition dibromé **78a** a été isolé avec un rendement de seulement 47%, et la formation de divers sous-produits tels que le produit de bromation allylique **82'a** (Schéma 73, Eq. 2) a également été observée. De plus, lors des travaux sur l'éthoxyiodation d'énamides à l'aide de la combinaison PIFA–KI, notre groupe avait déjà montré que la réactivité observée était plus proche de celle induite par l'hypoiodite EtOI.¹⁷⁸ D'autre part, le passage par la formation d'un complexe ammonium d'halogène, du type *n*-Bu₄N[X(OC(O)CF₃)₂], tel que l'a décrit Kirshning¹⁸⁴ et plus tard Muñiz¹⁸⁵, ne peut être exclu bien que, à notre connaissance, il doit encore être caractérisé pour X = Cl.

¹⁸⁴ H. Monenschein, G. Sourkouni-Argirusi, K. M. Schubothe, T. O'Hare, A. Kirschning, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2101–2104.

¹⁸⁵ K. Muñiz, B. García, C. Martínez, A. Piccinelli, *Chem. – Eur. J.* **2017**, *23*, 1539–1545.

Eq. 1 Mécanisme général



Eq. 2 Expériences contrôles

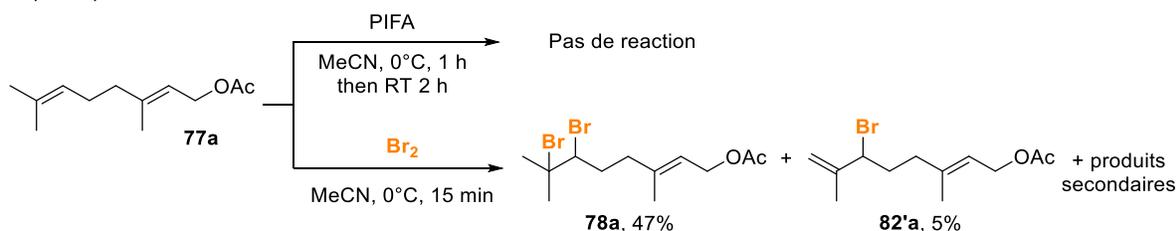


Schéma 73 : Mécanisme général proposé et expériences contrôles pour ces cinq halogénations

Quelle que soit l'espèce électrophile effectivement impliquée, une halogénéation régiosélective de la double liaison terminale de **77** permettrait de former l'halonium ponté **C**, qui est l'intermédiaire clé pour les différents mécanismes. À partir de là, trois voies peuvent être mises en jeu. La voie **a** suppose l'ajout d'un nucléophile oxygéné, ce qui est le cas lorsque $X = Br$ et que le bromure est le réactif limitant en raison de son addition lente (formant **79**) ou lorsque le nucléophile est le co-solvant (l'eau donnant **80** et dans une moindre mesure EtOH donnant **80'**).

Pour $X = I$, l'encombrement stérique de l'atome d'iode semble exclure la formation du diiodure vicinal et seule la voie **a** serait ainsi opérationnelle, formant **81**. Ceci n'est pas le cas pour le produit dibromé **78**, qui se forme facilement par la voie **b** en présence d'un excès de bromure. Enfin, si $X = Cl$, une déprotonation rapide en alpha de l'ion ponté chloronium par un acétate (ou un chlorure) (Schéma 73, Eq. 1, voie **c**) explique la formation du chlorure allylique **82**.

4. Conclusion

A ce jour, l'arsenal de composés d'iode(III) hypervalent à disposition permet d'effectuer de nombreuses transformations chimiques originales, notamment des transferts de ligands et des oxydations. De plus en plus, des versions asymétriques de certaines de ces réactions sont régulièrement développées.^{186,187,188,167} Les réactifs d'iode hypervalent étant peu chers, faciles à manipuler et éco-compatibles, ils sont donc, dans plusieurs cas, une alternative intéressante aux métaux de transition. Cependant, malgré l'intérêt considérable suscité par leur réactivité particulière depuis une trentaine d'années, de nombreuses applications des réactifs d'iode hypervalent restent encore à découvrir et à exploiter. En effet, seulement quelques exemples d'halocyclisations sur des dérivés insaturés portant des fonctions carbamate, amide ou urée et utilisant des composés d'iode(III) hypervalent, ont été répertoriés.¹⁶⁷

Or, l'approche consistant à employer un réactif d'iode hypervalent en association avec un sel de halogénure pour réaliser des halofonctionnalisations est très efficace, puisqu'elle peut être utilisée de manière contrôlée pour moduler facilement la chimio- et/ou la régio-sélectivité d'une transformation. Par exemple, les différents travaux réalisés par le laboratoire, présentés précédemment, nous montrent qu'en modifiant légèrement les conditions réactionnelles (source d'halogénure, type d'iode hypervalent, solvant, température), nous pouvons initier sélectivement diverses transformations, comme choisir entre une bromocyclisation ou une dibromation,¹⁸² ou encore choisir quel halogène nous souhaitons additionner sur une double liaison.¹⁸³

Enfin, dans ce projet de thèse, nous nous intéressons plus spécifiquement au motif *N*-hydroxy urée cyclique présent dans la structure de l'avibactam. Or, comme il a été présenté précédemment, il existe très peu de méthodes permettant la synthèse de dérivés *N*-hydroxy imidazolidinones. Ainsi, en se basant sur les différents travaux antérieurs du laboratoire, nous souhaitons développer une nouvelle méthode de cyclisation de dérivés *N*-alkoxyurées insaturées initiée par des réactifs d'iode(III) hypervalent, une transformation qui n'avait jamais été étudiée à notre connaissance et qui sera le sujet du projet méthodologique présenté dans la suite de ce manuscrit.

¹⁸⁶ H. Liang, M. A. Ciufolini, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11849–11851.

¹⁸⁷ A. Parra, S. Reboredo, *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 17244–17260.

¹⁸⁸ R. M. Romero, T. H. Wöste, K. Muñiz, *Chem. – Asian J.* **2014**, *9*, 972–983.

Chapitre III : Cyclisations de N-alkoxyurées insaturées initiées par les réactifs d'iode(III) hypervalent

I. Synthèse des produits de départ

Ci-dessous sont détaillées les synthèses des substrats que nous avons utilisés dans ce projet de méthodologie à partir de produits disponibles commercialement.¹⁸⁹

1. Synthèse des dérivés d'allylamine

Dans un premier temps, nous avons réalisé une amination réductrice sur l'allylamine en faisant varier l'aldéhyde utilisé. Dans le méthanol, à 0 °C, l'amine s'additionne sur l'aldéhyde pour former l'imine correspondante qui est ensuite réduite en amine par ajout de NaBH₄. Cinq amines secondaires ont ainsi été obtenues avec de très bons rendements, possédant différents substituants en *para* du groupement benzylique, comme des groupements électrodonneurs, électroattracteurs, halogéné ou alkylé. (Schéma 74).

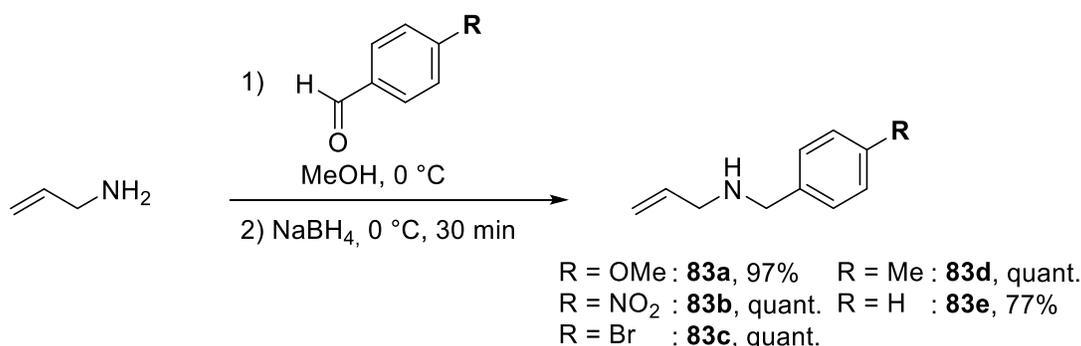


Schéma 74 : Amination réductrice d'allylamine

Sept autres amines secondaires ont été synthétisées avec la même méthode mais avec cette fois-ci une variation sur la chaîne allylique tout en gardant le groupement PMB (*para*-méthoxybenzyl) comme groupement protecteur de l'amine (Figure 23). Pour cela, nous avons utilisé les amines primaires correspondantes préalablement obtenues selon une synthèse de Gabriel par le Dr. M. Daniel lors de ses travaux dans notre groupe,¹⁷⁹ sauf pour la 3-buten-1-amine qui est commerciale.

¹⁸⁹ NB : la numérotation des molécules de cette section a été faite de telle manière que les produits cyclisés 88x, 89x et 93x soient issus du même substrat 86x préparé à partir des précurseurs 83x + 84a ou 83a + 84x.

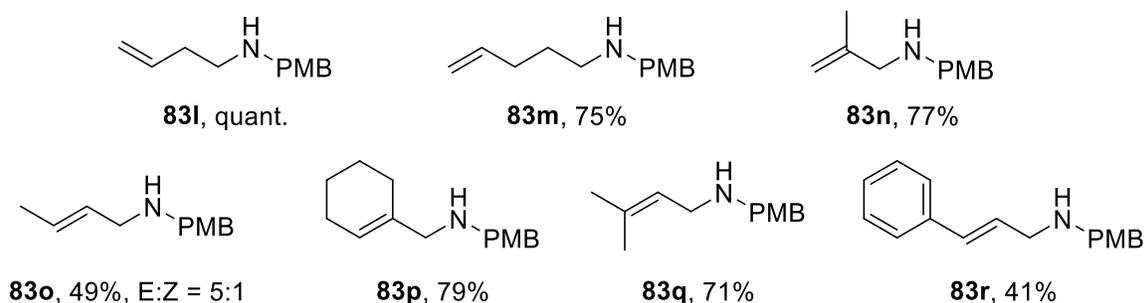


Figure 23: Variation de la chaîne allylique

2. Synthèse des dérivés de carbamates

Nous avons ensuite préparé différents alkoxy-carbamates qui serviront à la formation du motif alkoxy-urée nécessaire à notre étude méthodologique. Pour cette réaction, nous avons utilisé une méthode décrite par le groupe du Pr. S. B. King¹⁹⁰, inspirée par les travaux de Pr. Y. Tor sur la synthèse d'urées à partir d'amines monosubstituées.¹⁹¹ L'addition d'un dérivé *O*-alkyle hydroxylamine sur le chloroformate de 4-nitrophényle, en présence de pyridine dans le dichlorométhane, permet d'accéder à plusieurs hydroxy-carbamates *O*-alkylés avec de bons rendements (Schéma 75).

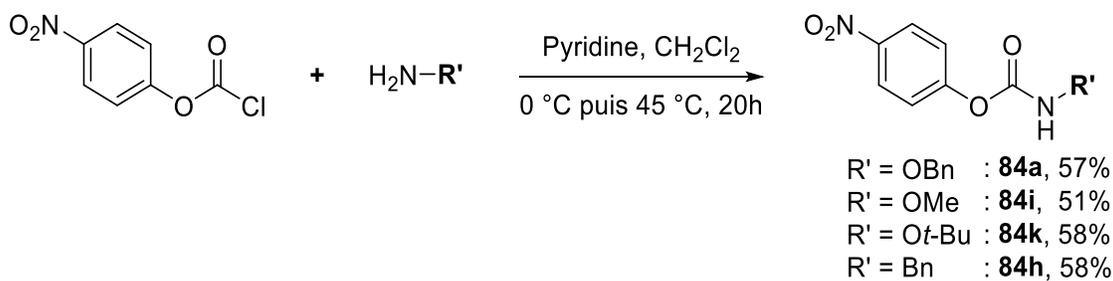


Schéma 75 : Synthèse des dérivés carbamates

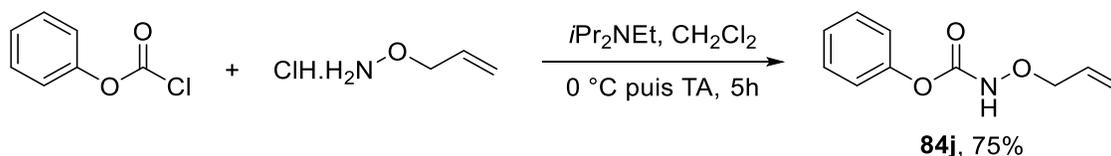
Le produit 4-nitrophényl benzylcarbamate **84h** a également été synthétisé par la même méthode en utilisant cette fois-ci la benzylamine comme produit de départ, avec un rendement de 58%. Ce substrat nous a permis d'effectuer des expériences contrôles qui seront exposées par la suite.

Pour la synthèse du dérivé *O*-allylé **84j**, cette méthode n'a pas donné de bons résultats, seulement 2% de rendement à cause d'une mauvaise conversion et d'une purification compliquée. Cette réaction semble relativement substrat-dépendante. Nous avons donc choisi

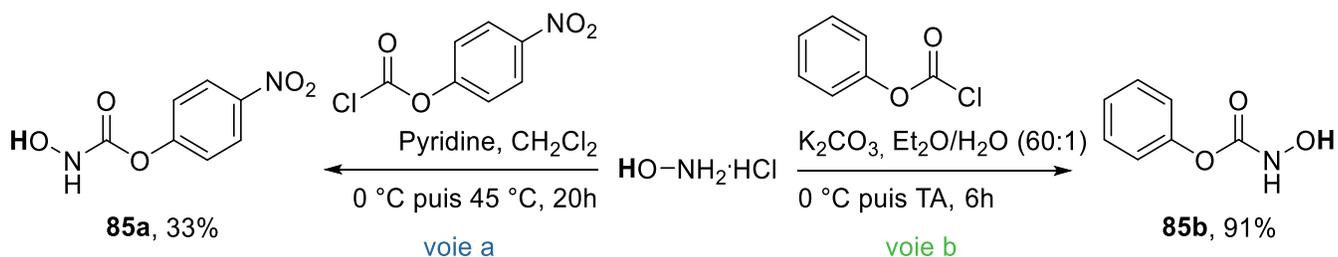
¹⁹⁰ D. A. Parrish, Z. Zou, C. L. Allen, C. S. Day, S. B. King, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8841–8843.

¹⁹¹ Q. Liu, N. W. Luedtke, Y. Tor, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1445–1447.

une méthode développée par le groupe du Pr. A. M. Beauchemin utilisant le chloroformate de phényle comme agent d'addition électrophile et qui décrit exactement la synthèse du produit souhaité (Schéma 76).¹⁰⁷

Schéma 76 : Synthèse du phenyl (allyloxy)carbamate **84j**

Nous souhaitons également synthétiser le produit hydroxy-carbamate, sans substituant sur l'oxygène. Nous avons tout d'abord essayé la première méthode utilisée par King mais le rendement était relativement faible (33%, Schéma 77, [voie a](#)). De plus, dans leur publication,¹⁹⁰ le groupe du Pr. S. B. King explique que le produit 4-nitrophénol *N*-hydroxycarbamate **85a** n'est pas stable dans les conditions réactionnelles (triéthylamine et dichlorométhane) pour former les hydroxyurées et qu'il se décompose en dioxyde de carbone et 4-nitrophénol. C'est pour cela qu'ils utilisent une méthode indirecte pour former les *N*-hydroxyurées. Dans un premier temps, la condensation d'une amine sur l'hydroxycarbamate *O*-benzylé **84a** permet de former une hydroxyurée *O*-benzylé qui est ensuite déprotégée par hydrogénation en présence de Pd/BaSO₄ pour donner la *N*-hydroxyurée correspondante.

Schéma 77 : Synthèse de l'hydroxy-carbamate **85**

L'hydroxycarbamate souhaité **85b** a donc été obtenu par addition de l'hydroxylamine chlorhydrate sur le phenyl chloroformate en présence de carbonate de potassium, avec un très bon rendement de 91% (Schéma 77, [voie b](#)).¹⁹²

À partir des produits de départ allylamine et carbamate ainsi obtenus, nous avons procédé à la synthèse des substrats *N*-alkoxyurées utilisés pour ce projet de méthodologie.

¹⁹² P. Beier, J. Mindl, V. Štěrba, J. Hanusek, *Org Biomol Chem* **2004**, 2, 562–569.

3. Synthèse des substrats *N*-alkoxyurées

La méthode développée par King¹⁹⁰ décrite ci-dessus, a été utilisée pour synthétiser les substrats souhaités. Ainsi, en présence de triéthylamine et dichlorométhane, la condensation des différentes allylamines préalablement synthétisées sur l'hydroxycarbamate *O*-benzylé **84a** permet d'accéder, avec d'excellents rendements, aux hydroxyurées *O*-benzylées possédant différents substituants R en *para* du groupement benzyle (Schéma 78).

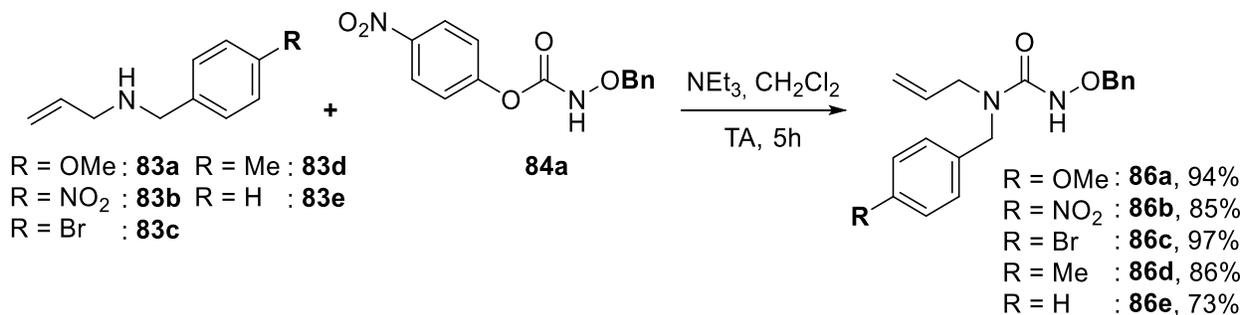


Schéma 78 : Synthèse des *N*-alkoxyurées en faisant varier le *para*-substituant du groupement *N*-benzyle

Sept autres *N*-alkoxyurées ont été synthétisées avec la même méthode en utilisant le même hydroxycarbamate *O*-benzylé **84a** et les sept amines secondaires préalablement synthétisées (Figure 23) possédant une variation au niveau de la chaîne allylique. Les produits ont également été obtenus avec de très bons rendements (Figure 24).

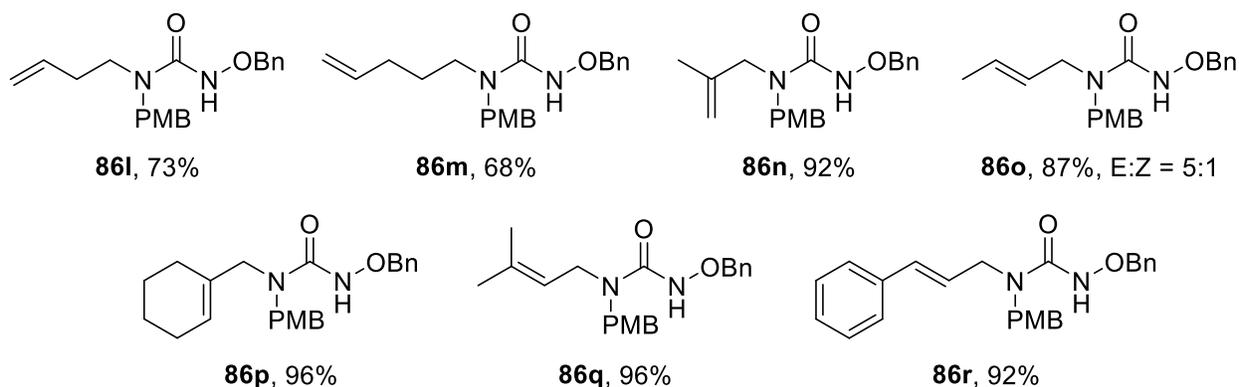


Figure 24: Synthèse des *N*-alkoxyurées en faisant varier la chaîne allylique

Des conditions réactionnelles similaires ont été utilisées pour synthétiser deux *N*-alkoxyurées supplémentaires possédant des groupements protecteurs de l'allylamine différents (diallyl et amine libre). Pour cela, l'hydroxycarbamate *O*-benzylé **84a** est mis en réaction avec la diallylamine et l'allylamine pour donner les produits souhaités **86f** et **86g** avec des très bons rendements (Figure 25).

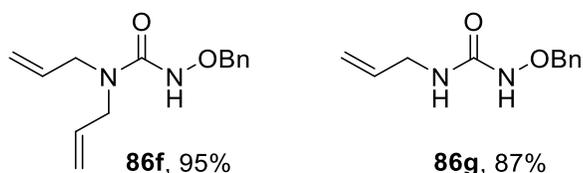
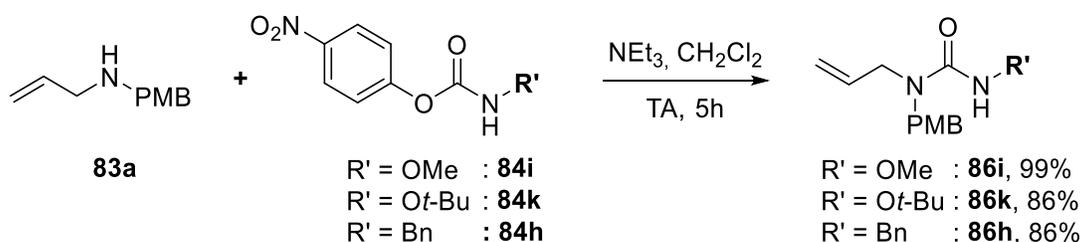
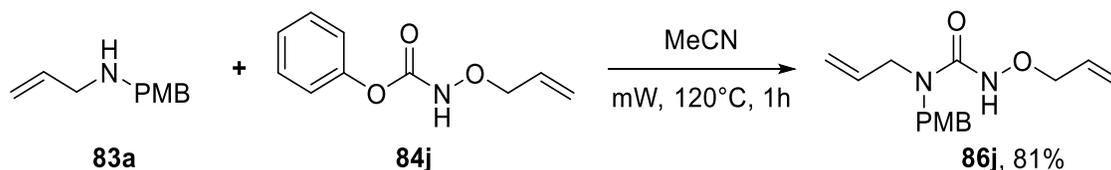


Figure 25 : Synthèses de deux N-alkoxyurées supplémentaires

Nous souhaitons également réaliser une variation au niveau du groupement *O*-alkyle de l'hydroxyurée. Ainsi, la réaction de l'allylamine **83a** avec différents carbamates *N*-alkoxylés (*O*-méthyle **84i**, *O*-*tert*-butyle **84k**) et *N*-benzyle **84h** a permis d'obtenir les deux *N*-alkoxyurées **86i** et **86k** ainsi que l'urée **86h** avec d'excellents rendements (Schéma 79).

Schéma 79 : Synthèse des substrats *N*-OMe, *N*-*Ot*Bu et *N*-Bn

Ces exemples montrent que la méthode de synthèse des hydroxyurées développée par le groupe du Pr. S. B. King est très efficace sur une large gamme de substrats. Cependant cette méthode ne nous a pas permis d'accéder aux trois autres substrats possédant les groupements -OH, -*O*-TBS et -*O*-allyle. Ainsi, le substrat *O*-allylé **86j** a été obtenu par réaction du phényl (allyloxy)carbamate **84j** avec l'allylamine **83a**, en présence d'acétonitrile au micro-ondes à 120 °C pendant 1 heure (Schéma 80).¹⁰⁸

Schéma 80 : Synthèse du substrat *O*-allylé

Une méthode légèrement différente a été utilisée pour obtenir le dérivé *N*-hydroxyurée **87a** non protégé sur l'alcool.¹⁰⁸ Ainsi, en présence de triéthylamine dans le THF, la condensation de l'allylamine **83a** sur le phényl-hydroxycarbamate **85b** a permis d'accéder à l'hydroxyurée **87a** attendue (Schéma 81). Une approche différente avait d'abord été envisagée, consistant à obtenir l'hydroxyurée **87a** à partir de l'hydroxyuré *O*-benzylée **86a** par débenzylation en

présence de BCl_3 dans le dichlorométhane.¹⁹³ Les résultats n'ont cependant pas été concluants, la difficulté étant d'éviter la réduction de la fonction alcène. Enfin, une protection de l'alcool en présence de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle a fourni la N-alkoxyurée O-silylée **87b** correspondante avec un très bon rendement de 88%.¹⁹⁴

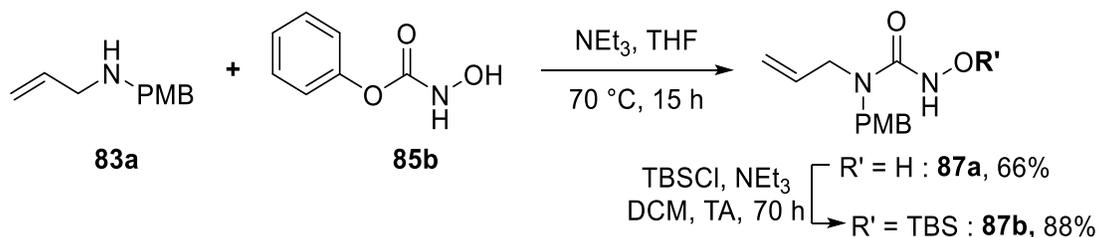


Schéma 81 : Synthèse des dérivés N-OH et N-OTBS

Vingt substrats ont donc été obtenus avec différentes variations :

- Variation du *para*-substituant du groupement benzyle protégeant l'allylamine allant de substituants électroattracteurs (NO_2), neutres (H), électrodonneurs (OMe, Me) à halogénés (Br).
- Variation de la chaîne allylique avec différents substituants (méthallyle, crotyle, cyclohexényle, prényle et cinnamyle).
- Variation du groupement protecteur de l'amine (PMB, diallyle ou amine libre).
- Variation du groupement protecteur de l'alcool (benzyl, méthyle, *t*-butyl, allyle ou TBS).

Après avoir synthétisé ces différents substrats, la réaction de bromocyclisation sur des dérivés N-alkoxyurées insaturés a pu être étudiée en commençant par son optimisation sur le composé **86g**.

II. Etude de la réaction de bromocyclisation initiée par des réactifs d'iode(III) hypervalent

1. Design de la réaction de cyclisation

Comme il a été explicité précédemment (p.73), le but de ce projet méthodologique est de développer une réaction de cyclisation sur des dérivés N-alkoxyurées insaturés permettant d'accéder au motif N-oxyimidazolidinone présent dans la structure de l'avibactam (Schéma 82).

¹⁹³ C.-J. Lee, X. Liang, R. Gopalswamy, J. Najeeb, E. D. Ark, E. J. Toone, P. Zhou, *ACS Chem. Biol.* **2014**, *9*, 237–246.

¹⁹⁴ Y. K. Chen, M. Yoshida, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9328–9329.

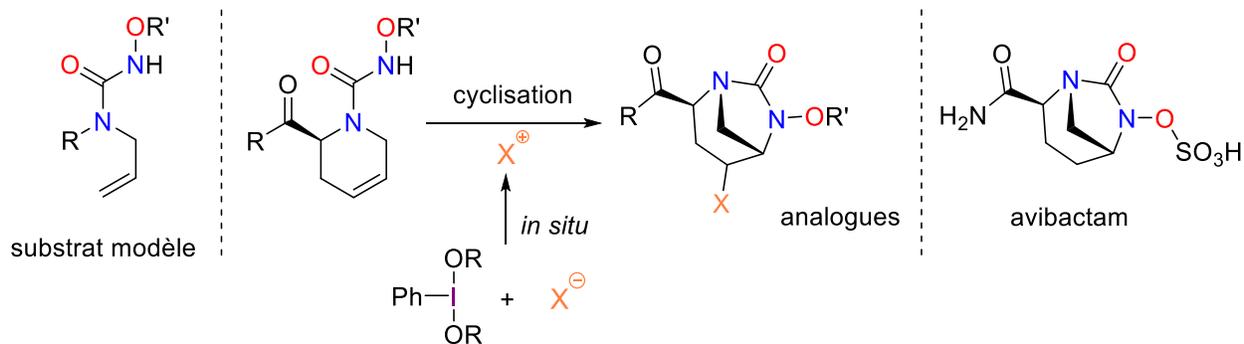


Schéma 82 : Objectif de ce projet méthodologique : Développement d'une réaction de cyclisation

En effet, comme nous avons pu le voir dans la première partie du chapitre II (p.75), il existe très peu de méthodes permettant de synthétiser des hydroxyurées cycliques. Pour la plupart, ces méthodes sont limitées en termes d'exemples et peuvent nécessiter l'utilisation de métaux de transition ou de conditions dures comme des températures très élevées sous irradiation micro-onde. Ainsi, nous souhaitons développer une méthode permettant d'élargir le champ d'application de ce type de cyclisation tout en utilisant des conditions douces et des réactifs non toxiques et respectueux de l'environnement comme le sont les réactifs d'iode(III) hypervalent.

Pour commencer notre étude, nous nous sommes appuyés sur les travaux antérieurs du laboratoire d'halogénations initiées par l'iode(III) et plus particulièrement sur les travaux de bromocyclisations de guanidines insaturées, effectués par le Dr M. Daniel.¹⁷⁹ Nous avons donc choisi de nous concentrer sur la bromocyclisation de N-oxyurées insaturées (**A**, Schéma 83).

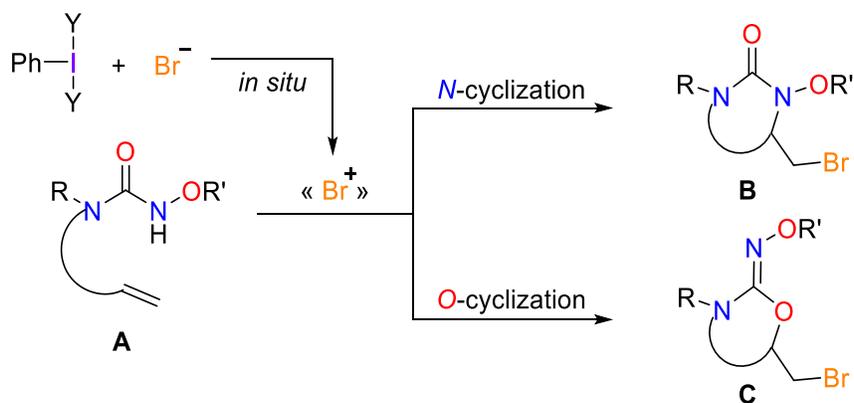


Schéma 83 : Deux voies possibles pour la bromocyclisation de N-oxyurées insaturées

Cependant, comme pour les amides¹¹⁴ ou les urées^{126,127} insaturés, deux types de cyclisation sont possibles : soit la N-cyclisation soit la O-cyclisation, conduisant à la N-oxyurée **B** ou au N-oxycarbamimide **C**, respectivement. La première résulte généralement de l'activation de l'azote, tandis que la dernière fait suite à l'activation de la double liaison, comme l'a démontré le

groupe de Dr. F. Liu avec son étude sur des halocyclisations oxydantes de *N*-alkoxyamides insaturés initiées par des complexes de cuivre(II).¹²⁸

De plus, ce type de substrat *N*-oxyurée insaturé peut poser des problèmes de régio- et chimiosélectivités. En effet, la liaison N–O est relativement sensible, comme le montre les résultats de plusieurs groupes qui en ont tiré parti en développant des méthodes de cyclisation avec la perte concomitante du motif oxygéné. Nous pouvons notamment citer en exemple la méthode développée par le groupe du Pr. S. A. Fleming où des aziridines sont formées par catalyse au cuivre, à partir de *N*-tosyloxy carbamates insaturés via la formation du nitrène correspondant (Schéma 84, Eq. 1).¹⁹⁵ L'attaque d'un nucléophile permet l'ouverture de l'aziridine et la formation d'oxazolidinones substituées.

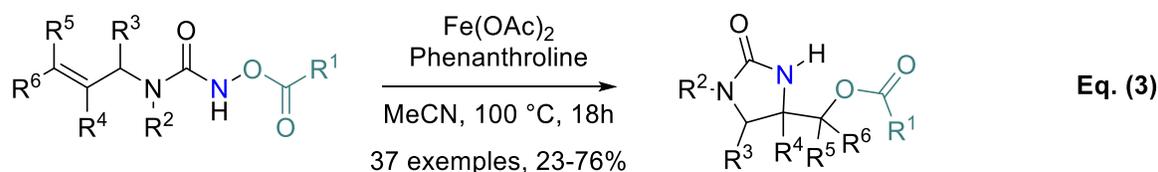
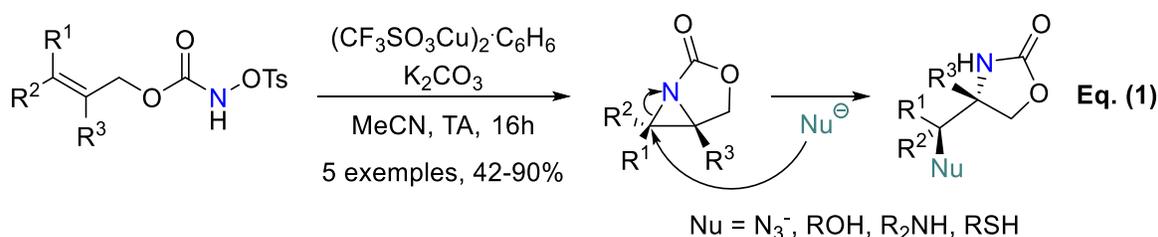


Schéma 84 : Exemples de cyclisation de dérivés insaturés avec coupure de la liaison N–O

Dans une approche similaire, nous pouvons citer les cyclisations catalysées par des complexes de fer développées par des équipes américaine¹³² et française,¹⁹⁶ pour lesquelles le mécanisme proposé repose sur l'insertion du catalyseur de fer dans la liaison N–O (Schéma 84, Eq. 2 et 3).

Dans notre cas, nous avons supposé qu'en choisissant minutieusement la combinaison réactif d'iode(III) – sel de bromure, nous serions capable d'orienter la réaction sélectivement vers l'un

¹⁹⁵ R. Liu, S. R. Herron, S. A. Fleming, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5587–5591.

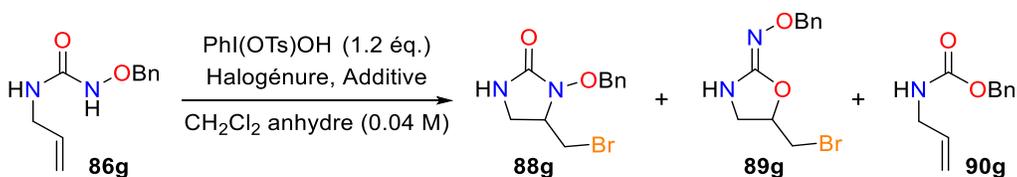
¹⁹⁶ A.-D. Manick, S. Aubert, B. Yalcouye, T. Prangé, F. Berhal, G. Prestat, *Chem. – Eur. J.* **2018**, 24, 11485–11492.

ou l'autre mode de cyclisation, ce qui dépendra de la nature de l'espèce de bromation électrophile formée *in situ*,^{197,198,199,200} tout en évitant des réactions secondaires de coupure de la liaison N-O.

2. Première optimisation de la réaction de bromocyclisation

2.1. Utilisation des conditions d'halocyclisations de guanidines insaturées

Dans un premier temps, le substrat benzyloxyurée allylée **86g** a été soumis aux conditions réactionnelles optimisées lors des travaux du Dr. M. Daniel sur les halocyclisations de guanidines insaturées initiées par des réactifs d'iode(III) hypervalent¹⁷⁹ (Tableau 2, Entrées 1 et 2). Malheureusement, ces conditions employant le réactif de Koser n'ont pas donné de résultats concluants pour ce substrat N-alkoxyurée puisqu'en présence de LiBr, seulement un mélange complexe de plusieurs produits est obtenu. En augmentant la quantité de bromure (Tableau 2, Entrées 3 et 4), le produit de O-cyclisation **89g** est isolé avec 14% et 18% de rendement respectivement.



N°	Halogénure	Additif	T °C	temps	88g^a	89g^a	90g^a
1	LiBr (1.2 éq.)	/	0 °C → TA	18h	Mélange complexe		
2	LiCl (2.4 éq.)	/	0 °C	2h	-	-	25%
3	LiBr (1.5 éq.)	3Å MS	0 °C → TA	3h	-	14%	-
4	LiBr (2.4 éq.)	3Å MS	0 °C	2h	-	18%	-
5	/	/	0 °C	2h	-	-	39%

Conditions de réaction : À une solution de **86g** dans le CH₂Cl₂ à 0 °C est ajouté successivement l'additif, l'halogénure et l'iode(III). ^aRendements isolés

Tableau 2 : Premiers tests de la réaction d'halocyclisation sur le substrat **86g**

D'autre part, en utilisant LiCl comme source d'halogénure, aucune cyclisation n'est observée et un produit secondaire, le benzyl allylcarbamate **90g**, se forme avec 25% de rendement (Tableau

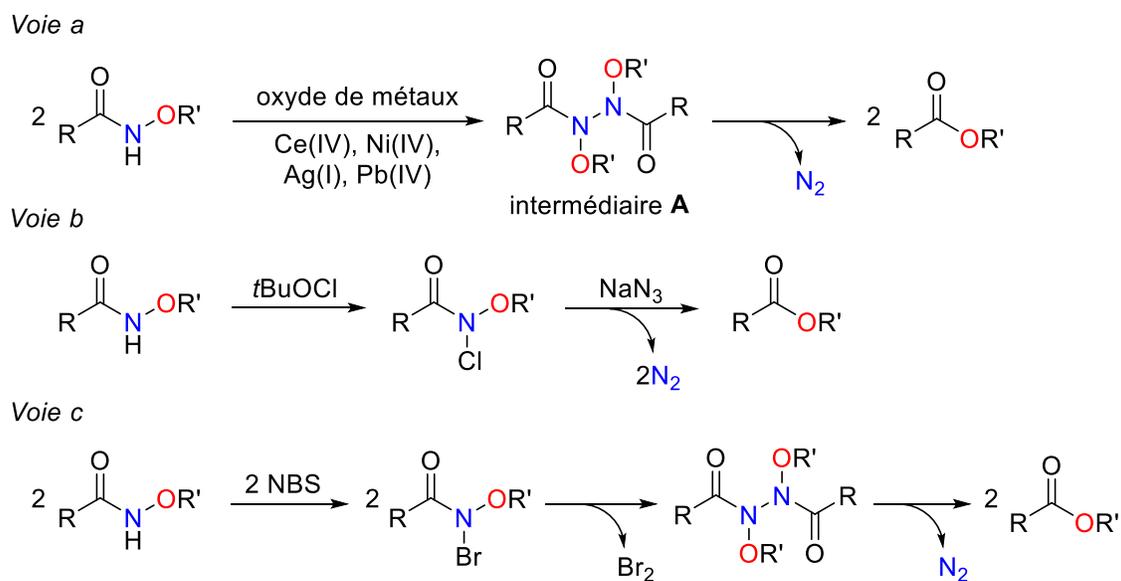
¹⁹⁷ R. L. Amey, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1779–1784.

¹⁹⁸ D. C. Braddock, G. Cansell, S. A. Hermitage, A. J. P. White, *Chem. Commun.* **2006**, 1442.

¹⁹⁹ M. Stodulski, A. Goetzinger, S. V. Kohlhepp, T. Gulder, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3435–3438.

²⁰⁰ A. M. Arnold, A. Ulmer, T. Gulder, *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 8728–8739.

2, Entrée 2). Le même produit est obtenu en utilisant seulement le réactif de Koser, sans sel d'halogénure, avec un rendement plus élevé de 39% (Tableau 2, Entrée 5). Ce type de transformation a déjà été répertorié dans la littérature et plusieurs méthodes ont été développées pour convertir des *N*-alkoxyamides en esters. Par exemple, en présence d'oxydes de métaux tels que le peroxyde de nickel (IV) hydraté ($\text{NiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$),²⁰¹ le nitrate de cérium(IV) et d'ammonium (CAN),²⁰¹ l'oxyde d'argent(I) (Ag_2O)²⁰² ou l'acétate de plomb (IV) ($\text{Pb}(\text{OAc})_4$)^{203,204}, les *N*-alkoxyamides peuvent dimériser pour donner l'intermédiaire **A**, qui est relativement instable et se décompose thermiquement pour générer l'ester correspondant (Schéma 85, voie a). En 2002, le groupe de Pr. S. A. Glover a décrit la synthèse d'esters à partir des *N*-alkoxyamides correspondants en passant par la formation de *N*-chlorohydroxamates (Schéma 85, voie b).²⁰⁵ Une autre méthode a été développée plus récemment par l'équipe du Pr. K. Zhao où l'utilisation de NBS permet la formation des espèces intermédiaires déjà décrites précédemment (*N*-bromohydroxamate et complexe dimérique) pour donner les esters souhaités (Schéma 85, voie c).²⁰⁶

Schéma 85 : Synthèse d'esters à partir des *N*-alkoxyamides correspondants

Dans notre cas, la réaction du substrat benzyloxyurée allylée **86g** en présence du réactif de Koser pourrait conduire à la formation d'une espèce mixte d'iode(III) hypervalent après une

²⁰¹ M. V. De Almeida, D. H. R. Barton, I. Bytheway, J. A. Ferreira, M. B. Hall, W. Liu, D. K. Taylor, L. Thomson, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4870–4874.

²⁰² R. J. Crawford, R. Raap, *J. Org. Chem.* **1963**, 2419–2424.

²⁰³ J. H. Cooley, M. W. Mosher, M. A. Khan, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1867–1871.

²⁰⁴ S. A. Glover, G. Mo, A. Rauk, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3413–3426.

²⁰⁵ S. A. Glover, G. Mo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2002**, 1728–1739.

²⁰⁶ N. Zhang, R. Yang, D. Zhang-Negrerie, Y. Du, K. Zhao, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8705–8711.

étape d'échange de ligands, comme nous avons pu le voir lors de la description des travaux du Dr. D. J. Wardrop¹⁴⁷ et du Pr. A. G. Romero.¹⁰⁵ Ce complexe pourrait ensuite dimériser pour donner l'intermédiaire **A'** qui se décomposerait thermiquement pour générer le benzyl allylcarbamate **90g** (Schéma 86).

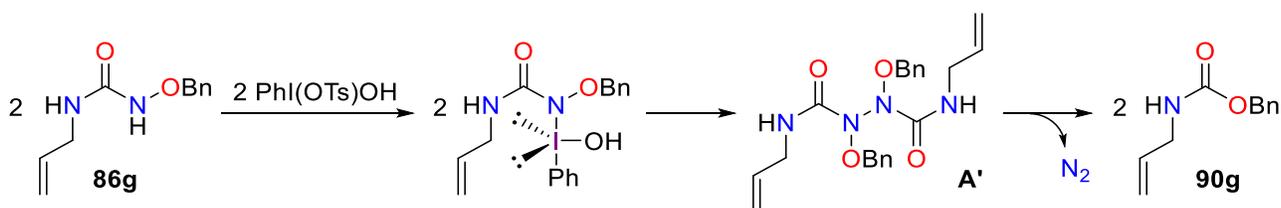


Schéma 86 : Hypothèse de formation du benzyl allylcarbamate **90g**

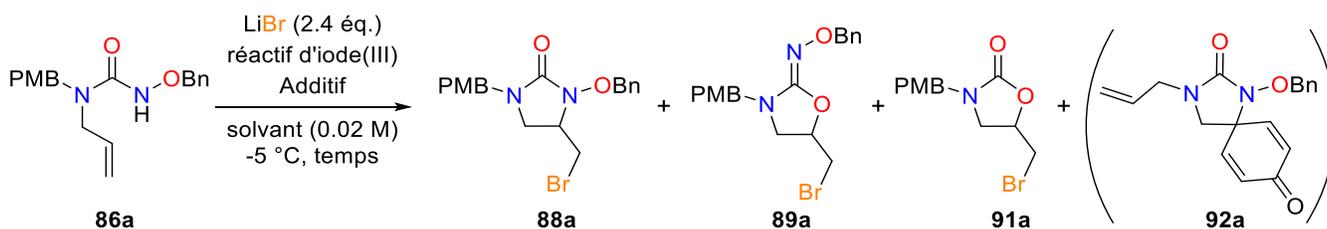
Pour conclure sur ces premiers tests de cyclisation, aucune trace du produit *N*-cyclisé **88g** n'a été observée et les rendements pour la formation du produit de *O*-cyclisation ont été relativement faibles. Pour la suite de l'optimisation, nous avons donc choisi d'utiliser un autre substrat modèle plus robuste, la *N*-benzyloxyurée **86a** portant un groupement protecteur PMB (*p*-methoxybenzyl) sur l'azote.

2.2. Premiers essais d'optimisation

Tout d'abord, ce nouveau substrat modèle a été testé en utilisant les meilleures conditions de cyclisation obtenues lors des premiers essais (Tableau 2, Entrée 4). La conversion complète du substrat de départ a été atteinte au bout d'une heure et un mélange de *N*-oxyimidazolidinone **88a**, d'oxazolidinone oxime **89a** et d'oxazolidinone **91a** correspondante a été obtenu avec un rendement global de 56%. En diminuant le temps de réaction à 40 minutes, les 3 produits se forment avec des rendements similaires (Tableau 3, Entrées 1 et 2). En remplaçant le dichlorométhane par de l'éthanol, que ce soit en présence de réactif de Koser ou de (diacétoxyiodo)benzène (PIDA), seule l'oxazolidinone **91a** est obtenue, provenant vraisemblablement de l'hydrolyse de l'oxazolidinone oxime **89a** (Tableau 3, Entrées 3 et 4).

La combinaison LiBr-PIDA dans le dichlorométhane à -5 °C a ensuite été utilisée pour donner un mélange des 3 produits **88a**, **89a** et **91a** avec un rendement global de 61%. À titre de comparaison, une réaction utilisant le *N*-bromosuccinimide (NBS) comme agent de bromation électrophile a été réalisée. Le rendement global est plus faible que cette dernière, mais la quantité relative de **88a** formée résultant du processus de *N*-cyclisation est plus élevée (Tableau 3, Entrées 5 et 6). Pour piéger l'acide acétique généré au cours de la réaction, qui est probablement responsable de la formation de l'oxazolidinone **91a**, l'oxyde de magnésium a été utilisé comme additif et seuls les produits **88a** et **89a** ont été obtenus (Tableau 3, Entrée 7 et 8).

L'étude de la variation du groupement acétoxy du réactif à l'iode(III) a montré qu'en association avec du bromure de lithium, le bis(*tert*-butylcarbonyloxy)iodobenzène pourrait favoriser la formation de la *N*-oxyimidazolidinone **88a** puisque cette dernière est obtenue en quantité égale avec l'oxazolidinone oxime **89a** (Tableau 3, Entrée 9).



N°	Solvant anhydre	I(III) (1.2 éq.)	Additif (2.4 éq.)	temps	88a ^a	89a ^a	91a ^a	92a ^a
1	DCM	Koser	3Å MS	1h	10%	24%	22%	-
2	DCM	Koser	3Å MS	40 min	8%	33%	22%	-
3	EtOH	Koser	3Å MS	5 min	-	-	20%	-
4	EtOH	PIDA	3Å MS	5 min	traces ^c	-	Majoritaire ^c	-
5	DCM	PIDA	3Å MS	1h40	19%	27%	15%	-
6	DCM	NBS ^d	MgO	15 min	7%	65%	17%	-
7	DCM	PIDA	MgO	1h35	12%	51%	-	-
8	DCM	Koser	MgO	35 min	Brut RMN : ratio 6a:7a = 1:2		-	-
9	DCM	PhI(OPiv)₂	MgO	1h	32% ^b	31% ^b	-	-
10	DCM	PIFA	3Å MS	1h30	2%	46%	-	15%
11	DCM	PIFA	MgO	35 min	-	23%	-	31%
12	DCM	PIDA^e	MgO	1h30	-	-	-	32%

Conditions de réaction : À une solution de **86a** dans le solvant indiqué à -5 °C sont ajoutés successivement l'additif, l'halogénure et l'iode(III). ^aRendements isolés. ^bRendements RMN calculés sur le brut réactionnel avec le 1,3-benzodioxole comme référence. ^cProportion déterminée sur le brut réactionnel. ^dSeul le NBS est utilisé comme source de brome électrophile (réaction sans LiBr, ni réactif d'iode(III)) ^eSeul le PIDA est utilisé, sans LiBr (pas de source de brome).

Tableau 3 : Premiers essais d'optimisation avec le substrat modèle **86a**

Enfin, l'utilisation du bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène (PIFA), avec du LiBr, conduit au produit **89a** mais aussi à l'adduit spiro **92a** (Tableau 3, Entrées 10 et 11). La formation de ce produit spiro **92a** peut être comparée à ce qui avait été précédemment rapporté dans la littérature où l'utilisation de PIFA permet d'induire une cyclisation oxydante sur des dérivés *N*-méthoxyamides pour accéder aux produits spiro correspondants.¹⁴⁶ Ce type de transformation

a notamment été utilisé par l'équipe du Dr. D. J. Wardrop pour réaliser la synthèse formelle du (-)-TAN1251A (Schéma 87).²⁰⁷ D'un point de vue mécanistique, l'adduit spiro **92a** proviendrait de l'oxydation directe du motif hydroxylamine du substrat **86a** en nitrénium et du piégeage ultérieur par un nucléophile qui serait ici le groupement PMB. En effet, en l'absence de source de bromure, **92a** est le seul produit pouvant être isolé de la réaction (Tableau 3, Entrée 12). Ainsi, lors de cette optimisation, il est nécessaire d'éviter ce type de cyclisation pouvant avoir lieu en présence de conditions oxydantes et d'un groupement PMB riche en électrons.

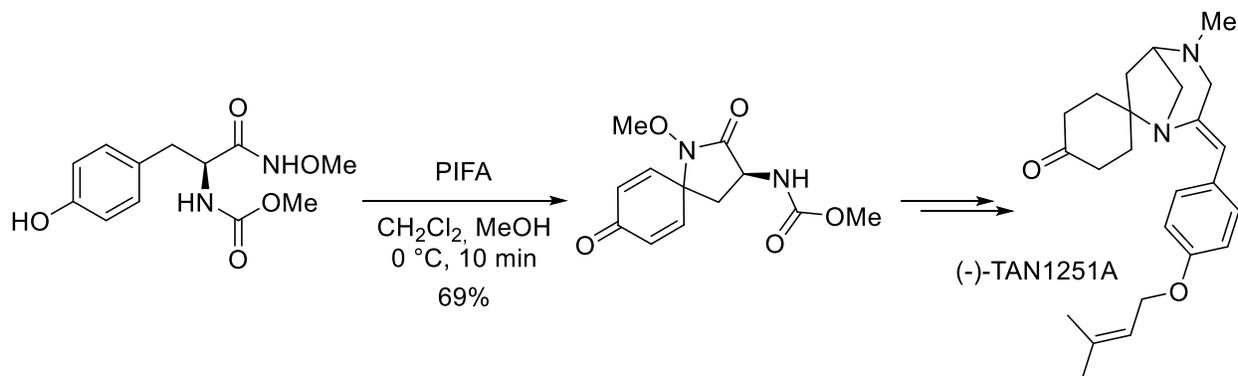


Schéma 87 : Vers la synthèse formelle du (-)-TAN1251A

2.3. Variation de la source de bromure

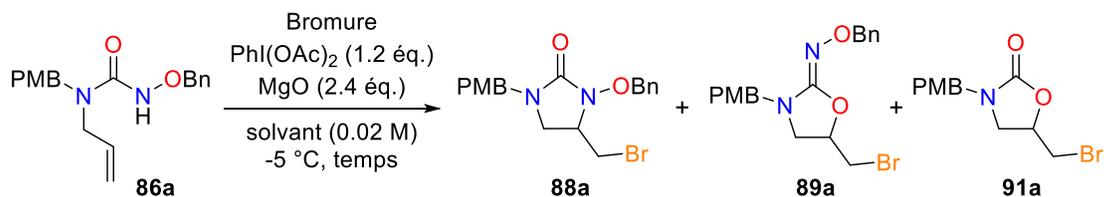
En conservant le PIDA comme oxydant, différentes sources de bromure ont été criblées et cette variation a eu un impact considérable sur le résultat de la réaction. Par exemple, l'utilisation de bromure de zinc(II) a favorisé le processus de *O*-cyclisation puisque seul un mélange de **89a** et **91a** a été obtenu avec un rendement combiné de 79%. En diminuant la quantité de bromure ou en utilisant l'acétonitrile comme solvant, une faible quantité de *N*-oxyimidazolidinone **88a** est obtenue mais le produit majoritaire reste celui issu de la *O*-cyclisation (Tableau 4, Entrées 1, 2 et 3). Une chimiosélectivité comparable a été observée avec le bromure de pyridinium, fournissant ainsi **89a** avec un rendement de 77%, tout en évitant son hydrolyse (Tableau 4, Entrée 4).

En revanche, lorsque le bromure de tétrabutylammonium a été utilisé, seul le processus de *N*-cyclisation a eu lieu, et **88a** a pu être isolé à 37% (Tableau 4, Entrée 5). L'utilisation de sources de bromure différentes telles que le bromure de cuivre(II) ou le bromure de triphénylphosphine n'a pas donné de résultats concluants (Tableau 4, Entrées 6 et 7).

Au vu de ces premiers résultats d'optimisation, les deux types de cyclisations semblent pouvoir être obtenus sélectivement en fonction de la source de bromure utilisée : le bromure de

²⁰⁷ D. J. Wardrop, A. Basak, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1053–1056.

pyridinium pour la *O*-cyclisation et le bromure de tétrabutylammonium pour la *N*-cyclisation. Il serait donc intéressant d'optimiser plus spécifiquement chacune de ces cyclisations.



N°	Solvant anhydre	Bromure (2.4 éq.)	temps	88a ^a	89a ^a	91a ^a
1	DCM	ZnBr₂	10 min	-	58%	21%
2	DCM	ZnBr ₂ (1.2 éq.)	15 min	7%	59%	16%
3	MeCN	ZnBr ₂ (1.2 éq.)	15 min	6%	55%	23%
4	DCM	Pyridine.HBr	15 min	-	77%	-
5	DCM	TBABr	20 min	37%	-	-
6	DCM	CuBr₂	30 min	-	-	Majoritaire ^c
7	DCM	Ph₃P⁺Br⁻	2h30	Mélange complexe		

Conditions de réaction : À une solution de **86a** dans le solvant indiqué à -5 °C sont ajoutés successivement l'additif, l'halogénure et l'iode(III). ^aRendements isolés. ^cProportion déterminée sur le brut réactionnel.

Tableau 4 : Variation de la source de bromure

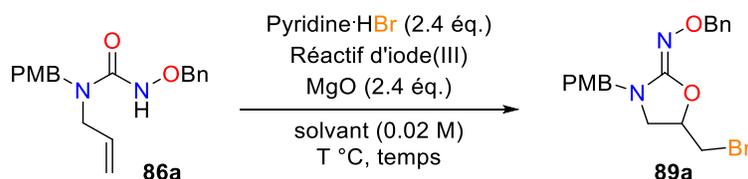
III. Etude de la réaction de *O*-cyclisation

1. Optimisation de cette réaction d'oxy-bromocyclisation

En s'appuyant sur les meilleures conditions réactionnelles définies lors de la première optimisation pour induire spécifiquement la réaction de *O*-cyclisation (Tableau 5, Entrée 1), nous avons modulé les conditions de réaction en gardant deux paramètres fixes : le bromure de pyridinium comme source de bromure et l'oxyde de magnésium comme additif.

Tout d'abord, nous avons testé la réaction avec une plus grande quantité de PIDA mais cela n'a pas eu d'impact réel sur le rendement donc nous avons choisi de garder la valeur de 1.2 équivalents de réactif d'iode(III) comme référence (Tableau 4, Entrée 2). Changer de mode de purification en passant de CCM préparative à chromatographie flash a fait légèrement diminuer le rendement (Tableau 4, Entrée 3).

Des variations de température ont ensuite été réalisées et ont montré qu'à -15 °C, le rendement diminue et qu'à -30 °C, la réaction est beaucoup plus longue avec une conversion difficile à atteindre pour un rendement similaire (Tableau 4, Entrées 4 et 5). Des changements de solvant ont également été testés. Que ce soit dans un mélange 1:1 acétonitrile/HFIP à -5 °C ou dans l'acétonitrile seul à température ambiante, l'oxazolidinone oxime **89a** est isolée avec un rendement de 75%, similaire à celui des conditions de référence (Tableau 5, Entrées 6 et 7).



N°	Solvant anhydre	Iode(III) (1.2 éq.)	T °C	temps	89a ^a
1	DCM	PIDA	-5 °C	15 min	77%
2	DCM	PIDA (1.35 éq.)	-5 °C	15 min	72%
3	DCM	PIDA	-5 °C	15 min	64% ^d
4	DCM	PIDA	-15 °C	15 min	68%
5	DCM	PIDA	-30°C, 1h30 puis 10°C, 2h puis TA, 14h		73%
6	MeCN/HFIP (1:1)	PIDA	-5 °C	10 min	75%
7	MeCN	PIDA	TA	10 min	75%
8	DCM	Phi(OPiv)₂	-5 °C	15 min	78%
9	DCM	PIFA	-5 °C	15 min	78%
10	MeCN	Koser	TA	10 min	75%
11	MeCN	PIFA	TA	10 min	78%
12	MeCN	Phi(OPiv) ₂	TA	10 min	74%

Conditions de réaction : À une solution de **86a**, dans le solvant et à la température indiqués, sont ajoutés successivement l'additif, l'halogénure et l'iode(III). ^aRendements isolés. ^dPurification par chromatographie sur colonne au lieu d'une CCM préparative

Tableau 5 : Optimisation de la réaction d'oxy-bromocyclisation

Enfin, la nature du réactif d'iode(III) hypervalent n'a pas d'impact significatif sur le rendement de la réaction puisque l'utilisation du PIDA, Phi(OPiv)₂, PIFA ou réactif de Koser fournit des rendements similaires d'environ 75% (Tableau 5, Entrées 7, 8, 9, 10, 11 et 12). Nous avons donc

choisi comme conditions de réaction optimisées, celles de l'entrée 11 du Tableau 5, c'est-à-dire l'utilisation de bromure de pyridinium, d'oxyde de magnésium et de PIFA dans l'acétonitrile anhydre à température ambiante pendant 10 minutes, car elles offrent le meilleur rendement de 78% pour une réaction facile à mettre en œuvre (température ambiante).

2. Champ d'application de la réaction d'oxy-bromocyclization

Après avoir défini les conditions réactionnelles optimales pour cette réaction d'oxy-bromocyclisation, nous en avons exploré l'étendue.

2.1. Variation du *para*-substituant du groupement *N*-benzyle

Nous avons commencé par faire varier la nature du substituant en position *para* du groupement *N*-benzyle et nous avons constaté que ces variations n'ont pas d'impact sur la réaction. En effet, des groupements électrodonneurs (OMe, **86a**) comme électroattracteurs (NO₂, **86b**) ainsi qu'un halogène (Br, **86c**), un méthyle (**86d**) ou un hydrogène (**86e**) sont très bien tolérés et les oxazolidinone oximes **89a-89e** correspondantes sont obtenues avec des rendements de 74 à 85% (Schéma 88). De plus, un cliché de diffraction des rayons X d'un monocristal du produit **89c** a permis de confirmer la structure d'oxazolidinone oxime formée par *O*-cyclisation 5-*exo*-trig.

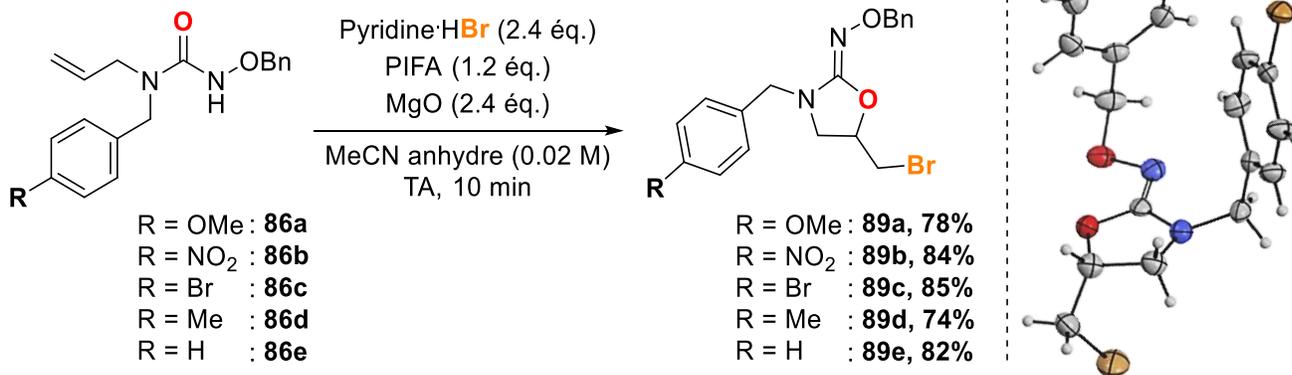


Schéma 88 : Variation du substituant **R** et cliché de diffraction des rayons X du produit **89c**

2.2. Variation du groupement protecteur de l'amine

Changer le groupement protecteur benzyle sur l'azote est également possible et en présence d'un groupement allyle (**86f**), l'oxazolidinone oximes **89f** est obtenue avec un très bon rendement de 80%. Un azote non protégé (**86g**) est aussi toléré, bien que le produit non protégé **89g** soit obtenu avec un rendement plus faible de 47% (Figure 26).

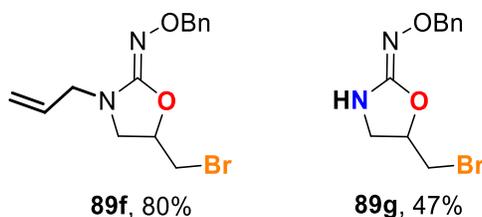


Figure 26 : Variation du groupement protecteur de l'amine

2.3. Variation du groupement protecteur de l'hydroxylamine

De même, le groupement protecteur de l'hydroxylamine peut être modifié sans impacter le rendement de la réaction. Ainsi, les oximes *O*-méthylée, *O*-allylée ou *O*-*tert*-butylée **89i-k** ont pu être isolées avec des rendements de 68 à 91%. La réaction peut également se dérouler avec une urée **86h** et fournir l'oxazolidinone imine **89h** avec un rendement de 80% (Figure 27).

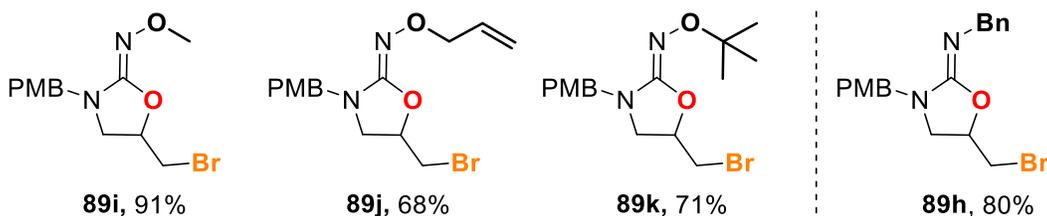


Figure 27 : Variation du groupement protecteur de l'hydroxylamine

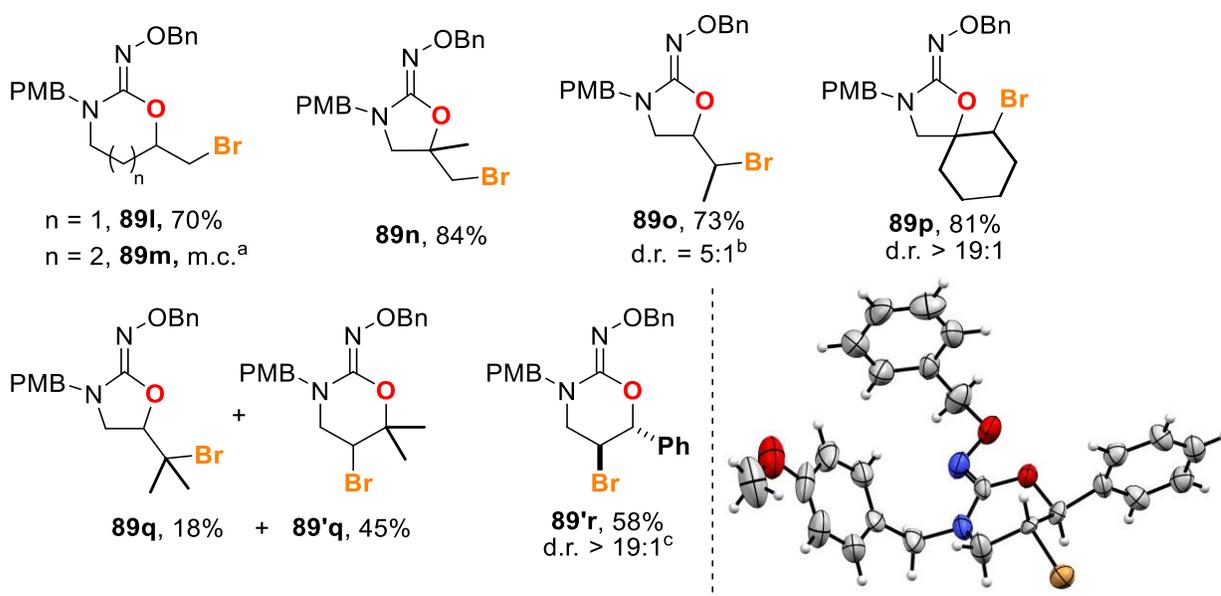
Malheureusement, les hydroxyurées OH **87a** et *O*-TBS **87b** n'ont pas donné de résultats exploitables. En effet, dans le cas de l'hydroxyurée OH **87a**, aucun produit issu de la *O*-cyclisation n'a été observé lors de plusieurs essais dans les conditions réactionnelles optimisées. Concernant l'hydroxyurée *O*-TBS **87b**, le seul produit qui a pu être isolé est l'oxazolidinone **91a** provenant de l'hydrolyse de l'oxazolidinone oxime correspondante, avec un rendement de 31%.

2.4. Variation de la chaîne insaturée avec différents substituants

Nous avons étudié une dernière variation au niveau de la chaîne allylique. Lorsque la chaîne insaturée a été homologuée **86l**, la cyclisation *6-exo* s'est déroulée sans difficulté pour donner l'oxazolidinone oxime **89l** avec un rendement de 70%. Néanmoins, l'ajout d'un autre méthylène **86m** s'est avéré préjudiciable et le cycle à 7 chaînons attendu n'a pas pu être isolé.

L'effet de la substitution de la double liaison a ensuite été examiné. Que ce soit avec un méthallyle **86n**, un crotyle **86o** ou un cyclohexène **86p**, la réaction se déroule suivant un mode de cyclisation *5-exo* pour donner les produits **89n**, **89o** et le composé spiro **89p** avec d'excellents rendements de 84%, 73% et 81% respectivement.

Avec une chaîne prényle **86q**, l'oxazolidinone oxime **89q** a été obtenue avec un rendement de seulement 18%. En effet, le mode de cyclisation majoritaire dans le cas de cette substitution est une cyclisation *6-endo* fournissant l'oxazinanone oxime **89'q** avec un rendement de 45%. Ce mode *6-endo* est devenu la seule voie de réaction pour le dérivé cinnamyle **86r** où le dérivé **89'r** est obtenu avec un rendement de 58% et une diastéréoisométrie *trans*, confirmée par analyse aux rayons X d'un monocristal du produit **89'r** (Figure 28).



^am.c. = mélange complexe. ^bRatio *E:Z* de **86o** est 5:1. ^cRatio *E:Z* de **86r** est >19:1.

Figure 28 : Variation de la chaîne insaturée et cliché de diffraction des rayons X du produit **89'r**

Pour conclure, cette réaction d'oxy-bromocyclisation est très efficace dans la mesure où elle s'effectue dans des conditions relativement douces et rapides et qu'elle peut être appliquée à une large gamme de substrats offrant des oxazolidinones oximes avec de très bons rendements. De plus, cette transformation semble diastéréospécifique puisque le ratio *E:Z* des substrats **86o**, **86p** et **86r** est conservé et se retrouve dans le ratio diastéréomérique (d.r.) des produits **89o**, **89p** et **89'r** (Figure 28).

Après avoir étudié en détail la réaction d'oxy-bromocyclisation, nous nous sommes ensuite intéressés à la réaction d'amino-bromocyclisation en commençant par son optimisation.

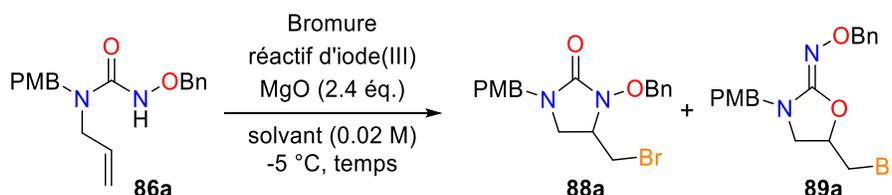
IV. Etude de la réaction de N-cyclisation

1. Optimisation de cette réaction d' amino-bromocyclization

En s'appuyant sur les meilleures conditions réactionnelles définies lors de la première optimisation pour induire spécifiquement la réaction de N-cyclisation (Tableau 6, Entrée 1), nous avons modulé les paramètres pour trouver les meilleures conditions de réaction.

1.1. Variation du solvant de réaction

Tout d'abord, différents types de solvant ont été testés. Par, exemple en remplaçant le dichlorométhane par l'acétonitrile, la réaction fonctionne, fournissant le produit souhaité **88a**, mais avec un rendement plus faible. Si l'acétonitrile est utilisé en mélange 1:1 avec l'HFIP (hexafluoropropan-2-ol) qui est un solvant très polaire dont les propriétés particulières peuvent moduler la réactivité des dérivés d'iode(III) hypervalent,¹⁶⁸ la chimiosélectivité de la réaction est totalement inversée et le dérivé **89a** issu de la O-cyclisation est le seul produit formé (Tableau 6, Entrées 2, 3 et 4).



N°	Solvant anhydre	Bromure (2.4 éq.)	I(III) (1.2 éq.)	temps	88a ^a	89a ^a
1	DCM	TBABr	PIDA	20 min	37%	-
2	MeCN	TBABr	PhI(OPiv) ₂	50 min	Majoritaire ^c	-
3	MeCN/HFIP (1:1)	Pr ₄ N ⁺ Br ⁻	PIDA	30 min	-	55% ^b
4	MeCN	Pr ₄ N ⁺ Br ⁻	PIDA	30 min	28%	-
5	CH₃NO₂	Pr ₄ N ⁺ Br ⁻	PIDA	2h30	Produit de départ	
6	Toluène	Pr ₄ N ⁺ Br ⁻	PIDA	0 °C, 3h puis TA, 15h	Problème de solubilité avec le toluène : 0% de conversion	
7	DCM/Toluène (1:1)	Pr ₄ N ⁺ Br ⁻	PIDA	50 min	30%	-

Conditions de réaction : À une solution de **86a** dans le solvant indiqué à -5 °C sont ajoutés successivement MgO, l'halogénure et l'iode(III). ^aRendements isolés. ^bRendements RMN calculés sur le brut réactionnel avec le 1,3-benzodioxole comme référence. ^cProportion déterminée sur le brut réactionnel.

Tableau 6 : Variation du solvant

Par ailleurs, si le nitrométhane, solvant très polaire également, est utilisé, aucune réaction n'est observée et le produit de départ est récupéré en totalité.

Enfin, nous voulions tester un solvant apolaire pour étudier l'influence de la polarité du milieu sur la réaction. En présence de toluène, les réactifs étaient peu solubles, ce qui a entraîné un manque de réactivité et une conversion nulle du produit de départ. Le toluène a donc été utilisé en mélange 1:1 avec le dichlorométhane pour garder une certaine solubilité des réactifs tout en ayant un milieu plus apolaire. Cependant le rendement n'a pas été amélioré par ces modifications (Tableau 6, Entrées 5, 6 et 7).

Le dichlorométhane semble donc être le meilleur solvant pour la réaction d'aminobromocyclisation.

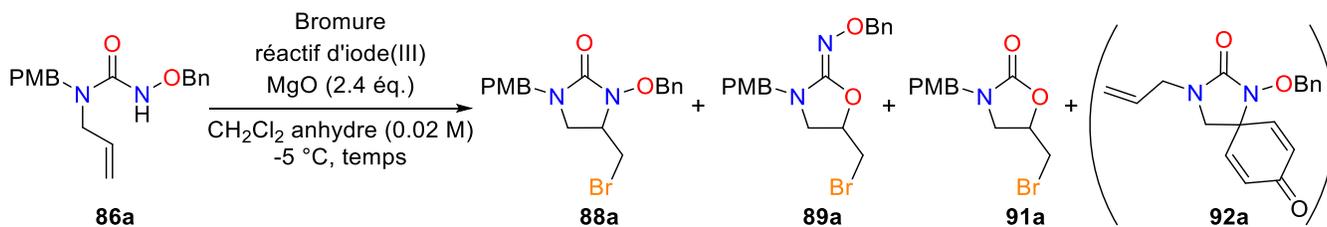
1.2. *Variation de la source de bromure*

Nous avons ensuite testé différentes sources de bromure. Le bromure de tétrabutylammonium étant le réactif permettant une sélectivité envers la *N*-cyclisation, nous avons choisi d'utiliser différents bromures d'ammonium $R_4N^+Br^-$ et nous avons constaté que le TBABr demeure le sel de bromure offrant le meilleur rendement de 37% (Tableau 7, Entrées 2 à 6). En effet, en utilisant le $tBu_3NBn^+Br^-$, le $Pr_4N^+Br^-$ ou le $Et_4N^+Br^-$, les rendements sont légèrement moins bons et en présence de bromure de tétraméthylammonium, aucune cyclisation n'est observée mais seulement une dégradation du produit de départ. De même, l'utilisation du bromure d'ammonium a fourni 25% du dérivé spiro **92a**, comme si le sel de bromure ne réagissait pas, ce qui ramène aux conditions réactionnelles utilisant le réactif d'iode(III) sans bromure (Tableau 3, Entrée 12).

Etant donné que la réaction d'oxy-bromocyclisation est très efficace en utilisant du bromure de pyridinium, nous souhaitons également tester d'autres bromures de pyridinium (Tableau 7, Entrées 7 et 8). Malheureusement, ces essais n'ont pas été concluants puisque dans un cas, le rendement fut assez faible (20%) et dans l'autre cas, aucune conversion n'a été observée, sûrement due au manque de solubilité du pyridinium. De même, en présence de triéthylamine hydrobromide, seulement 22% de produit **88a** issu de la *N*-cyclisation ont été obtenus en mélange avec 35% de produit de départ (Tableau 7, Entrée 9).

Enfin, d'autres types de source de bromure ont été essayés mais n'ont pas donné de bons résultats puisqu'ils ne favorisaient pas la *N*-cyclisation et la formation du produit **88a** (Tableau 7, Entrées 10, 11 et 12). En effet, l'utilisation du bromure d'aluminium ou du bromure de triéthylsilyle a favorisé la réaction d'oxy-bromocyclisation fournissant le produit **89a** avec 80% de rendement. Pour finir, en présence de bromure de potassium, aucune réaction de cyclisation

n'a été observée et le produit formé majoritairement est le carbamate **90a** issu de l'oxydation de l'hydroxyurée correspondante (Schéma 85).



N°	Bromure (2.4 équ.)	I(III) (1.2 équ.)	temps	88a ^a	89a ^a	91a ^a	92a ^a
1	TBABr	PIDA	20 min	37%	-	-	-
2	<i>t</i>Bu₃NBn⁺Br⁻	PIDA	30 min	25% ^b	-	-	-
3	Pr₄N⁺Br⁻	PIDA	1h25	35% ^b	-	-	-
4	Me₄N⁺Br⁻	PIDA	0 °C, 3h puis TA, 15h	dégradation			
5	Et₄N⁺Br⁻	PIDA	1h30	35% ^b	-	-	-
6	NH₄⁺Br⁻	PIDA	0 °C, 2h puis TA, 1h	-	-	-	25%
7	Ethyl-pyridine⁺ Br⁻	PIDA	1h10	20%	-	-	-
8	Acetonyl-pyridine⁺ Br⁻	PIDA	0 °C, 2h puis TA, 2h	Problème de solubilité du pyridinium : 0% de conversion			
9	NEt₃.HBr	PIDA	1h20	22%	+ 35% de 86a		
10 ^d	AlBr₃ (0.6 eq.)	PhI(OPiv) ₂	10 min	-	80%	-	-
11 ^d	Et₃SiBr (1.2 eq.)	PhI(OPiv) ₂	10 min	-	80%	-	-
12	KBr	PhI(OPiv) ₂	2h30	Produit majoritaire ^c : 90a			

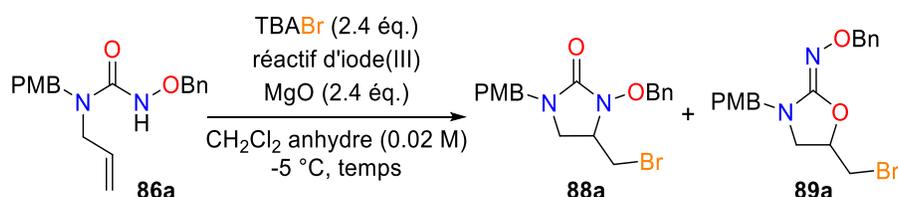
Conditions de réaction : À une solution de **86a** dans le dichlorométhane à -5 °C sont ajoutés successivement MgO, l'halogénure et l'iode(III). ^aRendements isolés. ^bRendements RMN calculés sur le brut réactionnel avec le 1,3-benzodioxole comme référence. ^cProportion déterminée sur le brut réactionnel. ^dRéactions sans additif (pas de MgO).

Tableau 7 : Variation de la source de bromure

Pour conclure sur ces modifications en source de bromure, le bromure de tétrabutylammonium semble être le réactif donnant les meilleurs résultats malgré un rendement modeste de 37%. Il a donc été choisi comme sel de bromure pour la suite de l'optimisation.

1.3. Variation du réactif d'iode(III) hypervalent

Après avoir défini le TBABr comme source de bromure et le dichlorométhane comme solvant, nous souhaitons évaluer l'influence de la nature du dérivé d'iode(III) sur le déroulement de la réaction. Ainsi, nous avons pu constater que l'utilisation du PIDA ou du $\text{PhI}(\text{OPiv})_2$, permettait de former sélectivement le dérivé cyclique **88a** avec des rendements similaires alors qu'en présence de PIFA, la chimiosélectivité était altérée et un mélange des produits **88a** et **89a** était obtenu avec un rendement global de 32% (Tableau 8).



N°	I(III) (1.2 éq.)	temps	88a ^a	89a ^a
1	PIDA	20 min	37%	-
2	PhI(OPiv)₂	40 min	36%	-
3	PIFA	15 min	19%	13%

Conditions de réaction : À une solution de **86a** dans le dichlorométhane à -5 °C sont ajoutés successivement MgO, TBABr et l'iode(III). ^aRendements isolés.

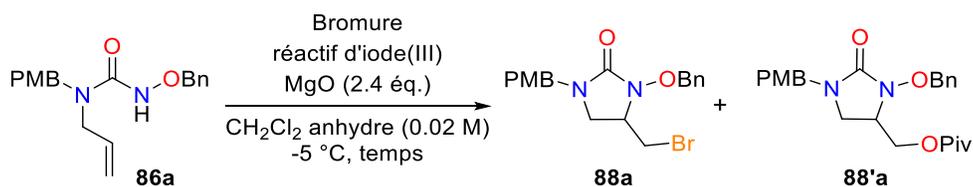
Tableau 8 : Variation de la source d'iode(III)

1.4. Derniers essais d'optimisation

De nombreuses modifications des paramètres ont été testées comme la variation de la température, la variation du nombre d'équivalents utilisés pour chaque réactif ou encore l'ajout d'additifs. Cependant aucune de ces variations n'a permis d'augmenter significativement le rendement. Les tableaux d'optimisation présentant ces modifications sont présentés en annexes dans la partie expérimentale, disponible à la fin de ce manuscrit.

Les derniers tests d'optimisation sont présentés dans le Tableau 9 ci-contre et montrent malheureusement que les meilleures conditions réactionnelles ne permettent d'isoler le produit souhaité **88a** qu'avec un rendement modeste de 38% (Entrée 1).

En effet, que ce soit en utilisant du PIDA ou en effectuant la réaction avec du $\text{PhI}(\text{OPiv})_2$ de 0 °C à température ambiante pendant plusieurs heures, le rendement reste plus faible. Pour finir, nous souhaitons évaluer l'influence de la concentration du solvant sur le déroulement de la réaction. Ainsi, en diluant la concentration par 5, l'imidazolidinone **88a** a été isolée avec un rendement légèrement plus faible. De plus, l'utilisation du réactif d'iode(III) en plus grande quantité (2.5 équivalents de $\text{PhI}(\text{OPiv})_2$) a entraîné la formation d'un second produit cyclisé **88'a** qui proviendrait vraisemblablement de la substitution du bromure d'alkyle primaire par le groupement pivalate résiduel formé lors de la réaction à partir du dérivé d'iode(III) (Tableau 9, Entrées 4 et 5).



N°	TBABr	I(III) (1.2 éq.)	MgO	time	88a ^a	88'a ^a
1 ^e	2.4 éq.	$\text{PhI}(\text{OPiv})_2$	2.4 éq.	2h	38%	-
2	1.5 éq.	PIDA (1.5 éq.)	2 éq.	20 min	34%	-
3	2.4 éq.	$\text{PhI}(\text{OPiv})_2$	2.4 éq.	0 °C, 1h puis TA, 15h	25% ^b	-
4 ^c	3 éq.	$\text{PhI}(\text{OPiv})_2$ (2.5 éq.)	-	-11 °C, 25min puis 45min sans agitation	33%	11%
5 ^c	2.4 éq.	$\text{PhI}(\text{OPiv})_2$	-	-11 °C → TA, 4h	34%	-

Conditions de réaction : À une solution de **86a** dans le dichlorométhane à -5 °C sont ajoutés successivement MgO, TBABr et l'iode(III). ^aRendements isolés. ^bRendements RMN calculés sur le brut réactionnel avec le 1,3-benzodioxole comme référence. ^cLa concentration en solvant est de 0.005M. ^eAprès réaction pendant 1 heure à -5 °C, 0,3 éq. de $\text{PhI}(\text{OPiv})_2$ sont ajoutés toutes les 20 minutes pendant 1 heure (3 additions) et le mélange réactionnel est agité à -5 °C jusqu'à conversion totale.

Tableau 9 : Derniers essais d'optimisation

Ainsi, malgré un travail important de criblage des différents paramètres réactionnels, le rendement de la réaction d' amino-bromocyclisation n'a pu être optimisé qu'à hauteur de 38%. Les conditions de réaction choisies sont donc celles de l'entrée 1 du Tableau 9, c'est-à-dire l'utilisation de bromure de tétrabutylammonium, d'oxyde de magnésium et de $\text{PhI}(\text{OPiv})_2$ dans le dichlorométhane anhydre à -5 °C pendant environ 2h.

2. Champ d'application de la réaction d' amino-bromocyclization

Malgré un rendement plutôt modeste, nous avons décidé d'explorer l'étendue de cette réaction d' amino-bromocyclisation en utilisant les conditions réactionnelles optimales définies précédemment.

2.1. Variation du *para*-substituant du groupement *N*-benzyle

De même que pour la réaction d'oxy-bromocyclisation, nous avons commencé par faire varier la nature du substituant en position *para* du groupement *N*-benzyle et nous avons constaté que ces variations n'ont pas d'impact réel sur la réaction. En effet, les substrats possédant des groupements électroattracteurs (NO₂, **86b**), neutres (H, **86e**), électrodonneurs (OMe, **86a**, Me, **86d**) et halogénés (Br, **86c**) réagissent de façon similaire pour donner les imidazolidinones **88a-88e** correspondantes avec des rendements de 32 à 45% (Schéma 89).

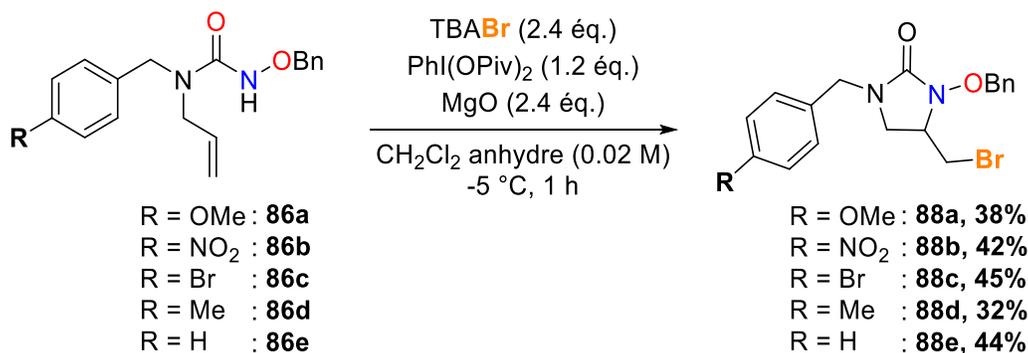
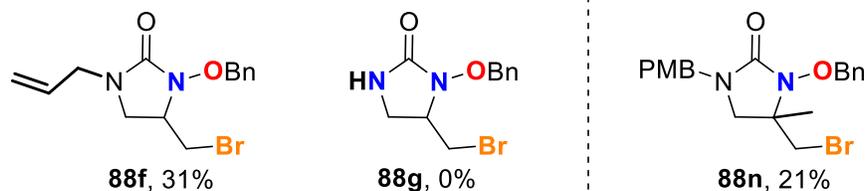


Schéma 89 : Variation du substituant R

2.2. Variation du groupement protecteur de l'amine

Changer le groupement protecteur benzyle sur l'azote est également possible et en présence d'un groupement allyle (**86f**), l'imidazolidinone **88f** est obtenue avec un rendement modeste mais similaire aux précédents. Cependant, la réaction ne fonctionne pas si l'azote n'est pas protégé puisque le substrat **86g** se décompose dans les conditions de réaction et aucun produit de cyclisation n'a pu être isolé (Figure 29).

Une substitution sur la fonction alcène peut également être tolérée. Ainsi, la réaction du substrat *N*-méthallyle **86n** a permis d'isoler le dérivé **88n** avec un rendement de 21%.

Figure 29: Variation du groupement protecteur de l'amine et cyclisation du substrat *N*-méthallyle **86n**

2.3. Variation du groupement protecteur de l'hydroxylamine

Enfin, des variations du groupement protecteur de l'hydroxylamine ont été étudiées. Ainsi, les composés *O*-méthylé, *O*-allylé ou *O*-*tert*-butylé **88i-k** ont pu être isolés avec des rendements modestes et plus particulièrement le dérivé **88j** dont la purification s'est avérée compliquée au vu du nombre important de produits secondaires formés (Figure 30).

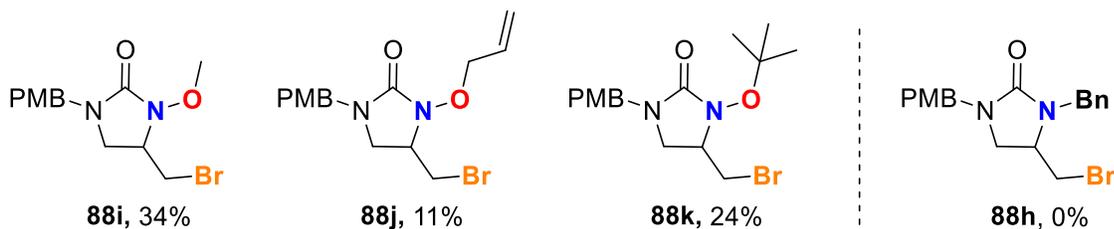


Figure 30 : Variation du groupement protecteur de l'hydroxylamine

En conclusion, cette réaction d'amino-bromocyclisation s'avère plutôt limitée en matière de rendement et de champ d'application par rapport à la réaction d'oxy-bromocyclisation. Pour comprendre cette différence de réactivité, plusieurs réactions contrôles ont été effectuées qui seront détaillées dans la suite de ce manuscrit (Section VII, Etude mécanistique globale des trois cyclisations développées, p.155). Plus particulièrement, nous nous sommes demandés si la réaction de *N*-cyclisation ne faisait pas intervenir un mécanisme radicalaire. Pour tester cette hypothèse, la réaction a été effectuée en présence du radical persistant TEMPO ((2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy) et une troisième méthode de cyclisation a été découverte.

3. Découverte de la réaction d'amino-oxycyclisation

En présence de TEMPO, dans les conditions réactionnelles développées pour l'amino-bromocyclisation, aucun produit issu de cette réaction n'a été observé et au bout de 17 h, une *N*-cyclisation avec incorporation du motif TEMPO s'est produite à la place, fournissant l'oxyimidazolidinone **93a** avec un rendement de 60% (Schéma 90).

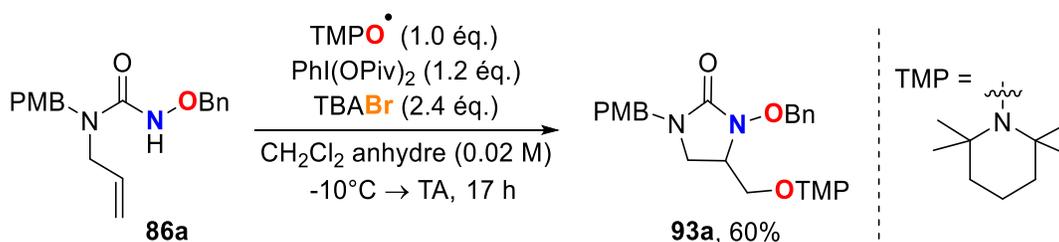


Schéma 90 : Test d'amination-bromocyclisation en présence de TEMPO

Cette nouvelle cyclisation paraissant beaucoup plus efficace que la bromocyclisation avec un rendement pratiquement doublé, nous avons choisi d'étudier cette nouvelle réaction en commençant par son optimisation.

V. Etude de la réaction d'amino-oxycyclisation

1. Optimisation de cette réaction d'amino-oxycyclisation

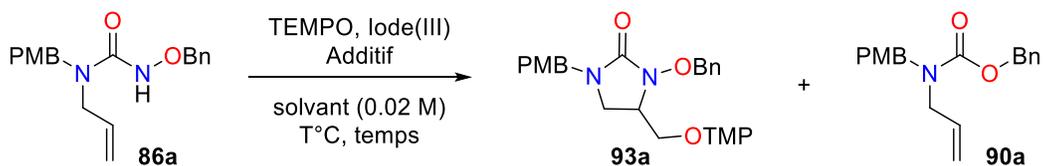
Tout d'abord, nous avons effectué la réaction sans ajouter de source de bromure (TBABr) pour favoriser l'amino-oxycyclisation par rapport à l'amino-bromocyclisation. Ainsi, en présence de TEMPO et de $\text{Phi}(\text{OPiv})_2$ dans le dichlorométhane anhydre à -8°C , l'oxyimidazolidinone **93a** est obtenue majoritairement en mélange avec le carbamate **90a**, avec un rendement légèrement supérieur à celui de la réaction utilisant du TBABr (Tableau 10, Entrée 1). En s'appuyant sur ces nouvelles conditions réactionnelles, nous avons modulé les paramètres pour optimiser la réaction.

Dans un premier temps, nous avons testé la réaction avec une plus grande quantité de TEMPO, ce qui a permis d'éviter la formation du produit secondaire **90a** mais sans pour autant augmenter significativement le rendement (Tableau 10, Entrée 2).

Des variations de solvant ont ensuite été réalisées et ont montré que le dichlorométhane reste le meilleur solvant. En effet, que ce soit dans des solvants polaires tels que l'HFIP ou le nitrométhane ou des solvants apolaires comme le toluène, les rendements sont inférieurs à 68% (Tableau 10, Entrées 3, 4 5 et 6).

De plus, nous avons souhaité étudier l'impact de la nature du réactif d'iode(III) hypervalent sur le rendement de la réaction. En utilisant du PIDA, la réaction fonctionne mais avec un plus faible rendement alors qu'en présence de PIFA, seul un mélange complexe est obtenu (Tableau 10, Entrées 7 et 8). Le bis(*tert*-butylcarbonyloxy)iodobenzène est donc le dérivé d'iode(III) offrant les meilleurs résultats. Par ailleurs, augmenter la quantité d'iode(III) n'a pas eu d'impact sur la

réaction (Tableau 10, Entrée 12), la valeur de 1.2 équivalents a donc été choisie comme quantité optimale.



N°	Solvant anhydre	TEMPO	I(III) (1.2 eq.)	Additif	T °C, temps	93a ^d	90a ^d
1	DCM	1 éq.	PhI(OPiv) ₂ ^a	-	-8 °C, 4h puis TA, 20h	66%	11%
2	DCM	2 éq.	PhI(OPiv) ₂ ^b	-	-8 °C → TA, 19h30	68%	-
3	MeCN	1 éq.	PhI(OPiv) ₂ ^b	-	-8 °C → TA, 19h30	52%	-
4	MeCN/HFIP (1:1)	2 éq.	PhI(OPiv) ₂ ^b	-	-10 °C → TA, 18h	28%	-
5	Toluene	2 éq.	PhI(OPiv) ₂	-	-9 °C → TA, 16h	53%	-
6	CH₃NO₂	2 éq.	PhI(OPiv) ₂ ^b	-	-6 °C → TA, 39h	40%	-
7	DCM	1.2 éq.	PIDA^c	-	-6 °C → TA, 20h30	51%	-
8	DCM	1.2 éq.	PIFA^c	-	-5 °C → TA, 20h30	Mélange	
9	DCM	1 éq.	PhI(OPiv) ₂ ^b	-	TA, 19h30	50%	-
10	DCM	1.2 éq.	PhI(OPiv) ₂ ^b	-	-30 °C, 22h	64%	-
11	DCM	2 eq.	PhI(OPiv) ₂ ^b	-	-30 °C → TA, 21h	64%	-
12	DCM	2 éq.	PhI(OPiv)₂ (2 éq.)	-	-8 °C → TA, 16h	68%	-
13	DCM	2 éq.	PhI(OPiv) ₂ ^b	MgO (2 éq.)	-8 °C → TA, 21h	71%	-
14	DCM	2 éq.	PhI(OPiv) ₂ ^b	3Å MS	-7 °C → TA, 21h	69%	-
15	DCM	1.5 éq.	PhI(OPiv)₂ (1.5 éq.)^b	MgO (2 éq.)	-8 °C → TA, 21h	68%	-

Conditions de réaction : À une solution de **86a**, dans le solvant et à la température indiqués, sont ajoutés successivement l'additif, le TEMPO et l'iode(III). ^aAprès réaction pendant 2 heures, 0,3 éq. de PhI(OPiv)₂ sont ajoutés et le mélange réactionnel est agité pendant une nuit à température ambiante. ^bAprès une nuit d'agitation à température ambiante, 0,3 éq. de PhI(OPiv)₂ sont ajoutés toutes les quatre heures et le mélange réactionnel est agité à température ambiante jusqu'à conversion totale (1 ou 2 additions). ^cAprès une nuit d'agitation à température ambiante, 0,3 éq. de PhI(OPiv)₂ et 0,3 éq. de TEMPO sont ajoutés et le mélange réactionnel est agité à température ambiante jusqu'à conversion totale. ^dRendements isolés.

Tableau 10 : Optimisation de la réaction d' amino-oxycyclization

Des changements de température ont également été testés et nous montrent que la température idéale est d'environ $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ puisqu'à température ambiante ou à $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, le rendement diminue (Tableau 10, Entrées 9, 10 et 11).

Enfin, l'ajout d'additif a été évalué et en présence d'oxyde de magnésium ou de tamis moléculaire, le rendement est légèrement amélioré (Tableau 10, Entrée 13 et 14). Nous avons donc choisi comme conditions de réaction optimisées, celles de l'entrée 13 du Tableau 10, c'est-à-dire l'utilisation de TEMPO, d'oxyde de magnésium et de $\text{PhI}(\text{OPiv})_2$ dans le dichlorométhane anhydre de $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ à température ambiante pendant 20 heures, car elles offrent le meilleur rendement de 71%.

2. Champ d'application de la réaction d'amino-oxycyclisation

Après avoir défini les conditions réactionnelles optimales pour cette réaction d'amino-oxycyclisation, nous avons exploré son étendue.

2.1. Variation du *para*-substituant du groupement N-benzyle

Comme précédemment, nous avons commencé par faire varier la nature du substituant en position *para* du groupement N-benzyle et nous avons constaté que ces variations n'ont pas d'impact sur la réaction. En effet, des groupements électrodonneurs (OMe, **86a**) comme électroattracteurs (NO_2 , **86b**) ainsi qu'un halogène (Br, **86c**), un méthyle **86d** ou un hydrogène **86e** sont très bien tolérés et les oxyimidazolidinones **93a-93e** correspondantes ont été obtenues avec des rendements de 65 à 74% (Schéma 91).

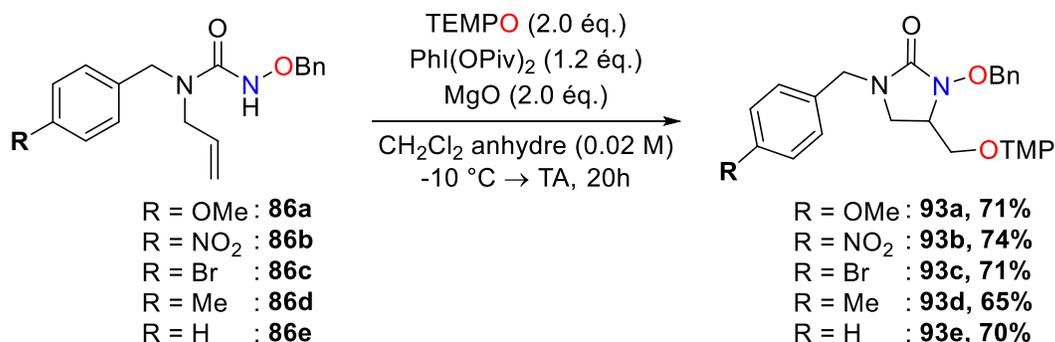


Schéma 91 : Variation du substituant R

2.2. Variation du groupement protecteur de l'amine

Changer le groupement protecteur benzyle sur l'azote est également possible. Ainsi, en présence d'un groupement allyle **86f**, l'oxyimidazolidinone **93f** est obtenue avec un très bon rendement de 73%. De plus, un cliché de diffractions des rayons X d'un monocristal de ce

produit **93f** a permis de confirmer la structure d'oxyimidazolidinone formée par *N*-cyclisation 5-*exo*-trig. Malheureusement, comme pour l'amino-bromocyclisation, la réaction ne fonctionne pas si l'azote n'est pas protégé puisque le substrat **86g** se décompose dans les conditions de réaction et aucun produit de cyclisation n'a pu être isolé (Figure 31).

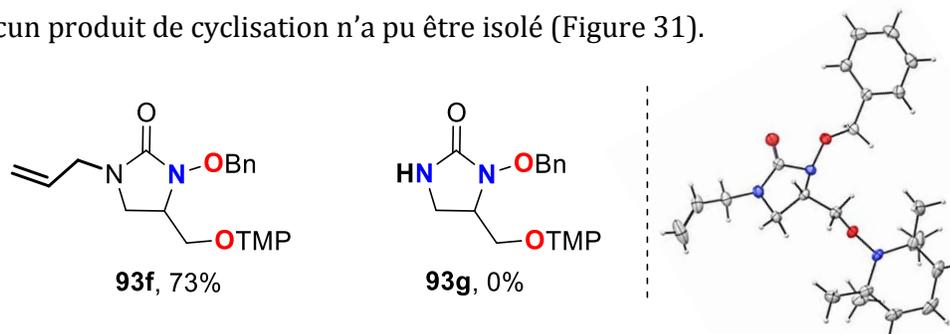


Figure 31: Variation du groupement protecteur de l'amine et cliché de diffraction des rayons X du produit **93f**

2.3. Variation du groupement protecteur de l'hydroxylamine

De même, le groupe protecteur de l'hydroxylamine peut être modifié sans impacter le rendement de la réaction. Ainsi les composés *O*-méthylé, *O*-allylé ou *O*-*tert*-butylé **93i-k** ont pu être isolés avec de bons rendements de 62 à 66%. De nouveau, une analyse aux rayons X d'un monocristal du produit **93k** a permis de confirmer sa structure (Figure 32).

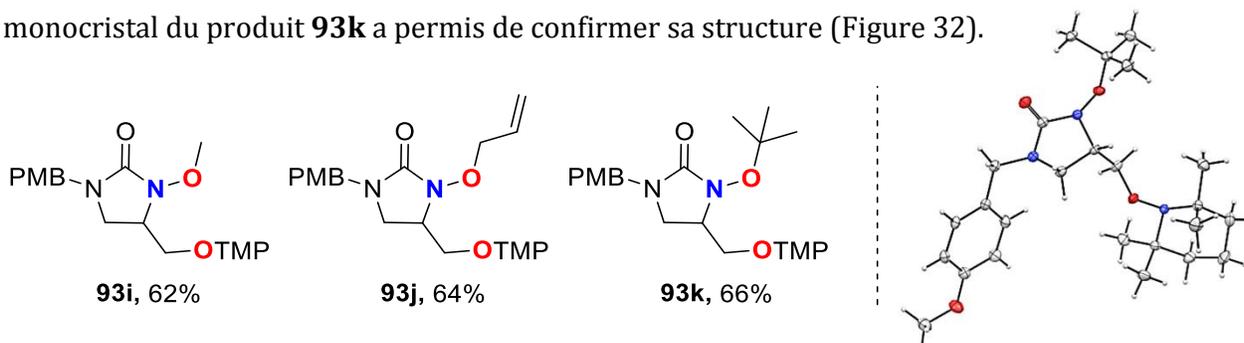


Figure 32 : Variation du groupement protecteur de l'hydroxylamine et cliché de diffraction des rayons X de **93k**

2.4. Variation de la chaîne insaturée avec différents substituants

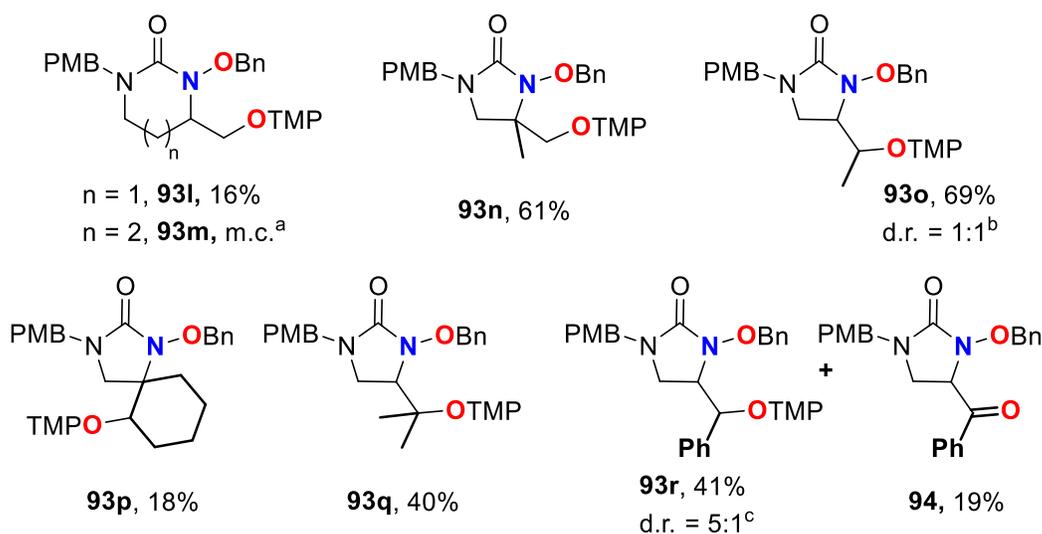
Enfin, nous avons étudié des variations au niveau de la chaîne allylique. Par exemple, lorsque la chaîne insaturée est homologuée **86l**, la cyclisation 6-*exo* peut se dérouler mais, contrairement à la réaction d'oxy-bromocyclisation, le rendement isolé est assez faible (16%). De plus, comme précédemment, cette réaction ne permet pas d'obtenir le cycle à 7 chaînons souhaité par réaction du substrat **86m**.

L'effet de la substitution de la double liaison a ensuite été examiné. Que ce soit avec un méthallyle **86n** ou un crotyle **86o**, la réaction se déroule sans difficulté pour donner les produits **93n** et **93o** avec de très bons rendements de 61% et 69% respectivement. Cette fois-ci, la formation et la purification du composé spiro **93p** se sont montrées plus difficiles que pour

l'oxy-bromocyclisation avec un rendement isolé de 18%, sans doute à cause de l'encombrement stérique dû au groupement TEMPO, beaucoup plus gros qu'un atome de brome.

À la différence de la réaction de *O*-cyclisation, le mode de cyclisation *6-endo* n'a pas été observé et il semblerait que seul un mode de cyclisation *exo* soit possible (5 ou *6-exo* en fonction de la taille de la chaîne insaturée). En effet, que ce soit avec une chaîne prényle **86q** ou le dérivé cinnamyle **86r**, les oxyimidazolidinones **93q** et **93r** ont été obtenues selon un mode de cyclisation *5-exo-trig* avec des rendements modérés de 40 et 41% respectivement (Figure 33).

De plus, dans le cas du dérivé **93r**, 19% de la cétone **94** correspondante ont également été isolés. La cétone proviendrait vraisemblablement du clivage du groupement TMP pour donner l'alcool correspondant qui serait oxydé en présence de TEMPO et du réactif d'iode(III).²⁰⁸ Pour vérifier cette hypothèse, le composé **93r** a été soumis une nouvelle fois aux conditions réactionnelles d' amino-oxycyclisation pendant plusieurs jours mais aucune transformation n'a été observée et le produit a semblé stable dans ces conditions de réactions. Il a donc fallu ajouter du *m*CBPA dans le milieu réactionnel pour obtenir une conversion du substrat et accéder à la cétone **94** (voir Schéma 96).



^am.c. = mélange complexe. ^bRatio *E:Z* de **86o** est 5:1. ^cRatio *E:Z* de **86r** est >19:1.

Figure 33 : Variation de la chaîne insaturée

En conclusion, cette réaction d' amino-oxycyclisation semble relativement efficace puisqu'elle se déroule dans des conditions plutôt douces et qu'elle peut être appliquée à une large gamme de substrats fournissant des oxyimidazolidinones avec de très bons rendements. Mais contrairement à la réaction d'oxy-bromocyclisation, cette transformation ne semble pas

²⁰⁸ A. De Mico, R. Margarita, L. Parlanti, A. Vescovi, G. Piancatelli, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6974–6977.

diastéréospécifique puisque le ratio *E:Z* des substrats **86o** et **86r** n'est pas conservé lors de la réaction et les ratios diastéréomériques (d.r.) des produits **93o** et **93r** sont différents (Figure 33).

VI. Dérivatisation des composés obtenus par les trois méthodes de cyclisation

Après avoir évalué l'étendue des trois méthodes de cyclisation développées et montré qu'elles étaient applicables à une large gamme de substrats, nous souhaitons, dans un deuxième temps, fonctionnaliser davantage les divers hétérocycles synthétisés tout en conservant le fragment hydroxylamine. Cela permettrait d'apporter une approche complémentaire à ce qui a déjà été élaboré dans la littérature puisque de nombreux groupes ont utilisés des *N*-oxyurées cycliques comme plate-forme d'accès à des urées, notamment biologiquement actives, après le clivage de la liaison N-O.^{209,210}

1. Déprotection de l'hydroxylamine par hydrogénolyse

Tout d'abord, nous avons exploré l'hydrogénolyse du groupement *O*-benzyle sur les composés **88a**, **89a** et **93a** (Schéma 92). En utilisant du palladium sur charbon comme catalyseur, sous atmosphère d'hydrogène dans le méthanol,^{211,212} la *N*-hydroxyimidazolidinone **95** a pu être isolée avec un rendement de 63%, tout en évitant la réduction potentielle du bromure d'alkyle. Le même protocole a été utilisé pour former **96** à partir du composé **89a** avec 60% de rendement. Dans le cas de ce substrat **89a**, le principal défi était d'éviter l'hydrolyse de l'oxime en oxazolidinone, ce qui a été possible en réduisant le temps de réaction à 1 heure. En effet, lorsque la réaction a été laissée agiter à température ambiante pendant environ 3 heures, le produit déprotégé **96** a été obtenu en mélange avec l'oxazolidinone correspondante **91a** avec des rendements de 20 et 18% respectivement.

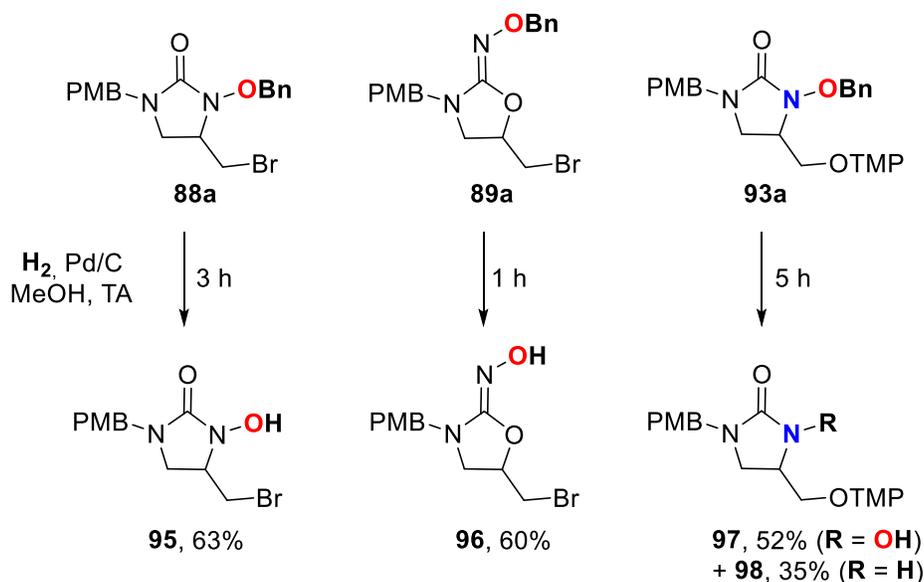
Enfin, l'hydrogénolyse peut également être réalisée en présence du groupement TEMPO fournissant le composé **97** avec 52% de rendement à partir du dérivé **93a**, en mélange avec l'urée **98** obtenue avec 35% de rendement.

²⁰⁹ A. G. Romero, W. H. Darlington, M. W. McMillan, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6582–6587.

²¹⁰ O. Familiar, H. Munier-Lehmann, J. A. Aínsa, M.-J. Camarasa, M.-J. Pérez-Pérez, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5910–5918.

²¹¹ P. L. Feldman, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 875–878.

²¹² T. Kurz, K. Widyan, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4403–4405.

Schéma 92 : Hydrogénolyse du groupement *O*-benzyle sur les composés **88a**, **89a** et **93a**

2. Déprotection de l'amine protégée par un groupement PMB

Après avoir montré que la déprotection de l'hydroxylamine était possible, nous souhaitons également déprotéger l'azote de la fonction hydroxyurée. En effet, dans la plupart de nos produits hétérocycliques synthétisés, l'azote est protégée par un groupement PMB (ou *para*-méthoxybenzyle). Plusieurs méthodes existent pour réaliser ce type de déprotection mais dans ce cas précis, le défi était de trouver des conditions évitant la déprotection subsidiaire du groupement *O*-Benzyle ainsi que l'hydrolyse de l'oxime dans les cas des dérivés oxazolidinones oximes **89a-89r**.

Tout d'abord, nous avons testé une déprotection par oxydation au nitrate de cérium(IV) et d'ammonium (CAN). En effet, une méthode utilisant du CAN, dans un mélange acétonitrile/eau avec l'ajout d'une solution d'acétate de sodium pour neutraliser l'acide nitrique, a été décrite par une équipe russe qui souhaitait déprotéger une amine en présence d'une imine *tert*-butylée.²¹³ Malheureusement, cet essai n'a pas été concluant puisqu'aucune déprotection n'a été observée et l'oxazolidinone **91a** issue de l'hydrolyse de l'oxime **89a** a été formé majoritairement (Schéma 93).

²¹³ N. Yu. Kuznetsov, R. M. Tikhov, I. A. Godovikov, V. N. Khrustalev, Yu. N. Bubnov, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 4283–4298.

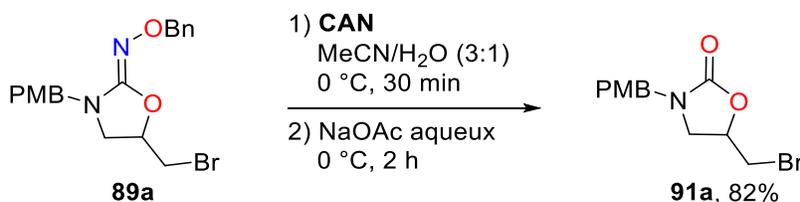


Schéma 93 : Tentative de déprotection de l'azote

Une méthode similaire a été utilisée pour déprotéger l'imidazolidinone **88a** en présence de CAN dans un mélange acétonitrile/eau à 0 °C.²¹⁴ Mais comme précédemment, la réaction n'a pas permis d'isoler le produit souhaité, fournissant un mélange complexe de plusieurs produits.

Une autre approche utilisant du chlorure d'aluminium dans l'anisole²¹⁵ a également été testée sur le substrat oxyimidazolidinone **93a** mais aucune réaction n'a été observée et le produit de départ a été récupéré en majorité. D'autres méthodes permettant d'enlever le groupement PMB pourraient être essayées comme l'utilisation de TFA au reflux^{216,217} sur les substrats **88a** et **93a** non-sensibles au milieu acide. Malheureusement par manque de temps, nous avons préféré nous concentrer sur d'autres post-fonctionnalisations comme celle sur la fonction brome.

3. Post-fonctionnalisations sur le dérivé bromé

Plusieurs transformations sont possibles à partir d'un dérivé bromé, ce qui permet d'avoir un point d'accroche pour réaliser différentes post-fonctionnalisations sur cette fonction bromure d'alkyle primaire. Nous nous sommes notamment intéressés à la substitution du brome par un azoture. Ainsi, en présence d'azoture de sodium dans le DMF pendant plusieurs jours, le substrat **88a** est converti en dérivé azoté **99** avec un très bon rendement de 71%. Par la suite, une réduction de Staudinger de ce dernier, en utilisant de la triphénylphosphine et de l'eau dans le THF à 50 °C, permet d'accéder à l'amine primaire **100** avec un rendement de 73% (Schéma 94). En deux étapes à partir du dérivé bromé, avec un rendement de 52%, une fonction amine primaire a donc pu être installée, permettant de nombreuses fonctionnalisations ultérieures.

²¹⁴ E. J. Velthuisen, B. A. Johns, P. Gerondelis, Y. Chen, M. Li, K. Mou, W. Zhang, J. W. Seal, K. E. Hightower, S. R. Miranda, K. Brown, L. Leesnitzer, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *83*, 609–616.

²¹⁵ T. Akiyama, Y. Takesue, M. Kumegawa, H. Nishimoto, S. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2266–2269.

²¹⁶ G. M. Brooke, S. Mohammed, M. C. Whiting, *Chem. Commun.* **1997**, 1511–1512.

²¹⁷ R. E. Looper, R. M. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2930–2933.

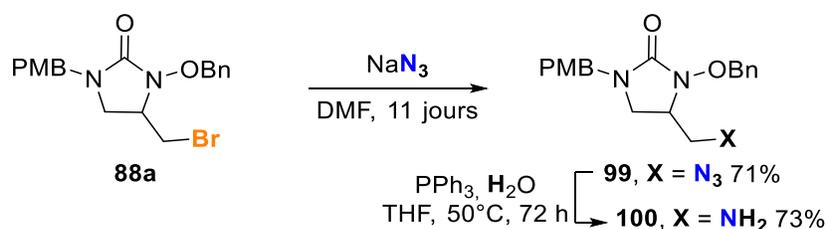


Schéma 94 : Post-fonctionnalisations sur le dérivé bromé

4. Réactions d'oxydo-réduction sur le groupement TEMPO

Dans une approche similaire, nous souhaitons accéder à des fonctions réactives à partir du groupement TEMPO pour permettre des post-fonctionnalisations sur les différents composés cycliques obtenus. Par exemple, la réduction du groupement TEMPO en alcool primaire serait une transformation intéressante puisqu'elle permettrait d'accéder à une fonction alcool relativement réactive, permettant de multiples fonctionnalisations. Ainsi, en utilisant une poudre de zinc(0) dans un mélange eau/acide acétique/THF, le groupement TEMPO du composé **93a** a pu être réduit en alcool avec un très bon rendement de 71% fournissant le dérivé **101** (Schéma 95) et laissant intacts les deux groupements benzyliques.

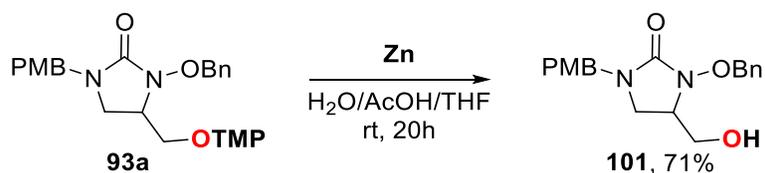


Schéma 95 : Réduction du groupement TEMPO en alcool primaire

Le groupement TEMPO peut également être oxydé en cétone. En effet, en présence de *m*-CPBA dans le dichlorométhane à température ambiante, la réaction des substrats **93o** et **93r** permet d'obtenir les dérivés **102** et **94** avec des rendements de 73% et 93% respectivement (Schéma 96). Malheureusement, le substrat **93a** n'a pas réagi dans ces conditions de réaction, ce qui semble montrer que l'oxydation du groupement TEMPO primaire en l'aldéhyde correspondant n'est pas possible.

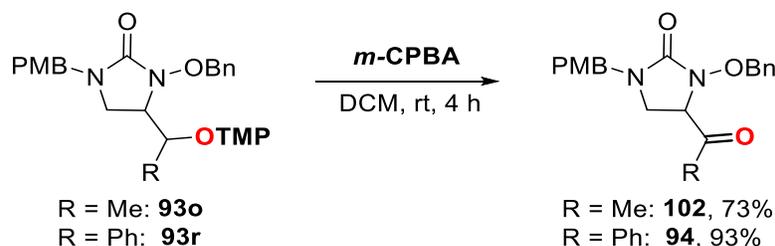


Schéma 96 : Oxydation du groupement TEMPO en fonction cétone

Ces réactions d'oxydo-réduction ont notamment été décrites par le groupe du Pr. A. Studer lors de leur étude sur les azidooxygénations d'alcènes pour réaliser différentes post-fonctionnalisations sur le groupement TEMPO.²¹⁸ Une autre transformation intéressante est la réduction complète du TEMPO par coupure homolytique de la liaison C–O en utilisant du thiophénol comme agent de réduction radicalaire dans le *tert*-butylbenzène à 120 °C. En effet, les alkoxyamines TEMPO, substituées par un phényle, sont connues pour avoir une liaison C–O assez faible pour se couper de façon homolytique à haute température.²¹⁹

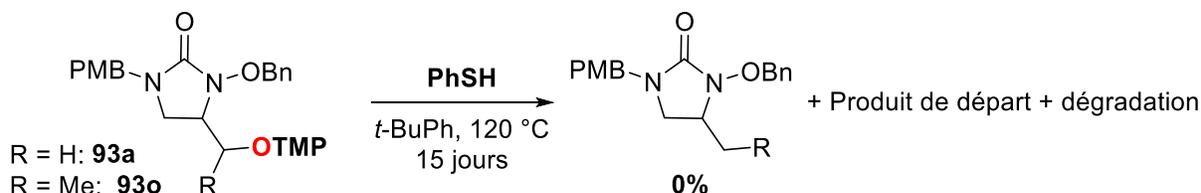


Schéma 97 : Tentative de réduction du groupement TEMPO par coupure de la liaison C–O

Ainsi, nous avons testé ces conditions réactionnelles sur les dérivés TEMPO non substitué (R=H, **93a**) et méthylé (R=Me, **93o**). Cependant, aucune conversion n'a été observée et le produit de départ a été obtenu majoritairement en fin de réaction pour les 2 substrats (Schéma 97). Il serait donc intéressant de vérifier si la réduction fonctionnerait sur le dérivé **93r** possédant un substituant phényle.

VII. Etude mécanistique globale des trois cyclisations développées

Après avoir étudié en détail les trois cyclisations développées lors de ce projet méthodologique, nous souhaitons nous intéresser à une étude mécanistique de ces réactions. Les conditions réactionnelles, d'apparence similaires, offrent des réactions très différentes tant du point de vue de la chimio- et régiosélectivités que de la diastéréosélectivité. En effet, dans le cas de l'oxy-bromocyclisation, la cyclisation peut se dérouler selon un mode *exo* ou *endo* en fonction du type de substrats mis en jeu. De plus, cette réaction semble diastéréospécifique d'après les résultats obtenus précédemment. À l'inverse, les réactions d'amino-bromocyclisation et d'amino-oxycyclisation ne semblent pas diastéréospécifiques et se déroulent exclusivement selon un mode de cyclisation *exo*.

La divergence la plus frappante résulte dans le choix du sel de bromure utilisé : en présence de bromure de pyridinium, la seule réaction observée est la cyclisation par l'oxygène, tandis que

²¹⁸ B. Zhang, A. Studer, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4548–4551.

²¹⁹ A. Studer, *Chem Eur J* **2001**, *7*, 1159–1164.

L'utilisation de bromure de tétrabutylammonium fournit uniquement une cyclisation par l'azote. Ces variations indiquent que les espèces électrophiles générées *in situ* doivent être suffisamment différentes pour réagir de façon chimiosélective avec le substrat.

1. Expériences contrôles

Pour comprendre ces différences de chimio-, régio- et diastéréosélectivités, nous avons réalisé différentes expériences contrôles. Tout d'abord, des suivis de réaction par RMN ^1H , en utilisant du dichlorométhane deutéré dans les conditions de la réaction d' amino-bromocyclisation ou de la réaction d' amino-oxycyclisation, ont été effectués, mais sans succès car aucun intermédiaire de réaction n'a pu être identifié ou caractérisé par RMN ^1H . Nous avons donc choisi d'utiliser des substrats particuliers comme le substrat **86h** ou la « sonde radicalaire » **86s** pour évaluer certaines caractéristiques de la réaction et pouvoir déterminer les étapes mécanistiques possibles.

1.1. Influence du motif N-oxy sur la chimiosélectivité de la réaction

Au cours de notre étude, nous avons examiné le rôle du motif N-oxy dans le succès du processus d' amino-cyclisation. En effet, dans les conditions d' oxy-bromocyclisation (PIFA et Pyridine•HBr), le dérivé **89h** a été obtenu avec un excellent rendement de 80%, à partir du substrat **86h**, alors qu'en utilisant les conditions d' amino-bromocyclisation (PhI(OPiv) $_2$ et TBABr), aucune réaction ne s'est produite en 1 heure. En revanche, si le temps de réaction est prolongé à 24 heures, le produit **89h** issu de l' oxy-bromocyclisation peut être obtenu avec un faible rendement. De la même façon, aucune réaction ne s'est produite lorsque le substrat **86h** a été soumis aux conditions d' amino-oxycyclisation (PhI(OPiv) $_2$ et TEMPO) et le produit de départ a été récupéré en totalité (Schéma 98).

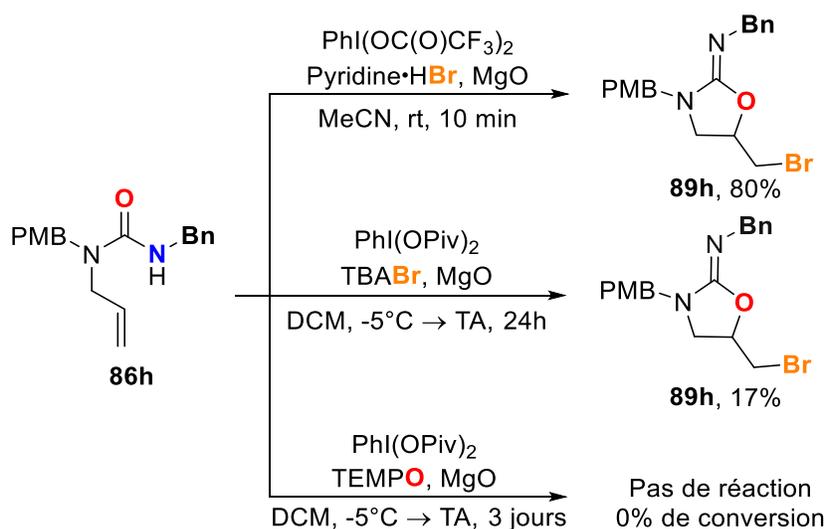


Schéma 98 : Étude de l'influence du motif N-O

Ces résultats montrent que le motif *N*-oxy semble indispensable au déroulement des réactions issues d'une cyclisation par l'azote puisqu'en utilisant un substrat urée et non hydroxyurée, ni la réaction d'amino-bromocyclisation ni celle d'amino-oxycyclisation n'ont pu être observées.

1.2. Expériences utilisant un substituant « sonde radicalaire »

Pour mieux comprendre ces différentes transformations, le substrat **86s**, portant un substituant cyclopropyle sur l'alcène, a été synthétisé pour effectuer des expériences contrôles par piégeage de radicaux.

La synthèse de ce substrat s'effectue en 4 étapes à partir du 2-(benzylamino)ethan-1-ol disponible commercialement. Tout d'abord, l'amine secondaire est protégée par un groupement Boc, puis la fonction alcool primaire est oxydée en aldéhyde par ajout de periodinane de Dess-Martin dans le milieu réactionnel, fournissant le dérivé **103** avec un rendement de 72%. Par la suite, une réaction de Wittig sur l'aldéhyde permet d'introduire l'alcène substitué par le groupement cyclopropyle en utilisant le bromure de phosphine correspondant. L'alcène **104** est donc obtenu avec un rendement de 65% et un ratio *Z:E* de 3:1. La dernière transformation de cette synthèse consiste à l'introduction de la fonction hydroxyurée. Pour cela, l'amine **104** est déprotégée en milieu acide puis mise en réaction avec le dérivé carbamate **84a** dans le dichlorométhane et la triéthylamine à température ambiante pour former l'hydroxyurée attendue avec un excellent rendement de 81% sur deux étapes (Schéma 99). Ainsi, le substrat **86s**, possédant un substituant cyclopropyle « sonde radicalaire », a pu être obtenu avec 38% de rendement sur 4 étapes.

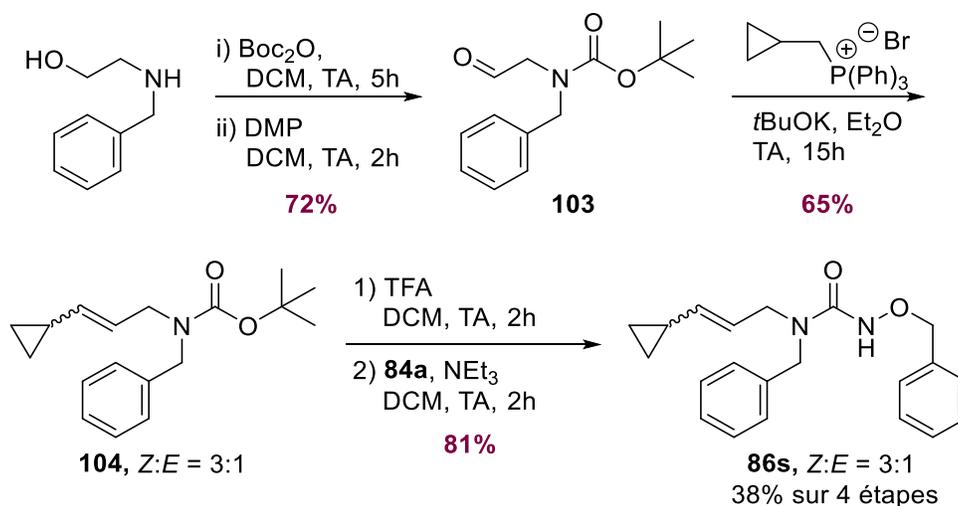
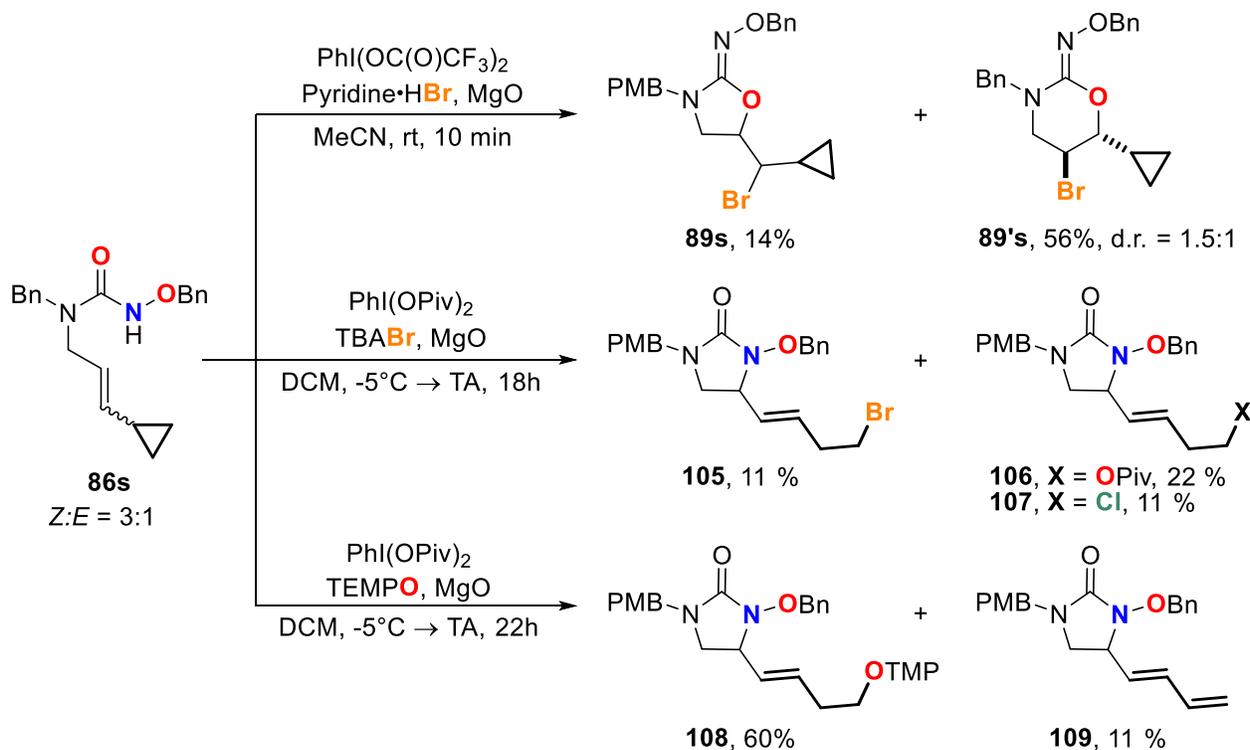


Schéma 99 : Synthèse du substrat **86s**

Ce substrat **86s** a ensuite été soumis aux conditions réactionnelles mises au point pour réaliser les différentes cyclisations (Schéma 100).

Schéma 100 : Réaction du substrat **86s** portant un motif piègeur de radicaux

Ainsi, la réaction d'oxy-bromocyclisation fonctionne très bien sur ce substrat, fournissant avec un rendement global de 70%, un mélange des dérivés cycliques **89s** et **89's**, à 5 et 6 chaînons respectivement. Ce mélange de produits issus des 2 modes de cyclisation (*exo* et *endo*) est en accord avec ce qui a été observé pour le substrat prénylé **86q** (voir Figure 28, page 138). De plus, aucune ouverture du motif cyclopropyle n'a été détectée, ce qui laisse supposer que cette réaction d'oxy-bromocyclisation se déroule selon un mécanisme cationique.

En revanche, le résultat fut complètement différent lorsque le substrat **86s** a été soumis aux conditions d' amino-bromocyclisation (TBABr et PhI(OPiv)_2). En effet, seuls des produits issus d'une cyclisation par l'azote avec ouverture du cyclopropyle ont été isolés. Ainsi, les dérivés **105**, **106** et **107**, se différenciant par le substituant terminal (Br, OPiv et Cl respectivement), ont été isolés avec un rendement global de 45%. Les deux derniers produits résultent vraisemblablement de la substitution du bromure primaire non encombré du dérivé **105** par un groupement pivalate résiduel (formé à partir du réactif d'iode hypervalent) et par un chlorure (provenant du solvant).

Enfin, en présence de TEMPO et de bis(*tert*-butylcarbonyloxy)iodobenzène, le substrat **86s** est converti en majorité en dérivé **108** par réaction d' amino-oxycyclisation, là encore avec

ouverture concomitante du cyclopropyle. Le diène conjugué **109** est également isolé en quantité plus faible et résulterait de l'élimination du groupement OTMP.

Ainsi, l'ouverture du motif cyclopropyle a été observée pour les deux transformations issues d'une cyclisation par l'azote. Ce résultat nous montre donc que ces deux cyclisations suivent probablement un mécanisme radicalaire.

1.3. Etude de la réaction d'amino-oxycyclisation en utilisant le réactif TEMPO⁺

Nous avons ensuite choisi d'étudier plus spécifiquement la réaction d'amino-oxycyclisation. Les conditions réactionnelles de cette transformation étant un mélange de TEMPO et de bis(*tert*-butylcarbonyloxy)iodobenzène, nous nous sommes demandé si ce mélange pourraient former *in situ* du TEMPO⁺ (ion *N*-oxoammonium) qui serait ensuite l'espèce active réagissant avec le substrat.²⁰⁸

Pour cela, nous avons testé la réaction d'amino-oxycyclisation sur le substrat modèle **86a** en remplaçant les réactifs TEMPO et Phi(OPiv)₂ par le réactif TEMPO⁺BF₄⁻ (Schéma 101). Ce dernier a été obtenu avec 47% de rendement par réaction du TEMPO avec du HBF₄ dans de l'eau distillée à température ambiante.

Des conditions réactionnelles classiques d'amino-oxycyclisation ont donc été utilisée : le substrat **86a** est mis en solution dans le dichlorométhane puis le MgO et le TEMPO⁺BF₄⁻ sont ajoutés et le mélange est agité de -10 °C à température ambiante pendant 26 heures. Après consommation totale du produit de départ, le mélange est concentré à l'évaporateur rotatif fournissant le brut réactionnel qui est ensuite purifié.

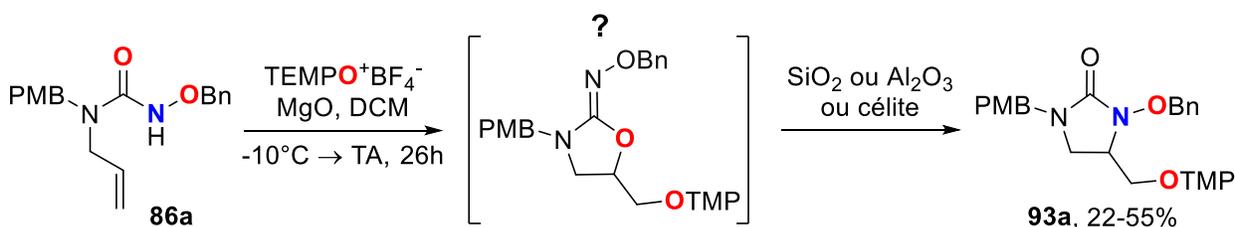


Schéma 101 : Réaction du substrat **86a** avec le réactif TEMPO⁺BF₄⁻

Cette réaction a été réalisée trois fois donnant à chaque fois le même résultat. D'après l'analyse RMN ¹H du brut réactionnel, le produit formé semble être un produit issu d'une *O*-cyclisation. Mais après purification sur silice, par chromatographie sur colonne ou par CCM préparative, le produit obtenu est celui issu d'une réaction d'amino-oxycyclisation, avec 55% et 22% de rendement respectivement. Les mêmes observations ont été faites lorsque le brut réactionnel a été filtré sur célite ou sur alumine, fournissant le produit **93a** d'après l'analyse RMN ¹H.

En effet, le déplacement chimique du proton H² varie de façon caractéristique selon si le carbone C² est lié à un oxygène (*O*-cyclisation) ou à un azote (*N*-cyclisation). Les signaux des protons diastéréotopiques H⁴ et H⁷ permettent également de différencier le type de cyclisation. En effet, contrairement à la *O*-cyclisation où le signal des 2H⁷ est un singulet, dans le cas d'une *N*-cyclisation, les protons H⁴ et H⁷ étant plus proches du centre stéréogène, l'influence de ce dernier est donc plus forte, entraînant un écartement plus important des signaux. Il y a aussi quelques différences pour les protons H¹ dues à la nature du groupement lié au carbone C1, en particulier pour le composé OTMP par rapport aux composés bromés.

Ainsi, en comparant ces spectres de référence avec les spectres obtenus lors de ces tests au TEMPO⁺, nous avons constaté que le spectre RMN ¹H du brut réactionnel après évaporation (Figure 35, noir) ressemblait plus au spectre RMN ¹H du produit *O*-cyclisé **89a** (bleu) qu'à celui du produit *N*-cyclisé **93a** (rouge). En effet, le signal à 5.06 ppm, correspondant vraisemblablement aux 2 protons H⁷, est un singulet comme pour le produit **89a** et paraît complètement différent du signal de H⁷ du produit **93a**. De plus, le doublet à 4.68 ppm pourrait correspondre au proton H² et serait donc beaucoup plus déblindé par rapport au signal de H² dans le produit **93a**, ce qui indiquerait une cyclisation par l'oxygène.

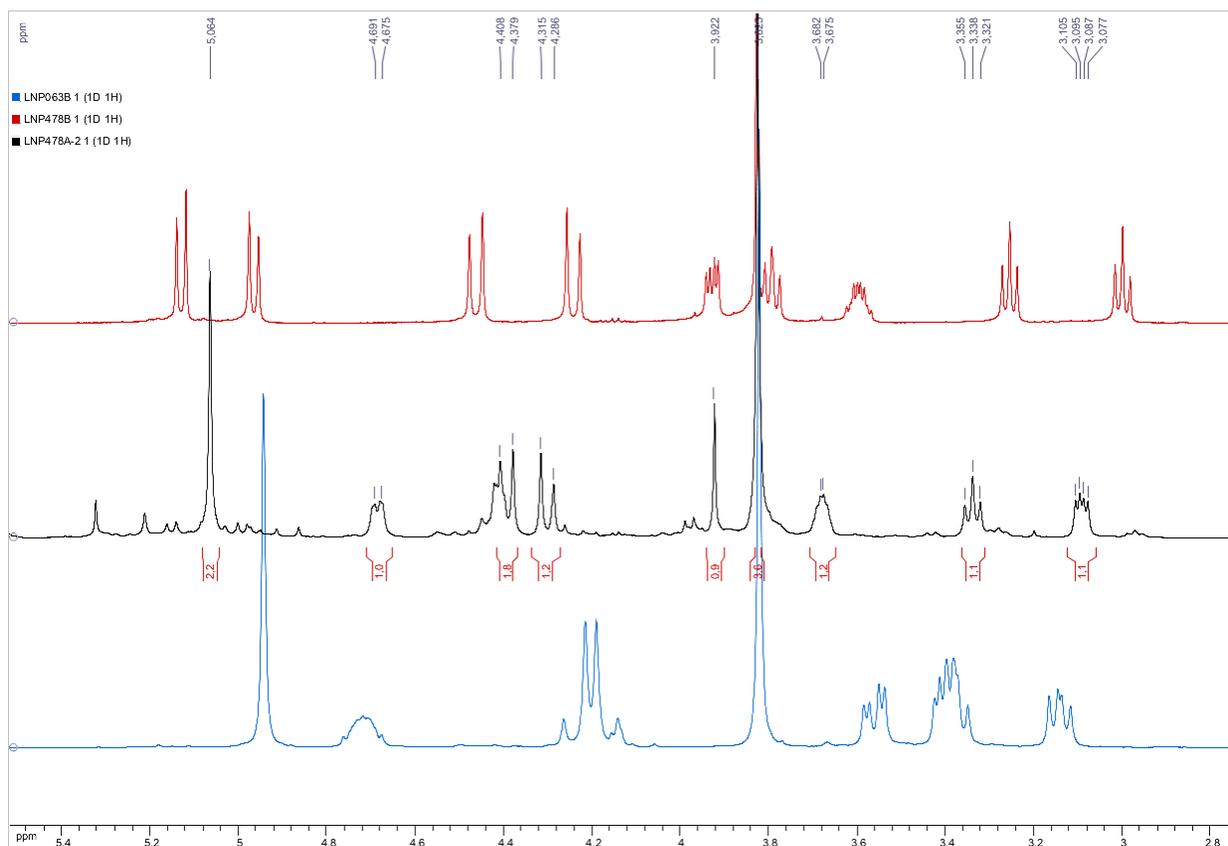


Figure 35 : Spectres RMN ¹H du brut réactionnel après évaporation (noir) et après purification sur silice (rouge, produit **93a**) et celui du produit *O*-cyclisé **89a** (bleu)

Pour confirmer ces hypothèses, une isolation et une caractérisation de ce nouveau produit *O*-TEMPO-cyclisé auraient été nécessaires. Cependant, cela n'a pas été possible puisque toute purification du brut réactionnel, de cette réaction réalisée avec du TEMPO⁺BF₄⁻, conduit exclusivement au produit **93a**, y compris une simple filtration sur alumine ou sur célite.

Nous avons donc choisi d'effectuer cette réaction au TEMPO⁺BF₄⁻, sur le substrat **86h**. Dans les conditions réactionnelles classiques d'amino-oxycyclisation, la réaction de ce substrat urée **86h** ne fonctionne pas, conduisant à la récupération totale du produit de départ (Schéma 102, gauche). Étonnamment, lorsque ce substrat a été mis en solution avec le réactif TEMPO⁺BF₄⁻ à la place du mélange TEMPO/Phi(OPiv)₂, une débenzylation a eu lieu, fournissant l'urée **110** avec 76% de rendement (Schéma 102, droite).

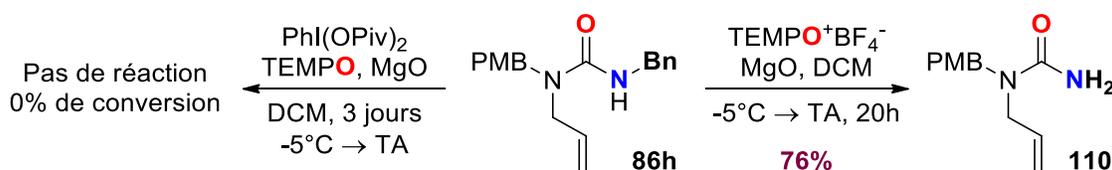


Schéma 102 : Réaction du substrat **86h** avec le réactif TEMPO⁺BF₄⁻

Ce résultat montre de façon indirecte que l'espèce TEMPO⁺ n'est probablement pas l'espèce active de la réaction d'amino-oxycyclisation, puisque nous n'avons jamais observé la formation de **110** à partir de **86h** dans nos conditions réactionnelles.

2. Mécanisme proposé

Sur la base de toutes ces observations, un mécanisme général a été proposé. À partir du substrat **86** et du réactif d'iode(III) hypervalent **A**, trois voies peuvent être envisagées.

Tout d'abord, en présence d'une source de bromure « acide », – au sens de Brønsted telle que le bromure de pyridinium, ou au sens de Lewis comme ZnBr₂ –, des échanges de ligands autour de l'atome d'iode fourniraient une espèce mixte **B** susceptible de subir une élimination réductrice formant de l'iodobenzène et l'hypobromite d'acétyle **C** (Schéma 103). Cette espèce hautement électrophile pourrait réagir avec la double liaison de **86** pour donner l'intermédiaire bromiranium **D**. Enfin, le composé **89** pourrait être obtenu *via* la formation de l'iminium cyclique **E** par addition intramoléculaire du carbonyle¹¹⁴ sur le pont bromonium **D**. Par ailleurs, la formation de l'oxazolidinone **91a** (Tableau 3) se produirait probablement par hydrolyse de l'iminium **E** en présence de traces d'eau (issues vraisemblablement de la source de bromure, comme ZnBr₂ qui est hautement hygroscopique).

Ce processus est donc tout aussi efficace pour les substrats *N*-alkoxy-urées que pour les *N*-alkyl-urées puisque que la double liaison, et non la fonction N-O, serait la fonction réagissant avec l'espèce de bromation électrophile. Cela est bien en accord avec les expériences contrôles précédemment décrites, où le substrat *N*-benzyl-urée **86h** réagit de la même façon que les substrats *N*-alkoxy-urées **86a-s** (page 156).

De plus, la formation du pont bromonium est vraisemblablement stéréospécifique, ce qui est cohérent avec la conservation du rapport *E:Z* dans le rapport d.r. pour les substrats **89o**, **89p** et **89'r** (Figure 28). La formation de **89'r** en tant qu'isomère *trans* à partir du substrat *E*-**86r** (confirmée par cristallographie aux rayons X) est également cohérente avec une ouverture S_N2 d'un bromiranium *trans*.

Voie a

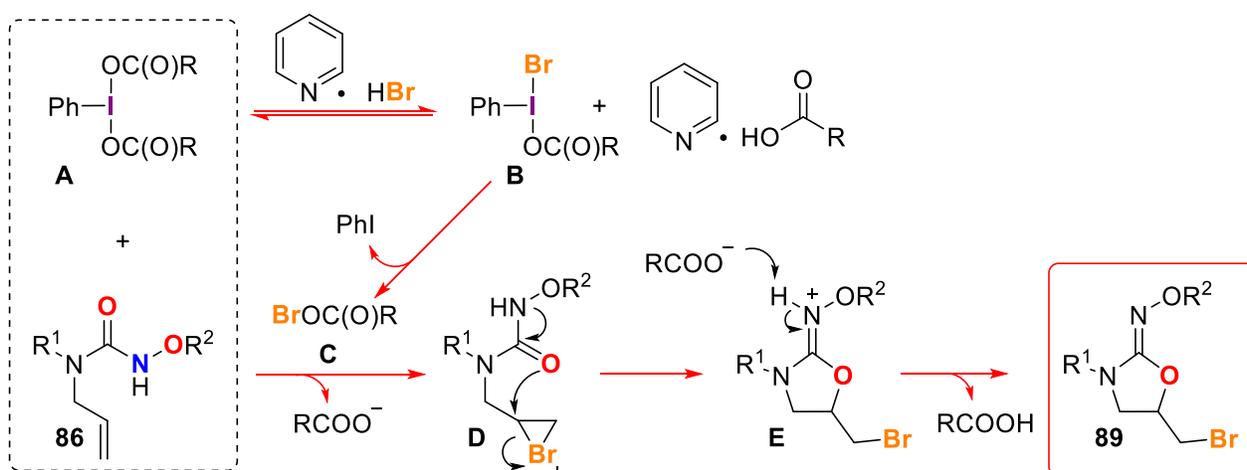


Schéma 103 : Voie a : mécanisme de la réaction d'oxy-bromocyclisation

À l'inverse, lorsque la source de bromure est un sel d'ammonium quaternaire tel que TBABr, une autre espèce de bromation électrophile serait formée en présence de $\text{PhI}(\text{OPiv})_2$: le bis(acyloxy)bromate **F** (Schéma 105), qui est semblable à des réactifs précédemment décrits dans la littérature. En effet, au début des années 2000, le groupe du Pr. A. Kirschning a décrit la synthèse de réactifs électrophiles supportés à partir de bis(acyloxy)iodobenzène et d'halogénures d'alkylammonium greffés sur polymère (Schéma 104).¹⁸⁴ Ces dérivés électrophiles, formellement des halogènes au degré d'oxydation +I, réagissent généralement de manière analogue à des hypobromites d'acétyle ROBr ou des hypiodites d'acétyle ROI immobilisés sur une matrice supportée. Ainsi, plusieurs transformations utilisant ce type de composés ont pu être développées, comme des 1,2-haloacétylations sur différents alcènes

tels que des glycols²²⁰ ou des vinyl- et allyl-silanes,²²¹ ou encore des oxydations d'alcools primaires et secondaires en présence d'une quantité catalytique de TEMPO.²²²

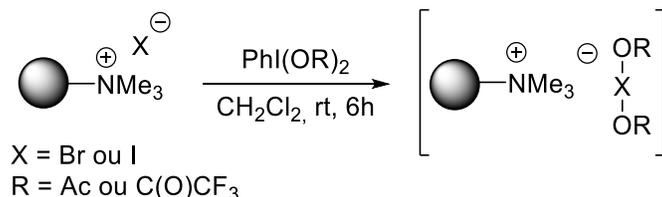


Schéma 104 : Synthèse des réactifs électrophiles en polymère supporté

Plus récemment, l'équipe du Pr. K. Muñiz a également présenté la synthèse et la caractérisation de réactifs d'iode(I) électrophiles de formule générale $\text{R}_4\text{N}[\text{I}(\text{OC}(\text{O})\text{Ar})_2]$ à partir d'iodure de tétraalkylammonium (R_4NI) et de [bis(acyloxy)iodo]benzène ($\text{PhI}(\text{OC}(\text{O})\text{Ar})_2$).¹⁸⁵ Ces composés ont montré leur utilité dans de nombreuses réactions d'iodooxygénation à la fois chimio- et régiosélectives sur des dérivés de styrène.

Dans notre cas, la réactivité particulière et modulée de cette espèce Br(I) mixte **F** favoriserait sa réaction avec le motif *N*-oxy-urée plutôt qu'avec l'oléfine, et fournirait le dérivé **G** grâce à une bromation de l'atome d'azote.^{223,224} La fonction *N*-oxy semble donc essentielle pour cette voie mécanistique, comme en témoigne l'absence de réaction de *N*-bromocyclisation avec le substrat urée **86h**. Cette nécessité de la fonction *N*-oxy a également été rapportée par le Pr. A. G. Romero lors de son étude sur les réactions de cyclisation oxydante de dérivés *N*-alkoxy urées arylés initiées par le PIFA (voir Schéma 28, p.78). Néanmoins, avec un temps de réaction prolongé, les équilibres peuvent éventuellement être déplacés vers la formation des espèces électrophiles **B** et **C** conduisant finalement au produit **89h** issu de la réaction de *O*-bromocyclation de **86h**. (Schéma 98).

Ensuite, à partir du dérivé **G**, une voie ionique pourrait être envisagée et conduire à l'imino-oxonium **H** puis à l'aziridinium **I**, après réaction avec l'oléfine. Cette voie mécanistique a notamment été proposée par le Dr. D. J. Wardrop lors de son étude sur des réactions d'aminocyclisation de dérivés hydroxamates *O*-alkylés insaturés, initiées par le PIFA (Schéma 51, p.96). L'ouverture de cet aziridinium par un bromure donnerait le produit attendu **88**. En effet, la formation de l'oxonium **H** a été précédemment proposée pour expliquer la formation de l'adduit spiro **92a**. Cependant, l'ouverture du cyclopropyle lors de la réaction du substrat **86s** dans les

²²⁰ A. Kirschning, M. Jesberger, H. Monenschein, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8999–9002.

²²¹ S. Domann, G. Sourkouni-Argirusi, N. Merayo, A. Schönberger, A. Kirschning, *Molecules* **2001**, *6*, 61–66.

²²² G. Sourkouni-Argirusi, A. Kirschning, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3781–3784.

²²³ E. Boyland, R. Nery, *J. Chem. Soc. C Org.* **1966**, 354–358.

²²⁴ S. A. Glover, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7229–7271.

conditions de réaction d' amino-bromocyclisation (TBABr et $\text{PhI}(\text{OPiv})_2$) laisse plutôt présager un mécanisme radicalaire. De plus, cette hypothèse est cohérente avec le rapport diastéréoisomérique de 1:1 observé lors de la formation du composé **93o**, qui contraste avec le rapport de 5:1 observé pour le dérivé **89o**, identique au rapport *E:Z* du produit de départ **86o**. Ainsi, à partir de **G**, une coupure homolytique de la liaison N-Br fournirait le radical **J** qui réagirait avec la double liaison pour conduire au radical **K**. Enfin, la recombinaison avec un radical brome donnerait le produit **88** issu de la réaction d' amino-bromocyclisation.

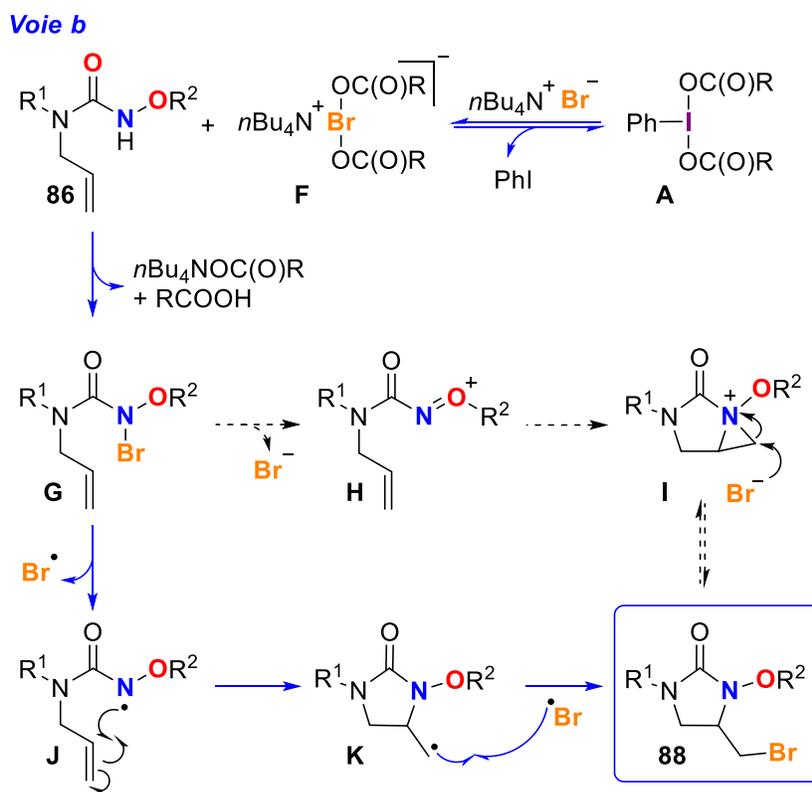


Schéma 105 : Voie b : Mécanisme de la réaction d' amino-bromocyclisation

Enfin, la dernière voie mécanistique concerne la réaction d' amino-oxycyclisation. Comme étudié précédemment, lorsque du TEMPO est ajouté aux conditions réactionnelles d' amino-bromocyclisation – c'est-à-dire en présence de TBABr et $\text{PhI}(\text{OPiv})_2$ – aucun produit bromé issu de cette cyclisation n'est observé. En effet, une *N*-cyclisation avec incorporation du motif TEMPO se produit à la place, fournissant l'oxyimidazolidinone **93** (Schéma 90). Ainsi, dans ces conditions spécifiques, le complexe bis(acyloxy)bromate **F** pourrait favoriser l'oxydation du TEMPO en ion *N*-oxoammonium correspondant,^{222,225,226} qui réagirait en tant qu'électrophile à la place de l'espèce de bromation électrophile.

²²⁵ M. Brünjes, G. Sourkouni-Argirusi, A. Kirschning, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 635–642.

Cependant, les expériences contrôles avec le réactif $\text{TEMPO}^+\text{BF}_4^-$ ont montré de façon indirecte que l'espèce TEMPO^+ ne semblait pas être l'espèce active de la réaction d'amino-oxycyclisation. De plus, les conditions réactionnelles optimisées de cette réaction utilisent seulement du bis(*tert*-butylcarboxyloxy)iodobenzène et du TEMPO (Tableau 10, Entrée 13). Aucune source de bromure n'étant utilisée dans cette transformation, l'activation de l'azote se produirait donc directement avec le dérivé d'iode(III) hypervalent¹⁴⁷ **A** pour donner l'intermédiaire **L**. Ensuite, une coupure homolytique de la liaison N-I fournirait le radical **J** qui subirait une *exo*-cyclisation conduisant au radical **K**. Enfin, en présence d'un excès de TEMPO, le radical serait piégé pour former l'oxyimidazolidinone **93** (Schéma 106).

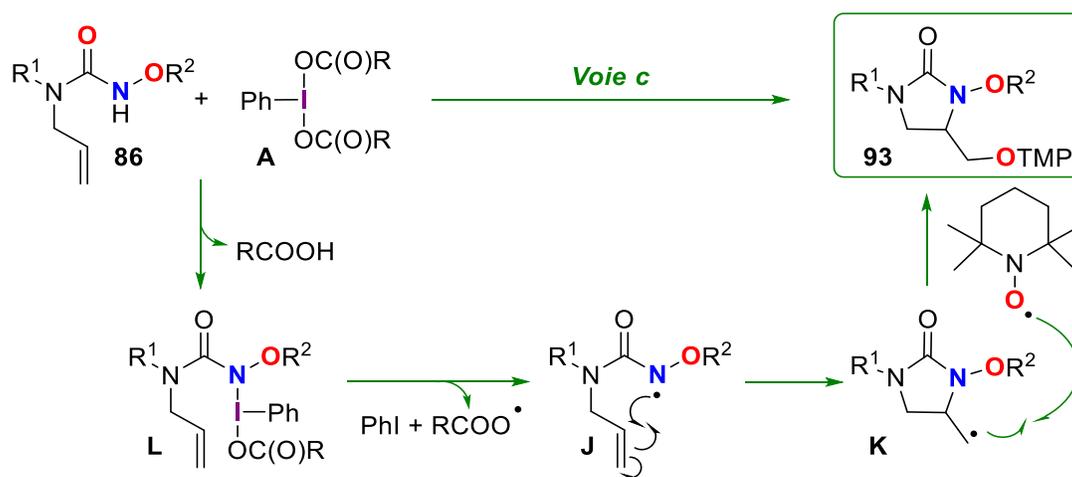


Schéma 106 : Voie c : Mécanisme de la réaction d'amino-oxycyclisation

Cette activation particulière de l'azote, soit par une espèce mixte Br(I) soit par un réactif d'iode(III) semble être propre aux substrats *N*-alkoxy puisque dans les deux types de conditions réactionnelles d'amino-cyclisation, la réaction du substrat **86h** ne permet pas d'obtenir les produits issus d'une *N*-cyclisation (Schéma 98).

Après avoir présenté le mécanisme envisagé pour chaque réaction, le Schéma 107 ci-contre décrit le mécanisme global proposé pour les trois méthodes de cyclisations développées.

²²⁶ K. Kloth, M. Brünjes, E. Kunst, T. Jöge, F. Gallier, A. Adibekian, A. Kirschning, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1423–1434.

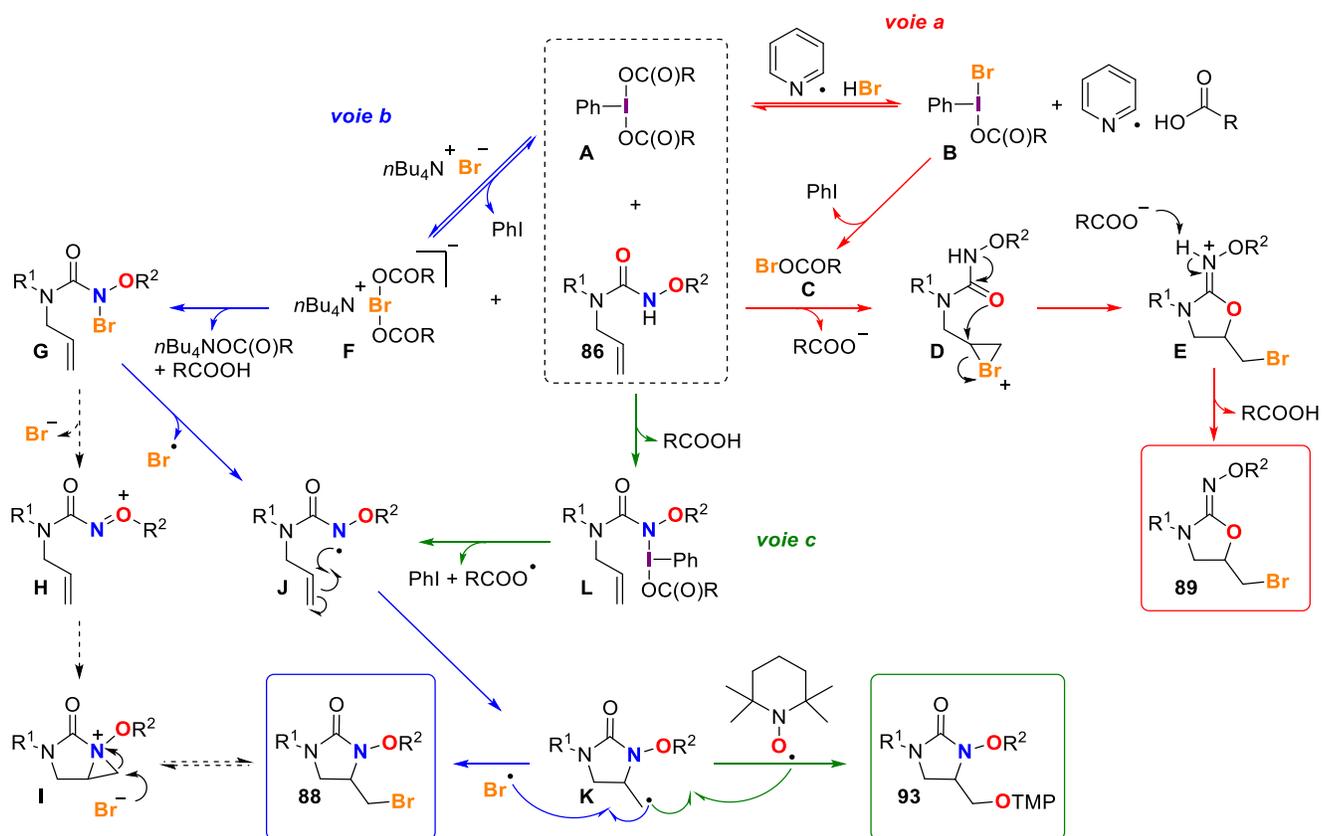


Schéma 107 : Mécanisme global proposé pour les trois réactions de cyclisation

VIII. Derniers développements et perspectives

1. Première approche vers une version asymétrique des réactions de cyclisation développées

En parallèle des études mécanistiques réalisées sur les trois méthodes de cyclisation, nous avons également étudié la possibilité de développer une version asymétrique de ces réactions. Nous avons fait l'hypothèse qu'en utilisant un réactif d'iode(III) hypervalent chiral²²⁷ ou un bromure d'ammonium quaternaire chiral, nous pourrions peut-être induire une énantiosélectivité à une des réactions de cyclisation.

Dans un premier temps, des réactifs chiraux ont donc été synthétisés. Nous avons choisi de préparer un bromure d'ammonium quaternaire chiral issu de la cinchonidine. Ainsi, la benzylation de la cinchonidine, en présence de bromure de benzyle dans le THF à reflux

²²⁷ A. Flores, E. Cots, J. Bergès, K. Muñiz, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 2–25.

pendant 20 heures, fournit le bromure d'ammonium chiral **111** avec 97% de rendement (Schéma 108).²²⁸

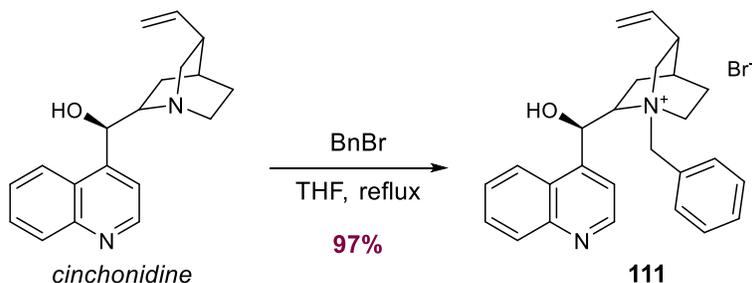


Schéma 108 : Synthèse du bromure d'ammonium quaternaire chiral **111**

Un réactif d'iode(III) hypervalent, possédant une chiralité sur les ligands hétéroatomique, a ensuite été synthétisé selon la méthode développée par le Pr. D. W. C. MacMillan.²²⁹ Le composé **112** a été préparé de façon quantitative, par réaction du diacétoxy(mésityl)- λ^3 -iodane et de l'acide (R)-(-)- α -méthoxyphénylacétique dans le toluène à 55 °C (Schéma 109). Cependant, ce réactif d'iode(III) s'est montré sensible à la lumière et à la température ambiante et s'est dégradé en formant de l'iodométhyène et l'acide carboxylique correspondant. En effet, après une journée d'exposition à la lumière, à température ambiante, le ratio (iode **112** : acide acétique chiral) est passé de 3:1 à 1:1 d'après des analyses RMN ¹H.

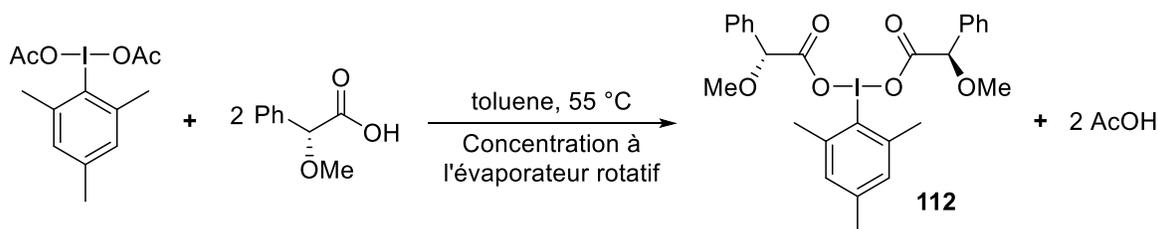


Schéma 109 : Synthèse du réactif d'iode(III) hypervalent chiral **112**

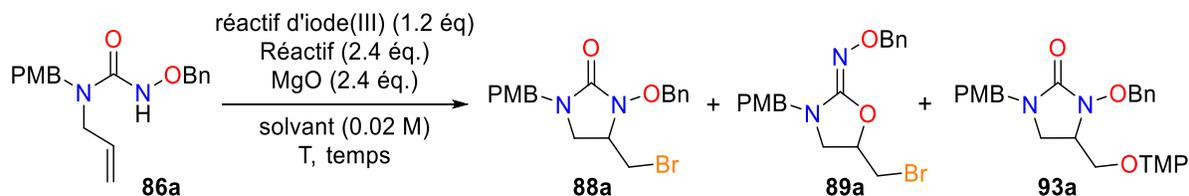
Une fois ces deux réactifs chiraux synthétisés, nous avons réalisé plusieurs essais sur le substrat **86a**, en utilisant des conditions réactionnelles proches des conditions optimisées pour les trois réactions de cyclisation développées (Tableau 11).

Tout d'abord, des conditions d'amino-oxycyclisation ont été testées en remplaçant le bis(*tert*-butylcarbonyloxy)iodobenzène par le réactif d'iode(III) chiral **112**. Le produit **93a** attendu a bien été obtenu, avec 54% de rendement, mais de façon racémique (Entrée 1). De façon similaire, nous avons utilisé les conditions de la réaction d'oxy-bromocyclisation en remplaçant

²²⁸ M. Lian, Z. Li, J. Du, Q. Meng, Z. Gao, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 6525–6530.

²²⁹ Y. Liang, X. Zhang, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2018**, 559, 83–88.

le PIFA par le réactif d'iode(III) chiral **112**. Comme précédemment, le produit *O*-cyclisé **89a** a bien été formé et isolé avec 61% de rendement mais aucune énantiosélectivité n'a été observée (Entrée 2).



N°	Solvant (0.02 M)	Réactif	Iode(III)	T °C	temps	88a ^{a, b}	89a ^{a, b}	93a ^{a, b}
1	DCM	TEMPO (2 éq.)	112	- 10 °C à TA, 24h		-	-	54%, 0% ee
2	MeCN	Pyridine•HBr	112	TA	40 min	-	61%, 0% ee	
3	DCM	111	PhI(OPiv) ₂	-10 °C	2h30	28%, 6% ee	-	
4 ^c	toluène	111	PhI(OPiv) ₂	-10 °C, 5h puis 45 °C, 2h puis TA, 17h		3%, 0% ee	-	
5 ^c	toluène	111	PhI(OPiv) ₂	TA	5h	3%, 0% ee	-	
6 ^c	Et₂O	111	PhI(OPiv) ₂	-10 °C, 5h puis TA, 20h		5%, 0% ee	6%, 86% ee	
7	MeCN/HFIP (1:1)	111	PhI(OPiv) ₂	-10 °C	20 min	-	20%, 0% ee	

Conditions de réaction : À une solution de **86a**, dans le solvant et à la température indiqués, sont ajoutés successivement l'additif, le réactif et l'iode(III). ^aRendements isolés. ^bExcès énantiomérique déterminé par HPLC chirale.
^cPas d'additif utilisé (sans MgO)

Tableau 11 : Essais de réaction de cyclisation en version asymétrique

La réaction du substrat **86a** a ensuite été testée dans les conditions de la réaction d'aminobromocyclisation en utilisant le bromure d'ammonium chiral **111** au lieu du TBABr. De façon intéressante, en utilisant cette source de bromure, la réaction demeure sélective d'un processus de *N*-cyclisation puisque le produit **88a** est le seul produit formé (Entrée 3). De plus, il a été isolé avec 28% de rendement et un excès énantiomérique de 6%. Cela montre qu'une chiralité sur l'ammonium quaternaire, le cation associé au bromure, semble pouvoir induire une certaine énantiosélectivité à la réaction d'aminobromocyclisation.

Néanmoins, cette étude sur le développement possible d'une version asymétrique des réactions de cyclisation avait été faite avant l'étude mécanistique de ces réactions. Nous n'avons pas encore déterminé à ce stade que les réactions de *N*-cyclisation (amino-bromocyclisation et amino-oxycyclisation) se déroulaient probablement selon un mécanisme radicalaire, rendant plus compliqué le développement d'une version asymétrique de ces réactions. Ce résultat de 6% de ee reste donc à relativiser.

À partir des conditions de l'entrée 3 du Tableau 11, une variation de solvant a été réalisée. En remplaçant le dichlorométhane par un solvant apolaire (toluène), le produit **88a** a été obtenu avec un rendement de 3% et aucun excès énantiomérique, que ce soit à -10 °C puis 45 °C puis TA ou directement à TA (Entrées 4 et 5). Un solvant plus polaire a ensuite été testé. Ainsi, la réaction du substrat **86a** dans l'éther diéthylique a fourni un mélange des produits **88a** et **89a**, isolés avec 5% et 6% de rendement respectivement (Entrée 6). Alors que le produit *N*-cyclisé **88a** ne présente aucun excès énantiomérique, le produit **89a** a été obtenu avec 86% d'excès énantiomérique. Malgré le rendement très faible, ce résultat encourageant de 86% de ee montre qu'il est possible d'induire une certaine énantiosélectivité à la réaction d'oxy-bromocyclisation grâce à une chiralité sur le cation ammonium associé au bromure.²³⁰

Nous avons ensuite souhaité étudier s'il était possible de conserver ce bon excès énantiomérique tout en augmentant le rendement. Ainsi, pour favoriser une réaction de *O*-cyclisation et améliorer le rendement de la réaction, un mélange 1:1 d'acétonitrile/HFIP a été utilisé comme solvant au vu des bons rendements obtenus avec ce mélange de solvant lors de l'optimisation des réactions d'oxy-bromocyclisation et d'amino-bromocyclisation (Tableau 5, Entrée 6 et Tableau 6, Entrée 3). La réaction de *O*-cyclisation a bien été favorisée avec augmentation du rendement puisque le produit **89a** a été obtenu sélectivement, avec 20% de rendement. Cependant, l'excès énantiométrique n'a pas été conservé.

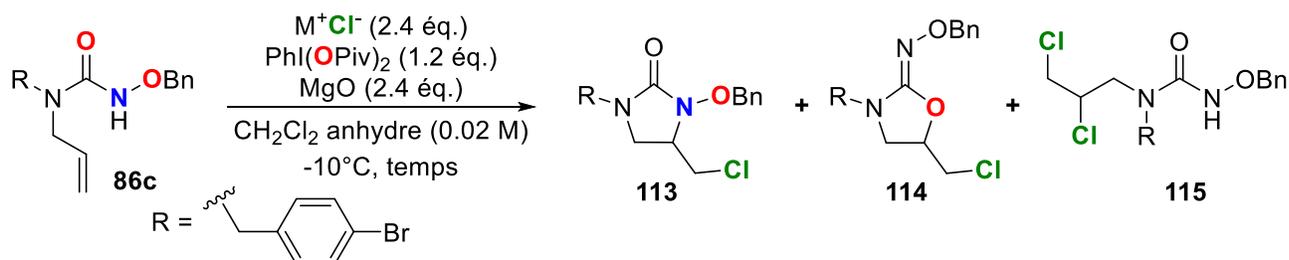
Pour conclure sur ces résultats, le développement d'une version asymétrique des réactions de *N*-cyclisation sera probablement compliqué puisque le mécanisme de celles-ci semble être radicalaire. En revanche, une version asymétrique de la réaction d'oxy-bromocyclisation paraît envisageable grâce au résultat prometteur de l'utilisation du bromure d'ammonium quaternaire chiral **111**. De plus, les tests effectués avec le réactif d'iode(III) hypervalent **112** sont à relativiser puisque ce dérivé s'est partiellement dégradé avant son utilisation. Des essais, utilisant le même composé **112** avec une meilleure pureté ou d'autres dérivés d'iode(III) chiraux pourraient être réalisés pour étudier une possible induction asymétrique.

²³⁰ M. Uyanik, H. Okamoto, T. Yasui, K. Ishihara, *Science* **2010**, 328, 1376–1379.

2. Transposition des réactions de bromation aux autres halogènes

Après avoir étudié en détail les trois réactions de cyclisation, nous souhaitons tester ces réactions avec d'autres halogènes. Nous avons donc utilisé les conditions optimales de la réaction d' amino-bromocyclisation en remplaçant le TBABr par une autre source d'halogénure.

Tout d'abord, des sources de chlorure ont été testées comme le montre le Tableau 12 ci-dessous. Si le TBABr est remplacé par son analogue chloré, le TBACl, un mélange complexe de plusieurs produits est obtenu avec des traces de produit *N*-cyclisé **113** d'après la RMN ¹H du brut réactionnel (Entrée 1). De façon intéressante, nous avons ensuite constaté qu'en changeant seulement la source de chlorure, la sélectivité de la réaction pouvait être contrôlée pour former spécifiquement un seul des trois produits possibles. En effet, en utilisant du chlorure d'aluminium, la réaction a fourni exclusivement le produit **115**, issu de la dichloration de la double liaison, avec 51% de rendement. En revanche, la réaction du substrat **86c** avec du chlorure de fer s'est montrée sélective envers une réaction de *O*-cyclisation, formant le produit **114** avec 18% de rendement tandis que la réaction avec du chlorure de zinc a conduit au produit **113** avec 14% de rendement, selon une réaction de *N*-cyclisation (Entrées 2, 3 et 4).



N°	Source de Cl ⁻	temps	113 ^a	114 ^a	115 ^a
1	TBACl	2h30	Traces ^b		
2	AlCl₃	2h	-	-	51%
3	FeCl₃	5h30	-	18%	-
4	ZnCl₂	6h30	14%	-	-
5	4-chloropyridine·HCl	1h	12%	-	Traces ^b

Conditions de réaction : À une solution de **86c** dans le dichlorométhane à -10 °C sont ajoutés successivement le MgO, l'halogénure et l'iode(III). ^aRendements isolés. ^bProportion déterminée sur le brut réactionnel.

Tableau 12 : Essais de réaction de chloration

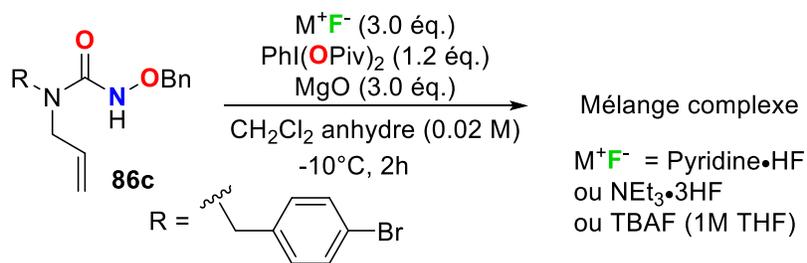


Schéma 111 : Essais de réaction de fluoration

Pour conclure sur ces différents essais avec divers halogènes, les réactions de fluorocyclisation sur des substrats *N*-alkoxyurée insaturés semblent compliquées à réaliser en utilisant de telles conditions (combinaison d'un réactif d'iode(III) hypervalent et d'une source d'halogénure). Néanmoins, il s'avère possible de transposer ces réactions d'oxy-bromocyclisation et d'amino-bromocyclisation en utilisant des sources de chlorure et d'iodure. En effet, des produits issus des réactions de *O*- et *N*-cyclisations ont pu être obtenus sélectivement avec des rendements modestes en seulement quelques essais. Après optimisation des conditions, par exemple par variation du solvant, de la température, de la nature du réactif d'iode(III), il semblerait donc possible de développer des réactions efficaces de chloro- et iodo-cyclisations.

IX. Conclusion

Lors de ce projet méthodologique, nous avons donc mis au point trois méthodes de cyclisation permettant d'accéder à différents hétérocycles saturés à partir d'urées insaturées *N*-alkoxylées. En effet, en utilisant des dérivés d'iode(III) hypervalent comme réactifs clés, nous avons pu développer des cyclisations chimiosélectives permettant d'obtenir des *N*-oxyimidazolidinones et des oxazolidinones oximes (Schéma 112). Grâce aux expériences contrôlées réalisées, une proposition de mécanisme a pu être établie et montre que l'oxy-cyclisation semble se produire par un mécanisme ionique, tandis que l'amino-cyclisation se produirait selon un processus radicalaire. Dans ce dernier cas, le piégeage final du radical peut être effectué par un brome ou par le groupement TEMPO.

De plus, les différents hétérocycles obtenus par ces méthodes peuvent être transformés en divers composés, notamment en utilisant la fonction chimique ajoutée lors de cette cyclisation (la fonction brome ou le groupement TEMPO) comme il a été montré dans la section VI (Dérivatisation des composés, page 151).

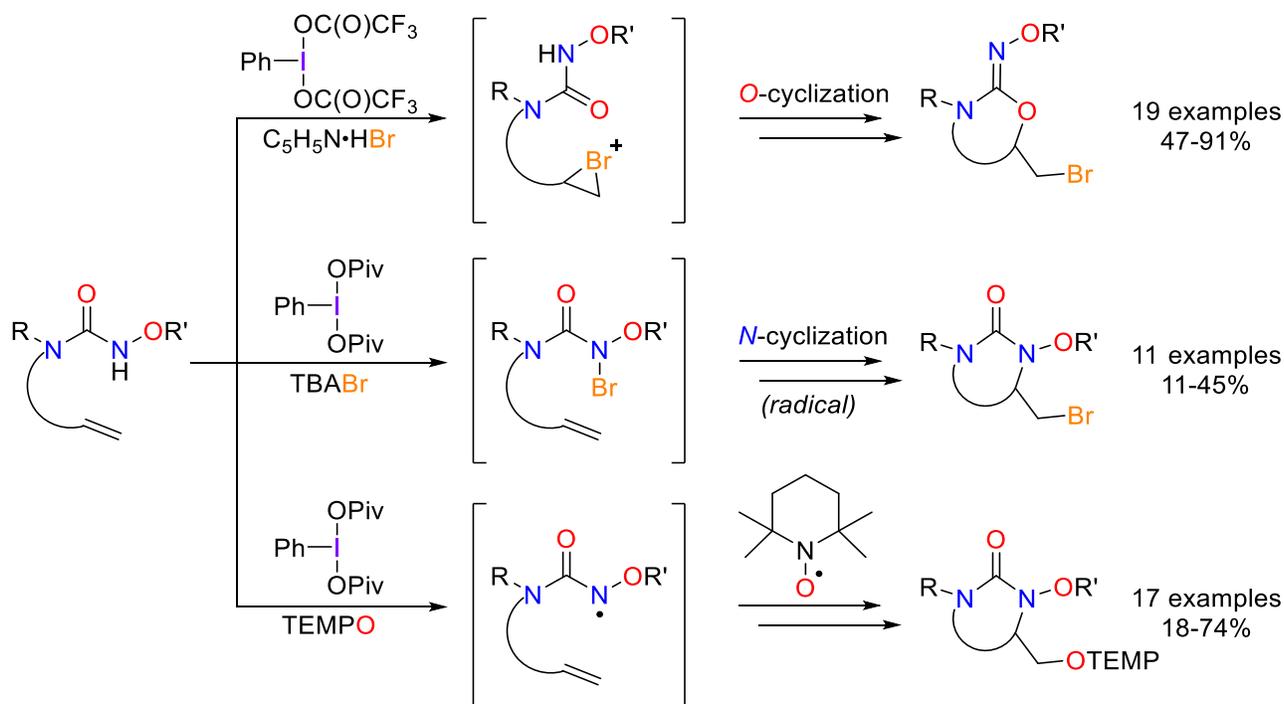


Schéma 112 : Récapitulatif des trois méthodes de cyclisation développées

Des perspectives de développements futures ont également été étudiées. Par exemple, les essais de cyclisation en utilisant des réactifs chiraux ont montré que la réaction d'oxybromocyclisation pourrait probablement être développée en version asymétrique. En outre, les tests réalisés en remplaçant la source de bromure par une autre source d'halogénure ont montré que ces réactions de cyclisation, utilisant une combinaison particulière de réactif d'iode(III) et de bromure, pouvaient être transposables à d'autres halogénures, comme l'iode et le chlore.

En conclusion, nous avons montré qu'en utilisant des réactifs disponibles commercialement, peu chers et peu toxiques, dans des conditions douces et faciles à mettre en œuvre, des processus complètement différents d'un point de vue mécanistique peuvent être initiés. En effet, bien que les réactifs soient assez semblables, des mécanismes, tant cationiques que radicalaires, ont été observés, conduisant à des transformations avec d'excellentes chimiosélectivités. En particulier, ces méthodes permettent d'accéder à un large éventail de N-alkoxyurées cycliques diversement substituées pour lesquelles il n'existait que peu de méthodes de synthèse. Ainsi, cette étude ouvre de nouveaux accès au motif hydroxyurée cyclique présent dans la structure de nombreux inhibiteurs de β -lactamases, comme l'avibactam, et qui est indispensable à leur activité inhibitrice.

En parallèle de ce projet méthodologique visant à élaborer une méthode d'accès au motif imidazolidinone présent dans la structure des composés diazabicyclooctanes, nous nous sommes intéressés à développer une nouvelle voie de synthèse vers des analogues de DBOs, qui sera présentée dans le chapitre qui suit.

Chapitre IV : Nouvelle approche synthétique vers des analogues de l'avibactam

I. Développement d'une nouvelle voie de synthèse de composés de la famille des diazabicyclooctanes

Comme présenté dans le premier chapitre de ce manuscrit (p.43), les voies de synthèse développées à ce jour pour préparer des composés DBOs sont relativement longues et difficilement modulables. Dans ce projet de thèse, nous avons donc souhaité mettre au point une nouvelle approche synthétique vers des analogues de l'avibactam, en développant une voie de synthèse complètement différente des précédentes. Celle-ci permettrait d'obtenir efficacement de nombreux analogues de structure plus diversifiée que les analogues existants dans l'objectif de réaliser des études de relations structure-activité (SAR).

1. Rétrosynthèse envisagée

Avant de présenter en détail l'ensemble de la synthèse réalisée, une brève description de la rétrosynthèse envisagée sera faite dans ce paragraphe.

Tout d'abord, l'étape clé de cette synthèse correspondrait à l'étape de cyclisation qui permet d'obtenir le motif imidazolidinone et la structure bicyclique des composés. Pour cette transformation, nous souhaitons nous affranchir de l'étape de triphosgénéation commune à toutes les synthèses de l'avibactam ou des autres DBOs (Schéma 113-a), dont la plupart ont été présentées précédemment. En effet, comme cette réaction de triphosgénéation est effectuée sur un intermédiaire avancé hydroxyamino-pipéridine, l'introduction de variations sur le squelette carboné implique de repenser l'ensemble de la route synthétique et de recommencer la synthèse dès les premières étapes pour pouvoir introduire ce type de variation, comme c'est le cas pour la synthèse de l'ETX2514 et ses dérivés.⁸⁸ À notre connaissance, seul l'IID572 présente une modification du squelette carboné introduite après la formation du noyau bicyclique. Néanmoins, la séquence comptait cinq étapes avec des rendements assez modestes (Schéma 18, p.59).

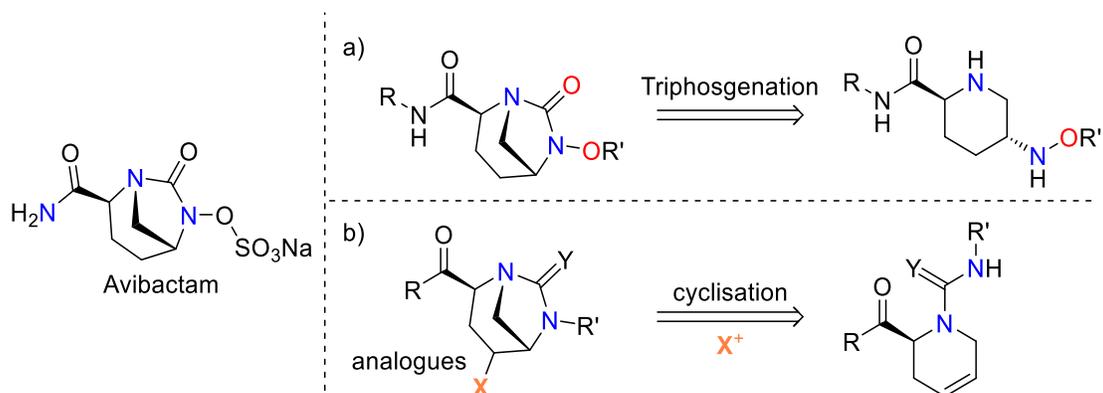


Schéma 113 : Structure de l'avibactam et formation du motif urée cyclique par deux méthodes différentes

Nous envisageons de notre côté une approche s'appuyant sur une cyclisation directe (Schéma 113-b), introduisant un point d'accroche (X), qui permettrait de réaliser rapidement des variations multiples sur le squelette carboné lors des dernières étapes de synthèse. Lors de cette étape, la cyclisation s'effectuerait suite à l'activation électrophile de l'insaturation d'une tétrahydropyridine et fournirait la structure bicyclique des analogues par formation du cycle à 5 chaînons. Divers groupements X (H , F , I , Br , Cl , OH) pourraient être introduits grâce à l'utilisation de différents électrophiles et certains groupements (Br , I) pourrait servir pour des fonctionnalisations ultérieures.

Pour cette étape clé, nous pourrions nous appuyer sur les différentes méthodes de cyclisation de dérivés insaturés (amide, urée, carbamate) évoquées dans le Chapitre II.I (p.75) et plus particulièrement sur la nouvelle méthode de cyclisation de substrats *N*-alkoxyurées insaturés permettant la synthèse de *N*-hydroxyurées cycliques développée durant cette thèse et présentée dans le chapitre précédent (p.121).

Le précurseur de cyclisation pourrait être quant à lui obtenu par l'addition de différentes fonctions, comme des fonctions urée, guanidine ou thiourée ($\text{Y}=\text{O}$, N , S) sur un intermédiaire tétrahydropyridine clé qui serait formé par métathèse cyclisante d'un précurseur di-allylé (Schéma 114). Ce dernier proviendrait d'un dérivé de la glycine après une séquence C-allylation asymétrique – *N*-allylation, pour laquelle le laboratoire possède une vaste expérience.^{231,232}

²³¹ L. Sanière, L. Leman, J.-J. Bourguignon, P. Dauban, R. H. Dodd, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5889–5897.

²³² M. Benohoud, L. Leman, S. H. Cardoso, P. Retailleau, P. Dauban, J. Thierry, R. H. Dodd, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5331–5336.

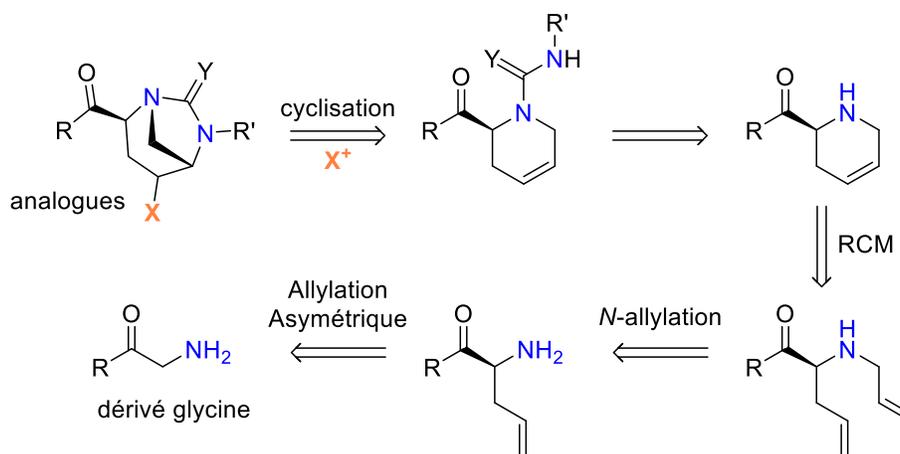


Schéma 114 : Rétrosynthèse envisagée pour accéder à des analogues de DBOs

À partir de cette analyse rétrosynthétique, une première voie de synthèse a été réalisée et sera présentée dans le paragraphe suivant.

2. Voie de synthèse réalisée

2.1. Synthèse du dérivé (*S*)-allylglycine par catalyse asymétrique par transfert de phase

La synthèse stéréosélective d'acides aminés non protéinogènes a fait l'objet d'un grand nombre de travaux décrits dans la littérature, impliquant de nombreuses méthodes de préparation différentes. La L-allylglycine peut être préparée par plusieurs approches différentes, par exemple par transformations d'acides aminés protéinogènes (acide L-aspartique²³³ ou L-sérine)²³⁴ ou par dédoublement enzymatique.²³⁵ Cette dernière méthode a notamment été utilisée par notre équipe lors des travaux sur la synthèse de l'acide aminé naturel enduracididine.²³¹

Pour notre étude, nous avons choisi de préparer le dérivé (*S*)-allylglycine par une méthode différente : la catalyse par transfert de phase. Cette méthode permet une synthèse rapide, efficace et à grosse échelle de la L-allylglycine par alkylation de dérivés de la glycine en présence d'un catalyseur chiral de transfert de phase.

L' α -alkylation d'imines dérivées de la glycine a été l'une des réactions les plus étudiées dans des conditions de catalyse asymétrique par transfert de phase.²³⁶ En 1989, le Pr. M. J. O'Donnell et

²³³ C. Douat, A. Heitz, J. Martinez, J.-A. Fehrentz, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3319–3321.

²³⁴ L. D. Arnold, J. C. G. Drover, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4649–4659.

²³⁵ B. Schricker, K. Thirring, H. Berner, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, 2, 387–390.

²³⁶ T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4222–4266.

son équipe ont développé la première synthèse d'acides α -aminés par catalyse de transfert de phase, grâce à l'utilisation de catalyseurs chiraux dérivés d'alcaloïdes de *Cinchona* : la cinchonine et la cinchonidine.²³⁷ Étant pseudo-énantiomères, ces deux catalyseurs permettent d'obtenir majoritairement l'un ou l'autre des isomères de l'allylglycine. À partir de ces travaux, la base de Schiff *tert*-butyl ester **119** a été déterminée comme substrat optimal et les meilleurs excès énantiomériques ont été obtenus avec le catalyseur **118**, mis au point par les Pr. B. Lygo²³⁸ et E. J. Corey.²³⁹

Tout d'abord, le catalyseur chiral de transfert de phase **118** est préalablement synthétisé en deux étapes, avec 73% de rendement, selon la séquence réactionnelle suivante (Schéma 115). À partir de la cinchonidine disponible commercialement, une alkylation de l'azote par le chlorure de méthylantracène, fournissant le chlorure d'ammonium correspondant, suivie d'une allylation de l'alcool, en présence de bromure d'allyle et de potasse, permettent d'isoler le catalyseur souhaité sous sa forme de bromure d'ammonium à l'échelle de plusieurs grammes.

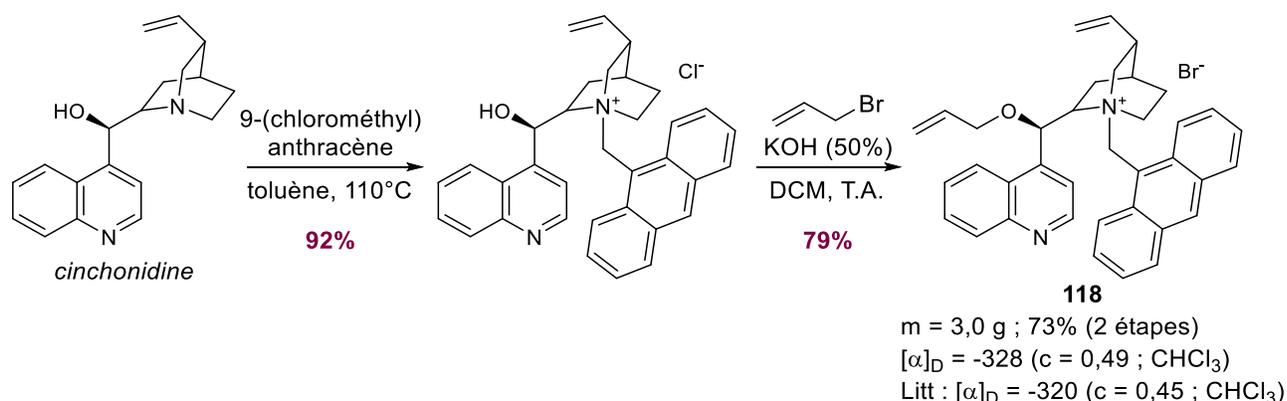


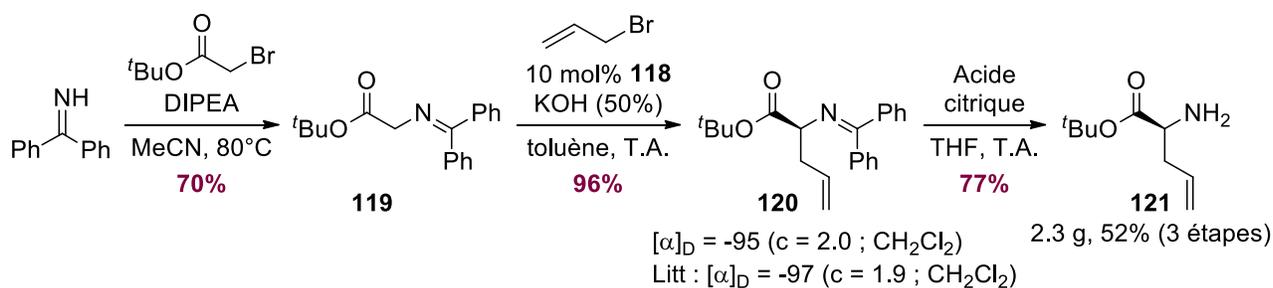
Schéma 115 : Synthèse du catalyseur chiral de transfert de phase **118**²³⁹

Par la suite, la mise en solution de la benzophénone imine et du bromoacétate de *tert*-butyle, tous les deux disponibles commercialement, en présence de base de Hünig dans l'acétonitrile à reflux, fournit l'imine ester **119** avec 70% de rendement (Schéma 116). L'étape d'allylation asymétrique est ensuite réalisée par alkylation électrophile de la base de Schiff **119** par le bromure d'allyle en présence de potasse et du catalyseur **118**. L'imine ester allylée **120** est ainsi obtenue avec un rendement de 96% et un pouvoir rotatoire mesuré de -95 (c=2.0, CH₂Cl₂) pour une référence de -97 (c=1.9, CH₂Cl₂) dans la littérature.²³⁹

²³⁷ M. J. O'Donnell, W. D. Bennett, S. Wu, *J Am Chem Soc* **1989**, *111*, 2353–2355.

²³⁸ B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595–8598.

²³⁹ E. J. Corey, F. Xu, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414–12415.


 Schéma 116 : Synthèse du dérivé allylglycine **121**

Après traitement acide de la base de Schiff **120**, la (*S*)-allylglycine *tert*-butyle ester **121** est obtenue à l'échelle de plusieurs grammes, avec un rendement global de 52% sur 3 étapes. Cette séquence réactionnelle partant de la benzophénone imine pour conduire à la (*S*)-allylglycine **121** avait été préalablement décrite par notre équipe lors du développement d'une synthèse totale d'un acide aminé naturel : la tétrahydroalathyrine.²³²

2.2. Synthèse de l'intermédiaire monocyclique tétrahydropyridine

Pour préparer l'intermédiaire monocyclique **122**, nous nous sommes appuyés sur des voies de synthèse préalablement décrites dans la littérature, qui permettent d'obtenir des tétrahydropyridines à partir de dérivés d'allylglycine (Schéma 117).

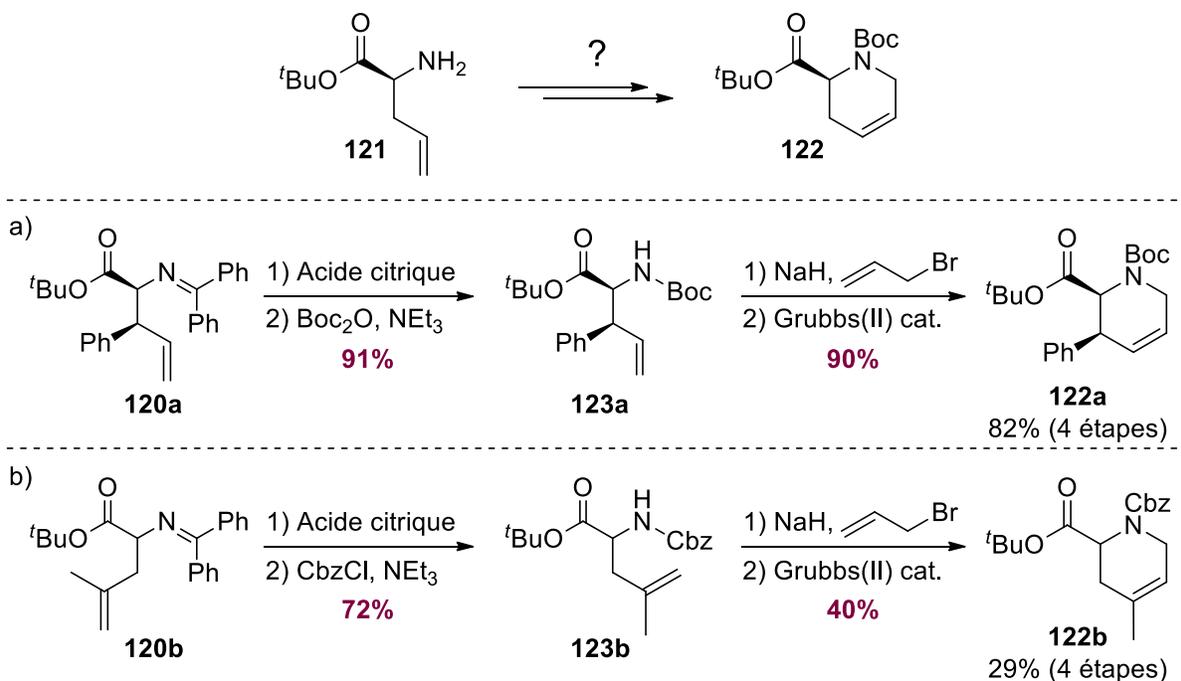


Schéma 117 : Exemples de synthèses existantes d'un dérivé tétrahydropyridine à partir d'un substrat allylglycine

Par exemple, en 2003, lors de leur étude sur la synthèse d'acides α -aminés β -substitués, l'équipe du Pr. Y. Takemoto a décrit la synthèse de la tétrahydropyridine **122a** à partir de l'imine ester allylé **120a**.²⁴⁰ Ainsi, le traitement acide de la base de Schiff **120a** fournit l'amine primaire correspondante qui est ensuite protégée par un groupement Boc. Une *N*-allylation, en présence d'hydrure de sodium et de bromure d'allyle, conduit ensuite au produit di-allylé qui subit une métathèse cyclisante en présence de catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération pour former le produit cyclique attendu **122a** avec 82% de rendement sur 4 étapes (Schéma 117-a).

Un exemple plus récent a été décrit par le groupe du Pr. A. N. Hulme où la tétrahydropyridine **122b** est préparée à partir de la base de Schiff **120b** selon une séquence réactionnelle similaire à celle développée par le Pr. Y. Takemoto et son groupe, à la différence de la protection de l'amine par un groupement Cbz (Schéma 117-b).²⁴¹

Ainsi, en se basant sur ces travaux antérieurs, l'intermédiaire monocyclique **122** a été obtenu à partir de la (*S*)-allylglycine **121** en 3 étapes et 73% de rendement (Schéma 118).

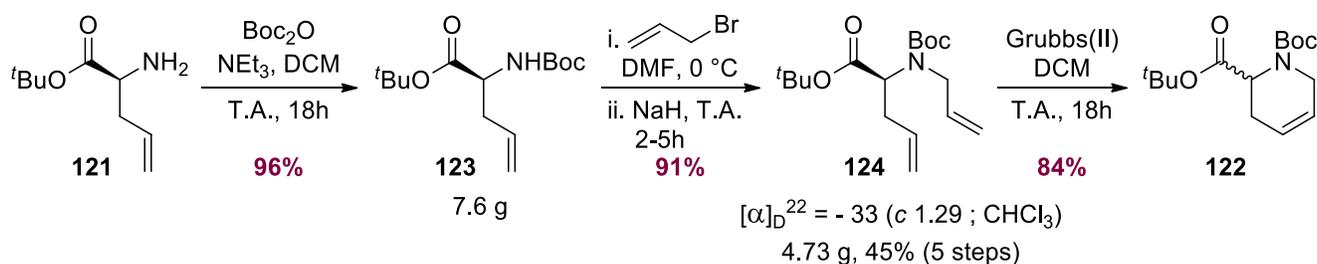


Schéma 118 : Synthèse de l'intermédiaire monocyclique tétrahydropyridine **122**

Tout d'abord, la protection de l'amine primaire **121** par un groupement Boc fournit l'amine secondaire **123** avec 96% de rendement sur une échelle de plusieurs grammes et permet d'éviter une double allylation lors de l'étape suivante. L'amine secondaire **123** subit donc une *N*-allylation en présence d'hydrure de sodium et de bromure d'allyle.

Lors de cette réaction, nous avons pu constater que l'ordre d'ajout des réactifs avait son importance et que l'électrophile devait être ajouté avant la base. En effet, dans des conditions usuelles où le NaH est ajouté avant l'électrophile et laissé réagir avec le substrat pendant plusieurs minutes pour former l'anion, un produit secondaire a été observé et isolé. Il s'agit de l'ester allylique, issu vraisemblablement du carboxylate correspondant. De plus, une racémisation du produit final **124** a été observée puisque le pouvoir rotatoire a été mesuré

²⁴⁰ T. Kanayama, K. Yoshida, H. Miyabe, T. Kimachi, Y. Takemoto, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6197–6201.

²⁴¹ H. J. Johnston, F. S. McWhinnie, F. Landi, A. N. Hulme, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4778–4781.

à -1.6 ($c=1.54$, CHCl_3) contre -33 ($c=1.29$, CHCl_3) pour le même produit **124** préparé avec les conditions optimisées.

Enfin, une métathèse cyclisante du produit di-allylé **124** en présence de 2 mol% de catalyseur de Grubbs(II) dans un milieu dilué (100 mL/mmol) a été effectuée en s'inspirant de divers travaux rapportant la synthèse d'acides aminés et de peptides modifiés par réaction de métathèse.^{242,243} La tétrahydropyridine souhaitée **122** est donc obtenue avec un bon rendement de 84% et un rendement de 38% sur 6 étapes à partir de la benzophénone imine. Cependant, une perte de l'activité optique a été observée lors de cette étape de métathèse puisque le pouvoir rotatoire a été mesuré aux alentours de -0.5 ($c=1.1$, CHCl_3) pour une référence de -9.3 ($c=1.0$, CHCl_3) dans la littérature.²⁴⁴

2.3. Introduction de la fonction hydroxyurée

Comme le montre le Schéma 119, pour synthétiser le précurseur clé de cyclisation, il est nécessaire d'installer la fonction hydroxyurée sur le cycle tétrahydropyridine après avoir déprotégé préalablement l'amine du produit monocyclique **122** obtenu précédemment.

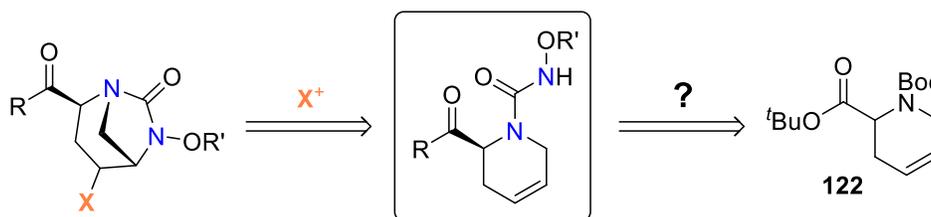


Schéma 119 : Analyse rétrosynthétique des analogues de l'avibactam à partir de la tétrahydropyridine **122**

Lors de cette étape de déprotection, il serait préférable de contrôler la sélectivité de la réaction en enlevant le groupement Boc sans toucher à la fonction ester *tert*-butylique. Dans le cas contraire, il faudrait ajouter une étape d'estérification de l'acide carboxylique résultant.

De nombreuses méthodes permettant une déprotection sélective ont été décrites dans la littérature. Notamment en 1998, le Pr. A. Nudelman et son équipe ont rapporté que l'utilisation d'un mélange chlorure d'acétyle/méthanol permettait la déprotection sélectives d'amines protégées par un groupement Boc en présence d'ester *tert*-butylique ou d'amine protégée par un groupement Cbz, grâce à la formation *in situ* d'acide chlorhydrique.²⁴⁵ Ces conditions ont donc été testées sur le substrat **122** et ont conduit à la déprotection de l'amine, mais également

²⁴² S. J. Miller, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5855–5856.

²⁴³ F. L. Zumpe, *Synthesis* **1999**, *1999*, 1785–1791.

²⁴⁴ J. Marin, C. Didierjean, A. Aubry, J.-R. Casimir, J.-P. Briand, G. Guichard, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 130–141.

²⁴⁵ A. Nudelman, Y. Bechor, E. Falb, B. Fischer, B. A. Wexler, A. Nudelman, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 471–474.

à une transestérification avec le méthanol pour donner l'amine déprotégée **125a** sous sa forme chlorhydrate (Schéma 120).

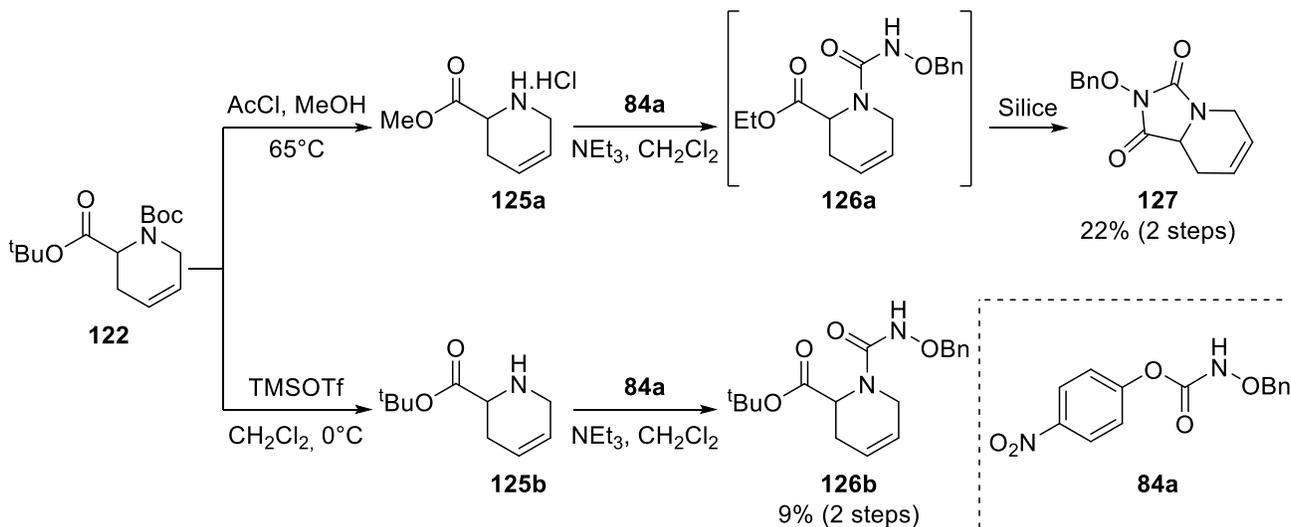


Schéma 120 : Déprotection de l'amine **122** et installation de la fonction hydroxyurée

Nous avons ensuite utilisé la réaction précédemment décrite dans le chapitre III de ce manuscrit (Schéma 78, p.124) qui utilise le carbamate **84a** pour former la fonction hydroxyurée. Lors de cette réaction avec le substrat **125a** non purifié, la formation de l'hydroxyurée **126a** possédant un ester éthylique a été observée sur la RMN ^1H du produit brut. Ceci implique qu'une deuxième transestérification a eu lieu, due à la présence d'éthanol en tant que stabilisateur dans le dichlorométhane. Cependant, cette hydroxyurée n'a pas pu être isolée puisqu'après purification par chromatographie sur colonne de silice, l'hydantoïne **127** fut le seul produit isolé. Ce composé bicyclique serait probablement issu de l'attaque nucléophile de l'hydroxyurée sur le carbonyle électrophile de l'ester.

Une deuxième méthode de déprotection de l'amine **122**, utilisant du triflate de triméthylsilyle dans le dichlorométhane à 0 °C, a donc été testée et fournit l'amine **125b** sous sa forme libre. Cette amine a ensuite été engagée avec le carbamate **84a** sans purification préalable et l'hydroxyurée souhaitée **126b** a bien été obtenue mais avec un rendement très faible de 9% sur 2 étapes.

D'autres méthodes pour enlever un groupement Boc dans des conditions douces existent^{246,247} et auraient pu être testées mais la problématique de cette séquence réactionnelle n'est pas tant la mise au point d'une déprotection sélective que la présence de la fonction ester. En effet, la

²⁴⁶ F. S. Gibson, S. C. Bergmeier, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3216–3218.

²⁴⁷ S. Routier, L. Saugé, N. Ayerbe, G. Coudert, J.-Y. Mérour, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 589–591.

présence de cette fonction électrophile peut conduire à la formation de l'hydantoïne **127** non désirée. De plus, nous supposons que cette fonction ester est en partie responsable de la racémisation observée lors de la formation de la tétrahydropyridine **122**.

Ainsi, pour éviter tout problème dû à la présence de la fonction ester, nous avons choisi de la réduire en fonction alcool primaire en amont de la séquence.

2.4. Suite de la synthèse via le passage par une fonction alcool

La voie de synthèse a donc été redéfinie à partir de l'intermédiaire di-allylé **124**, obtenu en 5 étapes et 45% de rendement à partir de la benzophénone imine, et possédant un pouvoir rotatoire de -33 ($c=1.3$, CHCl_3). Cet ester **124** est réduit en présence d'aluminohydruure de lithium (LAH) dans le tétrahydrofurane à température ambiante pour donner l'alcool primaire **128** quantitativement (Schéma 121). Ce dernier est ensuite engagé dans une réaction de métathèse dans les mêmes conditions que précédemment (Schéma 118 et Schéma 120) pour fournir la tétrahydropyridine **129** avec un excellent rendement de 96%.

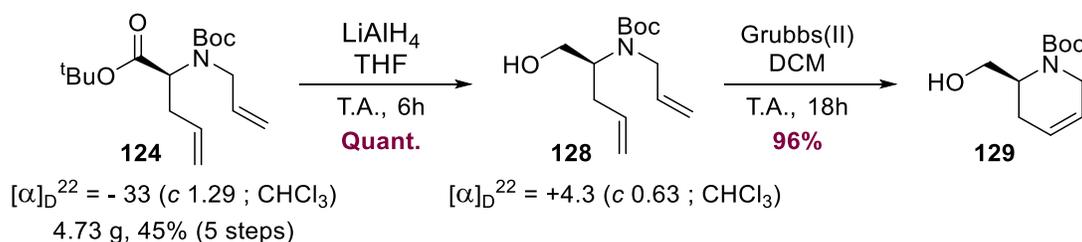
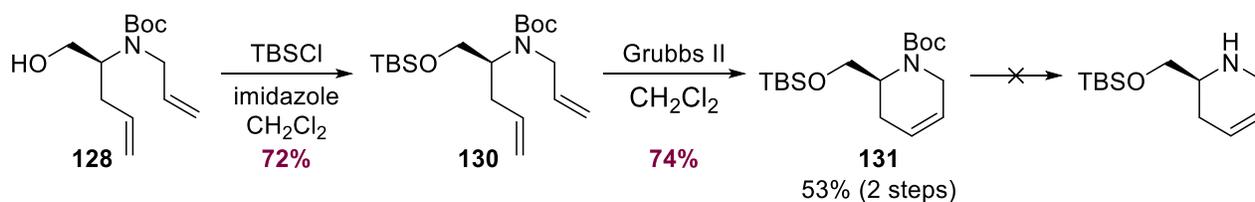


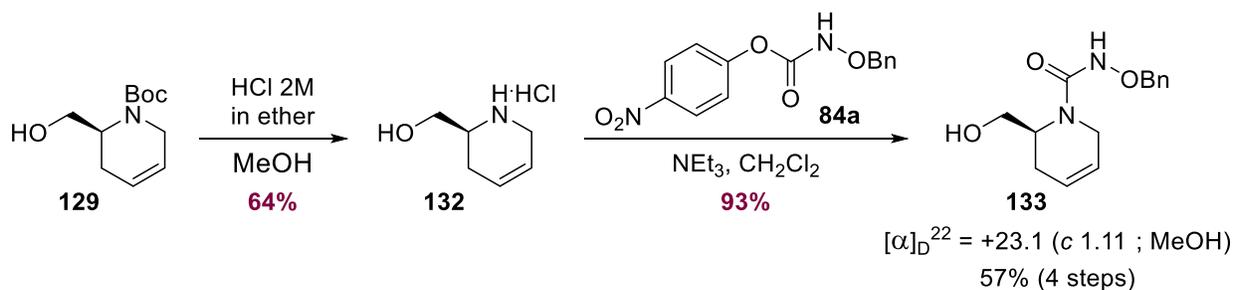
Schéma 121 : Formation de la tétrahydropyridine **129** via la réduction de l'ester suivie d'une métathèse cyclisante

Dans une première approche, nous avons protégé la fonction alcool sous forme d'éther silylé par réaction de l'alcool **128** avec du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle en présence d'imidazole et de dichlorométhane (Schéma 122), pensant que cette protection serait probablement nécessaire pour la suite de la synthèse (pour l'étape de métathèse qui suivait par exemple). Le produit di-allylé **130** a donc été obtenu avec 72% de rendement puis engagé dans une réaction de métathèse pour donner le produit monocyclique **131** avec 74% de rendement. Par la suite, des problèmes de sélectivité pour l'étape de déprotection entre les groupements Boc et TBS du produit **131** pouvaient à nouveau survenir. De plus, comme la réaction de métathèse avec l'alcool **128** non protégé a fourni un excellent résultat avec un rendement de 96%, nous avons donc choisi de poursuivre la synthèse sans protéger cette fonction alcool primaire.

Schéma 122 : Méthathèse de l'éther silylé **130** via la protection préalable de l'alcool primaire **128**

Comme précédemment, une étape de déprotection de l'amine **129** est nécessaire avant de pouvoir installer la fonction hydroxyurée. Cette fois-ci, un contrôle de la sélectivité de la réaction n'est pas nécessaire et une solution d'acide chlorhydrique (2M) dans l'éther a donc été utilisée pour déprotéger l'amine (Schéma 123). Après trituration et précipitation dans un mélange éther/éthanol, l'amine déprotégée **132** est isolée sous forme de chlorhydrate avec un rendement de 64%. Ce rendement semble pouvoir être optimisé puisque cette réaction n'a été réalisée que sur une échelle d'une centaine de milligrammes et nous pouvons espérer que l'étape de purification par précipitation fournirait un meilleur rendement sur une plus grosse échelle.

Enfin, la réaction entre l'amine déprotégée **132** et le carbamate **84a** conduit à la formation de l'hydroxyurée **133** avec un excellent rendement de 93%. Cet intermédiaire clé monocyclique **133** est donc obtenu avec un pouvoir rotatoire positif de +23.1 ($c=1.1$, MeOH) et un rendement de 57% sur 4 étapes.

Schéma 123 : Synthèse de l'intermédiaire clé **133** par déprotection de l'amine et formation de l'hydroxyurée

3. Bilan de la synthèse développée

Le Schéma 124 ci-contre résume donc l'ensemble de la synthèse développée permettant un accès rapide et efficace à l'intermédiaire monocyclique **133** qui sera ensuite utilisé pour réaliser l'étape clé de cyclisation. Ainsi, cet intermédiaire clé est obtenu en 9 étapes et 26% de rendement sur une échelle de 500 mg. De plus, ce rendement global semble pouvoir être optimisé puisque les étapes de formation de la base de Schiff **119**, de formation de l'amine primaire **121** par traitement d'acide citrique et de déprotection de l'amine **132** protégée par un

groupement Boc n'ont pas été optimisées et de meilleurs rendements pourraient probablement être obtenus.

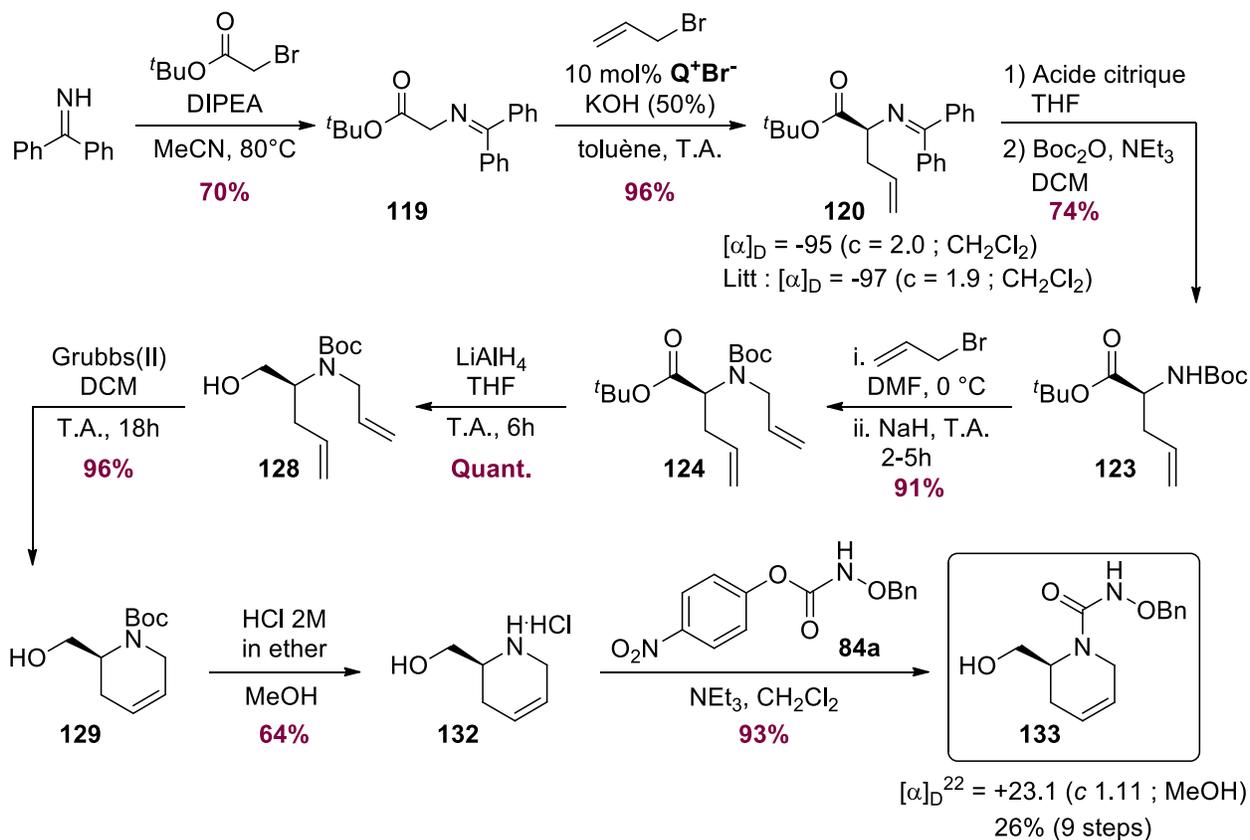


Schéma 124 : Bilan de la synthèse développée jusqu'à l'intermédiaire clé **133**

Enfin, la L-allylglycine étant commerciale, son utilisation comme substrat de départ permettrait de réduire le nombre d'étapes de cette route synthétique, mais cela augmenterait le coût de cette synthèse. En effet, la L-allylglycine est vendue 244€ le gramme chez Acros Organics contre un prix de 73€ les 5g pour la benzophénone imine et de 36€ les 10g pour le bromoacétate de *tert*-butyle chez Sigma-Aldrich, même si cette comparaison est à relativiser puisqu'en diminuant le nombre d'étapes, le coût global de la synthèse peut également diminuer.

Après avoir développé une voie de synthèse relativement efficace de l'intermédiaire monocyclique **133**, nous nous sommes intéressés à l'étape clé de cette synthèse : l'étape de cyclisation, qui sera le sujet du chapitre suivant.

II. Etape clé de cyclisation

1. Tests avec les trois méthodes développées

Comme expliqué précédemment lors de la description de la rétrosynthèse envisagée (voir p.177), nous souhaitons pour cette étape clé, réaliser une cyclisation par attaque nucléophile de la fonction hydroxyurée sur l'insaturation de la tetrahydropyridine, activée préalablement par un électrophile. Pour cela, nous avons développé une nouvelle méthode de cyclisation de dérivés *N*-alkoxyurées insaturés permettant la synthèse de *N*-oxyimidazolidinones possédant le motif urée cyclique à 5 chaînons, responsable de l'activité de l'avibactam.

Comme il a été décrit dans le chapitre III (p.173), trois méthodes de cyclisation permettant d'accéder à différents hétérocycles saturés à partir d'urées insaturées *N*-alkoxylées, ont été développées. En utilisant des dérivés d'iode(III) hypervalent comme réactifs clés, nous avons pu développer des cyclisations chimiosélectives permettant d'obtenir des *N*-oxyimidazolidinones et des oxazolidinones oximes. En effet, alors qu'une combinaison PIFA–bromure de pyridinium conduit à une réaction d'oxy-bromocyclisation, l'association du bis(*tert*-butylcarbonyloxy) iodobenzène avec le bromure de tétrabutylammonium ou le TEMPO fournit des réactions d'amino-bromocyclization ou d'amino-oxycyclisation, respectivement (Schéma 125).

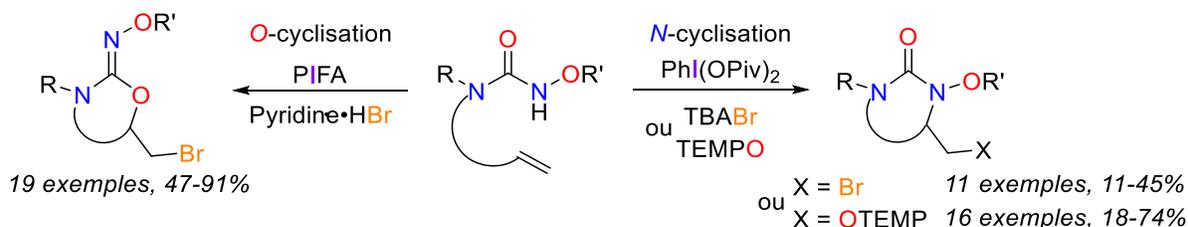
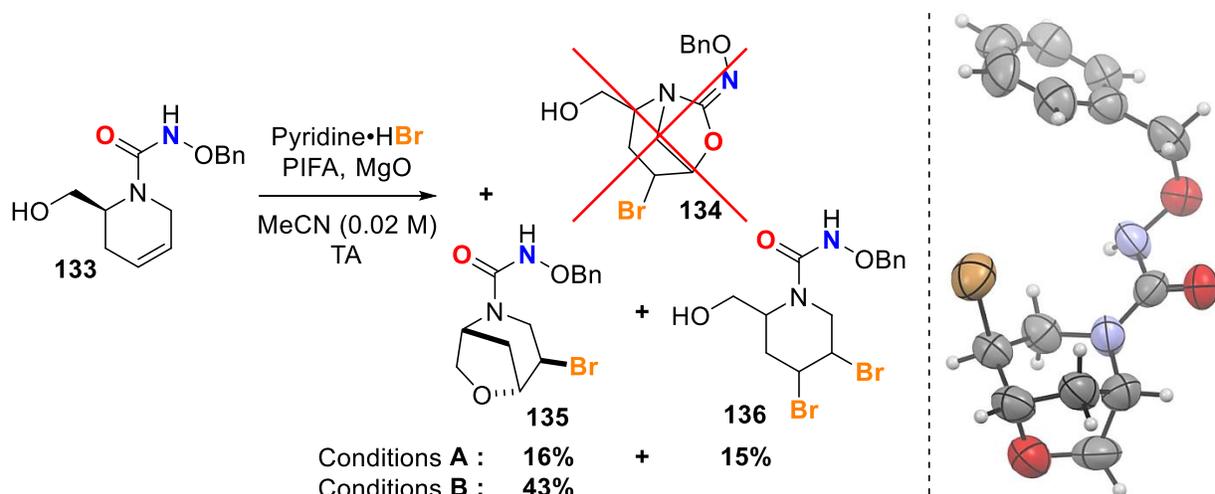


Schéma 125 : Récapitulatif des trois méthodes de cyclisation développées

Nous avons donc choisi de tester ces nouvelles méthodes de cyclisation de dérivés *N*-alkoxyurées insaturés sur l'intermédiaire clé **133**. Tout d'abord, ce composé a été mis dans les conditions de *O*-cyclisation et deux produits ont été obtenus : le produit **135** avec 16% de rendement et le produit **136** issu d'une réaction de dibromation sur la double liaison, avec 15% de rendement (Schéma 126, conditions A). Le dérivé bicyclique **135** proviendrait vraisemblablement d'une attaque nucléophile de l'alcool primaire de **133** sur l'ion ponté bromonium formé après réaction de l'alcène **133** avec la combinaison PIFA–Pyridine·HBr (Schéma 103, p.163).



Conditions **A** : Mise en solution du substrat dans l'acétonitrile, puis ajout sous argon de MgO (2.4 équ.), Pyridine·HBr (2.4 équ.) puis PIFA (1.2 équ.). Agitation à TA pendant 2h

Conditions **B** : Mise en solution du substrat dans l'acétonitrile, puis ajout sous argon de MgO (2.4 équ.), PIFA (1.2 équ.) puis Pyridine·HBr (1.2 équ.). Agitation à TA pendant 15min

Schéma 126 : Réaction d'oxy-bromocyclisation sur le dérivé **133** et cliché de diffraction des rayons X du produit **135**

En nous basant sur les analyses RMN ^1H et ^{13}C et sur la HRMS, nous pensons que cette réaction d'oxy-bromocyclisation sur le substrat **133** avait formé le produit attendu **134**, car ces deux composés **134** et **135** sont bicycliques, avec un CH-Br et un CH-O au pied du pont. Mais grâce à un cliché de diffraction des rayons X, la structure du composé **135** a été confirmée ainsi que sa configuration relative (Schéma 126, droite). En effet, seul le diastéréoisomère *trans* a été obtenu, ce qui est cohérent avec le mécanisme proposé de la réaction d'oxy-bromocyclisation et l'ouverture par $\text{S}_{\text{N}}2$ du pont bromonium (Schéma 103, p.163).

Avant l'obtention de ce cliché RX, pensant avoir formé le produit souhaité **134**, nous avons entrepris d'optimiser cette réaction. Ainsi, pour éviter la réaction de dibromation et la formation du produit secondaire **136**, l'ordre d'ajout des réactifs a été changé et la quantité de bromure de pyridinium a été diminuée. Ainsi, lorsque la réaction est réalisée avec seulement 1.2 équivalents de bromure de pyridinium qui sont ajoutés en dernier, le monocyclique **133** est converti en produit **135** avec un rendement de 43%, effectivement plus élevé qu'avec les conditions initiales (Schéma 126, conditions **B**).

Nous avons ensuite souhaité effectuer les réactions d'amino-bromocyclization ou d'amino-oxycyclisation sur cet intermédiaire **133**. Malheureusement, dans des conditions similaires aux conditions optimisées de la réaction d'amino-bromocyclization, aucun produit bicyclique n'a été observé dans le brut réactionnel (ni en RMN ^1H , ni en LCMS, Schéma 127, gauche). Ceci est probablement dû au fait que cette réaction d'amino-bromocyclization est relativement limitée

en termes de rendement et de champ d'application, comme il a été décrit dans le chapitre précédent (p.144). En raison de ces nombreuses limitations, nous n'avons pas effectué d'optimisation sur le substrat clé **133** mais nous avons préféré tester les conditions d'aminooxycyclisation sur ce composé.

Ainsi, la mise en solution du dérivé monocyclique **133** avec du TEMPO, du bis(*tert*-butylcarbonyloxy)iodobenzène et de l'oxyde de magnésium dans le dichlorométhane, conduit à la formation du produit bicyclique **137** avec 55% de rendement (Schéma 127, droite). Malheureusement, ce produit **137** n'est pas issu d'une réaction d'aminooxycyclisation mais serait probablement formé *via* l'attaque nucléophile de l'alcool primaire sur l'azote de l'hydroxyurée, une fois celui-ci activé après réaction avec l'iode(III) hypervalent (Schéma 106, p.166).

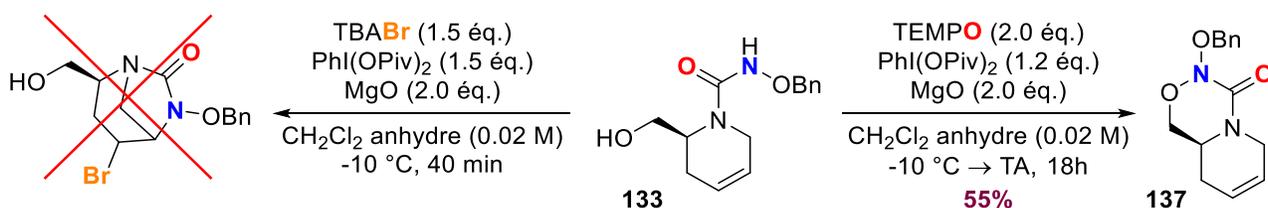


Schéma 127 : Réactions d'aminobromocyclisation et d'aminooxycyclisation sur l'intermédiaire clé **133**

Un cliché de diffraction des rayons X nous a permis de confirmer la structure du composé **137** (Figure 36, le cristal contient deux conformations pseudo-diastéréomériques dues aux deux conformères au niveau de l'azote).

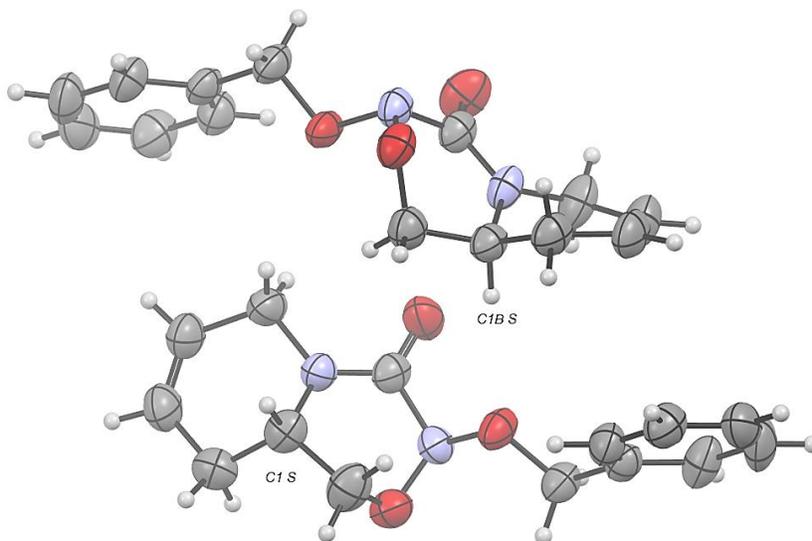


Figure 36 : Cliché de diffraction des rayons X du composé **137**

Pour éviter ces réactions indésirables dues à la présence de l'alcool primaire, celui-ci a été protégé sous forme d'éther silylé en présence de chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle et d'imidazole dans le DMF, avec 84% de rendement (Schéma 128). L'éther obtenu **138** a ensuite été engagé dans les conditions de la réaction d' amino-oxycyclisation mais aucun produit issu d'une quelconque réaction de cyclisation n'a été formé puisque les signaux RMN ^1H correspondant à la double liaison restent visibles sur le spectre RMN ^1H .

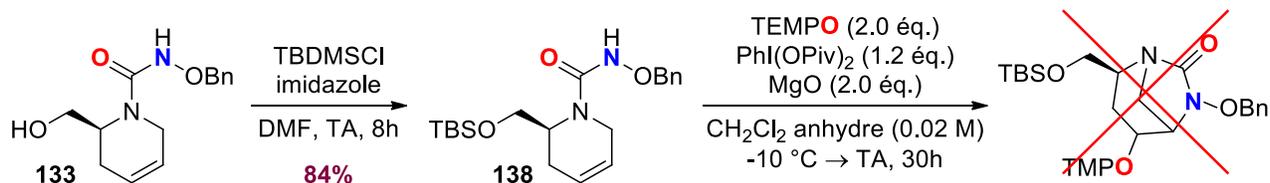


Schéma 128 : Réaction d' amino-oxycyclisation sur l'éther silylé **138** via la protection préalable de l'alcool primaire **133**

Avec cette protection de la fonction alcool primaire, nous pensons également pouvoir éviter la formation du produit bicyclic **135** obtenu lors de la réaction d'oxy-bromocyclisation sur le substrat **133**. L'intermédiaire silylé **138** a donc été soumis aux conditions **B**, qui donnaient le meilleur résultat pour la réaction de *O*-cyclisation, définies sur le Schéma 126. Malheureusement, le produit bicyclic **135** a de nouveau été obtenu et isolé avec 26% de rendement (Schéma 129). Nous pouvons supposer que l'éther silylé réaliserait quand même une cyclisation pour conduire à un oxonium facilement désilylable pour donner **135**.

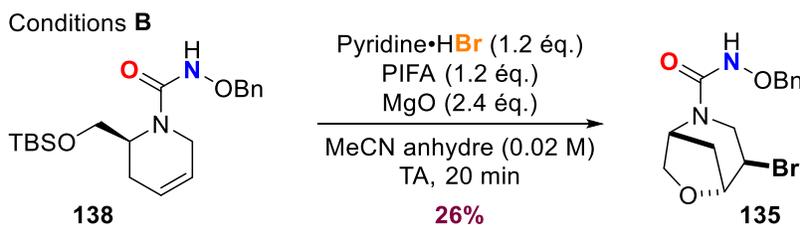


Schéma 129 : Formation du produit bicyclic **135** par réaction d'oxy-bromocyclisation et déprotection *in situ* de la fonction alcool

Pour conclure sur ces différents tests, aucune des réactions de cyclisation développées précédemment (chapitre III) n'a permis de former le produit bicyclic souhaité. Cependant, les résultats de ces essais sont cohérents avec le mécanisme global proposé pour ces réactions (Schéma 107, p.167). En effet, la formation du produit **135** montre bien que dans les conditions d'oxy-bromocyclisation, la combinaison PIFA–Pyridine·HBr permet probablement de former l'ion ponté bromonium, qui est ensuite ouvert par l'attaque d'un nucléophile. De même, la formation du produit **137** montre que dans les conditions d' amino-oxycyclisation, le réactif d'iode(III) PhI(OPiv)_2 permet probablement d'activer l'azote de l'hydroxyurée, qui est ensuite

attaqué par un nucléophile. Dans les deux cas, le nucléophile est la fonction alcool primaire pour le substrat **133**.

Cette réaction de cyclisation sur le substrat monocyclique **133** nécessite donc une optimisation plus approfondie. Cet intermédiaire clé **133** étant préparé en 9 étapes, nous avons choisi d'utiliser un substrat modèle cyclique plus facile d'accès pour éviter de consommer trop rapidement la quantité de matière de **133** préparée précédemment.

Le substrat modèle **140** a ainsi été synthétisé en une étape et 90% de rendement par réaction de la 1,2,3,6-tétrahydropyridine **139** avec le carbamate **84a** pour installer la fonction hydroxyurée (Schéma 130).

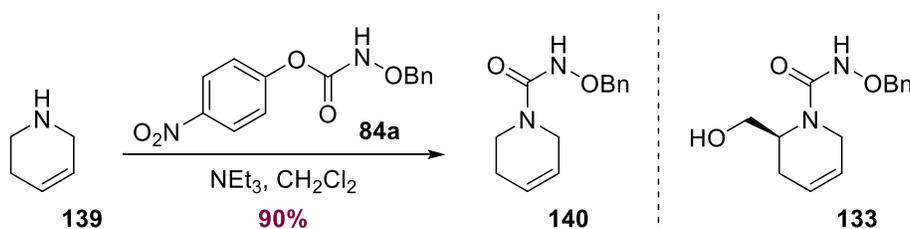


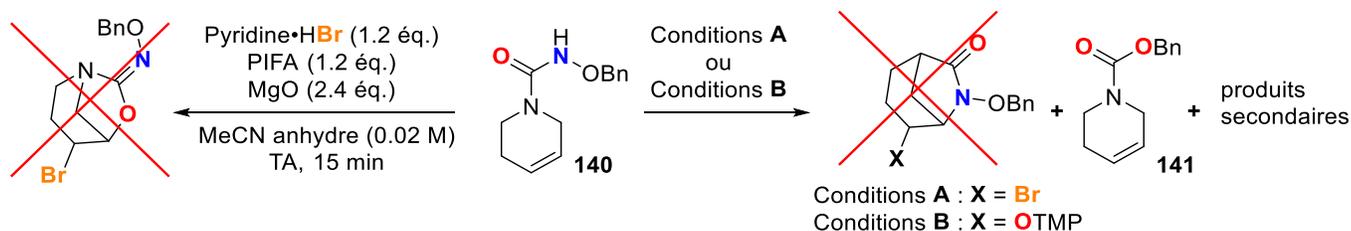
Schéma 130 : Préparation du substrat modèle **140**

Une optimisation de l'étape de cyclisation a ensuite été réalisée en utilisant cette *N*-benzyloxyurée cyclique.

2. Optimisation de l'étape de cyclisation

Dans un premier temps, le substrat modèle **140** a été soumis aux conditions des trois méthodes de cyclisation développées lors de cette thèse et présentées précédemment. Malheureusement, aucune des trois méthodes n'a permis d'obtenir un produit bicyclique issu de l'attaque de l'hydroxyurée sur la double liaison.

Tout d'abord, lorsque le dérivé monocyclique **140** a été soumis aux conditions de la réaction d'oxy-bromocyclisation, un mélange complexe de plusieurs produits a été obtenu, d'après la RMN ^1H du brut réactionnel (Schéma 131, gauche). Cependant, il s'est avéré impossible d'isoler et de caractériser ces composés. Ce résultat est à mettre en perspective avec les résultats obtenus lors de la réaction du substrat **133** dans les conditions d'oxy-bromocyclisation (Schéma 126) et semble montrer qu'il serait difficile d'obtenir la cyclisation souhaitée, qui repose sur l'attaque nucléophile de l'hydroxyurée sur la double liaison.



Conditions A : TBABr (2.4 éq.), PhI(OPiv)₂ (1.2 éq.), MgO (2.4 éq.), CH₂Cl₂ anhydre (0.02 M), -10 °C, 5h
 Conditions B : TEMPO (2.0 éq.), PhI(OPiv)₂ (1.2 éq.), MgO (2.0 éq.), CH₂Cl₂ anhydre (0.02 M), -10 °C → TA, 28h

Schéma 131 : Réactions d'oxy-bromocyclisation, d' amino-bromocyclization et d' amino-oxycyclisation sur **140**

Dans le cas des conditions d'une *N*-cyclisation, que ce soit celles de la réaction d' amino-bromocyclization que celles de l' amino-oxycyclisation, aucun produit bicyclique n'a été obtenu. D'après des analyses RMN ¹H et LCMS, le carbamate **141** a été formé en mélange avec d'autres produits de dégradation non identifiables (Schéma 131, droite). Ce carbamate **141** peut se former par réaction de la *N*-alkoxyurée correspondante **140** en milieu oxydant, *via* le même processus que pour la formation du produit secondaire **90** observée lors du développement de ces réactions de cyclisation (Schéma 86, p.131).

Ces résultats montrent que la réaction de cyclisation sur ce type de substrat tétrahydropyridine ne semble pas possible avec les conditions spécifiques que nous avons développées. Nous avons donc choisi de tester différentes méthodes de cyclisation décrites dans la littérature, qui ont été, pour la plupart, présentées dans le chapitre II de ce manuscrit (p.75) et qui permettent la cyclisation de dérivés insaturés possédant une fonction nucléophile ambident (amide, urée, Schéma 132).

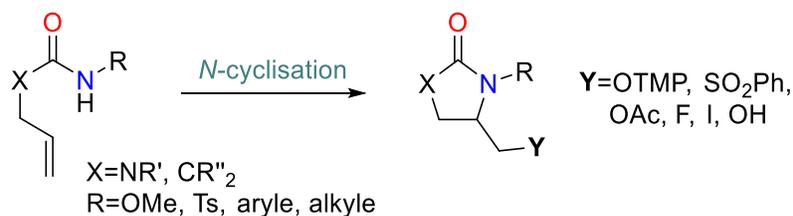


Schéma 132 : Cyclisations d'urées et d'amides insaturés

De nombreuses méthodes ont été testées, utilisant différentes conditions réactionnelles, employant souvent un catalyseur métallique et/ou un oxydant. L'ensemble des résultats sont résumés dans le Tableau 13 ci-après. Malheureusement, aucune méthode n'a permis d'isoler le produit bicyclique souhaité, que ce soit par *N*-cyclisation ou *O*-cyclisation.

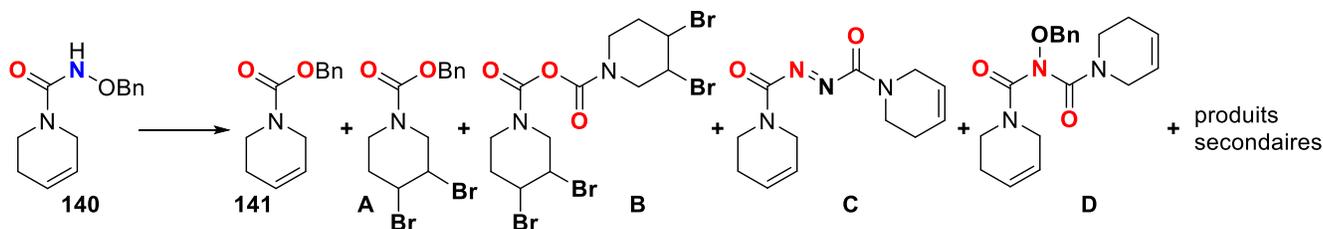
N°	Réf. ^a	Catalyseur/Réactif	Réactif	Additif	Solvant	T °C	temps	Observations
1	141	Cu(OAc) ₂ (0.1 éq.)	TEMPO (2 éq.)	K ₂ CO ₃ (2 éq.)	MTBE	80 °C	67h	140 majo
2	131	AgNO ₃ (0.1 éq.)	Selectfluor (2 éq.)		DCM/H ₂ O (2:1)	reflux	45h	140 majo
3	128	CuBr ₂ (2 éq.)	TBHP (2 éq.)		MeCN	TA	30 min	Mélange des produits A et B
4		CuCl ₂ (2 éq.)	TBHP (2 éq.)		MeCN	TA	30 min	Mélange
5	147	PIFA (1.2 éq.)	TFA (1 éq.)	NH ₃ -MeOH (5 éq.)	DCM	40 °C	3h30 puis 30min	^b Mélange + 15% de 140
6	145	Cu(OAc) ₂ (0.1 éq.)	PhSO ₂ Na (2 éq.)	AgCO ₃ (2 éq.)	DMF	100 °C	19h	Mélange
7	144	Cu(OTf) ₂ (1 mol%)	TEMPO (1.2 éq.)		MeCN	100 °C	24h	^b 19% produit C, 7% produit D
8		Cu(OTf) ₂ (1 mol%)	PhI(OPiv) ₂ (1.2 éq.)	TEMPO (1.2 éq.)	MeCN	100 °C	24h	Mélange
9	120	I ₂ (2 éq.)	NaHCO ₃ sat.		THF	TA	2h	^b Mélange
10	127	Pd(OAc) ₂ (0.1 éq.)	PIDA (1.5 éq.)		AcOH	TA	23h	Mélange
11	143	CuOAc (0.1 éq.)	PhI(OPiv) ₂ (1.2 éq.)	TEMPO (1.2 éq.)	MeCN	60 °C	27h	Mélange
12	135	Pd ₂ (dba) ₃ (1 mol%) + Xantphos (2 mol%)	4-bromotoluene (1.2 éq.)	NaOtBu (1.2 éq.)	Toluene	100 °C	5 jours	Mélange
13	248	NIS (2 éq.)	NaHCO ₃ (1 éq.)		Toluene	TA	2h	141 majo

^aRéférence des publications où sont décrites les méthodes de cyclisation testées. ^bLe brut réactionnel a été purifié par CCM préparative.

Tableau 13 : Essais de cyclisation du dérivé **140** par différentes méthodes

Deux méthodes n'ont pas du tout fonctionné sur le substrat **140**, qui a été retrouvé comme produit majoritaire en fin de réaction sur les analyses RMN ¹H (Entrées 1 et 2). Pour la plupart, un mélange complexe de plusieurs produits non caractérisables a été obtenu (Entrées 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11 et 12). Enfin, avec certaines conditions réactionnelles (Entrées 3, 7 et 13), des composés ont pu être identifiés par analyses RMN ¹H et LCMS et sont représentés sur le Schéma 133.

²⁴⁸ H. Li, R. A. Widenhofer, *Tetrahedron* **2010**, 66, 4827–4831.

Schéma 133 : Mélanges complexes de produits obtenus après les essais de cyclisation sur le dérivé **140**

Comme dans le cas des réactions d' amino-bromocyclisation et d' amino-oxycyclisation (Schéma 131, droite), nous avons observé la formation du produit **141** (Entrée 13). Par la suite, une réaction de dibromation sur ce composé **141** pourrait former le produit **A**, qui serait ensuite converti en produit **B** par couplage de deux carbamates **A**. Les composés **C** et **D** seraient probablement des intermédiaires formés lors de la conversion de l'alkoxyurée **140** en carbamate **141**.

III. Conclusion

Une voie de synthèse permettant un accès rapide et efficace à l'intermédiaire monocyclique **133** a donc été développée. En effet, celui-ci est obtenu en 9 étapes et 26% de rendement sur une échelle de 500 mg.

Malheureusement, lors de l'optimisation de l'étape clé de cyclisation sur ce substrat, aucun produit bicyclique, issu d'une attaque nucléophile de la fonction hydroxyurée sur la double liaison, n'a pu être formé. Les seuls composés formés résultent de l'attaque nucléophile de l'alcool primaire sur la fonction activée. Dans le cas des conditions réactionnelles d'oxy-bromocyclisation, la fonction activée est vraisemblablement la double liaison grâce à la formation de l'ion ponté bromonium, conduisant à la formation du composé **135**. Et dans le cas des conditions réactionnelles d' amino-oxycyclisation, l'azote de l'hydroxyurée serait activé par réaction avec le dérivé d'iode(III) hypervalent et subirait ensuite l'attaque nucléophile de l'alcool primaire, fournissant le produit bicyclique **137**.

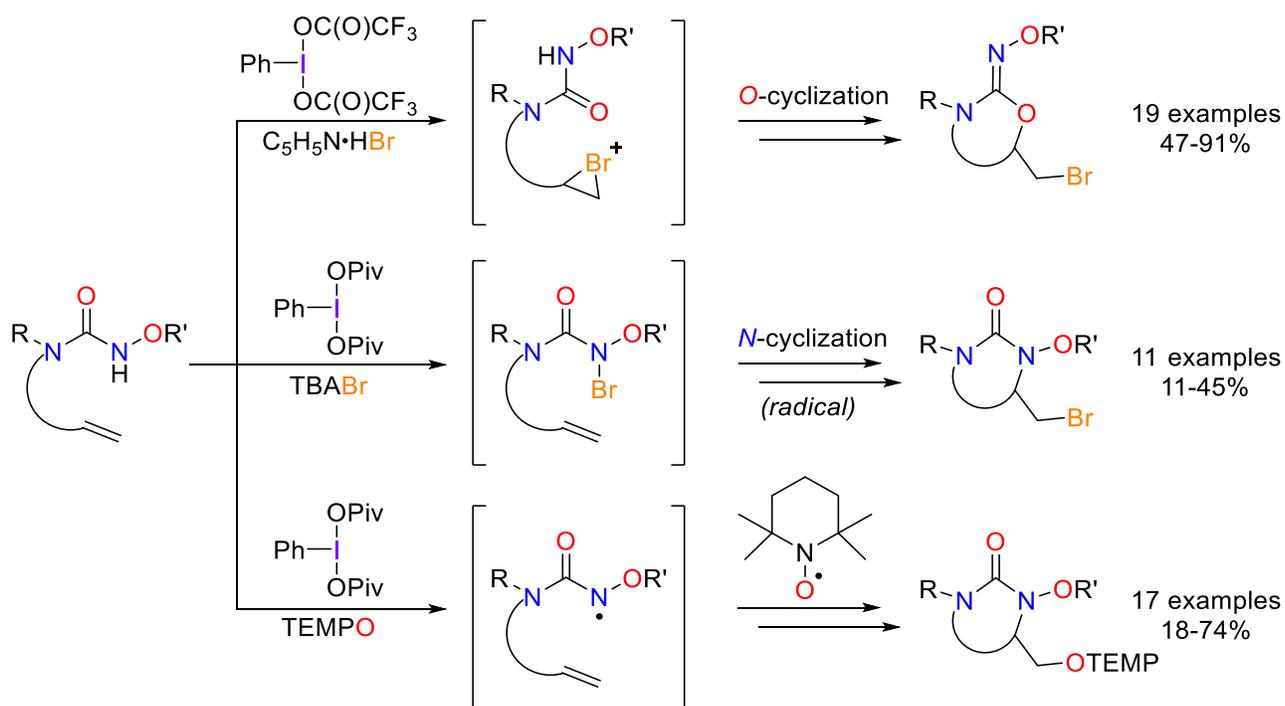
Par ailleurs, lorsque plusieurs méthodes de cyclisation rapportées dans la littérature ont été testées sur le substrat modèle **140**, aucun produit bicyclique attendu n'a été isolé. L'ensemble de ces résultats pourraient nous faire supposer que la structure cyclique des composés **133** et **140** n'est pas propice à une telle cyclisation.

En perspective, nous pourrions essayer d'autres électrophiles pour permettre cette cyclisation, par exemple en utilisant du Selectfluor, du NSF1 ou du DMDO. Néanmoins, il semble que la conformation du produit de départ est défavorable à une telle cyclisation. Pour essayer de remédier à ce problème, la quaternarisation de l'azote *in situ*, par exemple en utilisant un équivalent d'acide, pourrait être envisagée. Si au bout du compte, aucune méthode n'est trouvée pour permettre une telle cyclisation, nous devrions repenser la route synthétique en effectuant la cyclisation du motif *N*-alkoxyurée avant de former le cycle à six chaînons tétrahydropyridine.

Conclusion et perspectives

Les travaux réalisés au cours de cette thèse se divisaient en deux projets complémentaires dans le but de développer une nouvelle voie de synthèse vers des composés de type diazabicyclooctanes analogues de l'avibactam. En effet, cette famille de dérivés bicycliques constitue une des classes d'inhibiteurs de β -lactamases les plus efficaces actuellement pour surmonter les problèmes de résistance bactérienne. Nous nous sommes donc intéressés à mettre au point une nouvelle méthode d'accès au motif hydroxyurée cyclique présent dans la structure de ces composés ainsi qu'à la synthèse énantioselective d'un intermédiaire clé monocyclique.

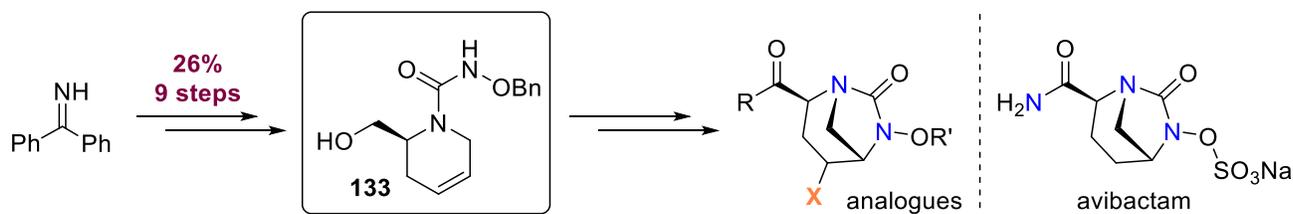
Dans une première partie, nous avons réalisé un travail de méthodologie et avons mis au point et optimisé trois méthodes de cyclisation permettant d'accéder à différents hétérocycles saturés à partir d'urées insaturées *N*-alkoxylées. En effet, en utilisant des dérivés d'iode(III) hypervalent comme réactifs clés, nous avons pu développer des cyclisations chimiosélectives permettant d'obtenir soit des *N*-oxyimidazolidinones soit des oxazolidinones oximes. De plus, grâce aux expériences contrôles réalisées, une proposition de mécanisme général a pu être établie et montre que l'oxy-cyclisation semble se produire par un mécanisme ionique, tandis que l' amino-cyclisation se produirait selon un processus radicalaire.



Par ailleurs, il serait intéressant de poursuivre le développement d'une version asymétrique de la méthode d'oxy-bromocyclisation par l'utilisation de réactifs chiraux (dérivé d'iode(III) et source de bromure) et quelques expériences préliminaires ont été effectuées dans cette direction. Ce développement pourrait également s'étendre à la mise au point d'une version catalytique de ces transformations en utilisant une quantité substœchiométrique du réactif d'iode(III) hypervalent en association avec un oxydant externe.

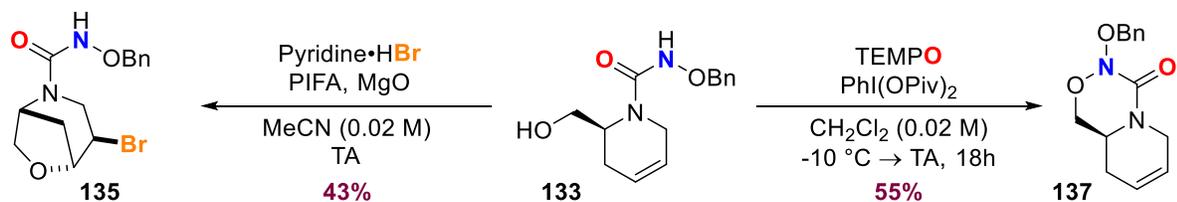
Enfin, les tests réalisés en remplaçant la source de bromure par une source d'un autre halogénure ont montré que les réactions de bromo-cyclisation pouvaient être transposables à l'iode et au chlore. Il pourrait donc être intéressant de réaliser une optimisation de ces nouvelles transformations de chloro- et iodo-cyclisations puis d'en étudier leur champ d'application.

En parallèle de ce versant méthodologique de notre projet, nous nous sommes attachés à mettre au point la synthèse en version énantioenrichie d'un substrat monocyclique permettant d'accéder directement aux diazabicyclooctanes par cyclisation. Une synthèse permettant un accès rapide et efficace à l'intermédiaire monocyclique **133** a donc été développée. En effet, celui-ci est obtenu en 9 étapes et 26% de rendement à partir de la benzophénone imine, sur une échelle de 500 mg.



Pour la suite de cette route synthétique, nous souhaitons utiliser la nouvelle méthodologie de cyclisation que nous avons développée préalablement et qui permet d'accéder à un large éventail de *N*-alkoxyurées cycliques diversement substituées, possédant le motif hydroxyurée cyclique présent dans la structure de l'avibactam et des autres DBOs.

Malheureusement, lors de l'optimisation de cette étape clé de cyclisation sur le substrat **133**, aucun produit bicyclique, issu d'une attaque nucléophile de la fonction hydroxyurée sur la double liaison, n'a pu être formé. Néanmoins deux autres types de produits bicycliques originaux **135** et **137** ont pu être isolés et caractérisés à l'issue de ces réactions.



Enfin, lorsque plusieurs méthodes de cyclisation décrites dans la littérature ont été testées sur un substrat simplifié, aucun produit bicyclique attendu n'a été isolé. L'ensemble de ces résultats pourraient nous faire supposer que la structure cyclique du motif tétrahydropyridine n'est pas propice à une telle cyclisation.

Il semble que la conformation du produit de départ est défavorable à la réalisation directe de la cyclisation souhaitée. Pour essayer de remédier à ce problème, la quaternarisation de l'azote *in situ*, par exemple en utilisant un équivalent d'acide, pourrait être envisagée. Si au bout du compte, aucune méthode n'est trouvée pour permettre une telle cyclisation, nous devrions repenser la route synthétique en effectuant la cyclisation du motif *N*-alkoxyurée avant de former le cycle à six chaînons tétrahydropyridine. En effet, nous avons mis au point une méthode efficace pour la formation du cycle *N*-oxyurée avec l'incorporation simultanée d'un groupement fonctionnel, ce qui permettrait de l'utiliser pour réaliser la seconde cyclisation nécessaire à l'obtention du motif bicyclique des analogues DBOs de l'avibactam.

Références bibliographiques

1. H. Lodish, A. Berk, P. Matsudaira, C. A. Kaiser, M. Krieger, M. P. Scott, L. Zipursky, J. Darnell, *Molecular Cell Biology*, W. H. Freeman, **2008**.
2. J. W. Bartholomew, T. Mittwer, *Bacteriol. Rev.* **1952**, *16*, 1–29.
3. A. J. F. Egan, *Mol. Microbiol.* **2018**, *107*, 676–687.
4. D. Gottlieb, P. D. Shaw, *Antibiotics: Volume I Mechanism of Action*, Springer, **1967**.
5. H. J. Rogers, *Bacteriol. Rev.* **1970**, *34*, 194–214.
6. J. C. Gumbart, M. Beeby, G. J. Jensen, B. Roux, *PLOS Comput. Biol.* **2014**, *10*, e1003475.
7. A. Bouhss, A. E. Trunkfield, T. D. H. Bugg, D. Mengin-Lecreulx, *FEMS Microbiol. Rev.* **2008**, *32*, 208–233.
8. I. Nikolaidis, S. Favini-Stabile, A. Dessen, *Protein Sci.* **2014**, *23*, 243–259.
9. H. Barreteau, A. Kovač, A. Boniface, M. Sova, S. Gobec, D. Blanot, *FEMS Microbiol. Rev.* **2008**, *32*, 168–207.
10. M. F. Chellat, L. Raguž, R. Riedl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6600–6626.
11. J. v. Heijenoort, *Glycobiology* **2001**, *11*, 25R–36R.
12. J. van Heijenoort, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 503–519.
13. J. A. Schouten, S. Bagga, A. J. Lloyd, G. de Pascale, C. G. Dowson, D. I. Roper, T. D. H. Bugg, *Mol. Biosyst.* **2006**, *2*, 484–491.
14. S. A. Waksman, *Mycologia* **1947**, *39*, 565–569.
15. S. B. Singh, J. F. Barrett, *Biochem. Pharmacol.* **2006**, *71*, 1006–1015.
16. C. Walsh, *Nat. Rev. Microbiol.* **2003**, *1*, 65–70.
17. M. Arthur, P. Courvalin, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**, *37*, 1563–1571.
18. D. R. Storm, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1974**, *235*, 387–398.
19. D. N. Wilson, *Nat. Rev. Microbiol.* **2014**, *12*, 35–48.
20. E. Y. Klein, T. P. Van Boeckel, E. M. Martinez, S. Pant, S. Gandra, S. A. Levin, H. Goossens, R. Laxminarayan, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2018**, *115*, E3463–E3470.
21. R. B. Sykes, C. M. Cimarusti, D. P. Bonner, K. Bush, D. M. Floyd, N. H. Georgopapadakou, W. H. Koster, W. C. Liu, W. L. Parker, P. A. Principe, et al., *Nature* **1981**, *291*, 489–491.
22. G. G. F. Newton, E. P. Abraham, *Biochem. J.* **1954**, *58*, 103–111.
23. D. Y. Wang, M. I. Abboud, M. S. Markoulides, J. Brem, C. J. Schofield, *Future Med. Chem.* **2016**, *8*, 1063–1084.
24. D. J. Waxman, J. L. Strominger, *Annu. Rev. Biochem.* **1983**, *52*, 825–869.
25. D. J. Tipper, J. L. Strominger, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1965**, *54*, 1133–1141.
26. J. F. Fisher, S. O. Meroueh, S. Mobashery, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 395–424.
27. A. E. Clatworthy, E. Pierson, D. T. Hung, *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 541–548.
28. M. L. Katz, L. V. Mueller, M. Polyakov, S. F. Weinstock, *Nat. Biotechnol.* **2006**, *24*, 1529–1531.
29. J. O'Neill, *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations.*, **2016**.
30. L. Fernández, R. E. W. Hancock, *Clin. Microbiol. Rev.* **2012**, *25*, 661–681.
31. R. J. Fair, Y. Tor, *Perspect. Med. Chem.* **2014**, *6*, 25–64.
32. S. M. Drawz, R. A. Bonomo, *Clin. Microbiol. Rev.* **2010**, *23*, 160–201.
33. M. A. Webber, *J. Antimicrob. Chemother.* **2003**, *51*, 9–11.
34. E. P. Abraham, E. Chain, *Nature* **1940**, *146*, 837–837.
35. A. A. Medeiros, *Clin. Infect. Dis.* **1997**, *24*, S19–S45.

36. T. Naas, S. Oueslati, R. A. Bonnin, M. L. Dabos, A. Zavala, L. Dortet, P. Retailleau, B. I. Iorga, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2017**, *32*, 917–919.
37. K. Bush, G. A. Jacoby, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*, 969–976.
38. Ambler R. P., *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* **1980**, *289*, 321–331.
39. F. von Nussbaum, G. Schiffer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11696–11698.
40. G. D. Wright, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4055–4061.
41. T. Palzkill, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2013**, *1277*, 91–104.
42. C. Reading, M. Cole, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1977**, *11*, 852–857.
43. A. R. English, J. A. Retsema, A. E. Girard, J. E. Lynch, W. E. Barth, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1978**, *14*, 414–419.
44. S. C. Aronoff, M. R. Jacobs, S. Johanning, S. Yamabe, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1984**, *26*, 580–582.
45. R. Wise, J. M. Andrews, K. A. Bedford, *J. Antimicrob. Chemother.* **1980**, *6*, 197–206.
46. K. Coleman, *Curr. Opin. Microbiol.* **2011**, *14*, 550–555.
47. M. Philipp, M. L. Bender, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1971**, *68*, 478–480.
48. R. Smoum, A. Rubinstein, V. M. Dembitsky, M. Srebnik, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 4156–4220.
49. P. A. Kiener, S. G. Waley, *Biochem. J.* **1978**, *169*, 197–204.
50. S. J. Hecker, K. R. Reddy, M. Totrov, G. C. Hirst, O. Lomovskaya, D. C. Griffith, P. King, R. Tsivkovski, D. Sun, M. Sabet, et al., *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 3682–3692.
51. K. Bush, P. A. Bradford, *Nat. Rev. Microbiol.* **2019**, *17*, 295–306.
52. J.-D. Docquier, S. Mangani, *Drug Resist. Updat.* **2018**, *36*, 13–29.
53. A. M. King, S. A. Reid-Yu, W. Wang, D. T. King, G. De Pascale, N. C. Strynadka, T. R. Walsh, B. K. Coombes, G. D. Wright, *Nature* **2014**, *510*, 503–506.
54. J. Spencer, T. R. Walsh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1022–1026.
55. A. M. Somboro, D. Tiwari, L. A. Bester, R. Parboosing, L. Chonco, H. G. Kruger, P. I. Arvidsson, T. Govender, T. Naicker, S. Y. Essack, *J. Antimicrob. Chemother.* **2015**, *70*, 1594–1596.
56. S. Leiris, A. Coelho, J. Castandet, M. Bayet, C. Lozano, J. Bougnon, J. Bousquet, M. Everett, M. Lemonnier, N. Sprynski, et al., *ACS Infect. Dis.* **2019**, *5*, 131–140.
57. M. Everett, N. Sprynski, A. Coelho, J. Castandet, M. Bayet, J. Bougnon, C. Lozano, D. T. Davies, S. Leiris, M. Zalacain, et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* **2018**, *62*, e00074–18.
58. W. Qin, M. Panunzio, S. Biondi, *Antibiotics* **2014**, *3*, 193–215.
59. D. E. Ehmann, H. Jahić, P. L. Ross, R.-F. Gu, J. Hu, G. Kern, G. K. Walkup, S. L. Fisher, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2012**, *109*, 11663–11668.
60. T. Stachyra, M.-C. Péchereau, J.-M. Bruneau, M. Claudon, J.-M. Frère, C. Miossec, K. Coleman, M. T. Black, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*, 5132–5138.
61. S. D. Lahiri, S. Mangani, T. Durand-Reville, M. Benvenuti, F. D. Luca, G. Sanyal, J.-D. Docquier, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**, *57*, 2496–2505.
62. S. D. Lahiri, S. Mangani, H. Jahić, M. Benvenuti, T. F. Durand-Reville, F. De Luca, D. E. Ehmann, G. M. Rossolini, R. A. Alm, J.-D. Docquier, *ACS Chem. Biol.* **2015**, *10*, 591–600.
63. A. M. King, D. T. King, S. French, E. Brouillette, A. Asli, J. A. N. Alexander, M. Vuckovic, S. N. Maiti, T. R. Parr, E. D. Brown, et al., *ACS Chem. Biol.* **2016**, *11*, 864–868.
64. D. E. Ehmann, H. Jahić, P. L. Ross, R.-F. Gu, J. Hu, T. F. Durand-Reville, S. Lahiri, J. Thresher, S. Livchak, N. Gao, et al., *J. Biol. Chem.* **2013**, *288*, 27960–27971.
65. A. Bonnefoy, C. Dupuis-Hamelin, V. Steier, C. Delachaume, C. Seys, T. Stachyra, M. Fairley, M. Guitton, M. Lampilas, *J. Antimicrob. Chemother.* **2004**, *54*, 410–417.

66. J. Aszodi, M. Lampilas, B. Musicki, D. A. Rowlands, P. Collette, *Novel Heterocyclic Compounds, Method For Preparing Same And Use Thereof As Medicines, In Particular As Anti-Bacterial Agents*, **2002**, WO 2002/100860 A2.
67. M. Lampilas, J. Aszodi, D. A. Rowlands, C. Fromentin, *Azabicyclic Compounds, Preparation Thereof And Use As Medicines, In Particular As Antibacterial Agents*, **2003**, US 2003/0199541 A1.
68. H. C. Beyerman, P. Boekee, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1959**, *78*, 648–658.
69. F. E. King, T. J. King, A. J. Warwick, *J. Chem. Soc.* **1950**, 3590–3597.
70. A. Priour, A. Bonnet, G. Odon, A. Mazurie, *Method For Preparing Disubstituted Piperidine And Intermediates*, **2008**, WO 2009/090320 A1.
71. J. E. Baldwin, R. M. Adlington, C. R. A. Godfrey, D. W. Gollins, J. G. Vaughan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1434–1435.
72. M. Ball, A. Boyd, G. J. Ensor, M. Evans, M. Golden, S. R. Linke, D. Milne, R. Murphy, A. Telford, Y. Kalyan, et al., *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1799–1805.
73. T. Wang, L.-D. Du, D. Wan, X. Li, X.-Z. Chen, G.-F. Wu, *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 1738–1744.
74. I. K. Mangion, R. T. Ruck, N. Rivera, M. A. Huffman, M. Shevlin, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5480–5483.
75. A. S. Cieplak, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4540–4552.
76. S. P. Miller, Y.-L. Zhong, Z. Liu, M. Simeone, N. Yasuda, J. Limanto, Z. Chen, J. Lynch, V. Capodanno, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 174–177.
77. Z. Edo, L. Iannazzo, F. Compain, I. Li de la Sierra Gallay, H. van Tilbeurgh, M. Fonvielle, F. Bouchet, E. Le Run, J.-L. Mainardi, M. Arthur, et al., *Chem. - Eur. J.* **2018**, *24*, 8081–8086.
78. S.-W. Yang, X. Linghu, E. Smith, J. Pan, V. Sprague, J. Su, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2838–2841.
79. F. Reck, A. Bermingham, J. Blais, A. Casarez, R. Colvin, C. R. Dean, M. Furegati, L. Gamboa, E. Growcott, C. Li, et al., *ACS Infect. Dis.* **2019**, *5*, 1045–1051.
80. L. Chu, C. Ohta, Z. Zuo, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10886–10889.
81. A. Casarez, M. Furegati, G. Koch, X. Lin, F. Ossola, F. Reck, R. L. Simmons, Q. Zhu, *Beta-Lactamase Inhibitors*, **2017**, US 2018/0086762 A1.
82. H. Xiong, B. Chen, T. F. Durand-Réville, C. Joubran, Y. W. Alelyunas, D. Wu, H. Huynh, *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 1143–1147.
83. B. M. Trost, D. B. Horne, M. J. Woltering, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5987–5990.
84. S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168–8179.
85. A. L. Gemal, J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454–5459.
86. S. E. Denmark, J. P. Edwards, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6974–6981.
87. M. Zhao, J. Li, Z. Song, R. Desmond, D. M. Tschaen, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5323–5326.
88. T. F. Durand-Réville, S. Guler, J. Comita-Prevoir, B. Chen, N. Bifulco, H. Huynh, S. Lahiri, A. B. Shapiro, S. M. McLeod, N. M. Carter, et al., *Nat. Microbiol.* **2017**, *2*, 17104.
89. D. M. Livermore, S. Mushtaq, M. Warner, J. Zhang, S. Maharjan, M. Doumith, N. Woodford, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 390–394.
90. K. M. Kazmierczak, P. A. Bradford, G. G. Stone, B. L. M. de Jonge, D. F. Sahn, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2018**, *62*, e00592-18.
91. F. M. Wagenlehner, J. D. Sobel, P. Newell, J. Armstrong, X. Huang, G. G. Stone, K. Yates, L. B. Gasink, *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2016**, *63*, 754–762.

92. J. E. Mazuski, L. B. Gasink, J. Armstrong, H. Broadhurst, G. G. Stone, D. Rank, L. Llorens, P. Newell, J. Pachl, *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2016**, *62*, 1380–1389.
93. D. J. Biedenbach, K. Kazmierczak, S. K. Bouchillon, D. F. Sahm, P. A. Bradford, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2015**, *59*, 4239–4248.
94. D. M. Livermore, M. Warner, S. Mushtaq, *J. Antimicrob. Chemother.* **2013**, *68*, 2286–2290.
95. E. B. Hirsch, K. R. Ledesma, K.-T. Chang, M. S. Schwartz, M. R. Motyl, V. H. Tam, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 3753–3757.
96. A. Morinaka, Y. Tsutsumi, M. Yamada, K. Suzuki, T. Watanabe, T. Abe, T. Furuuchi, S. Inamura, Y. Sakamaki, N. Mitsunashi, et al., *J. Antimicrob. Chemother.* **2015**, *70*, 2779–2786.
97. D. M. Livermore, S. Mushtaq, M. Warner, A. Vickers, N. Woodford, *J. Antimicrob. Chemother.* **2017**, *72*, 1373–1385.
98. A. B. Shapiro, N. Gao, H. Jahić, N. M. Carter, A. Chen, A. A. Miller, *ACS Infect. Dis.* **2017**, *3*, 833–844.
99. S. N. Maiti, D. Nguyen, J. Khan, R. Ling, *New Bicyclic Compounds and Their Use as Antibacterial Agents and Beta-Lactamase Inhibitors*, **2013**, US20130225554A1.
100. M. Lampilas, D. A. Rowlands, A. Kebsi, B. Ledoussal, C. Pierres, *Nitrogenous Heterocyclic Compounds, Preparation Thereof And Use Thereof As Antibacterial Medicaments*, **2008**, WO 2008/142285 A1.
101. R. Sulsky, J. P. Demers, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1871–1874.
102. J. T. Chou, W. T. Beck, T. Khwaja, K. Mayer, E. J. Lien, *J. Pharm. Sci.* **1977**, *66*, 1556–1561.
103. T. Ullrich, P. Sulek, D. Binder, M. Pyerin, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3697–3701.
104. K. E. Rodriques, A. Basha, J. B. Summers, D. W. Brooks, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3455–3458.
105. A. G. Romero, W. H. Darlington, E. J. Jacobsen, J. W. Mickelson, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2361–2364.
106. J. H. Cooley, P. T. Jacobs, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 552–557.
107. Q. Wang, J. An, H. Alper, W.-J. Xiao, A. M. Beauchemin, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 13055–13058.
108. M. A. Allen, R. A. Ivanovich, D. E. Polat, A. M. Beauchemin, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6574–6577.
109. N. J. Cooper, D. W. Knight, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 243–269.
110. S. Robin, G. Rousseau, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13681–13736.
111. M. Tiecco, L. Testaferri, L. Bagnoli, F. Marini, C. Santi, A. Temperini, C. Scarponi, S. Sternativo, R. Terlizzi, C. Tomassini, *ARKIVOC* **2006**, 186–206.
112. J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734–736.
113. E. J. Corey, G. W. J. Fleet, M. Kato, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 3963–3966.
114. Y. A. Cheng, W. Z. Yu, Y.-Y. Yeung, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 545–552.
115. M. Fujita, O. Kitagawa, T. Suzuki, T. Taguchi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7330–7335.
116. M. Hirama, M. Uei, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5307–5310.
117. G. W. J. Fleet, C. R. C. Spensley, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 109–112.
118. M. Hirama, M. Iwashita, Y. Yamazaki, S. Itô, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4963–4964.
119. A. J. Biloski, R. D. Wood, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3233–3235.
120. G. Cardillo, M. Orena, M. Penna, S. Sandri, C. Tomasini, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2263–2272.
121. T. W. Balko, R. S. Brinkmeyer, N. H. Terando, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2045–2048.
122. S. Knapp, K. E. Rodriques, A. T. Levorse, R. M. Ornaf, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1803–1806.
123. P. A. Hunt, C. May, C. J. Moody, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3001–3002.
124. S. Knapp, A. T. Levorse, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4006–4014.
125. M. Tiecco, L. Testaferri, M. Tingoli, F. Marini, *J. CHEM SOC CHEM COMMUN* **1994**, 221–222.

126. O. Kitagawa, M. Fujita, H. Li, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 615–618.
127. W.-H. Rao, X.-S. Yin, B.-F. Shi, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3758–3761.
128. Z.-Q. Zhang, F. Liu, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6690–6693.
129. C. Isanbor, D. O'Hagan, *O* **2006**, *17*.
130. T. Wu, J. Cheng, P. Chen, G. Liu, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8707–8709.
131. Z. Li, L. Song, C. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4640–4643.
132. D.-F. Lu, G.-S. Liu, C.-L. Zhu, B. Yuan, H. Xu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2912–2915.
133. C.-L. Zhu, J.-S. Tian, Z.-Y. Gu, G.-W. Xing, H. Xu, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 3044–3050.
134. S.-Q. Li, P. Xiong, L. Zhu, X.-Y. Qian, H.-C. Xu, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 3449–3455.
135. J. A. Fritz, J. S. Nakhla, J. P. Wolfe, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2531–2534.
136. J. A. Fritz, J. P. Wolfe, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6838–6852.
137. J. E. Ney, J. P. Wolfe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3605–3608.
138. B. R. Rosen, J. E. Ney, J. P. Wolfe, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2756–2759.
139. B. A. Hopkins, J. P. Wolfe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9886–9890.
140. L. J. Peterson, J. K. Kirsch, J. P. Wolfe, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3513–3517.
141. K. Shen, Q. Wang, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 4279–4283.
142. K. Shen, Q. Wang, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 222–226.
143. K. Shen, Q. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13110–13116.
144. K. Shen, Q. Wang, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 8265–8270.
145. W.-H. Rao, L.-L. Jiang, X.-M. Liu, M.-J. Chen, F.-Y. Chen, X. Jiang, J.-X. Zhao, G.-D. Zou, Y.-Q. Zhou, L. Tang, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2890–2893.
146. Y. Kikugawa, E. Miyazawa, T. Sakamoto, *HETEROCYCLES* **2003**, *59*, 149.
147. D. J. Wardrop, E. G. Bowen, R. E. Forslund, A. D. Sussman, S. L. Weerasekera, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1188–1189.
148. K. C. Nicolaou, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 625–628.
149. K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, J. A. Vega, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2625–2629.
150. K. C. Nicolaou, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, S. Barluenga, K. W. Hunt, R. Kranich, J. A. Vega, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2233–2244.
151. H. Li, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2671–2674.
152. H. Li, F. Song, R. A. Widenhoefer, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 955–962.
153. J. I. Musher, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 54–68.
154. R. E. Rundle, *J. Chem. Phys.* **1949**, *17*, 671–675.
155. G. C. Pimentel, *J. Chem. Phys.* **1951**, *19*, 446–448.
156. C. Willgerodt, *J. Für Prakt. Chem.* **1886**, *33*, 154–160.
157. C. Willgerodt, *Die Organischen Verbindungen Mit Mehrwertigen Jod*, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, **1914**.
158. R. M. Moriarty, O. Prakash, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 244–250.
159. J. C. Martin, *Science* **1983**, *221*, 509–514.
160. C. W. Perkins, J. C. Martin, A. J. Arduengo, W. Lau, A. Alegria, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7753.
161. W. H. Powell, *PURE Appl. Chem.* **1984**, *56*, 769–778.
162. V. V. Zhdankin, *Hypervalent Iodine Chemistry: Preparation, Structure, and Synthetic Applications of Polyvalent Iodine Compounds*, John Wiley & Sons, **2013**.
163. V. V. Zhdankin, *ARKIVOC* **2009**, 1–62.
164. E. A. Merritt, B. Olofsson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9052–9070.
165. Y. Li, D. P. Hari, M. V. Vita, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4436–4454.
166. P. Dauban, R. H. Dodd, *Synlett* **2003**, 1571–1586.
167. A. Yoshimura, V. V. Zhdankin, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3328–3435.

168. T. Dohi, M. Ito, N. Yamaoka, K. Morimoto, H. Fujioka, Y. Kita, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10797–10815.
169. T. Okuyama, T. Takino, T. Sueda, M. Ochiai, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3360–3367.
170. X. Wang, A. Studer, *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 1712–1724.
171. A. Varvoglis, *Synthesis* **1984**, 709–726.
172. S. Nocquet-Thibault, P. Retailleau, K. Cariou, R. H. Dodd, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1842–1845.
173. S. Nocquet-Thibault, C. Minard, P. Retailleau, K. Cariou, R. H. Dodd, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 6769–6775.
174. M. A. Hashem, A. Jung, M. Ries, A. Kirschning, *Synlett* **1998**, 195–197.
175. H. S. Rho, B.-S. Ko, H. K. Kim, Y.-S. Ju, *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1303–1310.
176. D. C. Braddock, G. Cansell, S. A. Hermitage, *Synlett* **2004**, 461–464.
177. P. Pandit, K. S. Gayen, S. Khamarui, N. Chatterjee, D. K. Maiti, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6933–6935.
178. R. Beltran, S. Nocquet-Thibault, F. Blanchard, R. H. Dodd, K. Cariou, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8448–8451.
179. M. Daniel, F. Blanchard, S. Nocquet-Thibault, K. Cariou, R. H. Dodd, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10624–10633.
180. S. Sanjaya, S. Chiba, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 590–596.
181. D. Tu, L. Ma, X. Tong, X. Deng, C. Xia, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4830–4833.
182. T. D. Grayfer, P. Retailleau, R. H. Dodd, J. Dubois, K. Cariou, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4766–4769.
183. L. Peillon, T. D. Grayfer, J. Dubois, R. H. Dodd, K. Cariou, *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 1103–1111.
184. H. Monenschein, G. Sourkouni-Argirusi, K. M. Schubothe, T. O'Hare, A. Kirschning, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2101–2104.
185. K. Muñiz, B. García, C. Martínez, A. Piccinelli, *Chem. – Eur. J.* **2017**, *23*, 1539–1545.
186. H. Liang, M. A. Ciufolini, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11849–11851.
187. A. Parra, S. Reboredo, *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 17244–17260.
188. R. M. Romero, T. H. Wöste, K. Muñiz, *Chem. – Asian J.* **2014**, *9*, 972–983.
189. D. A. Parrish, Z. Zou, C. L. Allen, C. S. Day, S. B. King, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8841–8843.
190. Q. Liu, N. W. Luedtke, Y. Tor, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1445–1447.
191. P. Beier, J. Mindl, V. Štěrba, J. Hanusek, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 562–569.
192. C.-J. Lee, X. Liang, R. Gopalaswamy, J. Najeeb, E. D. Ark, E. J. Toone, P. Zhou, *ACS Chem. Biol.* **2014**, *9*, 237–246.
193. Y. K. Chen, M. Yoshida, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9328–9329.
194. R. Liu, S. R. Herron, S. A. Fleming, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5587–5591.
195. A.-D. Manick, S. Aubert, B. Yalcouye, T. Prangé, F. Berhal, G. Prestat, *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24*, 11485–11492.
196. R. L. Amey, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1779–1784.
197. D. C. Braddock, G. Cansell, S. A. Hermitage, A. J. P. White, *Chem. Commun.* **2006**, 1442.
198. M. Stodulski, A. Goetzinger, S. V. Kohlhepp, T. Gulder, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3435–3438.
199. A. M. Arnold, A. Ulmer, T. Gulder, *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22*, 8728–8739.
200. M. V. De Almeida, D. H. R. Barton, I. Bytheway, J. A. Ferreira, M. B. Hall, W. Liu, D. K. Taylor, L. Thomson, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4870–4874.
201. R. J. Crawford, R. Raap, *J. Org. Chem.* **1963**, 2419–2424.
202. J. H. Cooley, M. W. Mosher, M. A. Khan, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1867–1871.
203. S. A. Glover, G. Mo, A. Rauk, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3413–3426.
204. S. A. Glover, G. Mo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2002**, 1728–1739.

205. N. Zhang, R. Yang, D. Zhang-Negrerie, Y. Du, K. Zhao, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8705–8711.
206. D. J. Wardrop, A. Basak, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1053–1056.
207. A. De Mico, R. Margarita, L. Parlanti, A. Vescovi, G. Piancatelli, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974–6977.
208. A. G. Romero, W. H. Darlington, M. W. McMillan, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6582–6587.
209. O. Familiar, H. Munier-Lehmann, J. A. Aínsa, M.-J. Camarasa, M.-J. Pérez-Pérez, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5910–5918.
210. P. L. Feldman, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 875–878.
211. T. Kurz, K. Widyan, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4403–4405.
212. N. Yu. Kuznetsov, R. M. Tikhov, I. A. Godovikov, V. N. Khrustalev, Yu. N. Bubnov, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 4283–4298.
213. E. J. Velthuisen, B. A. Johns, P. Gerondelis, Y. Chen, M. Li, K. Mou, W. Zhang, J. W. Seal, K. E. Hightower, S. R. Miranda, et al., *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *83*, 609–616.
214. T. Akiyama, Y. Takesue, M. Kumegawa, H. Nishimoto, S. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2266–2269.
215. G. M. Brooke, S. Mohammed, M. C. Whiting, *Chem. Commun.* **1997**, 1511–1512.
216. R. E. Looper, R. M. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2930–2933.
217. B. Zhang, A. Studer, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4548–4551.
218. A. Studer, *Chem Eur J* **2001**, *7*, 1159–1164.
219. A. Kirschning, M. Jesberger, H. Monenschein, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8999–9002.
220. S. Domann, G. Sourkouni-Argirusi, N. Merayo, A. Schönberger, A. Kirschning, *Molecules* **2001**, *6*, 61–66.
221. G. Sourkouni-Argirusi, A. Kirschning, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3781–3784.
222. E. Boyland, R. Nery, *J. Chem. Soc. C Org.* **1966**, 354–358.
223. S. A. Glover, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7229–7271.
224. M. Brünjes, G. Sourkouni-Argirusi, A. Kirschning, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 635–642.
225. K. Kloth, M. Brünjes, E. Kunst, T. Jöge, F. Gallier, A. Adibekian, A. Kirschning, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1423–1434.
226. A. Flores, E. Cots, J. Bergès, K. Muñiz, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 2–25.
227. M. Lian, Z. Li, J. Du, Q. Meng, Z. Gao, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 6525–6530.
228. Y. Liang, X. Zhang, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2018**, *559*, 83–88.
229. M. Uyanik, H. Okamoto, T. Yasui, K. Ishihara, *Science* **2010**, *328*, 1376–1379.
230. L. Sanière, L. Leman, J.-J. Bourguignon, P. Dauban, R. H. Dodd, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5889–5897.
231. M. Benohoud, L. Leman, S. H. Cardoso, P. Retailleau, P. Dauban, J. Thierry, R. H. Dodd, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5331–5336.
232. C. Douat, A. Heitz, J. Martinez, J.-A. Fehrentz, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3319–3321.
233. L. D. Arnold, J. C. G. Drover, J. C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4649–4659.
234. B. Schricker, K. Thirring, H. Berner, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 387–390.
235. T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222–4266.
236. M. J. O'Donnell, W. D. Bennett, S. Wu, *J Am Chem Soc* **1989**, *111*, 2353–2355.
237. B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595–8598.
238. E. J. Corey, F. Xu, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414–12415.
239. T. Kanayama, K. Yoshida, H. Miyabe, T. Kimachi, Y. Takemoto, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6197–6201.
240. H. J. Johnston, F. S. McWhinnie, F. Landi, A. N. Hulme, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4778–4781.
241. S. J. Miller, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5855–5856.
242. F. L. Zumpe, *Synthesis* **1999**, *1999*, 1785–1791.

243. J. Marin, C. Didierjean, A. Aubry, J.-R. Casimir, J.-P. Briand, G. Guichard, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 130–141.
244. A. Nudelman, Y. Bechor, E. Falb, B. Fischer, B. A. Wexler, A. Nudelman, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 471–474.
245. F. S. Gibson, S. C. Bergmeier, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3216–3218.
246. S. Routier, L. Saugé, N. Ayerbe, G. Coudert, J.-Y. Mérour, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 589–591.
247. H. Li, R. A. Widenhoefer, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4827–4831.

Experimental section

Experimental section.....	209
I. Materials and methods	210
II. Compounds from chapter II	210
1. General Procedures.....	210
2. Procedures and analytical data for starting materials	212
3. Procedures and analytical data for dibromination products	213
4. Procedures and analytical data for trifluoroacetoxy-bromination products.....	216
5. Procedures and analytical data for hydroxy-bromination products	219
6. Procedures and analytical data for trifluoroacetoxy-iodination products.....	222
7. Procedures and analytical data for allylic-chlorination products.....	226
III. Compounds from chapter III	229
1. General Procedures.....	229
2. Procedures and analytical data for allyl-amine derivatives	231
3. Procedures and analytical data for carbamate derivatives.....	241
4. Procedures and analytical data for urea derivatives.....	246
5. Screening of the reaction conditions for the aminobromocyclization.....	264
6. Procedures and analytical data for oxy-bromocyclization products.....	267
7. Procedures and analytical data for amino-bromocyclization products	285
8. Procedures and analytical data for amino-oxycyclization products	295
9. Procedures and analytical data for products 94–117	312
IV. Compounds from chapter IV	329
1. Procedures and analytical data for products 118–140	329

I. Materials and methods

Infrared spectra were recorded on a Perkin Elmer Spectrum BX FT-IR spectrometer. Proton (^1H) and carbon (^{13}C) NMR spectra were recorded on Bruker Avance (300 MHz or 500 MHz) spectrometer (QNP or Dual probe). Carbon NMR (^{13}C) spectra were recorded at 75 MHz, using a broadband decoupled mode with the multiplicities obtained using a DEPT sequence. NMR experiments were carried out in deuteriochloroform (CDCl_3), chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm) with reference to CDCl_3 (^1H : 7.26; ^{13}C : 77.16) and deuterobenzene (C_6D_6), chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm) with reference to C_6D_6 (^1H : 7.15; ^{13}C : 128.62). The following abbreviations are used for the proton spectra multiplicities: s: singlet, bs: broad singlet, d: doublet, t: triplet, bt: broad triplet, q: quartet, quint: quintet, m: multiplet, br: broad. Coupling constants (J) are reported in Hertz (Hz). High resolution mass spectra (HRMS) were obtained from a Time of Flight analyzer (ESI-MS). Thin-layer chromatography was performed on silica gel 60 F254 on aluminum plates (Merck) and visualized under a UVP Mineralight UVLS-28 lamp (254 nm) and with TLC stains (phosphomolybdic acid, potassium permanganate or ninhydrine in ethanol). Flash chromatography was conducted on Merck silica gel 60 (40-63 μm) on a CombiFlash apparatus (Serlabo Technologies) at medium pressure (300 mbar), using standard settings. Preparative TLC was performed on silica gel 60 F254 on glass plates (Merck).

All reagents were obtained from commercial suppliers, unless stated otherwise. Where necessary, organic solvents were routinely dried and/or distilled prior to use and stored over molecular sieves under nitrogen. All reactions were conducted under an argon atmosphere, unless stated otherwise.

II. Compounds from chapter II

1. General Procedures

General procedure A: dibromination

To a solution of the geranyl derivative (1.0 equiv.) in acetonitrile (0.05 M) at 0 °C, lithium bromide (2.0–2.4 equiv.), 4 Å molecular sieves (1.0 mass. equiv.) and PIDA (1.2–1.4 equiv.) were added. After stirring for 5 min, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure before purification by flash chromatography.

General procedure B: trifluoroacetoxy-bromination

To a solution of the geranyl derivative (1.0 equiv.) in acetonitrile (0.07 M) cooled to 0 °C, PIFA (1.1 equiv.) was added. A solution of tetrabutylammonium bromide (1.1 equiv.) in acetonitrile (0.07 M) was then added dropwise over 5 min. After stirring for 10 min, the reaction mixture was then diluted with EtOAc, saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure before purification by flash chromatography.

General procedure C: hydroxy-bromination

To a solution of the geranyl derivative (1.0 equiv.) in acetonitrile (0.1 M) cooled to -10 °C, PIDA (1.4 equiv.) was added. A solution of lithium bromide (1.6 equiv.) in H₂O (0.1 M) was then added dropwise over 5 min. After stirring at -10°C for 10 min, the reaction mixture was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure before purification by flash chromatography.

General procedure D: trifluoroacetoxy-iodination

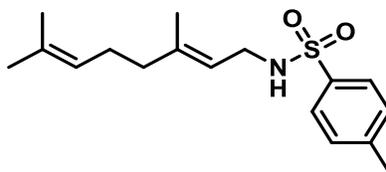
To a solution of the geranyl derivative (1.0 equiv.) in acetonitrile (0.1 M) at room temperature, 3 Å molecular sieves (1.0 mass. equiv.) and potassium iodine (2.4 equiv.) were added. A solution of PIFA (1.5 equiv.) in acetonitrile (0.1 M) was then added dropwise over 10 min and the reaction mixture was stirred for 15 min. Additional PIFA (0.2 equiv.) was added and the mixture was stirred for 15 min. The reaction mixture was diluted with EtOAc, Na₂S₂O₃ solution (10%) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure before purification by flash chromatography.

General procedure E: allylic-chlorination

To a solution of the geranyl derivative (1.0 equiv.) in dichloromethane (stabilized with amylene, 0.1 M) cooled to 0 °C, PIFA (1.2 equiv.) was added. A solution of tetrabutylammonium chloride (1.5 equiv.) in DCM (0.1 M) was then added dropwise over 10 min and the reaction mixture was stirred for 10 min at 0 °C. The reaction mixture was diluted with EtOAc, Na₂S₂O₃ solution (10%) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure before purification by flash chromatography

2. Procedures and analytical data for starting materials

(E)-*N*-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (77d)



C₁₇H₂₅NO₂S, 307.4520 g/mol

To a solution of geranylamine (204.8 mg, 1.34 mmol) in anhydrous dichloromethane (8 mL) at room temperature, triethylamine (0.56 mL, 4.01 mmol) and DMAP (8.2 mg, 0.067 mmol) were added. The reaction mixture was cooled to 0°C and *p*-toluenesulfonyl chloride (280.2 mg, 1.47 mmol) was added. After stirring at room temperature for 5 hours, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution. The aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic extracts were washed with saturated aqueous NH₄Cl solution, water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 100/0 → 95/5) to afford 1d (384 mg, 93%) as a colorless oil. The chemical shifts of the product are in accordance with literature.¹

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.09–5.00 (m, 2H, =CH), 4.34 (bt, *J* = 5.4 Hz, 1H, NH), 3.55 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂-NHTs), 2.44 (s, 3H, CH₃-Ar), 2.00–1.90 (m, 4H, CH₂), 1.67 (s, 3H, (CH₃)₂C=C), 1.57 (s, 3H, (CH₃)₂C=C), 1.54 (s, 3H, CH₃-C=C).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 143.3 (C_q), 141.1 (C_q), 137.1 (C_q), 131.8 (C_q), 129.6 (2CH), 127.2 (2CH), 123.6 (CH), 118.6 (CH), 41.0 (NHCH₂), 39.3 (CH₂), 26.2 (CH₂), 25.6 (CH₃), 21.5 (CH₃), 17.7 (CH₃), 16.2 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₇H₂₆NO₂S⁺, [M+H]⁺ 308.1679, found 308.1689.

m/z calcd for C₁₇H₂₅NNaO₂S⁺, [M+Na]⁺ 330.1498, found 330.1507.

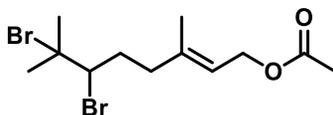
m/z calcd for C₁₉H₂₈N₂NaO₂S⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 371.1764, found 371.1768.

IR (cm⁻¹): 3278, 2919, 1424, 1324, 1157, 1094, 1048, 814, 662.

¹ (1) F. Inagaki, S. Hira, C. Mukai, *Synlett* **2017**, 28, 2143–2146.

3. Procedures and analytical data for dibromination products

(E)-6,7-dibromo-3,7-dimethyloct-2-en-1-yl acetate (**78a**)



C₁₂H₂₀Br₂O₂, 356.0980 g/mol

General procedure A was applied to geranyl acetate **77a** (28 mg, 0.14 mmol). The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 100/0 → 95/5) to afford **78a** (48 mg, 91%) as a colorless oil. The chemical shifts of the product are in accordance with literature.²

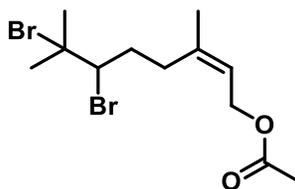
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.43 (bt, *J* = 7.0 Hz, =CH), 4.59 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂-OAc), 4.11 (dd, *J* = 10.0, 1.2 Hz, 1H, CH-Br), 2.62–2.52 (m, 1H, CH₂), 2.46–2.35 (m, 1H, CH₂), 2.25–2.15 (m, 1H, CH₂), 2.05 (s, 3H, Ac), 1.97 (s, 3H, CH₃), 1.95–1.82 (m, 1H, CH₂), 1.80 (s, 3H, CH₃), 1.73 (s, 3H, CH₃-C=C).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 171.2 (C=O), 140.3 (C_q), 120.2 (CH), 68.8 (C_q), 65.8 (CH-Br), 61.4 (OCH₂), 37.9 (CH₂), 35.6 (CH₃), 33.7 (CH₂), 28.3 (CH₃), 21.2 (CH₃), 16.6 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₀H₁₆⁷⁹Br⁺, [M-Br-HOAc]⁺ 215.0430, found 215.0438.

IR (cm⁻¹): 2978, 2929, 1737, 1454, 1386, 1370, 1227, 1097, 1021, 1022, 955, 869, 820, 777.

(Z)-6,7-dibromo-3,7-dimethyloct-2-en-1-yl acetate (**78b**)



C₁₂H₂₀Br₂O₂, 356.0980 g/mol

General procedure A was applied to neryl acetate **77b** (50 mg, 0.25 mmol). The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 98/2 → 95/5) to afford **78b** (86 mg, 97%) as a colorless oil.

² (2) A. M. Moiseenkov, V. A. Dragan, A. V. Lozanova, V. V. Veselovskii, *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1988**, 37, 1603–1609.

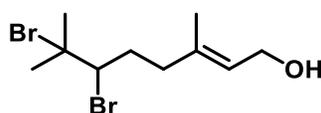
NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.38 (bt, J = 7.3 Hz, 1H, =CH), 4.55 (dd, J = 7.3, 2.3 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-OAc}$), 4.03 (dd, J = 11.0, 1.3 Hz, 1H, CH-Br), 2.57–2.46 (m, 1H, CH_2), 2.42–2.22 (m, 2H, CH_2), 1.99 (s, 3H, Ac), 1.91 (s, 3H, CH_3), 1.89–1.76 (m, 1H, CH_2), 1.73 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{-C=C}$ and CH_3).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 171.1 (C=O), 140.7 (C_q), 121.1 (CH), 68.5 (C_q), 65.5 (CH-Br), 61.0 (OCH_2), 35.4 (CH_3), 33.9 (CH_2), 30.2 (CH_2), 28.0 (CH_3), 23.3 (CH_3), 21.1 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}^{79}\text{Br}^+$, $[\text{M-Br-HOAc}]^+$ 215.0430, found 215.0430.

IR (cm^{-1}): 2975, 2933, 1737, 1456, 1442, 1371, 1226, 1097, 1021, 954.

***(E)*-6,7-dibromo-3,7-dimethyloct-2-en-1-ol (78c)**



$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{O}$, 314.0610 g/mol

General procedure A was applied to geraniol **77c** (53 mg, 0.34 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (DCM 100%) to afford **78c** (67 mg, 63%) as a colorless oil.

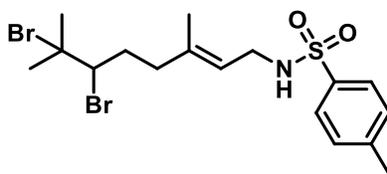
NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.52 (bt, J = 6.8 Hz, 1H, =CH), 4.18 (bd, J = 6.8 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 4.15 (dd, J = 11.1, 1.3 Hz, 1H, CH-Br), 2.64–2.53 (m, 1H, CH_2), 2.45–2.36 (m, 1H, CH_2), 2.25–2.15 (m, 1H, CH_2), 1.98 (s, 3H, CH_3), 1.96–1.81 (m, 1H, CH_2), 1.81 (s, 3H, CH_3), 1.71 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=C}$).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 137.7 (C_q), 125.2 (CH), 68.9 (C_q), 65.8 (CH-Br), 59.5 (OCH_2), 37.8 (CH_2), 35.6 (CH_3), 33.7 (CH_2), 28.3 (CH_3), 16.4 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}^{79}\text{Br}^+$, $[\text{M-Br-H}_2\text{O}]^+$ 215.0430, found 215.0432.

IR (cm^{-1}): 3322, 2976, 2928, 2860, 1440, 1386, 1370, 1227, 1096, 997.

***(E)*-N-(6,7-dibromo-3,7-dimethyloct-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (78d)**



$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{Br}_2\text{NO}_2\text{S}$, 467.2600 g/mol

General procedure A was applied to N-Tosyl geranylamine **77d** (38 mg, 0.124 mmol). The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 90/10) to afford **78d** (28.6 mg, 50%) as a colorless oil.

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.15 (bt, J = 6.7 Hz, 1H, =CH), 4.42 (bs, 1H, NH), 4.05 (d, J = 10.9 Hz, 1H, CH-Br), 3.58 (bt, J = 6.5 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-NHTs}$), 2.54–2.48 (m, 1H, CH_2), 2.44 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$), 2.34–2.25 (m, 1H, CH_2), 2.15–2.05 (m, 1H, CH_2), 1.97 (s, 3H, CH_3), 1.84–1.74 (m, 1H, CH_2), 1.79 (s, 3H, CH_3), 1.59 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=C}$).

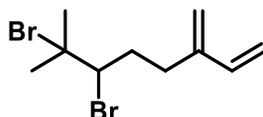
NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 143.4 (C_q), 139.0 (C_q), 137.1 (C_q), 129.7 (2CH), 127.2 (2CH), 120.4 (CH), 68.7 (C_q), 65.5 (CH-Br), 40.9 (NH CH_2), 37.5 (CH_2), 35.4 (CH_3), 33.5 (CH_2), 28.1 (CH_3), 21.6 (CH_3), 16.2 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}^{79}\text{Br}^{81}\text{BrNNaO}_2\text{S}^+$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 489.9844, found 489.9841.

m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}^{79}\text{Br}^{81}\text{BrN}_2\text{NaO}_2\text{S}^+$, $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{Na}]^+$ 531.0109, found 531.0106.

IR (cm^{-1}): 3279, 2926, 1429, 1324, 1157, 1095, 1044, 909, 814, 731, 662.

6,7-dibromo-7-methyl-3-methyleneoct-1-ene (78e)



$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{Br}_2$, 296.0460 g/mol

General procedure A was applied to myrcene **77e** (32.3 mg, 0.237 mmol) to afford **78e** (55 mg, 78%) as a colorless oil. The chemical shifts of the product are in accordance with literature.³ Caution is to be taken since this product is volatile.

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.35 (dd, J = 17.6, 10.6 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.29 (d, J = 17.6 Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.14 (d, J = 10.6 Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.11 (s, 2H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 4.21 (bd, J = 11.0 Hz, 1H, CH-Br), 2.74–2.58 (m, 2H, CH_2), 2.41–2.30 (m, 1H, CH_2), 2.07–1.93 (m, 1H, CH_2), 1.99 (s, 3H, CH_3), 1.83 (s, 3H, CH_3).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 144.7 (C_q), 138.4 (CH), 116.9 (CH_2), 113.8 (CH_2), 68.4 (C_q), 66.4 (CH-Br), 35.3 (CH_3), 34.6 (CH_2), 30.1 (CH_2), 28.3 (CH_3).

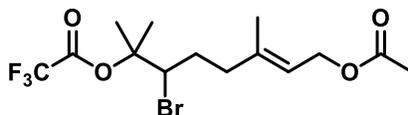
HRMS (ESI): no ionization could be observed for this compound.

IR (cm^{-1}): 2977, 2931, 1595, 1456, 1387, 1371, 1221, 1097, 990, 897.

³ (3) T. Kato, I. Ichinose, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1980**, 1051–1056.

4. Procedures and analytical data for trifluoroacetoxy-bromination products

(E)-8-acetoxy-3-bromo-2,6-dimethyloct-6-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**79a**)



C₁₄H₂₀BrF₃O₄, 389.2092 g/mol

General procedure B was applied to geranyl acetate **77a** (39 mg, 0.20 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 100/0 → 95/5) to afford **79a** (60 mg, 77%) as a colorless oil.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.42 (tq, *J* = 7.0, 1.1 Hz, 1H, =CH), 4.59 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂-OAc), 4.36 (dd, *J* = 11.1, 2.1 Hz, 1H, CH-Br), 2.45–2.36 (m, 1H, CH₂), 2.23–2.13 (m, 1H, CH₂), 2.05 (s, 3H, Ac), 2.04–1.92 (m, 1H, CH₂), 1.87–1.77 (m, 1H, CH₂), 1.70 (s, 9H, CH₃).

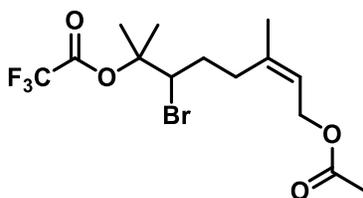
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 171.3 (C=O), 156.0 (q, *J* = 42 Hz, CF₃C=O), 140.0 (C_q), 120.5 (CH), 114.4 (q, *J* = 287 Hz, CF₃), 89.5 (C_q), 61.3 (OCH₂), 59.4 (CH-Br), 37.6 (CH₂), 31.2 (CH₂), 24.3 (CH₃), 22.5 (CH₃), 21.2 (CH₃), 16.5 (CH₃).

NMR ¹⁹F (300 Hz, CDCl₃): δ = -75.6.

HRMS (APPI): *m/z* calcd for C₁₄H₂₀F₃O₄⁺, [M-Br]⁺ 309.1308, found 309.1319.

IR (cm⁻¹): 2993, 2950, 1780, 1737, 1446, 1367, 1218, 1159, 1116, 1023, 957, 871, 852, 774, 730.

(Z)-8-acetoxy-3-bromo-2,6-dimethyloct-6-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (**79b**)



C₁₄H₂₀BrF₃O₄, 389.2092 g/mol

General procedure B was applied to neryl acetate **3b** (57 mg, 0.290 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 100/0 → 95/05) to afford **79b** (85 mg, 75%) as a colorless oil.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.45 (bt, *J* = 7.3 Hz, 1H, =CH), 4.61 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂-OAc), 4.32 (dd, *J* = 11.3, 1.7 Hz, 1H, CH-Br), 2.46–2.30 (m, 2H, CH₂), 2.06 (s, 3H, Ac), 2.04–1.96 (m, 1H, CH₂), 1.88–1.80 (m, 1H, CH₂), 1.76 (s, 3H, CH₃-C=C), 1.71 (s, 6H, CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 170.9 (C=O), 155.5 (q, *J* = 41.7 Hz, CF₃C=O), 140.2 (C_q), 121.4 (CH), 112.3 (q, *J* = 287 Hz, CF₃), 89.2 (C_q), 60.8 (OCH₂), 59.3 (CH-Br), 31.3 (CH₂), 30.1 (CH₂), 24.0 (CH₃), 23.0 (CH₃), 22.2 (CH₃), 21.0 (CH₃).

NMR ¹⁹F (300 Hz, CDCl₃): δ = -75.6.

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₄H₂₀⁷⁹BrF₃NaO₄⁺, [M+Na]⁺ 411.0389, found 411.0398.

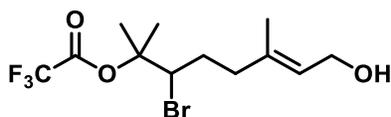
m/z calcd for C₁₆H₂₃⁷⁹BrF₃NNaO₄⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 452.0655, found 452.0661

m/z calcd for C₁₄H₂₀⁸¹BrF₃NaO₄⁺, [M+Na]⁺ 413.0369, found 413.0388.

m/z calcd for C₁₆H₂₃⁸¹BrF₃NNaO₄⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 454.0635, found 454.0649

IR (cm⁻¹): 2938, 1780, 1737, 1446, 1367, 1219, 1159, 1116, 1022, 956, 870, 850, 774, 730.

***(E)*-3-bromo-8-hydroxy-2,6-dimethyloct-6-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (79c)**



C₁₂H₁₈BrF₃O₃, 347.1722 g/mol

General procedure B was applied to geraniol **77c** (46 mg, 0.30 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 100/0 → 80/20) to afford **79c** (59 mg, 57%) as a colorless oil.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.48 (bt, *J* = 6.8 Hz, =CH), 4.40 (dd, *J* = 11.3, 1.9 Hz, 1H, CH-Br), 4.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂-OH), 2.43–2.33 (m, 1H, CH₂), 2.22–2.11 (m, 1H, CH₂), 2.03–1.92 (m, 1H, CH₂), 1.88–1.76 (m, 1H, CH₂), 1.70 (s, 3H, CH₃), 1.69 (s, 3H, CH₃), 1.66 (s, 3H, CH₃-C=C).

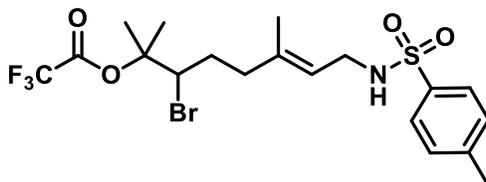
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 156.1 (q, *J* = 42 Hz, CF₃C=O), 137.4 (C_q), 125.6 (CH), 114.4 (q, *J* = 287 Hz, CF₃), 89.6 (C_q), 59.4 (OCH₂), 59.2 (CH-Br), 37.5 (CH₂), 31.2 (CH₂), 24.3 (CH₃), 22.5 (CH₃), 16.2 (CH₃),

NMR ¹⁹F (300 Hz, CDCl₃): δ = -75.6.

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₂H₁₈⁷⁹BrF₃O₃³⁵Cl⁻, [M+Cl]⁻ 381.0085, found 381.0076.

IR (cm⁻¹): 3380-3340, 2991, 2927, 2857, 1781, 1670, 1463, 1446, 1370, 1222, 1165, 1117, 1004, 870, 848, 775, 730, 635, 526.

(E)-3-bromo-2,6-dimethyl-8-((4-methylphenyl)sulfonamido)oct-6-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (79d)



C₁₉H₂₅BrF₃NO₄S, 500.3712 g/mol

General procedure B was applied to N-Tosyl geranylamine **77d** (36 mg, 0.117 mmol). The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 85/15) to afford **79d** (49 mg, 84%) as a colorless oil.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.16 (tq, *J* = 7.0, 0.9 Hz, 1H, =CH), 4.50 (bs, 1H, NH), 4.35 (dd, *J* = 11.1, 1.9 Hz, 1H, CH-Br), 3.59 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂-NHTs), 2.46 (s, 3H, CH₃-Ar), 2.34–2.25 (m, 1H, CH₂), 2.15–2.05 (m, 1H, CH₂), 1.96–1.85 (m, 1H, CH₂), 1.81–1.79 (m, 1H, CH₂), 1.72 (s, 3H, CH₃), 1.70 (s, 3H, CH₃), 1.56 (s, 3H, CH₃-C=C).

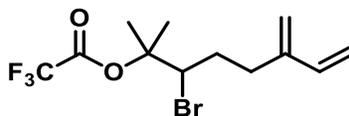
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 155.6 (q, *J* = 42.8 Hz, CF₃C=O), 143.5 (C_q), 138.7 (C_q), 137.0 (C_q), 129.7 (2CH), 127.2 (2CH), 120.8 (CH), 112.3 (q, *J* = 287 Hz, CF₃), 89.5 (C_q), 58.7 (CH-Br), 40.9 (NHCH₂), 37.1 (CH₂), 30.8 (CH₂), 24.1 (CH₃), 22.4 (CH₃), 21.6 (CH₃), 16.0 (CH₃).

NMR ¹⁹F (300 Hz, CDCl₃): δ = -75.5.

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₉H₂₅⁷⁹BrF₃NNaO₄S⁺, [M+Na]⁺ 522.0532, found 522.0536
m/z calcd for C₂₁H₂₈⁷⁹BrF₃N₂NaO₄S⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 563.0797, found 563.0797
m/z calcd for C₁₉H₂₅⁸¹BrF₃NNaO₄S⁺, [M+Na]⁺ 524.0511, found 524.0516
m/z calcd for C₂₁H₂₈⁸¹BrF₃N₂NaO₄S⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 565.0777, found 565.0784

IR (cm⁻¹): 3280, 2928, 1779, 1599, 1370, 1326, 1218, 1155, 814, 663.

3-bromo-2-methyl-6-methyleneoct-7-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (79e)



C₁₂H₁₆BrF₃O₂, 329.1572 g/mol

General procedure B was applied to myrcene **77e** (44.8 mg, 0.329 mmol). The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE 100%) to afford **79e** (72 mg, 67%) as a colorless oil. Caution is to be taken since this product is volatile.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.24 (dd, J = 17.7, 10.8 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.14 (d, J = 17.7 Hz, 1H, CH₂=CH), 5.04 (d, J = 10.8 Hz, 1H, CH₂=CH), 5.02 (s, 1H, CH₂=C), 5.00 (s, 1H, CH₂=C), 4.35 (dd, J = 11.2, 1.8 Hz, 1H, CH-Br), 2.64–2.55 (m, 1H, CH₂), 2.31–2.21 (m, 1H, CH₂), 2.02–1.91 (m, 1H, CH₂), 1.87–1.74 (m, 1H, CH₂), 1.62 (s, 3H, CH₃), 1.61 (s, 3H, CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 155.5 (q, J = 41.7 Hz, CF₃C=O), 144.4 (C_q), 138.1 (CH), 117.3 (CH₂), 113.8 (CH₂), 112.3 (q, J = 287 Hz, CF₃), 89.2 (C_q), 59.5 (CH-Br), 31.8 (CH₂), 29.8 (CH₂), 24.0 (CH₃), 22.4 (CH₃).

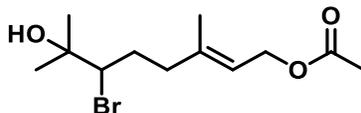
NMR ¹⁹F (300 Hz, CDCl₃): δ = -75.6.

HRMS (ESI): no ionization could be observed for this compound.

IR (cm⁻¹): 2948, 1779, 1596, 1461, 1367, 1218, 1159, 1116, 992, 901, 872, 854, 774, 731.

5. Procedures and analytical data for hydroxy-bromination products

(E)-6-bromo-7-hydroxy-3,7-dimethyloct-2-en-1-yl acetate (**80a**)



C₁₂H₂₁BrO₃, 293.2010 g/mol

General procedure C was applied to geranyl acetate **77a** (55.8 mg, 0.284 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 100/0 → 90/10 → 80/20) to afford **80a** (58 mg, 70%) as a colorless oil. The chemical shifts of the product are in accordance with literature.⁴

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.31 (tq, J = 7.0, 1.1 Hz, 1H, =CH), 4.51 (d, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂-OAc), 3.86 (dd, J = 11.3, 2.1 Hz, 1H, CH-Br), 2.39–2.30 (m, 1H, CH₂), 2.14–2.04 (m, 1H, CH₂), 2.02–1.91 (m, 1H, CH₂), 1.99 (s, 3H, Ac), 1.83–1.70 (m, 1H, CH₂), 1.64 (s, 3H, CH₃-C=C), 1.28 (s, 3H, CH₃), 1.27 (s, 3H, CH₃).

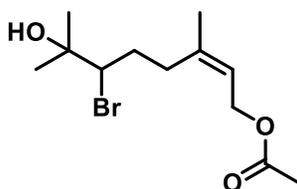
⁴ (4) M. Nahmany, A. Melman, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7481–7488.

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 171.1 (C=O), 140.4 (C_q), 119.7 (CH), 72.5 (C_q), 70.2 (CH-Br), 61.2 (OCH_2), 38.1 (CH_2), 31.8 (CH_2), 26.6 (CH_3), 26.0 (CH_3), 21.0 (CH_3), 16.4 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{21}^{79}\text{BrNaO}_3^+$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 315.0566, found 315.0575.
 m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}^{79}\text{BrNNaO}_3^+$, $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{Na}]^+$ 356.0832, found 356.0838
 m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{21}^{81}\text{BrNaO}_3^+$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 317.0546, found 317.0560.
 m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}^{81}\text{BrNNaO}_3^+$, $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{Na}]^+$ 358.0812, found 358.0826

IR (cm^{-1}): 3454, 2978, 2932, 1718, 1670, 1444, 1366, 1230, 1120, 1023, 955, 908, 774, 733.

(Z)-6-bromo-7-hydroxy-3,7-dimethyloct-2-en-1-yl acetate (80b)



$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{BrO}_3$, 293.2010 g/mol

General procedure C was applied to neryl acetate **77b** (58.2 mg, 0.297 mmol). The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 100/0 \rightarrow 90/10 \rightarrow 80/20) to afford **80b** (52.6 mg, 61%) as a colorless oil.

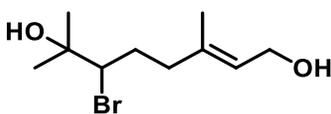
NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.34 (bt, J = 7.3 Hz, 1H, =CH), 4.54 (bd, J = 7.3 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-OAc}$), 3.85 (dd, J = 11.2, 2.0 Hz, 1H, CH-Br), 2.26 (t, J = 7.4 Hz, 2H, CH_2), 1.98 (s, 3H, Ac), 1.97–1.91 (m, 1H, CH_2), 1.82–1.72 (m, 1H, CH_2), 1.69 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{C}$), 1.28 (s, 3H, CH_3), 1.27 (s, 3H, CH_3).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 171.0 (C=O), 140.9 (C_q), 120.8 (CH), 72.4 (C_q), 70.1 (CH-Br), 61.0 (OCH_2), 32.2 (CH_2), 30.8 (CH_2), 26.6 (CH_3), 26.1 (CH_3), 23.3 (CH_3), 21.1 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{21}^{79}\text{BrNaO}_3^+$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 315.0566, found 315.0583
 m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}^{79}\text{BrNNaO}_3^+$, $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{Na}]^+$ 356.0832, found 356.0844
 m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{21}^{81}\text{BrNaO}_3^+$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 317.0546, found 317.0565
 m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}^{81}\text{BrNNaO}_3^+$, $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{Na}]^+$ 358.0812, found 358.0830

IR (cm^{-1}): 3453, 2974, 2936, 1718, 1668, 1445, 1378, 1231, 1120, 1023, 955, 911, 842, 774.

(E)-6-bromo-3,7-dimethyloct-2-ene-1,7-diol (80c)



$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{BrO}_2$, 251.1640 g/mol

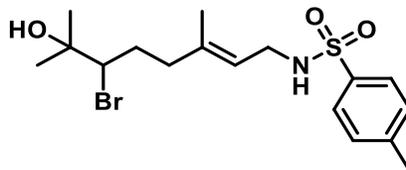
General procedure C was applied to geraniol **77c** (67.7 mg, 0.439 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 100/0 → 70/30) to afford **80c** (54.8 mg, 50%) as a colorless oil. The chemical shifts of the product are in accordance with literature.⁵

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.46 (tq, *J* = 6.8, 1.1 Hz, 1H, =CH), 4.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂-OH), 3.95 (dd, *J* = 11.3, 1.9 Hz, 1H, CH-Br), 2.44–2.35 (m, 1H, CH₂), 2.21–2.10 (m, 1H, CH₂), 2.09–1.99 (m, 1H, CH₂), 1.89–1.78 (m, 1H, CH₂), 1.68 (s, 3H, CH₃-C=C), 1.35 (s, 3H, CH₃), 1.34 (s, 3H, CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 137.8 (C_q), 124.7 (CH), 72.5 (C_q), 70.1 (CH-Br), 59.2 (OCH₂), 38.0 (CH₂), 31.8 (CH₂), 26.5 (CH₃), 26.1 (CH₃), 16.2 (CH₃).

IR (cm⁻¹): 3384, 2975, 2933, 1728, 1652, 1456, 1379, 1219, 1129, 1063, 913, 776.

(E)-N-(6-bromo-7-hydroxy-3,7-dimethyloct-2-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (80d)



C₁₇H₂₆BrNO₃S, 404.3630 g/mol

General procedure C was applied to N-Tosyl geranylamine **77d** (50.3 mg, 0.164 mmol). The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 100/0 → 80/20 → 70/30) to afford **80d** (17.5 mg, 27%) as a colorless oil.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.13 (bt, *J* = 7.0 Hz, 1H, =CH), 4.51 (bs, 1H, NH), 3.88 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH-Br), 3.56 (bt, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂-NHTs), 2.45 (s, 3H, CH₃-Ar), 2.34–2.25 (m, 1H, CH₂), 2.11–2.01 (m, 1H, CH₂), 1.98–1.91 (m, 1H, CH₂), 1.80–1.66 (m, 1H, CH₂), 1.57 (s, 3H, CH₃-C=C), 1.34 (s, 6H, CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 143.4 (C_q), 139.2 (C_q), 137.0 (C_q), 129.7 (2CH), 127.2 (2CH), 120.1 (CH), 72.5 (C_q), 69.9 (CH-Br), 40.9 (NHCH₂), 37.9 (CH₂), 31.6 (CH₂), 26.4 (CH₃), 26.1 (CH₃), 21.6 (CH₃), 16.2 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₇H₂₆⁷⁹BrNNaO₃S⁺, [M+Na]⁺ 426.0709, found 426.0711.

m/z calcd for C₁₉H₂₉⁷⁹BrN₂NaO₃S⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 467.0974, found 467.0972.

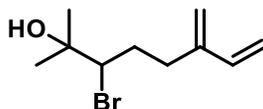
⁵ (5) T. Hoshino, A. Chiba, N. Abe, *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18*, 13108–13116.

m/z calcd for $C_{17}H_{26}^{81}BrNNaO_3S^+$, $[M+Na]^+$ 428.0688, found 428.0698.

m/z calcd for $C_{19}H_{29}^{81}BrN_2NaO_3S^+$, $[M+CH_3CN+Na]^+$ 469.0954, found 469.0963.

IR (cm^{-1}): 3491, 3268, 2976, 2926, 1599, 1430, 1321, 1154, 1093, 1043, 907, 814, 731, 662.

3-bromo-2-methyl-6-methyleneoct-7-en-2-ol (80e)



$C_{10}H_{17}BrO$, 233.1490 g/mol

General procedure C was applied to myrcene **77e** (50.6 mg, 0.371 mmol). The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 100/0 \rightarrow 95/5) to afford **80e** (18.5 mg, 21%) as a colorless oil. Caution is to be taken since this product is volatile.

NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.34 (dd, J = 17.7, 10.7 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.26 (d, J = 17.7 Hz, 1H, CH₂=CH), 5.13 (d, J = 10.7 Hz, 1H, CH₂=CH), 5.09 (s, 2H, CH₂=C), 4.04 (dd, J = 11.2, 1.6 Hz, 1H, CH-Br), 2.73–2.64 (m, 1H, CH₂), 2.38–2.28 (m, 1H, CH₂), 2.14–2.03 (m, 1H, CH₂), 1.99–1.86 (m, 1H, CH₂), 1.36 (s, 3H, CH₃), 1.35 (s, 3H, CH₃).

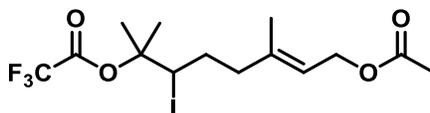
NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 144.8 (C_q), 138.3 (CH), 116.9 (CH₂), 113.8 (CH₂), 72.5 (C_q), 71.0 (CH-Br), 32.7 (CH₂), 30.4 (CH₂), 26.7 (CH₃), 25.8 (CH₃).

HRMS (ESI): no ionization could be observed for this compound.

IR (cm^{-1}): 3430, 2977, 2931, 1595, 1460, 1367, 1221, 1157, 1115, 992, 897, 791.

6. Procedures and analytical data for trifluoroacetoxy-iodination products

(E)-8-acetoxy-3-iodo-2,6-dimethyloct-6-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (81a)



$C_{14}H_{20}F_3IO_4$, 436.2097 g/mol

General procedure D was applied to geranyl acetate **77a** (51.2 mg, 0.261 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 100/0 → 95/5) to afford **81a** (80 mg, 70%) as a colorless oil.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.43 (tq, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 1H, =CH), 4.60 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂-OAc), 4.48 (dd, *J* = 10.5, 3.0 Hz, 1H, CH-I), 2.46–2.37 (m, 1H, CH₂), 2.21–2.11 (m, 1H, CH₂), 2.07 (s, 3H, Ac), 1.94 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, CH₂), 1.88–1.80 (m, 1H, CH₂), 1.77 (s, 3H, CH₃), 1.76 (s, 3H, CH₃), 1.71 (bs, 3H, CH₃-C=C).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 171.0 (C=O), 155.5 (q, *J* = 42.3 Hz, CF₃C=O), 139.5 (C_q), 120.4 (CH), 112.2 (q, *J* = 287 Hz, CF₃), 89.3 (C_q), 61.0 (OCH₂), 41.6 (CH-I), 39.1 (CH₂), 32.5 (CH₂), 25.7 (CH₃), 22.8 (CH₃), 21.0 (CH₃), 16.2 (CH₃).

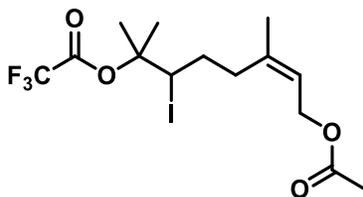
NMR ¹⁹F (300 Hz, CDCl₃): δ = -75.5.

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₄H₂₀F₃INaO₄⁺, [M+Na]⁺ 459.0250, found 459.0252.

m/z calcd for C₁₆H₂₃F₃INNaO₄⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 500.0515, found 500.0511.

IR (cm⁻¹): 2989, 2944, 1779, 1736, 1445, 1367, 1218, 1159, 1113, 1023, 957, 870, 850, 774, 730.

(Z)-8-acetoxy-3-iodo-2,6-dimethyloct-6-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (81b)



C₁₄H₂₀F₃IO₄, 436.2097 g/mol

General procedure D was applied to neryl acetate **77b** (57.2 mg, 0.291 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 100/0 → 95/05) to afford **81b** (77.8 mg, 61%) as a colorless oil.

NMR ¹H (300 MHz, C₆D₆): δ = 5.35 (bt, *J* = 7.3 Hz, 1H, =CH), 4.62 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂-OAc), 4.25 (dd, *J* = 10.5, 3.0 Hz, 1H, CH-I), 2.13–2.04 (m, 2H, CH₂), 1.73 (s, 3H, Ac), 1.52–1.48 (m, 1H, CH₂), 1.47 (s, 3H, CH₃-C=C), 1.45–1.40 (m, 1H, CH₂), 1.34 (s, 3H, CH₃), 1.31 (s, 3H, CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, C₆D₆): δ = 169.9 (C=O), 155.5 (q, *J* = 41.7 Hz, CF₃C=O), 139.4 (C_q), 122.1 (CH), 112.9 (q, *J* = 287 Hz, CF₃), 89.1 (C_q), 60.7 (OCH₂), 42.0 (CH-I), 33.2 (CH₂), 31.9 (CH₂), 25.1 (CH₃), 22.8 (CH₃), 22.2 (CH₃), 20.5 (CH₃).

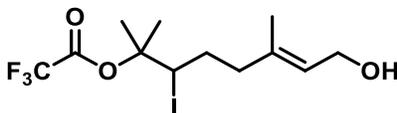
NMR ¹⁹F (300 Hz, C₆D₆): $\delta = -75.4$.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₄H₂₀F₃INaO₄⁺, [M+Na]⁺ 459.0250, found 459.0250.

m/z calcd for C₁₆H₂₃F₃INNaO₄⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 500.0515, found 500.0529.

IR (cm⁻¹): 2942, 1779, 1737, 1445, 1366, 1218, 1158, 1111, 1022, 956, 870, 850, 774, 729.

(E)-8-hydroxy-3-iodo-2,6-dimethyloct-6-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (81c)



C₁₂H₁₈F₃IO₃, 394.1727 g/mol

General procedure D was applied to geraniol **77c** (60.4 mg, 0.392 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 100/0 → 80/20) to afford **81c** (35.5 mg, 23%) as a colorless oil.

NMR ¹H (300 MHz, C₆D₆): $\delta = 5.39$ (bt, $J = 6.6$ Hz, =CH), 4.37 (dd, $J = 11.3, 2.3$ Hz, 1H, CH-I), 3.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH₂-OH), 2.15–2.06 (m, 1H, CH₂), 1.95–1.82 (m, 1H, CH₂), 1.49 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, CH₂), 1.47–1.38 (m, 1H, CH₂), 1.36 (s, 3H, CH₃-C=C), 1.34 (s, 3H, CH₃), 1.29 (s, 3H, CH₃).

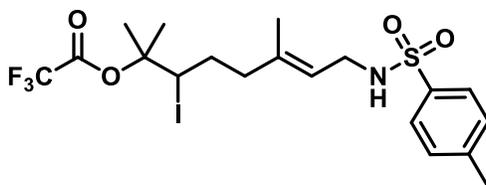
NMR ¹³C (75 MHz, C₆D₆): $\delta = 155.6$ (q, $J = 41.7$ Hz, CF₃C=O), 135.6 (C_q), 126.6 (CH), 112.9 (q, $J = 287$ Hz, CF₃), 89.4 (C_q), 59.0 (OCH₂), 41.8 (CH-I), 39.0 (CH₂), 32.6 (CH₂), 25.2 (CH₃), 22.3 (CH₃), 15.7 (CH₃).

NMR ¹⁹F (300 Hz, C₆D₆): $\delta = -75.4$.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₄H₂₁F₃INNaO₃⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 458.0411, found 458.0413.

IR (cm⁻¹): 3320, 2922, 1778, 1670, 1444, 1367, 1218, 1159, 1111, 1000, 869, 846, 774, 729.

(E)-3-iodo-2,6-dimethyl-8-((4-methylphenyl)sulfonamido)oct-6-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (81d)



C₁₉H₂₅F₃INO₄S, 547.3717 g/mol

General procedure D was applied to N-Tosyl geranylamine **77d** (57.9 mg, 0.188 mmol). The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 100/0 → 80/20) to afford **81d** (59 mg, 57%) as a colorless oil.

NMR ¹H (300 MHz, C₆D₆): δ = 7.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.00 (bt, *J* = 7.0 Hz, 1H, =CH), 4.92 (bt, *J* = 5.7 Hz 1H, NH), 4.29 (dd, *J* = 11.2, 2.2 Hz, 1H, CH-I), 3.44 (bs, 2H, CH₂-NHTs), 2.01–1.90 (m, 1H, CH₂), 1.93 (s, 3H, CH₃-Ar), 1.78–1.65 (m, 1H, CH₂), 1.50 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, CH₂), 1.43–1.37 (m, 1H, CH₂), 1.35 (s, 3H, CH₃), 1.32 (s, 3H, CH₃), 1.23 (s, 3H, CH₃-C=C).

NMR ¹³C (75 MHz, C₆D₆): δ = 155.6 (q, *J* = 41.2 Hz, CF₃C=O), 142.9 (C_q), 138.3 (C_q), 137.8 (C_q), 129.6 (2CH), 127.5 (2CH), 121.4 (CH), 112.9 (q, *J* = 287.6 Hz, CF₃), 89.4 (C_q), 42.1 (CH-I), 40.9 (NHCH₂), 38.9 (CH₂), 32.5 (CH₂), 25.1 (CH₃), 22.4 (CH₃), 21.1 (CH₃), 15.7 (CH₃).

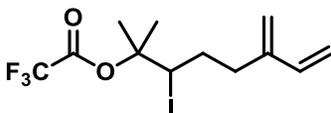
NMR ¹⁹F (300 Hz): δ = -75.4.

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₉H₂₅F₃INNaO₄S⁺, [M+Na]⁺ 570.0393, found 570.0399.

m/z calcd for C₂₁H₂₈F₃IN₂NaO₄S⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 611.0659, found 611.0665.

IR (cm⁻¹): 3278, 2925, 1778, 1369, 1327, 1218, 1157, 1094, 1043, 814, 774, 663.

3-iodo-2-methyl-6-methyleneoct-7-en-2-yl 2,2,2-trifluoroacetate (81e)



C₁₂H₁₆F₃IO₂, 376.1577 g/mol

General procedure D was applied to myrcene **77e** (59.3 mg, 0.4353 mmol). The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE 100%) to afford **81e** (80.5 mg, 49%) as a colorless oil. Caution is to be taken since this product is volatile.

NMR ¹H (300 MHz, C₆D₆): δ = 6.17 (dd, *J* = 17.7, 10.9 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.07 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, CH₂=CH), 4.96 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, CH₂=CH), 4.94 (bs, 2H, CH₂=C), 4.36 (dd, *J* = 10.9, 2.4 Hz, 1H, CH-I), 2.50–2.41 (m, 1H, CH₂), 2.11–2.01 (m, 1H, CH₂), 1.58–1.49 (m, 2H, CH₂), 1.44 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, CH₂), 1.30 (s, 3H, CH₃), 1.24 (s, 3H, CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, C₆D₆): δ = 155.5 (q, *J* = 41.2 Hz, CF₃C=O), 144.4 (C_q), 138.3 (CH), 117.4 (CH₂), 113.8 (CH₂), 112.9 (q, *J* = 287 Hz, CF₃), 89.1 (C_q), 42.2 (CH-I), 33.5 (CH₂), 31.7 (CH₂), 25.1 (CH₃), 22.3 (CH₃).

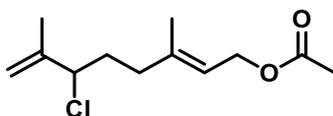
NMR ^{19}F (300 Hz, C_6D_6): $\delta = -75.4$.

HRMS (ESI): no ionization could be observed for this compound.

IR (cm^{-1}): 2943, 1778, 1596, 1459, 1367, 1218, 1159, 1113, 992, 901, 870, 774, 731. 1.

7. Procedures and analytical data for allylic-chlorination products

(E)-6-chloro-3,7-dimethylocta-2,7-dien-1-yl acetate (**82a**)



$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{ClO}_2$, 230.732 g/mol

General procedure E was applied to geranyl acetate **77a** (47.1 mg, 0.240 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 100/0 \rightarrow 98/02) to afford **82a** (47 mg, 85%) as a colorless oil. The chemical shifts of the product are in accordance with literature.⁶

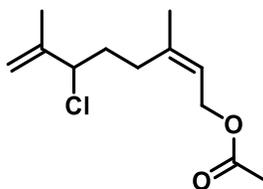
NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.28$ (tq, $J = 7.0, 1.3$ Hz, 1H, CH=C), 4.94 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 4.83 (p, $J = 1.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 4.51 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-OAc}$), 4.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, CH-Cl), 2.13–2.01 (m, 2H, CH_2), 1.99 (s, 3H, Ac), 1.96–1.82 (m, 2H, CH_2), 1.74 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{CH}_2$), 1.64 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}=\text{CH}$).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.0$ (C=O), 144.2 (C_q), 140.5 (C_q), 119.4 (CH), 114.3 (CH_2), 66.1 (CH-Cl), 61.2 (OCH₂), 36.5 (CH_2), 34.4 (CH_2), 21.0 (CH_3), 17.0 (CH_3), 16.5 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{Cl}^+$, [M-OAc]⁺ 171,0935, found 171,0942.

IR (cm^{-1}): 2950, 1737, 1443, 1366, 1229, 1022, 955, 907, 791, 678.

(Z)-6-chloro-3,7-dimethylocta-2,7-dien-1-yl acetate (**82b**)



$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{ClO}_2$, 230.732 g/mol

⁶ (6) V. P. Demertzidou, S. Pappa, V. Sarli, A. L. Zografos, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8710–8715.

General procedure E was applied to neryl acetate **77b** (61 mg, 0.311 mmol). The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 100/0 → 98/02) to afford **82b** (55 mg, 76%) as a colorless oil. The chemical shifts of the product are in accordance with literature.⁷

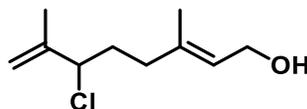
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.44 (bt, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH=C), 5.07 (bs, 1H, CH₂=C), 4.96 (bt, *J* = 1.4 Hz, 1H, CH₂=C), 4.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂-OAc), 4.36 (dd, *J* = 8.1, 6.3 Hz, 1H, CH-Cl), 2.26–2.20 (m, 2H, CH₂), 2.09 (s, 3H, Ac), 2.02–1.92 (m, 2H, CH₂), 1.86 (s, 3H, CH₃-C=CH₂), 1.81 (s, 3H, CH₃-C=CH).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 171.0 (C=O), 144.2 (C_q), 141.0 (C_q), 120.4 (CH), 114.4 (CH₂), 66.1 (CH-Cl), 60.9 (OCH₂), 34.8 (CH₂), 29.3 (CH₂), 23.3 (CH₃), 21.1 (CH₃), 17.1 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₀H₁₆Cl⁺, [M–OAc]⁺ 171.0935, found 171.0938.

IR (cm⁻¹): 2951, 1736, 1445, 1377, 1229, 1021, 956, 907, 810.

(*E*)-6-chloro-3,7-dimethylocta-2,7-dien-1-ol (82c)



C₁₀H₁₇ClO, 188.6950 g/mol

General procedure E was applied to geraniol **77c** (65 mg, 0.421 mmol). The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/AcOEt 100/0 → 80/20) to afford **82c** (40.3 mg, 51%) as a colorless oil. The chemical shifts of the product are in accordance with literature.⁷

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.44 (bt, *J* = 6.8 Hz, 1H, CH=C), 5.03 (s, 1H, CH₂=C), 4.93 (s, 1H, CH₂=C), 4.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, CH-Cl), 4.17 (bd, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂-OH), 2.17–1.91 (m, 4H, CH₂), 1.83 (s, 3H, CH₃-C=CH₂), 1.70 (s, 3H, CH₃-C=CH).

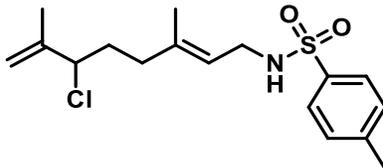
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 144.2 (C_q), 138.0 (C_q), 124.4 (CH), 114.3 (CH₂), 66.2 (CH-Cl), 59.3 (OCH₂), 36.5 (CH₂), 34.6 (CH₂), 17.0 (CH₃), 16.3 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₀H₃₄Cl₂NaO₂⁺, [2M+Na]⁺ 399.1828, found 399.1831.

IR (cm⁻¹): 3320, 2948, 2919, 2860, 1441, 1376, 1370, 1222, 1166, 997, 905, 790.

⁷ (7) L. Novák, L. Poppe, C. Szántay, É. Szabó, *Synthesis* **1985**, 1985, 939–941.

(E)-N-(6-chloro-3,7-dimethylocta-2,7-dien-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (82d)



C₁₇H₂₄ClNO₂S, 341.894 g/mol

General procedure E was applied to N-Tosyl geranylamine **77d** (54 mg, 0.176 mmol). The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 100/0 → 85/15) and the collected fraction was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 85/15) to afford **82d** (36.1 mg, 60%) as a colorless oil.

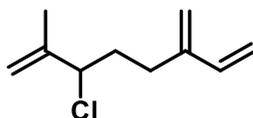
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.08 (bt, *J* = 7.0 Hz, 1H, CH=C), 4.99 (bs, 1H, CH₂=C), 4.91 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H, CH₂=C), 4.52 (bs, 1H, NH), 4.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, CH-Cl), 3.59 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, CH₂-NHTs), 2.46 (s, 3H, CH₃-Ar), 2.06–1.95 (m, 2H, CH₂), 1.88–1.81 (m, 2H, CH₂), 1.80 (s, 3H, CH₃-C=CH₂), 1.58 (s, 3H, CH₃-C=CH).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 144.1 (C_q), 143.5 (C_q), 139.3 (C_q), 137.1 (C_q), 129.7 (2CH), 127.2 (2CH), 119.8 (CH), 114.4 (CH₂), 66.1 (CH-Cl), 40.9 (CH₂), 36.3 (CH₂), 34.4 (CH₂), 21.6 (CH₃), 17.0 (CH₃), 16.3 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₇H₂₅ClNO₂S⁺, [M+H]⁺ 342.1289, found 342.1274
m/z calcd for C₁₉H₂₇ClN₂NaO₂S⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 405.1374, found 405.1393
m/z calcd for C₃₄H₄₉Cl₂N₂O₄S₂⁺, [2M+H]⁺ 683.2505, found 683.2504

IR (cm⁻¹): 3280, 2923, 1435, 1325, 1156, 1093, 1044, 907, 814, 662.

3-chloro-2-methyl-6-methylenoocta-1,7-diene (82e)



C₁₀H₁₅Cl, 170.680 g/mol

General procedure E was applied to myrcene **77e** (63 mg, 0.463 mmol). The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE 100%) to afford **82e** (45.2 mg, 57%) as a

colorless oil. The chemical shifts of the product are in accordance with literature.⁸ Caution is to be taken since this product is volatile.

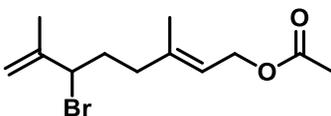
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.34 (dd, J = 17.7, 10.7 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.23 (d, J = 17.7 Hz, 1H, CH₂=CH), 5.12–5.05 (m, 4H, CH₂=CH, CH₂=C, CH₂=CCH₃), 4.93 (bt, J = 1.5 Hz, 1H, CH₂=CCH₃), 4.40 (dd, J = 8.0, 6.3 Hz, 1H, CH-Cl), 2.47–2.37 (m, 1H, CH₂), 2.33–2.22 (m, 1H, CH₂), 2.10–1.98 (m, 2H, CH₂), 1.85 (s, 3H, CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 144.9 (C_q), 144.4 (C_q), 138.5 (CH), 116.5 (CH₂), 114.2 (CH₂), 113.6 (CH₂), 66.4 (CH-Cl), 35.1 (CH₂), 28.6 (CH₂), 17.2 (CH₃).

HRMS (ESI): no ionization could be observed for this compound.

IR (cm⁻¹): 2955, 1646, 1595, 1448, 1376, 991, 898, 796.

(E)-6-bromo-3,7-dimethylocta-2,7-dien-1-yl acetate (82'a)



C₁₂H₁₉BrO₂, 275.1860 g/mol

The chemical shifts of the product are in accordance with literature.²

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.70 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.91–2.20 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 4.50 (m, 1H), 4.58 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.89 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.37 (bt, J = 7.0 Hz, 1H).

III. Compounds from chapter III

1. General Procedures

General procedure A: reductive amination

To a solution of the unsaturated amine derivative (1.0 equiv.) in methanol (0.85 M) at 0 °C, the benzaldehyde derivative (1.1 equiv.) was added. If using an amine hydrochloride, triethylamine (1.05 equiv.) was also added. After stirring at 0 °C until full consumption of the amine and formation of the corresponding imine, NaBH₄ (1.2 equiv.) was added portionwise at 0 °C and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min. The mixture was concentrated under reduced pressure to remove the methanol then was diluted with EtOAc and washed with water.

⁸ (8) J. A. Tunge, S. R. Mellegaard, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1205–1207.

The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic extracts were washed with water and brine, then dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure before purification by flash chromatography.

General procedure B: Urea formation

To a solution of the allyl-amine derivative (1.0 equiv.) in CH₂Cl₂ (0.1 M) were added at room temperature the carbamate derivative (1.0 equiv.) and triethylamine (1.0 equiv.). After stirring at room temperature for 4-5 hours, the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂, 1M NaOH solution was added and the layers were separated. Then the aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed twice with 1M NaOH solution, twice with 1M HCl solution, water and brine, then dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure before purification by flash chromatography.

General procedure C: Oxy-bromocyclization

To a solution of the urea derivative (1.0 equiv.) in anhydrous acetonitrile (0.025 M) at room temperature, were added MgO (2.4 equiv.), pyridine hydrobromide (2.4 equiv.) and PIFA (1.2 equiv.). After stirring at room temperature for 10 min, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure before purification by flash chromatography.

General procedure D: Oxy-bromocyclization for sensitive substrates

To a solution of the urea derivative (1.0 equiv.) in anhydrous acetonitrile (0.025 M) at -30 °C, were added MgO (2.4 equiv.), pyridine hydrobromide (1.2 equiv.) and PIFA (1.2 equiv.). After stirring at -30 °C for 15 min, the reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with 10% Na₂S₂O₃ solution. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. Then the combined organic extracts were washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure before purification by flash chromatography.

General procedure E: Amino-bromocyclization

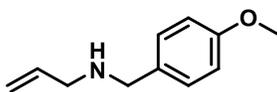
To a solution of the urea derivative (1.0 equiv.) in anhydrous CH₂Cl₂ (0.02 M) at -10 °C (ice-salt bath), were added MgO (2.4 equiv.), tetrabutylammonium bromide (2.4 equiv.) and PhI(OPiv)₂ (1.2 equiv.). After stirring at -10 °C for 1 hour, PhI(OPiv)₂ (0.3 equiv.) was added every 30 minutes to reach completion (2 or 3 additions). The reaction mixture was stirred until completion then concentrated under reduced pressure before purification by flash chromatography.

General procedure F: Amino-oxycyclization

To a solution of the urea derivative (1.0 equiv.) in anhydrous CH_2Cl_2 (0.02 M) at $-10\text{ }^\circ\text{C}$ (ice-salt bath), were added MgO (2.0 equiv.), Tempo (2.0 equiv.) and $\text{PhI}(\text{OPiv})_2$ (1.2 equiv.). After stirring overnight at room temperature, $\text{PhI}(\text{OPiv})_2$ (0.3 equiv.) was added every four hours to reach completion (1 or 2 additions). The reaction mixture was stirred at room temperature until completion then concentrated under reduced pressure before purification by flash chromatography.

2. Procedures and analytical data for allyl-amine derivatives

N-(4-methoxybenzyl)prop-2-en-1-amine (**83a**)



$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}$, 177.247 g/mol

General procedure A was applied to allylamine (1.0 g, 17.51 mmol) and *p*-anisaldehyde (2.62 g, 19.27 mmol). The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 70/30 \rightarrow 50/50) to afford **83a** (3.01 mg, 97%) as a colorless oil. The chemical shifts of the product are in accordance with literature.⁹

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.95 (ddt, J = 17.2, 10.1, 6.0 Hz, 1H, =CH), 5.21 (dq, J = 17.2, 1.7 Hz, 1H, = CH_2), 5.12 (dq, J = 10.1, 1.5 Hz, 1H, = CH_2), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (s, 2H, Ar- CH_2), 3.28 (dt, J = 6.0, 1.4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$).

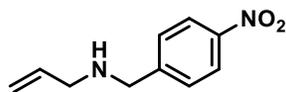
NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 158.5 (C_q), 136.9 (CH), 132.4 (C_q), 129.4 (2 CH_{Ar}), 115.9 (CH_2), 113.8 (2 CH_{Ar}), 55.3 (OCH_3), 52.7 (CH_2), 51.7 (CH_2).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 178.1226, found 178.1237

IR (cm^{-1}): 2909, 2834, 1611, 1511, 1455, 1442, 1301, 1243, 1175, 1103, 1034, 995, 918, 814.

⁹ (9) M.-Y. Wang, Y. Cao, X. Liu, N. Wang, L.-N. He, S.-H. Li, *Green Chem.* **2017**, *19*, 1240–1244.

***N*-(4-nitrobenzyl)prop-2-en-1-amine (83b)**



C₁₀H₁₂N₂O₂, 192.2180 g/mol

General procedure A was applied to allylamine (504 mg, 8.820 mmol) and 4-nitrobenzaldehyde (1.466 g, 9.702 mmol) to afford **83b** quantitatively as a colorless oil. The crude residue was directly used in the next step without purification. The chemical shifts of the product are in accordance with literature.¹⁰

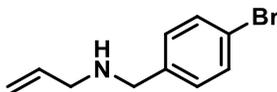
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.91 (ddt, *J* = 17.2, 10.2, 6.0 Hz, 1H, =CH), 5.20 (dq, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1H, =CH₂), 5.14 (dq, *J* = 10.2, 1.3 Hz, 1H, =CH₂), 3.90 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.28 (dt, *J* = 6.0 Hz, 1.3 Hz, 2H, CH₂-N).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 148.2 (C_q), 147.2 (C_q), 136.4 (CH), 128.8 (2CH_{Ar}), 123.8 (2CH_{Ar}), 116.7 (CH₂), 52.4 (CH₂), 51.9 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₀H₁₃N₂O₂⁺, [M+H]⁺ 193.0972, found 193.0950

IR (cm⁻¹): 3078, 2822, 1643, 1600, 1515, 1457, 1342, 1107, 1014, 994, 920, 850, 802, 737, 698.

***N*-(4-bromobenzyl)prop-2-en-1-amine (83c)**



C₁₀H₁₂BrN, 226.1170 g/mol

General procedure A was applied to allylamine (504 mg, 8.820 mmol) and 4-bromobenzaldehyde (1.795 g, 9.702 mmol) to afford **83c** quantitatively as a colorless oil. The crude residue was directly used in the next step without purification. The chemical shifts of the product are in accordance with literature.⁹

¹⁰ (10) U. Orcel, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5250–5254.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.91 (ddt, *J* = 17.2, 10.3, 6.0 Hz, 1H, =CH), 5.19 (dq, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H, =CH₂), 5.12 (dq, *J* = 10.3, 1.4 Hz, 1H, =CH₂), 3.74 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.25 (dt, *J* = 6.0, 1.4 Hz, 2H, CH₂-N).

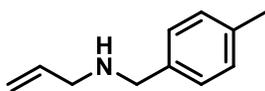
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 139.4 (C_q), 136.7 (CH), 131.6 (2CH_{Ar}), 130.0 (2CH_{Ar}), 120.8 (C_q), 116.3 (CH₂), 52.6 (CH₂), 51.8 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₀H₁₃⁷⁹BrN⁺, [M+H]⁺ 226.0226, found 226.0226

m/z calcd for C₁₀H₁₃⁸¹BrN⁺, [M+H]⁺ 228.0205, found 228.0213

IR (cm⁻¹): 3078, 2817, 1643, 1592, 1487, 1450, 1403, 1103, 1070, 1011, 994, 918, 834, 795.

***N*-(4-methylbenzyl)prop-2-en-1-amine (83d)**



C₁₁H₁₅N, 161.2480 g/mol

General procedure A was applied to allylamine (504 mg, 8.820 mmol) and *p*-tolualdehyde (1.17 g, 9.702 mmol) to afford **83d** quantitatively as a colorless oil. The crude residue was directly used in the next step without purification. The chemical shifts of the product are in accordance with literature.¹¹

NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.94 (ddt, *J* = 16.8, 10.5, 5.9 Hz, 1H, =CH), 5.20 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H, =CH₂), 5.12 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, =CH₂), 3.76 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.28 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, N-CH₂), 2.34 (s, 3H, CH₃).

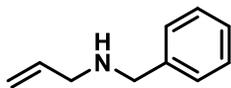
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 137.1 (C_q), 136.7 (CH), 136.6 (C_q), 129.2 (2CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 116.2 (CH₂), 53.0 (CH₂), 51.7 (CH₂), 21.2 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₁H₁₆N⁺, [M+H]⁺ 162.1277, found 162.1278

IR (cm⁻¹): 3304, 2921, 1643, 1515, 1448, 1416, 1100, 1021, 994, 917, 803.

¹¹ (11) H. Tafazolian, J. A. R. Schmidt, *Catal. Sci. Technol.* **2016**, 6, 685–689.

N-benzylprop-2-en-1-amine (**83e**)



C₁₀H₁₃N, 147.2210 g/mol

General procedure A was applied to allylamine (504 mg, 8.820 mmol) and benzaldehyde (1.03 g, 9.702 mmol) to afford **83e** (1.00 g, 77%) as a yellow oil. The crude residue was directly used in the next step without purification. The chemical shifts of the product are in accordance with literature.⁹ *Caution is to be taken since this product is volatile.*

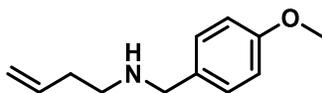
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.35–7.34 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.31–7.25 (m, 1H, CH_{Ar}), 5.96 (ddt, *J* = 17.2, 10.2, 6.0 Hz, 1H, =CH), 5.22 (dq, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H, =CH₂), 5.14 (dq, *J* = 10.2, 1.4 Hz, 1H, =CH₂), 3.82 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.30 (dt, *J* = 6.0, 1.4 Hz, 2H, CH₂-N).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 140.4 (C_q), 136.9 (CH), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.4 (2CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 116.3 (CH₂), 53.5 (CH₂), 52.0 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₀H₁₄N⁺, [M+H]⁺ 148.1121, found 148.1100

IR (cm⁻¹): 3064, 3028, 2812, 1643, 1605, 1495, 1453, 1417, 1105, 1028, 994, 916, 821, 734, 698.

N-(4-methoxybenzyl)but-3-en-1-amine (**83l**)



C₁₂H₁₇NO, 191.2740 g/mol

General procedure A was applied to 3-buten-1-amine (230 mg, 3.23 mmol) and *p*-anisaldehyde (484.3 g, 3.56 mmol) to afford **83l** quantitatively as a colorless oil. The crude residue was directly used in the next step without purification. The chemical shifts of the product are in accordance with literature.¹²

¹² (**12**) N. Dieltiens, C. V. Stevens, K. Masschelein, G. Hennebel, S. Van der Jeught, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4295–4303.

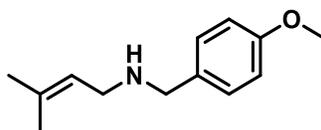
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.78 (ddt, *J* = 17.2, 10.2, 6.8 Hz, 1H, =CH), 5.08 (dq, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1H, =CH₂), 5.03 (dq, *J* = 10.2, 1.5 Hz, 1H, =CH₂), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (s, 2H, Ar-CH₂), 2.69 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂-N), 2.27 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 158.7 (C_q), 136.5 (CH), 132.5 (C_q), 129.4 (2CH_{Ar}), 116.4 (CH₂), 113.9 (2CH_{Ar}), 55.3 (OCH₃), 53.3 (CH₂), 48.2 (CH₂), 34.3 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₂H₁₈NO⁺, [M+H]⁺ 192.1383, found 192.1381

IR (cm⁻¹): 3075, 2999, 2908, 2835, 1737, 1640, 1611, 1585, 1511, 1456, 1441, 1361, 1301, 1244, 1175, 1106, 1034, 996, 914, 815, 754, 704.

***N*-(4-methoxybenzyl)-3-methylbut-2-en-1-amine (83q)**



C₁₃H₁₉NO, 205.3010 g/mol

General procedure A was applied to 3-methylbut-2-en-1-amine (250 mg, 2.06 mmol) and *p*-anisaldehyde (307.9 mg, 2.26 mmol). The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/MeOH 100/0 → 95/5 → 90/10) to afford **83q** (299 mg, 71%) as a yellow oil. The chemical shifts of the product are in accordance with literature.¹³

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.28 (bt, *J* = 6.8 Hz, 1H, =CH), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂-N), 1.72 (s, 3H, CH₃), 1.62 (s, 3H, CH₃).

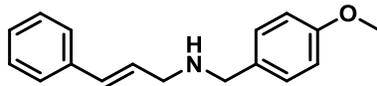
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 158.7 (C_q), 134.6 (C_q), 132.6 (C_q), 129.5 (2CH_{Ar}), 123.0 (CH), 113.9 (2CH_{Ar}), 55.4 (OCH₃), 52.9 (CH₂), 46.7 (CH₂), 25.9 (CH₃), 18.1 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₃H₂₀NO⁺, [M+H]⁺ 206.1539, found 206.1544.

IR (cm⁻¹): 2911, 2835, 1611, 1511, 1441, 1301, 1243, 1173, 1090, 1035, 810, 754, 702.

¹³ (13) M. Zhang, K. Watanabe, M. Tsukamoto, R. Shibuya, H. Morimoto, T. Ohshima, *Chem. – Eur. J.* **2015**, *21*, 3937–3941.

(E)-N-(4-methoxybenzyl)-3-phenylprop-2-en-1-amine (83r)



C₁₇H₁₉NO, 253.3450 g/mol

General procedure A was applied to (E)-3-phenylprop-2-en-1-amine (167.5 mg, 0.987 mmol) and *p*-anisaldehyde (147.9 mg, 1.086 mmol). The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/MeOH 100/0 → 98/2) to afford **83r** (103.6 mg, 41%) as a colorless oil.

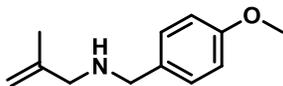
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.41–7.25 (m, 7H, CH_{Ar}), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.57 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, =CH), 6.35 (dt, *J* = 15.8, 6.0 Hz, 1H, =CH), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂-N).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 158.8 (C_q), 137.3 (C_q), 132.3 (C_q), 131.7 (CH), 129.6 (2CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.4 (CH), 127.5 (CH_{Ar}), 126.4 (2CH_{Ar}), 114.0 (2CH_{Ar}), 55.4 (OCH₃), 52.8 (CH₂), 51.2 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₇H₂₀NO⁺, [M+H]⁺ 254.1539, found 254.1537

IR (cm⁻¹): 3026, 2932, 2834, 1611, 1511, 1445, 1301, 1245, 1176, 1107, 1034, 967, 820, 744, 693.

N-(4-methoxybenzyl)-2-methylprop-2-en-1-amine (83n)



C₁₂H₁₇NO, 191.2740 g/mol

General procedure A was applied to 2-methylprop-2-en-1-amine hydrochloride (151.4 mg, 1.407 mmol) and *p*-anisaldehyde (210.8 mg, 1.548 mmol). The crude residue was purified by

flash chromatography on silica gel (DCM/MeOH 100/0 → 98/2) to afford **83n** (206.3 mg, 77%) as a yellow liquid. The chemical shifts of the product are in accordance with literature.¹⁴

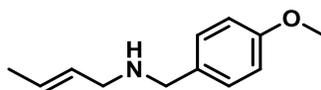
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.92 (s, 1H, =CH₂), 4.88 (s, 1H, =CH₂), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.21 (s, 2H, CH₂-N), 1.79 (s, 3H, CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 158.7 (C_q), 144.0 (C_q), 132.7 (C_q), 129.4 (2CH_{Ar}), 113.9 (2CH_{Ar}), 110.9 (CH₂), 55.4 (OCH₃), 55.0 (CH₂), 52.6 (CH₂), 20.9 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₂H₁₈NO⁺, [M+H]⁺ 192.1383, found 192.1386

IR (cm⁻¹): 3072, 2910, 2834, 1652, 1611, 1585, 1511, 1442, 1300, 1243, 1173, 1105, 1035, 893, 812, 762, 732, 697.

***N*-(4-methoxybenzyl)but-2-en-1-amine (83o)**



C₁₂H₁₇NO, 191.2740 g/mol

General procedure A was applied to but-2-en-1-amine hydrochloride (157.7 mg, 1.466 mmol) and *p*-anisaldehyde (219.5 mg, 1.613 mmol). The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/MeOH 100/0 → 95/5) to afford **83o** (136.3 mg, 49%, *E:Z* = 5:1) as a colorless oil. The chemical shifts of the product are in accordance with literature.¹⁵

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.62–5.56 (m, 2H, =CH), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.71 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.19 (bd, *J* = 4.5 Hz, 2H, CH₂-N), 1.69 (bd, *J* = 4.9 Hz, 3H, CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 158.8 (C_q), 132.4 (C_q), 129.5 (2CH_{Ar}), 129.4 (CH), 127.7 (CH), 113.9 (2CH_{Ar}), 55.4 (OCH₃), 52.7 (CH₂), 51.1 (CH₂), 17.9 (CH₃).

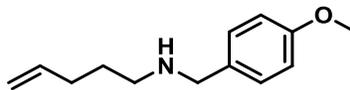
HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₂H₁₈NO⁺, [M+H]⁺ 192.1383, found 192.1390

¹⁴ (14) M. Kim, K. Gajulapati, C. Kim, H. Y. Jung, J. Goo, K. Lee, N. Kaur, H. J. Kang, S. J. Chung, Y. Choi, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 11443–11445.

¹⁵ (15) E. C. Taylor, B. Liu, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3726–3738.

IR (cm⁻¹): 2999, 2916, 2834, 1611, 1585, 1511, 1441, 1359, 1301, 1243, 1173, 1104, 1035, 967, 817, 754, 702.

***N*-(4-methoxybenzyl)pent-4-en-1-amine (83m)**



C₁₃H₁₉NO, 205.3010 g/mol

General procedure A was applied to pent-4-en-1-amine hydrochloride (141.1 mg, 1.160 mmol) and *p*-anisaldehyde (173.8 mg, 1.276 mmol). The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/MeOH 100/0 → 95/5) to afford **83m** (179.8 mg, 75%) as a yellow liquid. The chemical shifts of the product are in accordance with literature.¹⁶

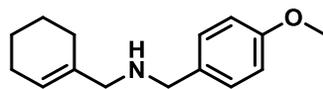
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.82 (ddt, *J* = 17.2, 10.2, 6.8 Hz, 1H, =CH), 5.02 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, =CH₂), 4.96 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, =CH₂), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (s, 2H, Ar-CH₂), 2.63 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂), 2.10 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂), 1.62 (quint., *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 158.8 (C_q), 138.6 (CH), 132.6 (C_q), 129.4 (2CH_{Ar}), 114.8 (CH₂), 113.9 (2CH_{Ar}), 55.4 (OCH₃), 53.5 (CH₂), 48.9 (CH₂), 31.7 (CH₂), 29.3 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₃H₂₀NO⁺, [M+H]⁺ 206.1539, found 206.1543

IR (cm⁻¹): 3075, 2929, 2834, 1640, 1612, 1585, 1511, 1463, 1441, 1301, 1243, 1173, 1105, 1036, 994, 910, 818, 753, 701.

***1*-(cyclohex-1-en-1-yl)-*N*-(4-methoxybenzyl)methanamine (83p)**



C₁₅H₂₁NO, 231.3390 g/mol

General procedure A was applied to cyclohex-1-en-1-ylmethanamine hydrochloride (118.3 mg, 0.8012 mmol) and *p*-anisaldehyde (120 mg, 0.8814 mmol). The crude residue was purified by

¹⁶ (16) I. Dubovyk, D. Pichugin, A. K. Yudin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5924–5926.

flash chromatography on silica gel (DCM/MeOH 100/0 → 95/5) to afford **83p** (146.1 mg, 79%) as a brown oil.

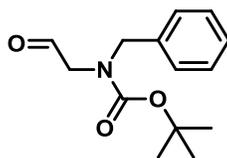
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.59 (bs, 1H, =CH), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.68 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.12 (s, 2H, CH₂-N), 2.04–1.96 (m, 4H, 2CH₂), 1.68–1.53 (m, 4H, 2CH₂).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 158.7 (C_q), 136.0 (C_q), 132.6 (C_q), 129.5 (2CH_{Ar}), 123.1 (CH), 113.9 (2CH_{Ar}), 55.5 (CH₂), 55.4 (OCH₃), 52.6 (CH₂), 27.1 (CH₂), 25.2 (CH₂), 22.9 (CH₂), 22.7 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₅H₂₂NO⁺, [M+H]⁺ 232.1696, found 232.1685

IR (cm⁻¹): 2997, 2923, 2833, 1611, 1585, 1511, 1439, 1300, 1244, 1172, 1136, 1101, 1036, 920, 821, 757, 702.

***tert*-butyl benzyl(2-oxoethyl)carbamate (103)**



C₁₄H₁₉NO₃, 249.3100 g/mol

A solution of 2-(benzylamino)ethan-1-ol (1.516 g, 10.02 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) was cooled to 0 °C and di-*tert*-butyl dicarbonate (2.188 g, 10.02 mmol) was added. After stirring at room temperature for 4 hours, Dess-Martin periodinane (DMP) (4.252 g, 10.02 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 1 hour and a half. The mixture was quenched with a 1:1 solution of saturated aqueous NaHCO₃ : 10% aqueous Na₂S₂O₃ and the layers were separated. The aqueous layer was extracted twice with CH₂Cl₂. Then the combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 80/20) to afford **103**

(1.811 g, 72%) as a colorless oil. The chemical shifts of the product are in accordance with literature.¹⁷

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.49–9.42 (m, 1H, CH), 7.36–7.23 (m, 5H, CH_{Ar}), 4.54–4.50 (m, 2H, Ar-CH₂), 3.93 (bs, 1H, CH₂-N), 3.78 (bs, 1H, CH₂-N), 1.47 (bs, 9H, 3CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 198.9 (CHO), 155.4 (C=O), 137.3 (C_q), 128.9 (2CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 81.2 (C_q), 56.5 (CH₂), 52.2 and 51.7 (CH₂), 28.4 (3CH₃).

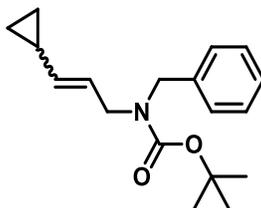
HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₄H₂₀NO₃⁺, [M+H]⁺ 250.1438, found 250.1457

m/z calcd for C₁₆H₂₂N₂NaO₃⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 313.1523, found 313.1518

m/z calcd for C₂₈H₃₈N₂NaO₆⁺, [2M+Na]⁺ 521.2622, found 521.2616

IR (cm⁻¹): 2977, 2931, 2816, 1735, 1689, 1606, 1496, 1477, 1453, 1420, 1392, 1366, 1241, 1206, 1163, 1129, 1077, 1029, 1002, 968, 929, 884, 860, 770, 736, 700.

***tert*-butyl benzyl(3-cyclopropylallyl)carbamate (104)**



C₁₈H₂₅NO₂, 287.4030 g/mol

A flame dried round bottom flask was charged with potassium *tert*-butoxide (674 mg, 6.01 mmol) and diethylether (25 mL). (cyclopropylmethyl)triphenylphosphonium bromide (2.39 g, 6.01 mmol) was added and the solution became orange. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour, and *tert*-butyl benzyl(2-oxoethyl)carbamate **103** (1.00 g, 4.00 mmol) in solution in Et₂O (8 mL) was added. After stirring overnight at rt, the mixture was quenched with water and the layers were separated. The aqueous layer was extracted three times with Et₂O. Then the combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 95/05) to afford **104** (753 mg, 65%, *Z*:*E* = 3:1) as a colorless liquid.

¹⁷ (17) C. Si, K. R. Fales, A. Torrado, K. Frimpong, T. Kaoudi, H. G. Vandever, F. G. Njoroge, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4359–4363.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.34–7.20 (m, 5H, CH_{Ar}), 5.48–5.25 (m, 1H, =CH), 5.07–4.85 (m, 1H, =CH), 4.45–4.40 (m, 2H, Ar-CH₂), 3.97–3.68 (m, 2H, CH₂-N), 1.48 (s, 9H, 3CH₃), 1.42–1.33 (m, 1H, CH), 0.74–0.66 (m, 2H, CH₂), 0.36–0.31 (m, 2H, CH₂).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 155.9 (C=O), 138.6 (C_q), 137.9 (=CH), 128.5 (2CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.2 (2CH_{Ar}), 123.5 and 122.9 (=CH), 79.9 (C_q), 49.3 (CH₂), 43.2 (CH₂), 28.6 (3CH₃), 9.8 (CH), 7.3 (CH₂), 6.8 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₀H₂₈N₂NaO₂⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 351.2043, found 351.2045

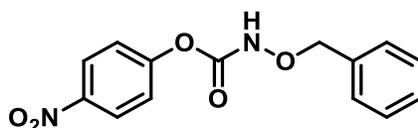
m/z calcd for C₃₆H₅₁N₂O₄⁺, [2M+H]⁺ 575.3843, found 575.3862

m/z calcd for C₃₆H₅₀N₂NaO₄⁺, [2M+Na]⁺ 597.3663, found 597.3676

IR (cm⁻¹): 3006, 2976, 2930, 1690, 1605, 1496, 1477, 1453, 1411, 1392, 1364, 1239, 1156, 1106, 1075, 1048, 1029, 964, 927, 879, 812, 768, 733, 699.

3. Procedures and analytical data for carbamate derivatives

4-nitrophenyl (benzyloxy)carbamate (84a)



C₁₄H₁₂N₂O₅, 288.2590 g/mol

To a solution of *O*-benzyl hydroxylamine hydrochloride (3.085 g, 19.33 mmol) in dichloromethane (70 mL), was added pyridine (3.43 mL, 42.52 mmol). The mixture was cooled to 0 °C and 4-nitrophenyl chloroformate (3.90 g, 19.33 mmol) was added. After stirring at reflux for 20 hours, the mixture was diluted with CH₂Cl₂ and washed with 1M NaHCO₃ solution. The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed twice with 1M NaHCO₃ solution, then water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure until a solid began to precipitate. The solid was collected by filtration and washed with a chloroform/hexane solution (5:6, 22 mL) until all yellow color

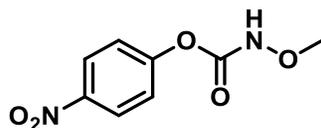
was removed, then dried to afford **84a** (3.160 g, 57%) as a white solid. The chemical shifts of the product are in accordance with literature.¹⁸

NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.68 (s, 1H, NH), 7.45–7.39 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.33 (d, J = 9.2 Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.98 (s, 2H, CH₂).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 155.2 (C=O), 154.1 (C_q), 144.7 (C_q), 134.9 (C_q), 129.5 (2CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 128.9 (2CH_{Ar}), 125.4 (2CH_{Ar}), 122.1 (2CH_{Ar}), 79.3 (CH₂).

IR (cm⁻¹): 3270, 1740, 1724, 1614, 1593, 1521, 1482, 1347, 1260, 1220, 1163, 1092, 872, 751, 701.

4-nitrophenyl methoxycarbamate (84i)



C₈H₈N₂O₅, 212.1610 g/mol

To a solution of *O*-methyl hydroxylamine hydrochloride (1.259 g, 15.07 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL), was added pyridine (2.7 mL, 33.16 mmol). The mixture was cooled to 0 °C and 4-nitrophenyl chloroformate (3.038 g, 15.07 mmol) was added. After stirring at reflux for 20 hours, the mixture was diluted with CH₂Cl₂ and washed with 1M NaHCO₃ solution. The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed twice with 1M NaHCO₃ solution, then water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The yellow solid, obtained after concentration, was washed with the lowest amount of CH₂Cl₂ to remove all yellow color. The resulting white solid was collected by filtration, washed with a chloroform/hexane solution (5:6, 22 mL), then dried to afford **84i** (1.625 mg, 51%) as a white solid. The chemical shifts of the product are in accordance with literature.¹⁹

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.28 (d, J = 9.0 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.80 (s, 1H, NH), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 2H, CH_{Ar}), 3.86 (s, 3H, CH₃).

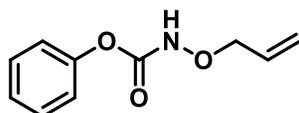
¹⁸ (18) D. A. Parrish, Z. Zou, C. L. Allen, C. S. Day, S. B. King, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8841–8843.

¹⁹ (19) J. B. Crawford, G. Chen, B. Carpenter, T. Wilson, J. Ji, R. T. Skerlj, G. J. Bridger, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 109–116.

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 155.2 (C=O), 153.9 (C_q), 145.4 (C_q), 125.4 (2 CH_{Ar}), 122.1 (2 CH_{Ar}), 65.2 (CH_3).

IR (cm^{-1}): 3273, 1728, 1621, 1593, 1542, 1482, 1349, 1267, 1216, 1157, 1113, 874, 864.

phenyl (allyloxy)carbamate (84j)



$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3$, 193.2020 g/mol

To a solution of *O*-allyl hydroxylamine hydrochloride (1.035 g, 9.45 mmol) in CH_2Cl_2 (45 mL) at 0 °C, was added *N,N*-Diisopropylethylamine (3.6 mL, 20.79 mmol). Phenyl chloroformate (1.18 mL, 9.45 mmol) was added dropwise at 0 °C and the reaction mixture was stirred at rt for 4 hours and a half. The mixture was diluted with EtOAc and washed with water. The aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were washed with brine, then dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (PE/EtOAc 100/0 \rightarrow 80/20) to afford **84j** (1.372 g, 75%) as a colorless oil. The chemical shifts of the product are in accordance with literature.²⁰

NMR ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.71 (s, 1H, NH), 7.43 (t, J = 7.9 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.31–7.27 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.07 (ddt, J = 17.2, 10.4, 6.3 Hz, 1H, =CH), 5.46 (dd, J = 17.3, 1.2 Hz, 1H, = CH_2), 5.41 (d, J = 10.4 Hz, 1H, = CH_2), 4.51 (d, J = 6.3 Hz, 2H, OCH_2).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 155.5 (C=O), 150.5 (C_q), 132.1 (=CH), 129.5 (2 CH_{Ar}), 125.9 (CH_{Ar}), 121.4 (2 CH_{Ar}), 120.8 (= CH_2), 78.0 (CH_2).

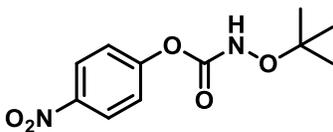
HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_3^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 194,0812, found 194,0814

m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3^+$, $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}]^+$ 235,1077, found 235,1078

IR (cm^{-1}): 3263, 1732, 1592, 1474, 1457, 1338, 1240, 1199, 1163, 1086, 996, 932, 753, 688.

²⁰ (20) Q. Wang, J. An, H. Alper, W.-J. Xiao, A. M. Beauchemin, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 13055–13058.

4-nitrophenyl tert-butoxycarbamate (84k)



C₁₁H₁₄N₂O₅, 254.2420 g/mol

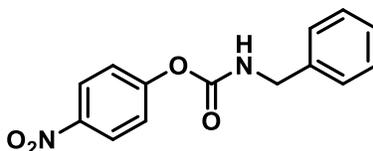
To a solution of O-(*tert*-butyl)hydroxylamine hydrochloride (197.2 mg, 1.570 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL), was added pyridine (0.28 mL, 3.45 mmol). The mixture was cooled to 0 °C and 4-nitrophenyl chloroformate (316.5 mg, 1.570 mmol) was added. After stirring at reflux for 21 hours, the mixture was diluted with CH₂Cl₂ and washed with 1M NaHCO₃ solution. The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed twice with 1M NaHCO₃ solution, then water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 80/20) to afford **84k** (231 mg, 58%) as a white solid.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.26 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.35 (d, *J* = 9.2 Hz, 3H, CH_{Ar}+NH), 1.33 (s, 9H, CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 156.6 (C=O), 155.5 (C_q), 144.7 (C_q), 125.4 (2CH_{Ar}), 122.0 (2CH_{Ar}), 82.7 (C_q), 26.3 (3CH₃).

IR (cm⁻¹): 3282, 2983, 1738, 1615, 1593, 1522, 1472, 1392, 1368, 1347, 1271, 1211, 1181, 1160, 1111, 1080, 1036, 992, 913, 868, 853, 817, 777, 746, 730, 687.

4-nitrophenyl benzylcarbamate (84h)



C₁₄H₁₂N₂O₄, 272.2600 g/mol

To a solution of benzylamine (546.3 mg, 5.10 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL), was added pyridine (0.41 mL, 5.10 mmol). The mixture was cooled to 0 °C and 4-nitrophenyl chloroformate (1.028 g, 5.10 mmol) was added. After stirring at reflux for 27 hours, the mixture was diluted with CH₂Cl₂ and washed with 1M NaHCO₃ solution. The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed twice with 1M NaHCO₃ solution, then

water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/DCM 20/80) to afford **84h** (800 mg, 58%) as a white solid. The chemical shifts of the product are in accordance with literature.²¹

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.24 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.42–7.31 (m, 7H, CH_{Ar}), 5.47 (bs, 1H, NH), 4.47 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂).

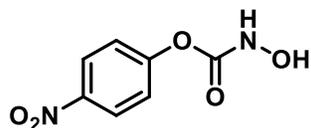
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 156.0 (C=O), 153.3 (C_q), 144.9 (C_q), 137.5 (C_q), 129.0 (2CH_{Ar}), 128.1 (2CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 125.3 (2CH_{Ar}), 122.1 (2CH_{Ar}), 45.6 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₄H₁₃N₂O₄⁺, [M+H]⁺ 273.0870, found 273.0887

m/z calcd for C₁₆H₁₆N₃O₄⁺, [M+CH₃CN+H]⁺ 314.1135, found 314.1151

IR (cm⁻¹): 3299, 3088, 3032, 1706, 1616, 1597, 1518, 1486, 1465, 1456, 1375, 1344, 1280, 1254, 1217, 1174, 1154, 1106, 1074, 1028, 1010, 950, 909, 863, 843, 811, 750, 716, 695, 661.

4-nitrophenyl hydroxycarbamate (85a)



C₇H₆N₂O₅, 198.1340 g/mol

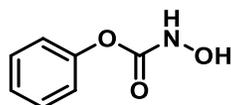
To a solution of hydroxylamine hydrochloride (1.044 g, 15.02 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL), was added pyridine (2.7 mL, 33.04 mmol). The mixture was cooled to 0 °C and 4-nitrophenyl chloroformate (3.027 g, 15.02 mmol) was added. After stirring at reflux for 23 hours, the mixture was diluted with CH₂Cl₂ and washed with a 1M NaHCO₃ solution. The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed twice with 1M NaHCO₃ solution, then water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography (Hexane/EtOAc 70/30) to afford **85a** (974 mg, 33%) as a white solid.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.18 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.93 (bs, 1H, NH).

²¹ (21) Q. Liu, N. W. Luedtke, Y. Tor, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1445–1447.

IR (cm⁻¹): 3340, 3121, 3079, 1612, 1589, 1448, 1436, 1388, 1331, 1288, 1201, 1167, 1111, 1007, 968, 957, 866, 840, 820, 815, 751, 691.

phenyl hydroxycarbamate (85b)



C₇H₇NO₃, 153.1370 g/mol

To a solution of hydroxylamine hydrochloride (1.258 g, 18.10 mmol) in a mixture of Et₂O/H₂O (12 mL : 0.2 mL), was added K₂CO₃ (2.145 g, 15.52 mmol). Phenyl chloroformate (1.62 mL, 12.93 mmol) was added dropwise at 0 °C and the reaction mixture was stirred at rt for 5.5 hours. The mixture was filtered, washed with Et₂O, concentrated under reduced pressure and dried under high vacuum to afford **85b** (1.806 g, 91%) as a white solid. The chemical shifts of the product are in accordance with literature.²²

NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 (s, 1H, NH), 7.39 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.26–7.23 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.39 (s, 1H, OH).

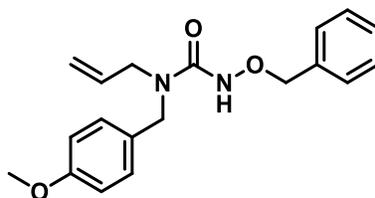
HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₇H₈NO₃⁺, [M+H]⁺ 154.0499, found 154.0486

m/z calcd for C₉H₁₁N₂O₃⁺, [M+CH₃CN+H]⁺ 195.0764, found 195.0759

IR (cm⁻¹): 3289, 2926, 1725, 1594, 1474, 1457, 1257, 1202, 1164, 1093, 1024, 1004, 963, 910, 792, 754, 728, 689.

4. Procedures and analytical data for urea derivatives

1-allyl-3-(benzyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)urea (86a)



C₁₉H₂₂N₂O₃, 326.3960 g/mol

²² (22) P. Beier, J. Mindl, V. Štěrba, J. Hanusek, *Org Biomol Chem* **2004**, *2*, 562–569.

General procedure B was applied to *N*-(4-methoxybenzyl)prop-2-en-1-amine **S1a** (511 mg, 2.88 mmol) and 4-nitrophenyl (benzyloxy)carbamate **84a** (831 mg, 2.88 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 70/30) to afford **86a** (882 mg, 94%) as a colorless oil.

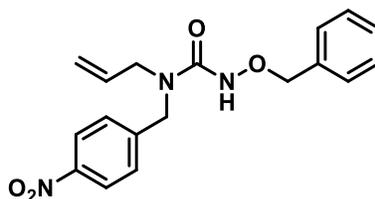
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.40–7.31 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.07 (bs, 1H, NH), 6.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.66 (ddt, *J* = 17.2, 10.3, 5.4 Hz, 1H, =CH), 5.11 (dd, *J* = 10.3, 1.2 Hz, 1H, =CH₂), 5.09 (dd, *J* = 17.2, 1.2 Hz, 1H, =CH₂), 4.88 (s, 2H, O-CH₂), 4.38 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.79 (s, 3H, O-CH₃), 3.76 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H, N-CH₂).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.4 (C=O), 159.2 (C_q), 136.1 (C_q), 133.2 (CH), 129.2 (2CH_{Ar}+C_q), 129.0 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 117.5 (CH₂), 114.2 (2CH_{Ar}), 78.1 (CH₂), 55.4 (CH₃), 49.6 (CH₂), 49.1 (CH₂).

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₉H₂₃N₂O₃⁺, [M+H]⁺ 327.1703, found 327.1710
m/z calcd for C₁₉H₂₂N₂NaO₃⁺, [M+Na]⁺ 349.1523, found 349.1534
m/z calcd for C₂₁H₂₅N₃NaO₃⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 390.1788, found 390.1797
m/z calcd for C₃₈H₄₄N₄NaO₆⁺, [2M+Na]⁺ 675.3153, found 675.3152

IR (cm⁻¹): 3220, 2933, 2836, 1650, 1612, 1586, 1511, 1464, 1398, 1360, 1302, 1242, 1175, 1107, 1030, 924, 816, 748, 699.

1-allyl-3-(benzyloxy)-1-(4-nitrobenzyl)urea (86b)



C₁₈H₁₉N₃O₄, 341.3670 g/mol

General procedure B was applied to *N*-(4-nitrobenzyl)prop-2-en-1-amine **83b** (237 mg, 1.23 mmol) and 4-nitrophenyl (benzyloxy)carbamate **84a** (355 mg, 1.23 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 60/40) to afford **86b** (357 mg, 85%) as a yellow solid.

NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.41–7.35 (m, 7H, CH_{Ar}), 7.12 (bs, 1H, NH), 5.66 (ddt, *J* = 17.2, 10.2, 5.3 Hz, 1H, =CH), 5.16 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, =CH₂), 5.10 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, =CH₂), 4.89 (s, 2H, O-CH₂), 4.59 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H, N-CH₂).

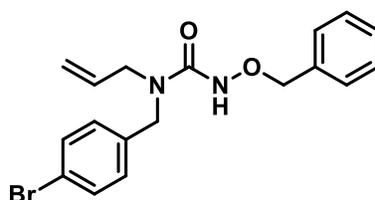
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.4 (C=O), 147.6 (C_q), 145.2 (C_q), 135.8 (C_q), 132.5 (CH), 129.3 (2CH_{Ar}), 128.7 (3CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 124.1 (2CH_{Ar}), 118.1 (CH₂), 78.2 (CH₂), 50.3 (CH₂), 49.6 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₈H₂₀N₃O₄⁺, [M+H]⁺ 342.1448, found 342.1464

m/z calcd for C₂₀H₂₂N₄NaO₄⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 405.1533, found 405.1525

IR (cm⁻¹): 3215, 2927, 1653, 1516, 1472, 1396, 1343, 1242, 1108, 1028, 924, 798, 737, 698.

1-allyl-3-(benzyloxy)-1-(4-bromobenzyl)urea (86c)



C₁₈H₁₉BrN₂O₂, 375.2660 g/mol

General procedure B was applied to *N*-(4-bromobenzyl)prop-2-en-1-amine **83c** (460 mg, 2.03 mmol) and 4-nitrophenyl (benzyloxy)carbamate **84a** (586 mg, 2.03 mmol) to afford **86c** (739 mg, 97%) as a yellow solid. The crude residue was directly used in the next step without purification.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.39–7.33 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.05 (bs, 1H, NH), 5.65 (ddt, *J* = 17.2, 10.2, 5.5 Hz, 1H, =CH), 5.13 (dd, *J* = 10.3, 1.2 Hz, 1H, =CH₂), 5.08 (dd, *J* = 17.2, 1.2 Hz, 1H, =CH₂), 4.88 (s, 2H, O-CH₂), 4.42 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.71 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, N-CH₂).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.4 (C=O), 136.4 (C_q), 136.0 (C_q), 132.9 (CH), 132.0 (2CH_{Ar}), 129.6 (2CH_{Ar}), 129.2 (2CH_{Ar}), 128.7 (3CH_{Ar}), 121.7 (C_q), 117.8 (CH₂), 78.2 (CH₂), 49.9 (CH₂), 49.3 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₈H₂₀⁷⁹BrN₂O₂⁺, [M+H]⁺ 375.0703, found 375.0706

m/z calcd for $C_{18}H_{20}^{81}BrN_2O_2^+$, $[M+H]^+$ 377.0682, found 377.0688

m/z calcd for $C_{18}H_{19}^{79}BrN_2NaO_2^+$, $[M+Na]^+$ 397.0522, found 397.0528

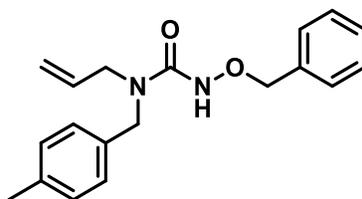
m/z calcd for $C_{18}H_{19}^{81}BrN_2NaO_2^+$, $[M+Na]^+$ 399.0502, found 399.0519

m/z calcd for $C_{20}H_{22}^{79}BrN_3NaO_2^+$, $[M+CH_3CN+Na]^+$ 438.0788, found 438.0807

m/z calcd for $C_{20}H_{22}^{81}BrN_3NaO_2^+$, $[M+CH_3CN+Na]^+$ 440.0767, found 440.0760

IR (cm⁻¹): 3223, 2924, 1651, 1487, 1396, 13.59, 1241, 1176, 1100, 1070, 1028, 1011, 925, 794, 748, 698.

1-allyl-3-(benzyloxy)-1-(4-methylbenzyl)urea (86d)



$C_{19}H_{22}N_2O_2$, 310.3970 g/mol

General procedure B was applied to *N*-(4-methylbenzyl)prop-2-en-1-amine **83d** (150 mg, 0.930 mmol) and 4-nitrophenyl (benzyloxy)carbamate **84a** (268 mg, 0.930 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 70/30) to afford **86d** (248 mg, 86%) as a colorless oil.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.38–7.32 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.11 (bs, 4H, CH_{Ar}), 7.04 (bs, 1H, NH), 5.68 (ddt, J = 17.1, 10.4, 5.5 Hz, 1H, =CH), 5.12 (d, J = 10.2 Hz, 1H, =CH₂), 5.10 (d, J = 17.3 Hz, 1H, =CH₂), 4.88 (s, 2H, O-CH₂), 4.40 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.77 (d, J = 5.5 Hz, 2H, N-CH₂), 2.33 (s, 3H, CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.5 (C=O), 137.5 (C_q), 136.1 (C_q), 134.1 (C_q), 133.2 (CH), 129.6 (2CH_{Ar}), 129.2 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 127.6 (2CH_{Ar}), 117.6 (CH₂), 78.1 (CH₂), 50.0 (CH₂), 49.3 (CH₂), 21.2 (CH₃).

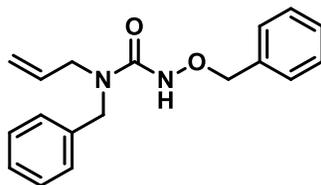
HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{19}H_{23}N_2O_2^+$, $[M+H]^+$ 311.1754, found 311.1759

m/z calcd for $C_{19}H_{22}N_2NaO_2^+$, $[M+Na]^+$ 333.1573, found 333.1594

m/z calcd for $C_{21}H_{25}N_3NaO_2^+$, $[M+CH_3CN+Na]^+$ 374.1839, found 374.1828

IR (cm⁻¹): 3223, 2921, 1652, 1513, 1496, 1470, 1397, 1359, 1240, 1102, 1028, 921, 799, 748, 698.

1-allyl-1-benzyl-3-(benzyloxy)urea (86e)



C₁₈H₂₀N₂O₂, 296.3700 g/mol

General procedure B was applied to *N*-benzylprop-2-en-1-amine **83e** (210 mg, 1.42 mmol) and 4-nitrophenyl (benzyloxy)carbamate **84a** (410 mg, 1.42 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 75/25) to afford **86e** (309 mg, 73%) as a colorless oil.

NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.44–7.32 (m, 10H, CH_{Ar}), 7.14 (bs, 1H, NH), 5.73 (ddt, *J* = 17.2, 10.2, 5.3 Hz, 1H, =CH), 5.18 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, =CH₂), 5.15 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H, =CH₂), 4.94 (s, 2H, O-CH₂), 4.51 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.82 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H, N-CH₂).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.5 (C=O), 137.2 (C_q), 136.1 (C_q), 133.1 (CH), 129.2 (2CH_{Ar}), 128.9 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.7 (2CH_{Ar}), 117.6 (CH₂), 78.2 (CH₂), 50.2 (CH₂), 49.3 (CH₂).

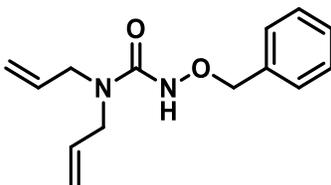
HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₈H₂₁N₂O₂⁺, [M+H]⁺ 297.1598, found 297.1609

m/z calcd for C₁₈H₂₀N₂NaO₂⁺, [M+Na]⁺ 319.1417, found 319.1451

m/z calcd for C₂₀H₂₃N₃NaO₂⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 360.1682, found 360.1693

IR (cm⁻¹): 3223, 2922, 1650, 1495, 1453, 1398, 1361, 1240, 1077, 1028, 920, 838, 737, 697.

1,1-diallyl-3-(benzyloxy)urea (86f)



C₁₄H₁₈N₂O₂, 246.3100 g/mol

General procedure B was applied to diallylamine (78.2 mg, 0.805 mmol) and 4-nitrophenyl (benzyloxy)carbamate **84a** (232 mg, 0.805 mmol) to afford **86f** (188 mg, 95%) as a colorless oil. The crude residue was directly used in the next step without purification.

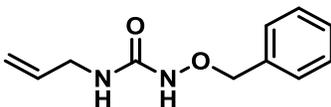
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.42–7.32 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.09 (bs, 1H, NH), 5.74 (ddt, J = 16.8, 10.7, 5.7 Hz, 2H, =CH), 5.14 (dd, J = 9.2, 1.2 Hz, 2H, =CH₂), 5.12 (dd, J = 18.2, 1.2 Hz, 2H, =CH₂), 4.88 (s, 2H, O-CH₂), 4.88 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.81 (d, J = 5.7 Hz, 4H, N-CH₂).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.2 (C=O), 136.2 (C_q), 133.4 (2CH), 129.2 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 117.5 (2CH₂), 78.1 (CH₂), 49.3 (2CH₂).

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₄H₁₉N₂O₂⁺, [M+H]⁺ 247.1441, found 247.1428
 m/z calcd for C₁₄H₁₈N₂NaO₂⁺, [M+Na]⁺ 269.1260, found 269.1253

IR (cm⁻¹): 3223, 2983, 2919, 1654, 1497, 1470, 1418, 1396, 1365, 1302, 1283, 1243, 1098, 1028, 993, 966, 912, 870, 837, 732, 698.

1-allyl-3-(benzyloxy)urea (86g)



C₁₁H₁₄N₂O₂, 206.2540 g/mol

General procedure B was applied to allylamine (202.6 mg, 3.549 mmol) and 4-nitrophenyl (benzyloxy)carbamate **84a** (1.023 g, 3.549 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 60/40) to afford **86g** (640 mg, 87%) as colorless oil.

NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 (bs, 5H, CH_{Ar}), 5.78 (ddt, J = 17.1, 10.3, 5.5 Hz, 1H, =CH), 5.67 (bs, 1H, NH), 5.11 (dq, J = 17.1, 1.5 Hz, 1H, =CH₂), 5.09 (dq, J = 10.2, 1.5 Hz, 1H, =CH₂), 4.81 (s, 2H, O-CH₂), 3.82 (d, J = 5.3 Hz, 2H, allyl-CH₂).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.9 (C=O), 135.5 (C_q), 134.5 (CH), 129.3 (2CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 116.0 (CH₂), 78.7 (CH₂), 41.9 (CH₂).

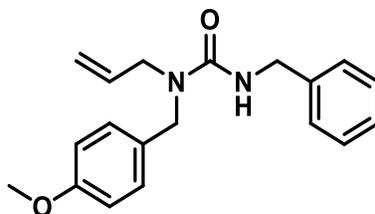
HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₁H₁₅N₂O₂⁺, [M+H]⁺ 207,1128, found 207,1121

m/z calcd for $C_{13}H_{17}N_3NaO_2^+$, $[M+CH_3CN+Na]^+$ 270,1213, found 270,1211

m/z calcd for $C_{22}H_{29}N_4O_4^+$, $[2M+H]^+$ 413,2183, found 413,2170

IR (cm⁻¹): 3439, 3152, 3065, 2919, 2896, 2866, 1665, 1633, 1481, 1453, 1420, 1376, 1348, 1279, 1238, 1217, 1176, 1134, 1083, 1066, 970, 937, 915, 839, 756, 701, 675.

1-allyl-3-benzyl-1-(4-methoxybenzyl)urea (86h)



$C_{19}H_{22}N_2O_2$, 310.3970 g/mol

General procedure B was applied to *N*-(4-methoxybenzyl)prop-2-en-1-amine **83a** (103.0 mg, 0.5811 mmol) and 4-nitrophenyl benzylcarbamate **84h** (158.2 mg, 0.5811 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 70/30) to afford **86h** (155.2 mg, 86%) as a colorless oil.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.33–7.19 (m, 7H, CH_{Ar}), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.78 (ddt, J = 17.4, 10.0, 5.4 Hz, 1H, =CH), 5.18 (dq, J = 17.4, 1.5 Hz, 1H, =CH₂), 5.17 (dd, J = 10.0, 1.5 Hz, 1H, =CH₂), 4.78 (bs, 1H, NH), 4.44 (s, 2H, Ar-CH₂), 4.26 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.87 (dt, J = 5.4, 1.5 Hz, 2H, allyl-CH₂), 3.80 (s, 3H, O-CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.1 (C=O), 158.3 (C_q), 139.6 (C_q), 133.9 (CH), 130.0 (C_q), 128.9 (2CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 127.6 (2CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 117.1 (CH₂), 114.3 (2CH_{Ar}), 55.4 (CH₃), 50.0 (CH₂), 49.7 (CH₂), 45.1 (CH₂).

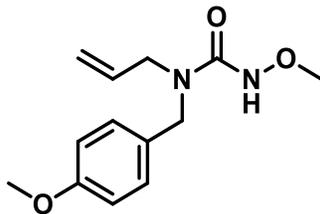
HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{19}H_{23}N_2O_2^+$, $[M+H]^+$ 311.1754, found 311.1768

m/z calcd for $C_{19}H_{22}N_2NaO_2^+$, $[M+Na]^+$ 333.1573, found 333.1591

m/z calcd for $C_{38}H_{44}N_4NaO_4^+$, $[2M+Na]^+$ 643.3255, found 643.3278

IR (cm⁻¹): 3347, 3030, 2917, 2836, 1624, 1586, 1529, 1510, 1465, 1454, 1422, 1397, 1359, 1302, 1240, 1174, 1109, 1079, 1031, 994, 923, 812, 732, 698.

1-allyl-3-methoxy-1-(4-methoxybenzyl)urea (86i)



C₁₃H₁₈N₂O₃, 250.2980 g/mol

General procedure B was applied to *N*-(4-methoxybenzyl)prop-2-en-1-amine **83a** (411 mg, 2.32 mmol) and 4-nitrophenyl methoxycarbamate **84i** (492 mg, 2.32 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 60/40) to afford **86i** (573 mg, 99%) as a colorless oil.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.17 (bs, 1H, NH), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.72 (ddt, *J* = 16.8, 10.7, 5.3 Hz, 1H, =CH), 5.20 (dd, *J* = 9.5, 1.2 Hz, 1H, =CH₂), 5.19 (dd, *J* = 18.0, 1.2 Hz, 1H, =CH₂), 4.40 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.80 (bs, 5H, allyl-CH₂ + O-CH₃), 3.70 (s, 3H, O-CH₃).

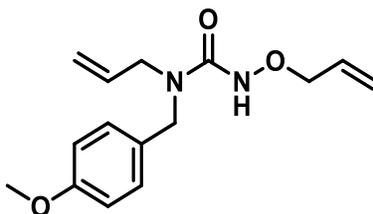
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.7 (C=O), 159.3 (C_q), 133.3 (CH), 129.2 (C_q), 129.1 (2CH_{Ar}), 117.6 (CH₂), 114.3 (2CH_{Ar}), 64.4 (CH₃), 55.4 (CH₃), 49.7 (CH₂), 49.1 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₃H₁₉N₂O₃⁺, [M+H]⁺ 251.1390, found 251.1390

m/z calcd for C₁₅H₂₁N₃NaO₃⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 314.1475, found 314.1471

IR (cm⁻¹): 3266, 2901, 1649, 1612, 1586, 1512, 1463, 1397, 1244, 1174, 1104, 1033, 815, 763.

1-allyl-3-(allyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)urea (86j)



C₁₅H₂₀N₂O₃, 276.3360 g/mol

To a 5 mL microwave vial charged with a stir bar was added phenyl (allyloxy)carbamate **84j** (410.3 mg, 2.12 mmol) and acetonitrile (3 mL), to which was added *N*-(4-methoxybenzyl)prop-2-en-1-amine **83a** (358.5 mg, 2.02 mmol). The vial was sealed with a microwave cap and heated for 20 min at 120 °C via microwave irradiation. This operation was repeated (twice) until all starting material was consumed. The reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with 1M NaOH solution. The aqueous layer was extracted twice with EtOAc. The combined organic extracts were washed twice with 1M NaOH solution then with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 100/0 → 80/20) to afford **86j** (453.3 mg, 81%) as a colorless oil.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.19 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.12 (bs, 1H, NH), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.95 (ddt, *J* = 17.3, 10.3, 6.3 Hz, 1H, =CH), 5.72 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.3 Hz, 1H, =CH), 5.29 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, =CH₂), 5.25 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, =CH₂), 5.20 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, =CH₂), 5.18 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, =CH₂), 4.40 (s, 2H, Ar-CH₂), 4.35 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H, O-CH₂), 3.80 (bs, 5H, N-CH₂ + O-CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.5 (C=O), 159.3 (C_q), 133.3 (CH), 133.0 (CH), 129.2 (C_q), 129.1 (2CH_{Ar}), 119.9 (CH₂), 117.6 (CH₂), 114.3 (2CH_{Ar}), 77.2 (CH₂), 55.4 (CH₃), 49.7 (CH₂), 49.2 (CH₂).

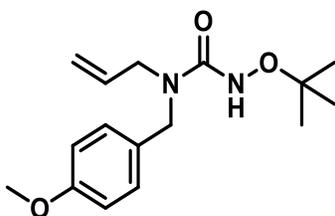
HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₅H₂₁N₂O₃⁺, [M+H]⁺ 277,1547, found 277,1544

m/z calcd for C₁₇H₂₃N₃NaO₃⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 340,1632, found 340,1632

m/z calcd for C₃₀H₄₀N₄NaO₆⁺, [2M+Na]⁺ 575,2840, found 575,2830

IR (cm⁻¹): 3226, 2916, 1646, 1612, 1586, 1511, 1464, 1398, 1241, 1174, 1107, 1033, 924, 816, 763.

1-allyl-3-(tert-butoxy)-1-(4-methoxybenzyl)urea (86k)



C₁₆H₂₄N₂O₃, 292.3790 g/mol

General procedure B was applied to *N*-(4-methoxybenzyl)prop-2-en-1-amine **83a** (116.8 mg, 0.659 mmol) and 4-nitrophenyl *tert*-butoxycarbamate **84k** (167.5 mg, 0.659 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 70/30) to afford **86k** (165.2 mg, 86%) as a white solid.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.19 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.71 (bs, 1H, NH), 5.73 (ddt, *J* = 16.5, 10.8, 5.5 Hz, 1H, =CH), 5.21–5.15 (m, 2H, =CH₂), 4.42 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.82 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, allyl-CH₂), 3.80 (s, 3H, O-CH₃), 1.23 (s, 9H, CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 160.1 (C=O), 159.2 (C_q), 133.7 (CH), 129.6 (C_q), 129.0 (2CH_{Ar}), 117.3 (CH₂), 114.3 (2CH_{Ar}), 80.5 (C_q), 55.4 (CH₃), 49.9 (CH₂), 49.4 (CH₂), 26.5 (3CH₃).

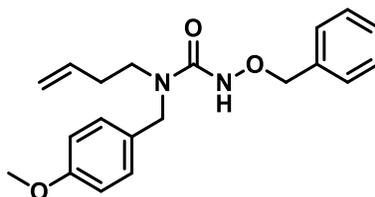
HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₆H₂₅N₂O₃⁺, [M+H]⁺ 293.1860, found 293.1874

m/z calcd for C₁₈H₂₇N₃NaO₃⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 356.1945, found 356.1967

m/z calcd for C₃₂H₄₈N₄NaO₆⁺, [2M+Na]⁺ 607.3466, found 607.3485

IR (cm⁻¹): 3233, 2977, 2932, 1653, 1613, 1586, 1511, 1468, 1394, 1363, 1302, 1241, 1174, 1107, 1036, 994, 968, 921, 845, 817, 731.

3-(benzyloxy)-1-(but-3-en-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)urea (86l)



C₂₀H₂₄N₂O₃, 340.4230 g/mol

General procedure B was applied to *N*-(4-methoxybenzyl)but-3-en-1-amine **83l** (226.2 mg, 1.183 mmol) and 4-nitrophenyl (benzyloxy)carbamate **84a** (340.9 mg, 1.183 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 80/20) to afford **86l** (293 mg, 73%) as a colorless oil.

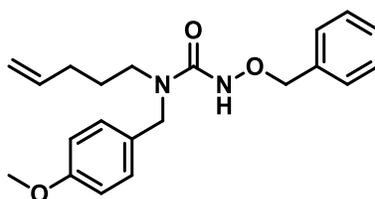
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.39–7.31 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.99 (bs, 1H, NH), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.73 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 7.0 Hz, 1H, =CH), 5.05 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, =CH₂), 5.02 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, =CH₂), 4.86 (s, 2H, O-CH₂), 4.34 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.79 (s, 3H, O-CH₃), 3.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, N-CH₂), 2.27 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.3 (C=O+C_q), 136.1 (C_q), 135.1 (CH), 129.2 (2CH_{Ar}), 129.0 (C_q), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.5 (3CH_{Ar}), 117.5 (CH₂), 114.4 (2CH_{Ar}), 78.1 (CH₂), 55.4 (CH₃), 50.0 (CH₂), 47.1 (CH₂), 32.6 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₀H₂₅N₂O₃⁺, [M+H]⁺ 341.1860, found 341.1845
m/z calcd for C₂₀H₂₄N₂NaO₃⁺, [M+Na]⁺ 363.1679, found 363.1674
m/z calcd for C₄₀H₄₈N₄NaO₆⁺, [2M+Na]⁺ 703.3466, found 703.3444

IR (cm⁻¹): 3225, 2933, 2836, 1642, 1612, 1586, 1511, 1477, 1455, 1302, 1245, 1175, 1095, 1032, 911, 815, 733, 699.

3-(benzyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)-1-(3-methylbut-2-en-1-yl)urea (86m)



C₂₁H₂₆N₂O₃, 354.4500 g/mol

General procedure B was applied to *N*-(4-methoxybenzyl)pent-4-en-1-amine **83m** (102.7 mg, 0.500 mmol) and 4-nitrophenyl (benzyloxy)carbamate **84a** (144.2 mg, 0.500 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 80/20 → 70/30) to afford **86m** (120.5 mg, 68%) as a colorless oil.

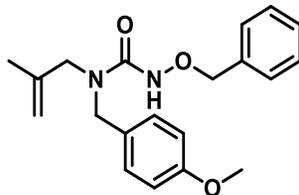
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.35–7.32 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.00 (bs, 1H, NH), 6.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.73 (ddt, *J* = 17.2, 10.1, 6.5 Hz, 1H, =CH), 4.99 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, =CH₂), 4.95 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, =CH₂), 4.88 (s, 2H, O-CH₂), 4.33 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.79 (s, 3H, O-CH₃), 3.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, N-CH₂), 2.01 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 1.61 (quint., *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.7 (C=O), 159.3 (C_q), 137.6 (CH), 136.2 (C_q), 129.2 (2CH_{Ar}), 129.1 (C_q), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 115.5 (CH₂), 114.4 (2CH_{Ar}), 78.1 (CH₂), 55.4 (CH₃), 49.8 (CH₂), 46.8 (CH₂), 30.9 (CH₂), 27.2 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₁H₂₇N₂O₃⁺, [M+H]⁺ 355.2016, found 355.2037
m/z calcd for C₄₂H₅₃N₄O₆⁺, [2M+H]⁺ 709.3960, found 709.4006

IR (cm⁻¹): 3224, 2931, 2836, 1642, 1612, 1586, 1511, 1478, 1455, 1403, 1362, 1302, 1244, 1175, 1107, 1032, 994, 910, 815, 735, 698.

3-(benzyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)-1-(2-methylallyl)urea (86n)



C₂₀H₂₄N₂O₃, 340.4230 g/mol

General procedure B was applied to *N*-(4-methoxybenzyl)-2-methylprop-2-en-1-amine **83n** (104.6 mg, 0.547 mmol) and 4-nitrophenyl (benzyloxy)carbamate **84a** (157.6 mg, 0.547 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 80/20) to afford **86n** (172 mg, 92%) as a white solid.

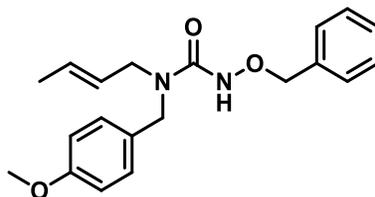
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.39–7.33 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.10 (bs, 1H, NH), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.89 (s, 2H, O-CH₂), 4.84 (s, 1H, =CH₂), 4.77 (s, 1H, =CH₂), 4.39 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.80 (s, 3H, O-CH₃), 3.65 (s, 2H, N-CH₂), 1.62 (s, 3H, CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.6 (C=O), 159.3 (C_q), 140.8 (C_q), 136.2 (C_q), 129.3 (C_q+2CH_{Ar}), 129.2 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 114.3 (2CH_{Ar}), 112.3 (CH₂), 78.2 (CH₂), 55.4 (CH₃), 52.1 (CH₂), 49.8 (CH₂), 20.0 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₀H₂₅N₂O₃⁺, [M+H]⁺ 341.1860, found 341.1868
m/z calcd for C₂₀H₂₄N₂NaO₃⁺, [M+Na]⁺ 363.1679, found 363.1702
m/z calcd for C₄₀H₄₈N₄NaO₆⁺, [2M+Na]⁺ 703.3466, found 703.3505

IR (cm⁻¹): 3226, 2934, 2836, 1647, 1612, 1586, 1511, 1464, 1455, 1397, 1363, 1302, 1242, 1174, 1107, 1030, 957, 898, 817, 747, 698.

3-(benzyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)-1-(pent-4-en-1-yl)urea (86o)



C₂₀H₂₄N₂O₃, 340.4230 g/mol

General procedure B was applied to *N*-(4-methoxybenzyl)but-2-en-1-amine **83o** (77.4 mg, 0.405 mmol) and 4-nitrophenyl (benzyloxy)carbamate **84a** (116.6 mg, 0.405 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 80/20) to afford **86o** (120 mg, 87%, *E:Z* = 5:1) as a colorless oil.

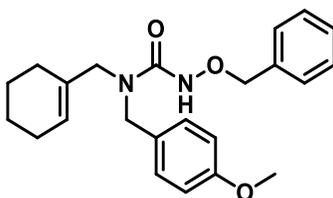
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.38–7.31 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.07 (bs, 1H, NH), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.49 (dq, *J* = 15.3, 6.4 Hz, 1H, =CH), 5.27 (dq, *J* = 15.3, 6.0 Hz, 1H, =CH), 4.88 (s, 2H, O-CH₂), 4.37 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.80 (s, 3H, O-CH₃), 3.66 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, N-CH₂), 1.61 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.5 (C=O), 159.2 (C_q), 136.3 (C_q), 129.4 (C_q), 129.2 (2CH_{Ar}), 129.1 (3CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.5 (CH), 126.2 (CH), 114.3 (2CH_{Ar}), 78.1 (CH₂), 55.4 (CH₃), 49.7 (CH₂), 48.5 (CH₂), 17.7 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₀H₂₅N₂O₃⁺, [M+H]⁺ 341.1860, found 341.1864
m/z calcd for C₂₀H₂₄N₂NaO₃⁺, [M+Na]⁺ 363.1679, found 363.1694
m/z calcd for C₄₀H₄₈N₄NaO₆⁺, [2M+Na]⁺ 703.3466, found 703.3490

IR (cm⁻¹): 3225, 2917, 2836, 1646, 1612, 1586, 1511, 1465, 1455, 1399, 1361, 1302, 1244, 1174, 1106, 1031, 966, 910, 817, 747, 698.

3-(benzyloxy)-1-(cyclohex-1-en-1-ylmethyl)-1-(4-methoxybenzyl)urea (86p)



C₂₃H₂₈N₂O₃, 380.4880 g/mol

General procedure B was applied to 1-(cyclohex-1-en-1-yl)-N-(4-methoxybenzyl)methanamine **83p** (60.5 mg, 0.262 mmol) and 4-nitrophenyl (benzyloxy)carbamate **84a** (75.4 mg, 0.262 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 80/20) to afford **86p** (95.8 mg, 96%) as a colorless oil.

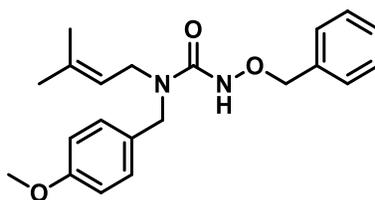
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.38–7.33 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.17–7.14 (m, 3H, NH+CH_{Ar}), 6.83 (d, J = 8.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.46 (s, 1H, =CH), 4.89 (s, 2H, O-CH₂), 4.38 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.79 (s, 3H, O-CH₃), 3.57 (s, 2H, N-CH₂), 1.92 (bs, 2H, CH₂), 1.77 (bs, 2H, CH₂), 1.56–1.52 (m, 4H, CH₂).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.8 (C=O), 159.2 (C_q), 136.4 (C_q), 133.4 (C_q), 129.6 (C_q), 129.2 (2CH_{Ar}), 129.1 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 124.3 (CH), 114.2 (2CH_{Ar}), 78.1 (CH₂), 55.4 (CH₃), 52.4 (CH₂), 50.0 (CH₂), 26.2 (CH₂), 25.0 (CH₂), 22.4 (CH₂), 22.3 (CH₂).

HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₃H₂₉N₂O₃⁺, [M+H]⁺ 381.2173, found 381.2180
 m/z calcd for C₄₆H₅₇N₄O₆⁺, [2M+H]⁺ 761.4273, found 761.4321

IR (cm⁻¹): 3223, 2927, 2835, 1645, 1611, 1586, 1511, 1455, 1401, 1361, 1302, 1243, 1174, 1106, 1080, 1031, 967, 920, 885, 815, 747, 698.

3-(benzyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)-1-(3-methylbut-2-en-1-yl)urea (86q)



C₂₁H₂₆N₂O₃, 354.4500 g/mol

General procedure B was applied to *N*-(4-methoxybenzyl)-3-methylbut-2-en-1-amine **83q** (150.3 mg, 0.732 mmol) and 4-nitrophenyl (benzyloxy)carbamate **84a** (211 mg, 0.732 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 70/30) to afford **86q** (248 mg, 96%) as a colorless oil.

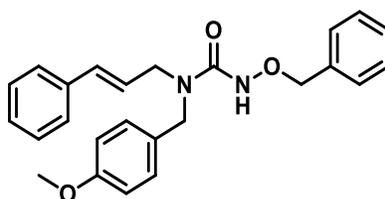
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.40–7.31 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.05 (bs, 1H, NH), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.99 (t, J = 6.6 Hz, 1H, =CH), 4.88 (s, 2H, O-CH₂), 4.37 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.80 (s, 3H, O-CH₃), 3.78 (d, J = 6.6 Hz, 2H, N-CH₂), 1.63 (s, 3H, CH₃), 1.46 (s, 3H, CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.5 (C=O), 159.2 (C_q), 136.9 (C_q), 136.4 (C_q), 129.6 (C_q), 129.1 (4CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 119.9 (CH), 114.2 (2CH_{Ar}), 78.0 (CH₂), 55.4 (CH₃), 49.8 (CH₂), 44.5 (CH₂), 25.8 (CH₃), 17.7 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₁H₂₇N₂O₃⁺, [M+H]⁺ 355.2016, found 355.2009
m/z calcd for C₂₁H₂₆N₂NaO₃⁺, [M+Na]⁺ 377.1836, found 377.1838
m/z calcd for C₄₂H₅₂N₄NaO₆⁺, [2M+Na]⁺ 731.3779, found 731.3764

IR (cm⁻¹): 3226, 2932, 2836, 1647, 1612, 1586, 1511, 1455, 1363, 1302, 1243, 1174, 1105, 1031, 962, 815, 734, 698.

3-(benzyloxy)-1-cinnamyl-1-(4-methoxybenzyl)urea (86r)



C₂₅H₂₆N₂O₃, 402.4940 g/mol

General procedure B was applied to (*E*)-*N*-(4-methoxybenzyl)-3-phenylprop-2-en-1-amine **83r** (91.7 mg, 0.362 mmol) and 4-nitrophenyl (benzyloxy)carbamate **84a** (104.3 mg, 0.362 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 70/30) to afford **86r** (134.2 mg, 92%) as a colorless oil.

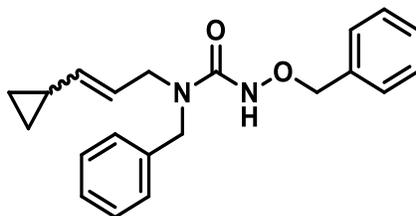
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.38–7.26 (m, 10H, CH_{Ar}), 7.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.09 (bs, 1H, NH), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.39 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, =CH), 6.04 (td, *J* = 16.0, 6.0 Hz, 1H, =CH), 4.88 (s, 2H, O-CH₂), 4.42 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.95 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, N-CH₂), 3.80 (s, 3H, O-CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.3 (C=O), 159.0 (C_q), 136.2 (C_q), 136.1 (C_q), 132.8 (CH), 129.2 (2CH_{Ar}), 129.1 (C_q), 129.0 (2CH_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 126.6 (2CH_{Ar}), 124.4 (CH), 114.4 (2CH_{Ar}), 78.2 (CH₂), 55.5 (CH₃), 49.7 (CH₂), 48.8 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₅H₂₇N₂O₃⁺, [M+H]⁺ 403.2016, found 403.2015
m/z calcd for C₂₅H₂₆N₂NaO₃⁺, [M+Na]⁺ 425.1836, found 425.1840
m/z calcd for C₅₀H₅₂N₄NaO₆⁺, [2M+Na]⁺ 827.3779, found 827.3810

IR (cm⁻¹): 3226, 3030, 2933, 2836, 1649, 1611, 1585, 1511, 1454, 1361, 1302, 1244, 1175, 1107, 1030, 967, 910, 815, 735, 697.

1-benzyl-3-(benzyloxy)-1-(3-cyclopropylallyl)urea (86s)



C₂₁H₂₄N₂O₂, 336.4350 g/mol

To a solution of *tert*-butyl benzyl(3-cyclopropylallyl)carbamate **83s** (412 mg, 1.43 mmol) in CH₂Cl₂ (7 mL), was added TFA (1.1 mL, 14.3 mmol). After stirring at room temperature for 2 hours, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude residue was directly used in the next step without purification.

General procedure B was applied to the crude *N*-benzyl-3-cyclopropylprop-2-en-1-amine (1.43 mmol), 4-nitrophenyl (benzyloxy)carbamate **84a** (413 mg, 1.43 mmol) and additional triethylamine (2.2 equiv.). The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 70/30) to afford **86s** (388 mg, 81%, *Z*:*E* = 3:1) as a colorless oil.

(Z)-1-benzyl-3-(benzyloxy)-1-(3-cyclopropylallyl)urea

NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.40–7.21 (m, 10H, CH_{Ar}), 7.18 (s, 1H, NH), 5.14 (dt, *J* = 10.5, 7.0 Hz, 1H, =CH), 4.90 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 4.84 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H, =CH), 4.50 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.89 (dd, *J* = 7.0, 1.1 Hz, 2H, CH₂-N), 1.38–1.29 (m, 1H, CH), 0.70–0.65 (m, 2H, CH₂), 0.30–0.26 (m, 2H, CH₂).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.5 (C=O), 138.6 (CH), 137.6 (C_q), 136.3 (C_q), 129.3 (2CH_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 127.9 (2CH_{Ar}), 127.7 (2CH_{Ar}), 122.6 (CH), 78.1 (CH₂), 50.5 (CH₂), 44.0 (CH₂), 9.5 (CH), 7.3 (CH₂), 7.0 (CH₂).

(E)-1-benzyl-3-(benzyloxy)-1-(3-cyclopropylallyl)urea

NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.40–7.21 (m, 10H, CH_{Ar}), 7.09 (s, 1H, NH), 5.34 (dt, *J* = 15.4, 6.0 Hz, 1H, =CH), 5.01 (dd, *J* = 15.4, 8.8 Hz, 1H, =CH), 4.88 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 4.45 (s, 2H, Ar-CH₂),

3.69 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH₂-N), 1.38–1.29 (m, 1H, CH), 0.70–0.65 (m, 2H, CH₂), 0.30–0.26 (m, 2H, CH₂).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 159.5$ (C=O), 138.4 (CH), 137.6 (C_q), 136.3 (C_q), 129.2 (2CH_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 127.9 (2CH_{Ar}), 127.8 (2CH_{Ar}), 122.1 (CH), 78.2 (CH₂), 50.2 (CH₂), 48.6 (CH₂), 13.4 (CH), 7.3 (CH₂), 7.0 (CH₂).

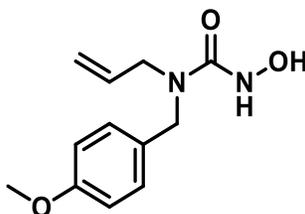
HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₁H₂₅N₂O₂⁺, [M+H]⁺ 337.1911, found 337.1902

m/z calcd for C₂₃H₂₇N₃NaO₂⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 400.1995, found 400.1994

m/z calcd for C₄₂H₄₈N₄NaO₄⁺, [2M+Na]⁺ 695.3568, found 695.3581

IR (cm⁻¹): 3216, 3029, 3004, 2921, 1644, 1495, 1472, 1453, 1400, 1361, 1308, 1236, 1205, 1175, 1156, 1110, 1077, 1028, 962, 913, 885, 839, 812, 735, 698.

1-allyl-3-hydroxy-1-(4-methoxybenzyl)urea (87a)



C₁₂H₁₆N₂O₃, 236.2710 g/mol

To a solution of phenyl hydroxycarbamate **85b** (335 mg, 2.188 mmol) in THF (3.5 mL), was added NEt₃ (55 μ L, 0.398 mmol) and *N*-(4-methoxybenzyl)prop-2-en-1-amine (352.5 mg, 1.989 mmol). The reaction mixture was stirred at 70 °C for 44 hours and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography (DCM/MeOH 98/02) to afford **87a** (301.6 g, 64%) as a white solid.

NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.18$ (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.73 (bs, 1H, NH), 6.52 (bs, 1H, OH), 5.73 (ddt, $J = 17.0, 10.1, 5.3$ Hz, 1H, =CH), 5.24 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, =CH₂), 5.21 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, =CH₂), 4.44 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.80 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H, N-CH₂), 3.80 (s, 3H, O-CH₃).

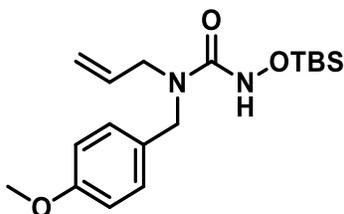
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 160.0$ (C=O), 159.5 (C_q), 132.8 (CH), 129.1 (2CH_{Ar}), 128.6 (C_q), 117.9 (CH₂), 114.4 (2CH_{Ar}), 55.5 (CH₃), 49.8 (CH₂), 48.9 (CH₂).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{13}H_{19}N_2O_3^+$, $[M+H]^+$ 237.1234, found 237.1237

m/z calcd for $C_{15}H_{21}N_3NaO_3^+$, $[M+CH_3CN+Na]^+$ 300.1319, found 300.1321

IR (cm⁻¹): 3250, 2910, 2837, 1644, 1611, 1586, 1511, 1464, 1440, 1417, 1359, 1302, 1242, 1175, 1107, 1029, 996, 970, 924, 882, 816, 762.

1-allyl-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-1-(4-methoxybenzyl)urea (87b)



$C_{18}H_{30}N_2O_3Si$, 350.5340 g/mol

To a solution of 1-allyl-3-hydroxy-1-(4-methoxybenzyl)urea **87a** (219 mg, 0.927 mmol) in DCM (10 mL) at 0 °C, was added NEt_3 (0.14 mL, 1.020 mmol) and TBDMSCl (139.7 mg, 0.927 mmol). The reaction mixture was stirred at rt for 7 days with additional TBDMSCl (139.7 mg) added every day. Then, the mixture was diluted with CH_2Cl_2 and washed with H_2O . The aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography (Heptane/EtOAc 80/20) to afford **87b** (247.8 g, 76%) as a colorless oil.

NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.68 (bs, 1H, NH), 5.72 (ddt, J = 16.8, 10.5, 5.5 Hz, 1H, =CH), 5.20 (d, J = 10.2 Hz, 1H, =CH₂), 5.18 (d, J = 16.8 Hz, 1H, =CH₂), 4.41 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.80 (bs, 5H, N-CH₂ + O-CH₃), 0.95 (s, 9H, 3CH₃), 0.15 (s, 6H, 2CH₃).

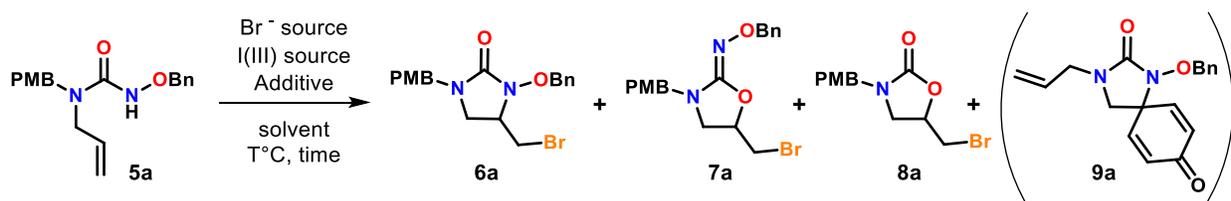
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 160.4 (C=O), 159.3 (C_q), 133.5 (CH), 129.4 (C_q), 129.0 (2CH_{Ar}), 117.4 (CH₂), 114.3 (2CH_{Ar}), 55.4 (CH₃), 49.9 (CH₂), 49.3 (CH₂), 26.2 (3CH₃), 18.4 (C_q), -5.5 (2CH₃).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{18}H_{31}N_2O_3Si^+$, $[M+H]^+$ 351.2098, found 351.2101

m/z calcd for $C_{20}H_{33}N_3NaO_3Si^+$, $[M+CH_3CN+Na]^+$ 414.2183, found 414.2181

IR (cm⁻¹): 3239, 2954, 2930, 2857, 1664, 1613, 1587, 1512, 1464, 1442, 1394, 1362, 1303, 1245, 1174, 1105, 1033, 968, 911, 882, 834, 815, 785, 731, 665.

5. Screening of the reaction conditions for the aminobromocyclization



a. Influence of the temperature compared to entry 1

N°	Solvent	Br ⁻ source (2.4 eq.)	I(III) source (1.2 eq.)	Additive (2.4 eq.)	T °C	time	6a ^a	7a ^a	8a ^a	9a ^a
1	DCM	TBAB	PIDA	MgO	-5 °C	20 min	37%	-	-	-
2	DCM	TBAB	PIDA	MgO	40 °C	1h	35%	-	-	-
3	DCM	TBAB	PIDA	MgO	R.T.	1h	30%	-	-	-
4 ^d	DCM	TBAB	PIDA	MgO	45 °C	50 min	33%	-	-	-
5	DCM	TBAB	PIDA	MgO	-10 °C	40 min	45% ^b	-	-	-
6	DCM	TBAB	PIDA	MgO	-40 °C	1h	33%	-	-	-
7	DCM	TBAB	PIDA	MgO	-78 °C	40 min	40% ^b	-	-	-

Orange highlighting denotes a change from the reactions conditions. Reference conditions are highlighted in pink. ^aIsolated yield, unless stated otherwise. ^bNMR yield calculated from the crude ¹H NMR with 1,3-benzodioxole as reference. ^dThe reaction mixture was heated to 45 °C then PIDA was added. After stirring at 45 °C for 50 min, the mixture was concentrated under reduced pressure then the crude residue was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc), concentrated under reduced pressure and purified.

b. Influence of the stoichiometry between the iodine(III) reagents and TBABr:

N°	Solvent	Br source (2.4 eq.)	I(III) source (1.2 eq.)	Additive (2.4 eq.)	T °C	time	6a ^a	7 _a ^a	8a ^a	9a ^a
1	DCM	TBAB	PIDA	MgO	-5 °C	20 min	37%	-	-	-
8	DCM	TBAB (1.2 eq.)	PIDA	MgO	-5 °C	30 min	36%	-	-	-
9	DCM	TBAB (1.5 eq.)	PIDA (1.3 eq.)	MgO	-5 °C	35 min	34%	-	-	-
10	DCM	TBAB (1.5 eq.)	PIDA (1.5 eq.)	MgO (2 eq.)	-5 °C	50 min	33%	-	-	-
11	DCM	TBAB (3 eq.)	PIDA (1.5 eq.)	MgO (3 eq.)	-5 °C	40 min	50% ^b	-	-	-
12	DCM	TBAB (1.5 eq.)	PIDA (1.5 eq.)	MgO (2 eq.)	-40 °C	1h	38% (column)	-	-	-
13	Toluene	TBAB (1.5 eq.)	PIDA (1.5 eq.)	MgO (2 eq.)	R.T., 20min then 40 °C, 20min then 80 °C, 30min		26% (column)	-	-	-
14 ^e	DCM	TBAB (1.5 eq.)	PhI(OPiv)₂ (1.5 eq.)	MgO (2 eq.)	-40 °C, 4h then R.T., 15h		38%	-	-	-
15	MeCN	TBAB (1.5 eq.)	PhI(OPiv) ₂ (1.5 eq.)	MgO (2 eq.)	R.T.	17h	30% ^b	-	-	-
16	DCM	TBAB (1.5 eq.)	Koser (1.5 eq.)	MgO (2 eq.)	-3 °C	15 min	-	-	39%	-
17	THF	TBAB (1.5 eq.)	PIDA (1.5 eq.)	MgO (2 eq.)	-3 °C, 2h then R.T., 22h		Complex mixture			
18 ^f	DCM	TBAB (1.5 eq.) dropwise	PhI(OPiv) ₂ (1.5 eq.)	MgO (2 eq.)	-9 °C	2h15	30% ^b	-	-	-
19	DCM	TBAB (1.5 eq.) dropwise	PhI(OPiv) ₂ (1.5 eq.) dropwise	MgO (2 eq.)	-9 °C, 30min then R.T., 23h		25% ^b	-	-	-
20 ^g	MeCN	TBAB (1.5 eq.)	PhI(OPiv) ₂ (1.5 eq.)	MgO (2 eq.)	100 °C	2h	21%	-	-	-
21 ^h	DCM	TBAB (2 eq.)	PIDA (3 eq.)	-	-30 °C	3h	34%	-	-	-
22	DCM	TBAB	PIDA Slowly added	MgO	-5 °C	30 min	40% ^b	-	-	-

Orange highlighting denotes a change from the reactions conditions. Reference condition are highlighted in pink.

^aIsolated yield, unless stated otherwise. ^bNMR yield calculated from the crude ¹H NMR with 1,3-benzodioxole as reference.

^eAfter stirring at -40 °C for 2 hours, additional PhI(OPiv)₂ (0.3 equiv.) and TBAB (0.3 equiv.) were added and the reaction mixture was stirred at -40 °C for 2 hours and at R.T. for 15 hours. ^fTBAB was added dropwise in DCM solution. After stirring at -9 °C for 30 minutes and at R.T. for 1 hour, additional PhI(OPiv)₂ (0.5 equiv.) and TBAB (0.5 equiv.) were added and the reaction mixture was stirred at R.T. for 45 minutes. ^gAfter stirring at 100 °C for 1 hour, additional PhI(OPiv)₂ (0.5 equiv.) and TBAB (0.5 equiv.) were added every 30 minutes (2 additions) and the reaction mixture was stirred at 100 °C. ^hA solution of TBAB and PhI(OPiv)₂ was stirred at -30 °C for 2h30 then the substrate in DCM solution was added and the solution was stirred at -30 °C for 30 minutes (cf Kirschning, A. *et al. Org. Lett.* **1999**, *1*, 2101).

c. Influence of some additives compared to entry 1:

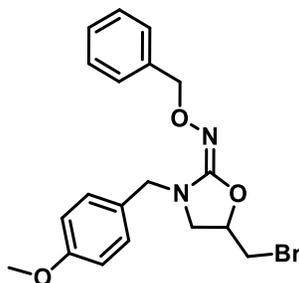
N°	Solvent	Br- source (2.4 eq.)	I(III) source (1.2 eq.)	Additive (2.4 eq.)	T °C	time	6a ^a	7a ^a	8a ^a	9a ^a
1	DCM	TBAB	PIDA	MgO	-5 °C	20 min	37%	-	-	-
23	DCM	TBAB	PIDA	3Å MS	-5 °C	30 min	45% ^b	-	-	-
24	DCM	TBAB	PIDA	-	-5 °C	45 min	45% ^b	-	-	-
25 ⁱ	DCM	TBAB (1.2 eq.)	PhI(OPiv) ₂	Pivalic acid (1.2 eq.)	0 °C, 15 min then R.T., 15h		25% ^b	-	-	-
26	Toluene	TBAB (1.5 eq.)	PhI(OPiv) ₂ (1.5 eq.)	TMSOTf (0.2 eq.)	-10 °C, 1h30 then R.T., 30min		Complex mixture			
27	Toluene	TBAB (1.5 eq.)	PhI(OPiv) ₂ (1.5 eq.)	BF₃.EtO₂ (2 eq.)	-10 °C	20 min	Complex mixture			
28	DCM	TBAB	PhI(OPiv) ₂	Ti(OiPr)₄ (1.2 eq.)	-6 °C	2h30	30%	-	-	-
29	DCM	TBAB	PhI(OPiv) ₂	K₂CO₃ (1.2 eq.)	-5 °C	2h45	??	-	-	-

Orange highlighting denotes a change from the reactions conditions. Reference condition are highlighted in pink.

^aIsolated yield, unless stated otherwise. ^bNMR yield calculated from the crude ¹H NMR with 1,3-benzodioxole as reference. ⁱThe substrate was added last (cf Muñoz, K. *et al. Chem. – Eur. J.* **2017**, *23*, 1539).

6. Procedures and analytical data for oxy-bromocyclization products

(E)-5-(bromomethyl)-3-(4-methoxybenzyl)oxazolidin-2-one *O*-benzyl oxime (**89a**)



$C_{19}H_{21}BrN_2O_3$, 405.292 g/mol

General procedure C was applied to 1-allyl-3-(benzyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)urea **86a** (23.8 mg, 0.0729 mmol). The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 70/30, two migrations) to afford **89a** (23.0 mg, 78%) as a colorless oil.

NMR 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.44–7.28 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.93 (s, 2H, O- CH_2), 4.71 (bs, 1H, CH), 4.24 (d, J = 14.3 Hz, 1H, Ar- CH_2), 4.19 (d, J = 14.3 Hz, 1H, Ar- CH_2), 3.80 (s, 3H, O- CH_3), 3.52 (dd, J = 10.4, 3.7 Hz, 1H, CH_2), 3.41–3.34 (m, 2H, CH_2), 3.13 (bt, J = 7.0 Hz, 1H, CH_2).

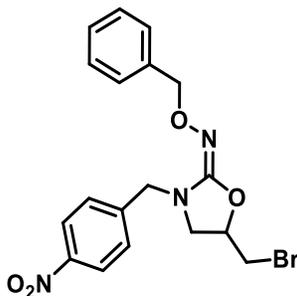
NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 159.3 (C_q), 156.3 (C=N), 138.6 (C_q), 130.0 (2 CH_{Ar}), 128.7 (2 CH_{Ar}), 128.3 (2 CH_{Ar}), 128.0 (C_q), 127.7 (CH_{Ar}), 114.1 (2 CH_{Ar}), 76.4 (CH_2), 76.3 (CH), 55.4 (CH_3), 50.3 (CH_2), 48.9 (CH_2), 31.3 (CH_2).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{19}H_{22}^{79}BrN_2O_3^+$, $[M+H]^+$ 405.0808, found 405.0795

m/z calcd for $C_{19}H_{22}^{81}BrN_2O_3^+$, $[M+H]^+$ 407.0788, found 407.0785

IR (cm^{-1}): 3012, 2666, 2913, 2842, 1667, 1610, 1584, 1512, 1486, 1452, 1413, 1361, 1306, 1280, 1251, 1234, 1180, 1152, 1076, 1051, 1032, 1013, 907, 884, 841, 795, 738, 699, 675.

(E)-5-(bromomethyl)-3-(4-nitrobenzyl)oxazolidin-2-one O-benzyl oxime (89b)



C₁₈H₁₈BrN₃O₄, 420.2630 g/mol

General procedure C was applied to 1-allyl-3-(benzyloxy)-1-(4-nitrobenzyl)urea **86b** (55 mg, 0.1611 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 80/20 → 60/40) to afford **89b** (57 mg, 84%) as a yellow solid.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.41–7.31 (m, 7H, CH_{Ar}), 4.90 (s, 2H, O-CH₂), 4.78 (bs, 1H, CH), 4.33 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.57 (dd, *J* = 10.4, 3.8 Hz, 1H, CH₂), 3.49–3.41 (m, 2H, CH₂), 3.22 (dd, *J* = 8.4, 6.1 Hz, 1H, CH₂).

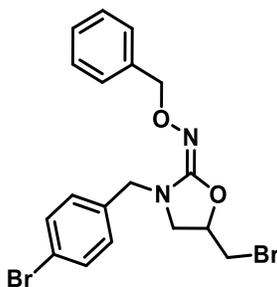
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 155.6 (C=N), 147.6 (C_q), 143.6 (C_q), 138.5 (C_q), 129.1 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 124.0 (2CH_{Ar}), 76.4 (CH₂), 76.3 (CH), 50.7 (CH₂), 48.9 (CH₂), 31.3 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₈H₁₉⁷⁹BrN₃O₄⁺, [M+H]⁺ 420.0553, found 420.0557

m/z calcd for C₁₈H₁₉⁸¹BrN₃O₄⁺, [M+H]⁺ 422.0533, found 422.0529

IR (cm⁻¹): 3030, 2916, 2857, 1666, 1606, 1518, 1489, 1452, 1343, 1264, 1207, 1082, 1042, 1026, 941, 910, 858, 800, 734, 700, 671.

(E)-3-(4-bromobenzyl)-5-(benzyloxy)oxazolidin-2-one O-benzyl oxime (89c)



$C_{18}H_{18}Br_2N_2O_2$, 454.1620 g/mol

General procedure C was applied to 1-allyl-3-(benzyloxy)-1-(4-bromobenzyl)urea **86c** (62.4 mg, 0.1663 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 80/20) to afford **89c** (64.5 mg, 85%) as a white solid.

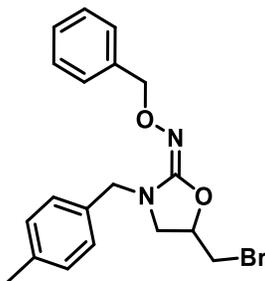
NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.45–7.27 (m, 7H, CH_{Ar}), 7.08 (d, J = 8.3 Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.91 (s, 2H, O- CH_2), 4.72 (bs, 1H, CH), 4.22 (d, J = 15.1 Hz, 1H, Ar- CH_2), 4.15 (d, J = 15.1 Hz, 1H, Ar- CH_2), 3.55 (dd, J = 10.4, 4.0 Hz, 1H, CH_2), 3.42–3.35 (m, 2H, CH_2), 3.14 (dd, J = 8.4, 6.0 Hz, 1H, CH_2).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 155.9 (C=N), 138.5 (C_q), 135.0 (C_q), 131.8 ($2CH_{Ar}$), 130.3 ($2CH_{Ar}$), 128.7 ($2CH_{Ar}$), 128.3 ($2CH_{Ar}$), 127.7 (CH_{Ar}), 121.8 (C_q), 76.4 (CH_2), 76.3 (CH), 50.3 (CH_2), 48.8 (CH_2), 31.2 (CH_2).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{18}H_{19}^{79+79}Br_2N_2O_2^+$, $[M+H]^+$ 452.9808, found 452.9835
 m/z calcd for $C_{18}H_{19}^{79+81}Br_2N_2O_2^+$, $[M+H]^+$ 454.9787, found 454.9803
 m/z calcd for $C_{18}H_{19}^{81+81}Br_2N_2O_2^+$, $[M+H]^+$ 456.9767, found 456.9801

IR (cm^{-1}): 3030, 2918, 2857, 1664, 1487, 1453, 1405, 1361, 1257, 1207, 1070, 1042, 1012, 908, 794, 729, 699, 673.

(E)-5-(bromomethyl)-3-(4-methylbenzyl)oxazolidin-2-one O-benzyl oxime (89d)



C₁₉H₂₁BrN₂O₂, 3892930 g/mol

General procedure C was applied to 1-allyl-3-(benzyloxy)-1-(4-methylbenzyl)urea **86d** (54.7 mg, 0.1762 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 80/20) to afford **89d** (50.5 mg, 74%) as a colorless oil.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.44–7.26 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.11 (bs, 4H, CH_{Ar}), 4.92 (s, 2H, O-CH₂), 4.75–4.66 (m, 1H, CH), 4.24 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.17 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, Ar-CH₂), 3.54 (dd, *J* = 10.4, 4.0 Hz, 1H, CH₂), 3.41–3.33 (m, 2H, CH₂), 3.13 (dd, *J* = 8.7, 6.0 Hz, 1H, CH₂), 2.34 (s, 3H, CH₃).

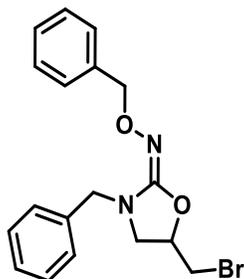
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 156.3 (C=N), 138.5 (C_q), 137.6 (C_q), 132.9 (C_q), 129.4 (2CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 76.4 (CH₂), 76.3 (CH), 50.3 (CH₂), 49.2 (CH₂), 31.3 (CH₂), 21.3 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₉H₂₂⁷⁹BrN₂O₂⁺, [M+H]⁺ 389.0859, found 389.0868

m/z calcd for C₁₉H₂₂⁸¹BrN₂O₂⁺, [M+H]⁺ 391.0839, found 391.0853

IR (cm⁻¹): 3028, 2917, 2852, 1664, 1515, 1486, 1452, 1360, 1258, 1206, 1081, 1043, 1026, 934, 909, 802, 751, 735, 698, 671.

(E)-3-benzyl-5-(bromomethyl)oxazolidin-2-one O-benzyl oxime (89e)



C₁₈H₁₉BrN₂O₂, 375.2660 g/mol

General procedure C was applied to 1-allyl-1-benzyl-3-(benzyloxy)urea **86e** (52.3 mg, 0.1765 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 80/20) to afford **89e** (54 mg, 82%) as a colorless oil.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.45–7.22 (m, 10H, CH_{Ar}), 4.92 (s, 2H, O-CH₂), 4.76–4.68 (m, 1H, CH), 4.29 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.21 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, Ar-CH₂), 3.55 (dd, *J* = 10.4, 4.0 Hz, 1H, CH₂), 3.43–3.35 (m, 2H, CH₂), 3.15 (dd, *J* = 8.5, 6.0 Hz, 1H, CH₂).

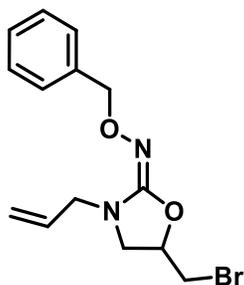
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 156.3 (C=N), 138.5 (C_q), 136.0 (C_q), 128.8 (4CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 76.4 (CH₂), 76.3 (CH), 50.4 (CH₂), 49.5 (CH₂), 31.3 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₈H₂₀⁷⁹BrN₂O₂⁺, [M+H]⁺ 375.0703, found 375.0706

m/z calcd for C₁₈H₂₀⁸¹BrN₂O₂⁺, [M+H]⁺ 377.0682, found 377.0685

IR (cm⁻¹): 3029, 2917, 2851, 1663, 1605, 1495, 1486, 1452, 1361, 1258, 1206, 1083, 1043, 1027, 936, 909, 813, 735, 699, 671.

(E)-3-allyl-5-(bromomethyl)oxazolidin-2-one O-benzyl oxime (89f)



C₁₄H₁₇BrN₂O₂, 325.2060 g/mol

General procedure C was applied to 1,1-diallyl-3-(benzyloxy)urea **86f** (23.1 mg, 0.0938 mmol). The crude residue was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc), concentrated under reduced pressure and was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 70/30, two migrations) to afford **89f** (24.5 mg, 80%) as a colorless oil.

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.41–7.24 (m, 5H, CH_{Ar}), 5.78 (ddt, J = 16.8, 10.2, 6.3 Hz, 1H, =CH), 5.21 (d, J = 16.8 Hz, 1H, = CH_2), 5.20 (d, J = 10.2 Hz, 1H, = CH_2), 4.87 (s, 2H, O- CH_2), 4.78–4.69 (m, 1H, CH), 3.68 (d, J = 6.0 Hz, 2H, allyl- CH_2), 3.57 (dd, J = 10.4, 4.0 Hz, 1H, CH_2), 3.50 (bt, J = 8.0 Hz, 1H, CH_2), 3.41 (bt, J = 9.5 Hz, 1H, CH_2), 3.25 (dd, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H, CH_2).

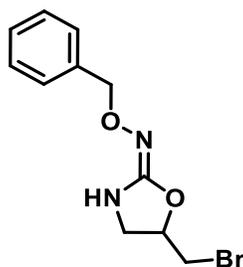
NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 156.1 (C=N), 138.2 (C_q), 132.1 (CH), 128.7 (2 CH_{Ar}), 128.3 (2 CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 118.9 (CH_2), 76.4 (CH), 76.3 (CH_2), 50.7 (CH_2), 48.4 (CH_2), 31.2 (CH_2).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}^{79}\text{BrN}_2\text{O}_2^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 325.0546, found 325.0533

m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}^{81}\text{BrN}_2\text{O}_2^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 327.0526, found 327.0513

IR (cm^{-1}): 3030, 2912, 2859, 1739, 1665, 1485, 1452, 1417, 1363, 1325, 1257, 1207, 1157, 1082, 1043, 1027, 992, 933, 859, 831, 810, 733, 699, 673.

(E)-5-(bromomethyl)oxazolidin-2-one O-benzyl oxime (89g)



$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$, 285.1410 g/mol

General procedure C was applied to 1-allyl-3-(benzyloxy)urea **86g** (24.8 mg, 0.1202 mmol). The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 40/60, one migration) to afford **89g** (16.0 mg, 47%) as a white solid.

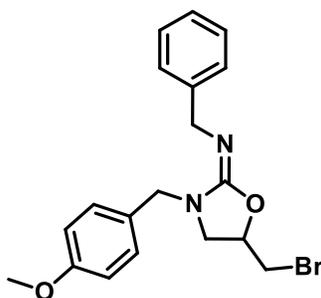
NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.40–7.29 (m, 5H, CH_{Ar}), 4.86 (s, 2H, O- CH_2), 4.84–4.78 (m, 1H, CH), 3.69 (dd, J = 7.9, 8.6 Hz, 1H, CH_2), 3.54 (dd, J = 10.4, 4.3 Hz, 1H, CH_2), 3.47–3.40 (m, 2H, CH_2).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 161.0 (C=N), 137.9 (C_q), 128.7 (2 CH_{Ar}), 128.4 (2 CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 77.6 (CH), 76.4 (CH_2), 46.5 (CH_2), 31.3 (CH_2).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}^{79}\text{BrN}_2\text{O}_2^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285.0233, found 285.0235
 m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}^{81}\text{BrN}_2\text{O}_2^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 287.0213, found 287.0221

IR (cm^{-1}): 3204, 3064, 2906, 1665, 1602, 1494, 1452, 1428, 1384, 1363, 1307, 1268, 1257, 1216, 1200, 1109, 1087, 1071, 1055, 1010, 980, 962, 908, 881, 837, 797, 762, 728, 694, 662.

***(E)*-N-benzyl-5-(bromomethyl)-3-(4-methoxybenzyl)oxazolidin-2-imine (89h)**



$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_2$, 389.2930 g/mol

General procedure C was applied to 1-allyl-3-benzyl-1-(4-methoxybenzyl)urea **86h** (22.1 mg, 0.0712 mmol). The crude residue was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure to afford **89h** (22.1 mg, 80%) as a colorless oil.

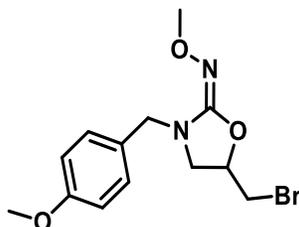
NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.40–7.18 (m, 7H, CH_{Ar}), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.69–4.60 (m, 1H, CH), 4.49 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Bn}$), 4.47 (d, J = 14.5 Hz, 1H, Ar- CH_2), 4.37 (d, J = 14.5 Hz, 1H, Ar- CH_2), 3.81 (s, 3H, O- CH_3), 3.49 (dd, J = 10.3, 4.5 Hz, 1H, CH_2), 3.46–3.35 (m, 2H, CH_2), 3.14 (dd, J = 8.9, 6.0 Hz, 1H, CH_2).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 159.2 (C_q), 153.6 (C=N), 142.3 (C_q), 129.8 (2 CH_{Ar}), 128.9 (C_q), 128.3 (2 CH_{Ar}), 127.5 (2 CH_{Ar}), 126.2 (CH_{Ar}), 114.1 (2 CH_{Ar}), 74.1 (CH), 55.4 (CH_3), 50.2 (CH_2), 49.7 (CH_2), 48.8 (CH_2), 32.4 (CH_2).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}^{79}\text{BrN}_2\text{O}_2^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 389.0859, found 389.0825
 m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}^{81}\text{BrN}_2\text{O}_2^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391.0839, found 391.0813

IR (cm⁻¹): 3027, 2912, 2836, 1689, 1611, 1585, 1512, 1494, 1451, 1440, 1419, 1351, 1303, 1243, 1175, 1114, 1094, 1032, 1009, 958, 926, 906, 845, 822, 733, 698, 670.

(E)-5-(bromomethyl)-3-(4-methoxybenzyl)oxazolidin-2-one O-methyl oxime (89i)



C₁₃H₁₇BrN₂O₃, 329.1940 g/mol

General procedure C was applied to 1-allyl-3-methoxy-1-(4-methoxybenzyl)urea **86i** (57.1 mg, 0.2281 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 80/20 → 60/40) to afford **89i** (68.1 mg, 91%) as a yellow oil.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.77–4.69 (m, 1H, CH), 4.26 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.17 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, Ar-CH₂), 3.81 (s, 3H, O-CH₃), 3.75 (s, 3H, O-CH₃), 3.58 (dd, *J* = 10.4, 4.0 Hz, 1H, CH₂), 3.44–3.38 (m, 2H, CH₂), 3.14 (dd, *J* = 8.7, 6.2 Hz, 1H, CH₂).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.4 (C_q), 156.0 (C=N), 129.9 (2CH_{Ar}), 128.0 (C_q), 114.2 (2CH_{Ar}), 76.4 (CH), 62.5 (CH₃), 55.4 (CH₃), 50.5 (CH₂), 49.0 (CH₂), 31.2 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₃H₁₈⁷⁹BrN₂O₃⁺, [M+H]⁺ 329.0495, found 329.0509

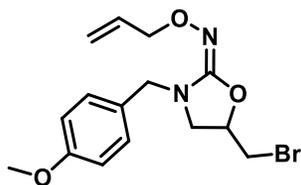
m/z calcd for C₁₃H₁₈⁸¹BrN₂O₃⁺, [M+H]⁺ 331.0475, found 331.0487

m/z calcd for C₁₅H₂₀⁷⁹BrN₃NaO₃⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 392.0580, found 392.0580

m/z calcd for C₁₅H₂₀⁸¹BrN₃NaO₃⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 394.0560, found 394.0564

IR (cm⁻¹): 2936, 2810, 1663, 1611, 1585, 1512, 1486, 1441, 1419, 1361, 1244, 1175, 1058, 1031, 888, 832, 759, 727, 671.

(E)-5-(bromomethyl)-3-(4-methoxybenzyl)oxazolidin-2-one O-allyl oxime (89j)



C₁₅H₁₉BrN₂O₃, 355.2320 g/mol

General procedure C was applied to 1-allyl-3-(allyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)urea **86j** (55.2 mg, 0.1998 mmol). The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 90/10 → 70/30) to afford **89j** (48 mg, 68%) as a yellow oil.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.05 (ddt, *J* = 17.2, 10.6, 5.9 Hz, 1H, =CH), 5.32 (dd, *J* = 17.2, 1.2 Hz, 1H, =CH₂), 5.22 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, =CH₂), 4.77–4.69 (m, 1H, CH), 4.40 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, O-CH₂), 4.26 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.18 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, Ar-CH₂), 3.81 (s, 3H, O-CH₃), 3.58 (dd, *J* = 10.4, 4.0 Hz, 1H, CH₂), 3.44–3.38 (m, 2H, CH₂), 3.15 (dd, *J* = 8.7, 6.0 Hz, 1H, CH₂).

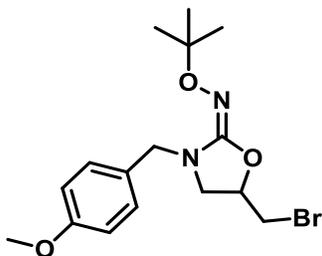
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.4 (C_q), 156.1 (C=N), 134.8 (CH), 130.0 (2CH_{Ar}), 128.0 (C_q), 117.9 (CH₂), 114.1 (2CH_{Ar}), 76.4 (CH), 75.5 (CH₂), 55.4 (CH₃), 50.4 (CH₂), 49.0 (CH₂), 31.2 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₅H₂₀⁷⁹BrN₂O₃⁺, [M+H]⁺ 355.0652, found 355.0636

m/z calcd for C₁₅H₂₀⁸¹BrN₂O₃⁺, [M+H]⁺ 357.0631, found 357.0623

IR (cm⁻¹): 2908, 2837, 1667, 1611, 1586, 1513, 1486, 1441, 1419, 1361, 1244, 1175, 1034, 997, 924, 832, 759, 729, 672, 665.

(E)-5-(bromomethyl)-3-(4-methoxybenzyl)oxazolidin-2-one O-(tert-butyl) oxime (89k)



C₁₆H₂₃BrN₂O₃, 371.2750 g/mol

General procedure C was applied to 1-allyl-3-(tert-butoxy)-1-(4-methoxybenzyl)urea **86k** (25.4 mg, 0.0896 mmol). The crude residue was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc) and concentrated under reduced pressure to afford **89k** (22.4 mg, 71%) as a colorless oil.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.26 (d, J = 8.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.74–4.66 (m, 1H, CH), 4.26 (d, J = 14.9 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.21 (d, J = 14.9 Hz, 1H, Ar-CH₂), 3.81 (s, 3H, O-CH₃), 3.60 (dd, J = 10.2, 3.8 Hz, 1H, CH₂), 3.42–3.35 (m, 2H, CH₂), 3.14 (dd, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H, CH₂), 1.29 (s, 9H, CH₃).

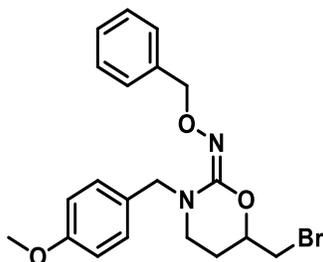
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.3 (C_q), 156.0 (C=N), 130.0 (2CH_{Ar}), 128.5 (C_q), 114.1 (2CH_{Ar}), 77.8 (C_q), 76.3 (CH), 55.4 (CH₃), 50.5 (CH₂), 49.2 (CH₂), 31.3 (CH₂), 27.4 (3CH₃).

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₆H₂₄⁷⁹BrN₂O₃⁺, [M+H]⁺ 371.0965, found 371.0948

m/z calcd for C₁₆H₂₄⁸¹BrN₂O₃⁺, [M+H]⁺ 373.0944, found 373.0942

IR (cm⁻¹): 2973, 2928, 1677, 1612, 1585, 1512, 1485, 1442, 1417, 1383, 1359, 1303, 1244, 1196, 1175, 1112, 1077, 1036, 993, 967, 912, 883, 833, 818, 759, 732, 665.

(E)-6-(bromomethyl)-3-(4-methoxybenzyl)-1,3-oxazinan-2-one O-benzyl oxime (89l)



C₂₀H₂₃BrN₂O₃, 419.3190 g/mol

General procedure C was applied to 3-(benzyloxy)-1-(but-3-en-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)urea **86l** (38.3 mg, 0.1125 mmol). The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 75/25, three migrations) to afford **89l** (33 mg, 70%) as a colorless oil.

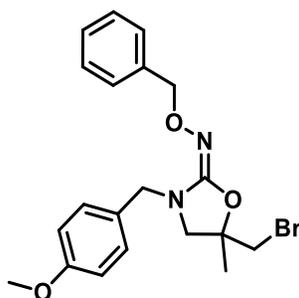
NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.43–7.26 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.90 (s, 2H, O-CH₂), 4.33–4.30 (m, 2H, CH+Ar-CH₂), 4.19 (d, J = 14.5 Hz, 1H, Ar-CH₂), 3.79 (s, 3H, O-CH₃), 3.61 (dd, J = 10.2, 4.0 Hz, 1H, CH₂), 3.40 (bt, J = 9.0 Hz, 1H, CH₂), 3.06–3.00 (m, 2H, CH₂), 2.17 (bs, 1H, CH₂), 1.90–1.82 (m, 1H, CH₂).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.0$ (C_q), 153.7 ($\text{C}=\text{N}$), 139.1 (C_q), 130.0 (2CH_{Ar}), 129.2 (C_q), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.2 (2CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 113.9 (2CH_{Ar}), 75.9 (CH_2), 74.5 (CH), 55.4 (CH_3), 52.3 (CH_2), 42.4 (CH_2), 32.9 (CH_2), 26.4 (CH_2).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}^{79}\text{BrN}_2\text{O}_3^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419.0965, found 419.0980
 m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}^{81}\text{BrN}_2\text{O}_3^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 421.0944, found 421.0964

IR (cm^{-1}): 3029, 2907, 2836, 1611, 1511, 1494, 1453, 1419, 1354, 1301, 1243, 1174, 1140, 1107, 1086, 1034, 911, 819, 734, 698.

(E)-5-(bromomethyl)-3-(4-methoxybenzyl)-5-methyloxazolidin-2-one O-benzyl oxime (89n)



$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_3$, 419.3190 g/mol

General procedure D was applied to 3-(benzyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)-1-(2-methylallyl)urea **86n** (23.1 mg, 0.0679 mmol). The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 60/40, one migration) to afford **89n** (24.0 mg, 84%) as a colorless oil.

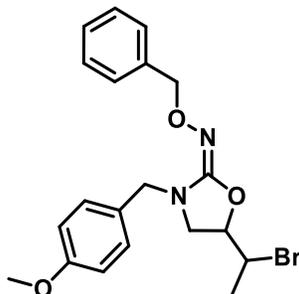
NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.44$ – 7.29 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.80 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.92 (s, 2H, O- CH_2), 4.19 (bs, 2H, Ar- CH_2), 3.80 (s, 3H, O- CH_3), 3.46 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, CH_2), 3.39 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, CH_2), 3.32 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, CH_2), 2.97 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, CH_2), 1.55 (s, 3H, CH_3).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.3$ (C_q), 156.3 ($\text{C}=\text{N}$), 138.7 (C_q), 129.9 (2CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.2 (2CH_{Ar}), 128.1 (C_q), 127.6 (CH_{Ar}), 114.1 (2CH_{Ar}), 83.1 (C_q), 76.4 (CH_2), 55.4 (CH_3), 54.9 (CH_2), 48.7 (CH_2), 36.7 (CH_2), 23.6 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}^{79}\text{BrN}_2\text{O}_3^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419.0965, found 419.0975
 m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}^{81}\text{BrN}_2\text{O}_3^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 421.0944, found 421.0954

IR (cm⁻¹): 2908, 2837, 1751, 1662, 1611, 1586, 1512, 1487, 1453, 1419, 1363, 1321, 1304, 1244, 1175, 1036, 973, 909, 820, 796, 730, 698, 677.

(E)-5-(1-bromoethyl)-3-(4-methoxybenzyl)oxazolidin-2-one O-benzyl oxime (89o)



C₂₀H₂₃BrN₂O₃, 419.3190 g/mol

General procedure D was applied to 3-(benzyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)-1-(pent-4-en-1-yl)urea **86o** (23.5 mg, 0.0690 mmol). The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 75/25, one migration) to afford **89o** (21.1 mg, 73%, d.r. = 5:1) as a colorless oil.

Major diastereomer

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.44–7.29 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.92 (s, 2H, O-CH₂), 4.46 (ddd, *J* = 8.0, 7.2, 6.6 Hz, 1H, O-CH), 4.26 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.17 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.01 (dq, *J* = 8.0, 6.6 Hz, 1H, Br-CH), 3.80 (s, 3H, O-CH₃), 3.40 (dd, *J* = 7.2, 8.0 Hz, 1H, CH₂), 3.15 (dd, *J* = 7.9, 6.6 Hz, 1H, CH₂), 1.74 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃).

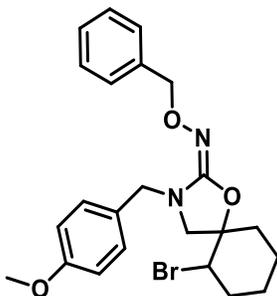
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.3 (C_q), 156.7 (C=N), 138.5 (C_q), 130.0 (2CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 128.0 (C_q), 127.7 (CH_{Ar}), 114.1 (2CH_{Ar}), 81.0 (CH), 76.5 (CH₂), 55.4 (CH₃), 50.5 (CH₂), 48.9 (CH₂), 48.4 (CH), 22.4 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₀H₂₄⁷⁹BrN₂O₃⁺, [M+H]⁺ 419.0965, found 419.0979

m/z calcd for C₂₀H₂₄⁸¹BrN₂O₃⁺, [M+H]⁺ 421.0944, found 421.0967

IR (cm⁻¹): 2910, 2837, 1756, 1664, 1611, 1585, 1512, 1486, 1452, 1419, 1362, 1303, 1244, 1175, 1080, 1035, 910, 844, 731, 699, 675.

(E)-6-bromo-3-(4-methoxybenzyl)-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-one O-benzyl oxime (89p)



C₂₃H₂₇BrN₂O₃, 459.3840 g/mol

General procedure D was applied to 3-(benzyloxy)-1-(cyclohex-1-en-1-ylmethyl)-1-(4-methoxybenzyl)urea **86p** (20.5 mg, 0.0539 mmol). The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 70/30, one migration) to afford **89p** (20.0 mg, 81%) as a colorless oil.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.45–7.28 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.94 (s, 2H, O-CH₂), 4.31–4.14 (m, 3H, Br-CH+Ar-CH₂), 3.79 (s, 3H, O-CH₃), 3.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, CH₂), 3.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, CH₂), 2.32–2.24 (m, 1H, CH₂), 2.08–2.00 (m, 1H, CH₂), 1.80–1.65 (m, 4H, 2CH₂), 1.47–1.32 (m, 2H, CH₂).

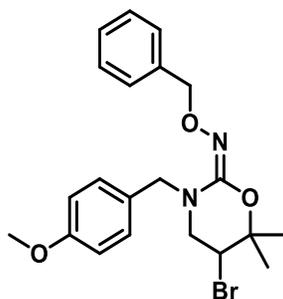
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.2 (C_q), 156.9 (C=N), 138.9 (C_q), 129.8 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.2 (C_q+2CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 114.0 (2CH_{Ar}), 85.2 (C_q), 76.3 (CH₂), 56.1 (CH), 55.4 (CH₃), 54.1 (CH₂), 48.7 (CH₂), 33.9 (CH₂), 33.3 (CH₂), 23.2 (CH₂), 22.1 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₃H₂₈⁷⁹BrN₂O₃⁺, [M+H]⁺ 459.1278, found 459.1284

m/z calcd for C₂₃H₂₈⁸¹BrN₂O₃⁺, [M+H]⁺ 461.1257, found 461.1272

IR (cm⁻¹): 2940, 2864, 1750, 1661, 1612, 1586, 1512, 1487, 1452, 1362, 1323, 1303, 1244, 1175, 1082, 1062, 1051, 1036, 973, 907, 845, 820, 729, 698

(E)-5-bromo-3-(4-methoxybenzyl)-6,6-dimethyl-1,3-oxazinan-2-one O-benzyl oxime (89'q)



C₂₁H₂₅BrN₂O₃, 433.3460 g/mol

To a solution of 3-(benzyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)-1-(3-methylbut-2-en-1-yl)urea **86q** (21.8 mg, 0.0615 mmol) in anhydrous acetonitrile (2.5 mL) at -2 °C (iced bath), were added MgO (5.9 mg, 0.1476 mmol), pyridine hydrobromide (11.8 mg, 0.0738 mmol) and PIFA (31.7 mg, 0.0738 mmol). After stirring at -2 °C for 20 min, pyridine hydrobromide (0.2 equiv.) and PIFA (0.2 equiv.) were added to reach completion. The reaction mixture was stirred at -2 °C for an additional 5 min then diluted with EtOAc and washed with 10% Na₂S₂O₃ solution. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic extracts were washed with water and brine, then dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 80/20, four migrations) to afford **89'q** (12 mg, 45%) and **89q** (4.7 mg, 18%) as colorless oils.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.42–7.26 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.94 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, O-CH₂), 4.89 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, O-CH₂), 4.34 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.21 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.06 (dd, *J* = 9.8, 5.9 Hz, 1H, CH), 3.79 (s, 3H, O-CH₃), 3.34 (dd, *J* = 11.5, 5.9 Hz, 1H, CH₂), 3.19 (dd, *J* = 11.5, 9.8 Hz, 1H, CH₂), 1.52 (s, 3H, CH₃), 1.36 (s, 3H, CH₃).

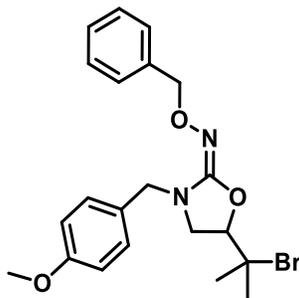
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.1 (C_q), 152.4 (C=N), 139.4 (C_q), 130.1 (2CH_{Ar}), 128.7 (C_q), 128.5 (2CH_{Ar}), 128.1 (2CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 113.9 (2CH_{Ar}), 79.6 (C_q), 75.7 (CH₂), 55.3 (CH₃), 51.7 (CH₂), 49.4 (CH₂), 48.4 (CH), 27.2 (CH₃), 21.4 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₁H₂₆⁷⁹BrN₂O₃⁺, [M+H]⁺ 433.1121, found 433.1133

m/z calcd for C₂₁H₂₆⁸¹BrN₂O₃⁺, [M+H]⁺ 435.1101, found 435.1119

IR (cm⁻¹): 2984, 2913, 2836, 1611, 1585, 1511, 1494, 1454, 1360, 1303, 1244, 1204, 1175, 1136, 1098, 1085, 1027, 1001, 931, 910, 893, 821, 738, 699, 679.

(E)-5-(2-bromopropan-2-yl)-3-(4-methoxybenzyl)oxazolidin-2-one O-benzyl oxime (89q)



C₂₁H₂₅BrN₂O₃, 433.3460 g/mol

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.44–7.28 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.95 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, O-CH₂), 4.89 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, O-CH₂), 4.52 (dd, *J* = 7.8, 6.4 Hz, 1H, CH), 4.25 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.19 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, Ar-CH₂), 3.80 (s, 3H, O-CH₃), 3.39 (dd, *J* = 8.7, 8.0 Hz, 1H, CH₂), 3.27 (dd, *J* = 8.5, 6.2 Hz, 1H, CH₂), 1.77 (s, 3H, CH₃), 1.55 (s, 3H, CH₃).

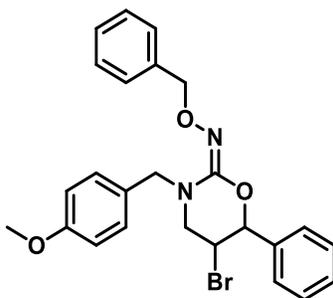
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.3 (C_q), 157.4 (C=N), 139.0 (C_q), 129.9 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.4 (C_q), 128.3 (2CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 114.1 (2CH_{Ar}), 83.5 (CH), 76.2 (CH₂), 63.8 (C_q), 55.4 (CH₃), 48.7 (CH₂), 48.7 (CH₂), 31.3 (CH₃), 26.9 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₁H₂₆⁷⁹BrN₂O₃⁺, [M+H]⁺ 433.1121, found 433.1120

m/z calcd for C₂₁H₂₆⁸¹BrN₂O₃⁺, [M+H]⁺ 435.1101, found 435.1106

IR (cm⁻¹): 2930, 2852, 1756, 1663, 1611, 1586, 1512, 1495, 1453, 1361, 1257, 1175, 1111, 1082, 1027, 911, 845, 816, 733, 698, 673.

(E)-5-bromo-3-(4-methoxybenzyl)-6-phenyl-1,3-oxazinan-2-one O-benzyl oxime (89'r)



C₂₅H₂₅BrN₂O₃, 481.3900 g/mol

General procedure D was applied to 3-(benzyloxy)-1-cinnamyl-1-(4-methoxybenzyl)urea **86r** (22.6 mg, 0.0591 mmol). The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 75/25, one migration) to afford **89'r** (15.6 mg, 58%) as a colorless oil.

NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.41–7.28 (m, 10H, CH_{Ar}), 7.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, O-CH), 4.93 (s, 2H, O-CH₂), 4.31 (s, 2H, Ar-CH₂), 4.25 (ddd, *J* = 7.6, 6.6, 5.5 Hz, 1H, CH-Br), 3.80 (s, 3H, O-CH₃), 3.41 (dd, *J* = 12.4, 5.5 Hz, 1H, CH₂), 3.28 (dd, *J* = 12.4, 6.6 Hz, 1H, CH₂).

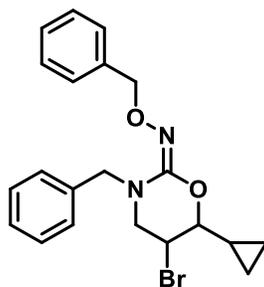
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.2 (C_q), 153.0 (C=N), 139.1 (C_q), 136.7 (C_q), 130.2 (2CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.5 (C_q), 128.2 (2CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 127.0 (2CH_{Ar}), 114.0 (2CH_{Ar}), 82.1 (CH), 76.0 (CH₂), 55.4 (CH₃), 52.1 (CH₂), 50.7 (CH₂), 45.3 (CH).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₅H₂₆⁷⁹BrN₂O₃⁺, [M+H]⁺ 481.1121, found 481.1104

m/z calcd for C₂₅H₂₆⁸¹BrN₂O₃⁺, [M+H]⁺ 483.1101, found 483.1098

IR (cm⁻¹): 3032, 2918, 2840, 1612, 1585, 1511, 1484, 1447, 1322, 1305, 1237, 1206, 1175, 1128, 1093, 1033, 1001, 986, 949, 914, 893, 850, 816, 746, 693, 671, 659.

(E)-3-benzyl-5-bromo-6-cyclopropyl-1,3-oxazinan-2-one O-benzyl oxime (89's)



C₂₁H₂₃BrN₂O₂, 415.3310 g/mol

General procedure D was applied to 1-benzyl-3-(benzyloxy)-1-(3-cyclopropylallyl)urea **86s** (35.2 mg, 0.1046 mmol). The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 75/25, four migrations) to afford **89's** (24.2 mg, 56%, d.r. = 1.5:1) and **7s** (6.0 mg, 14%) as colorless oils.

Major diastereomer

NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.44–7.20 (m, 10H, CH_{Ar}), 4.95 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, O-CH₂), 4.92 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, O-CH₂), 4.44 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.39 (bs, 1H, CH-Br), 4.26 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, Ar-CH₂), 3.55 (dd, *J* = 12.7, 5.3 Hz, 1H, N-CH₂), 3.32 (dd, *J* = 12.7, 3.2 Hz, 1H, N-CH₂), 3.24 (dd, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 1H, O-CH), 1.39–1.32 (m, 1H, CH), 0.82–0.75 (m, 1H, CH₂), 0.67–0.58 (m, 2H, 2CH₂), 0.28–0.22 (m, 1H, CH₂).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 152.9 (C=N), 139.4 (C_q), 136.7 (C_q), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 128.1 (2CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 81.7 (O-CH), 75.8 (CH₂), 52.7 (CH₂), 52.6 (CH₂), 46.5 (CH-Br), 13.6 (CH), 4.3 (CH₂), 2.4 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₁H₂₄⁷⁹BrN₂O₂⁺, [M+H]⁺ 415.1016, found 415.1004

m/z calcd for C₂₁H₂₄⁸¹BrN₂O₂⁺, [M+H]⁺ 417.0995, found 417.0996

IR (cm⁻¹): 3062, 3032, 3008, 2886, 2848, 1613, 1495, 1479, 1454, 1435, 1365, 1344, 1302, 1284, 1239, 1197, 1187, 1173, 1116, 1092, 1062, 1027, 1000, 989, 954, 938, 905, 874, 849, 832, 779, 763, 738, 725, 695, 677.

Minor diastereomer

NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.42–7.21 (m, 10H, CH_{Ar}), 4.95 (s, 2H, O-CH₂), 4.41 (bs, 2H, Ar-CH₂), 4.15 (ddd, *J* = 7.7, 6.7, 5.6 Hz, 1H, CH-Br), 3.71 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, O-CH), 3.50 (dd, *J* = 12.4, 5.6 Hz, 1H, N-CH₂), 3.25 (dd, *J* = 12.4, 6.7 Hz, 1H, N-CH₂), 1.10–1.04 (m, 1H, CH), 0.70–0.67 (m, 2H, 2CH₂), 0.58–0.56 (m, 2H, 2CH₂).

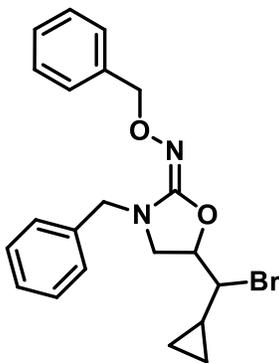
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 153.5 (C=N), 138.7 (C_q), 136.6 (C_q), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 128.2 (2CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 83.6 (O-CH), 75.9 (CH₂), 52.4 (CH₂), 51.4 (CH₂), 44.6 (CH-Br), 13.9 (CH), 3.9 (CH₂), 2.7 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₁H₂₄⁷⁹BrN₂O₂⁺, [M+H]⁺ 415.1016, found 415.1011

m/z calcd for C₂₁H₂₄⁸¹BrN₂O₂⁺, [M+H]⁺ 417.0995, found 417.1002

IR (cm⁻¹): 3063, 3029, 2916, 2853, 1693, 1621, 1495, 1453, 1361, 1338, 1310, 1259, 1207, 1167, 1122, 1075, 1047, 1027, 1004, 978, 908, 865, 844, 826, 779, 729, 698.

(*E*)-3-benzyl-5-(bromo(cyclopropyl)methyl)oxazolidin-2-one *O*-benzyl oxime (89s)



C₂₁H₂₃BrN₂O₂, 415.3310 g/mol

NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.45–7.22 (m, 10H, CH_{Ar}), 4.94 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, O-CH₂), 4.91 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, O-CH₂), 4.84–4.81 (m, 1H, O-CH), 4.32 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.22 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, Ar-CH₂), 3.46 (dd, *J* = 10.2, 3.8 Hz, 1H, CH-Br), 3.43–3.37 (m, 2H, N-CH₂), 1.13–1.06 (m, 1H, CH), 0.76–0.65 (m, 2H, 2CH₂), 0.59–0.54 (m, 1H, CH₂), 0.33–0.28 (m, 1H, CH₂).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 156.7 (C=N), 139.2 (C_q), 135.8 (C_q), 128.7 (4CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 79.6 (O-CH), 76.3 (CH₂), 59.5 (CH-Br), 49.6 (CH₂), 48.2 (CH₂), 14.2 (CH), 9.1 (CH₂), 5.9 (CH₂).

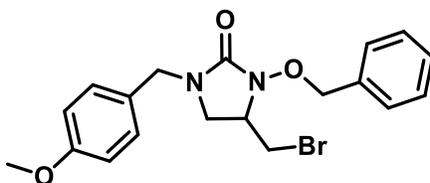
HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{21}H_{24}^{79}BrN_2O_2^+$, $[M+H]^+$ 415.1016, found 415.1016

m/z calcd for $C_{21}H_{24}^{81}BrN_2O_2^+$, $[M+H]^+$ 417.0995, found 417.1006

IR (cm⁻¹): 3064, 3030, 2917, 2854, 1732, 1664, 1495, 1452, 1430, 1361, 1249, 1206, 1144, 1084, 1046, 1026, 956, 908, 830, 730, 698.

7. Procedures and analytical data for amino-bromocyclization products

3-(benzyloxy)-4-(bromomethyl)-1-(4-methoxybenzyl)imidazolidin-2-one (**88a**)



$C_{19}H_{21}BrN_2O_3$, 405.2920 g/mol

General procedure E was applied to 1-allyl-3-(benzyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)urea **86a** (25.4 mg, 0.0778 mmol). The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 75/25, two migrations) to afford **88a** (12.1 mg, 38%) as a colorless oil.

NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.45–7.33 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.11 (d, J = 11.0 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.95 (d, J = 11.0 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.42 (d, J = 14.6 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.25 (d, J = 14.6 Hz, 1H, Ar-CH₂), 3.81 (s, 3H, O-CH₃), 3.64–3.58 (m, 1H, CH), 3.28 (bt, J = 8.4 Hz, 1H, N-CH₂), 3.24 (dd, J = 10.2, 3.4 Hz, 1H, Br-CH₂), 2.99 (bt, J = 9.6 Hz, 1H, Br-CH₂), 2.87 (t, J = 9.0 Hz, 1H, N-CH₂).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.1 (C=O), 159.5 (C_q), 136.3 (C_q), 129.9 (2CH_{Ar}), 129.8 (2CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 127.8 (C_q), 114.3 (2CH_{Ar}), 78.9 (CH₂), 59.2 (CH), 55.4 (CH₃), 47.4 (CH₂), 45.6 (CH₂), 31.3 (CH₂).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{19}H_{22}^{79}BrN_2O_3^+$, $[M+H]^+$ 405.0808, found 405.0810

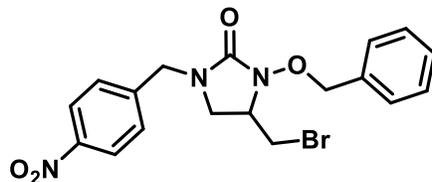
m/z calcd for $C_{19}H_{22}^{81}BrN_2O_3^+$, $[M+H]^+$ 407.0788, found 407.0797

m/z calcd for $C_{21}H_{24}^{79}BrN_3NaO_3^+$, $[M+CH_3CN+Na]^+$ 468.0893, found 468.0896

m/z calcd for $C_{21}H_{24}^{81}BrN_3NaO_3^+$, $[M+CH_3CN+Na]^+$ 470.0873, found 470.0906

IR (cm⁻¹): 3031, 2935, 2836, 1729, 1611, 1586, 1513, 1483, 1439, 1419, 1361, 1327, 1304, 1245, 1176, 1108, 1029, 913, 843, 818, 745, 700.

3-(benzyloxy)-4-(bromomethyl)-1-(4-nitrobenzyl)imidazolidin-2-one (88b)



C₁₈H₁₈BrN₃O₄, 420.2630 g/mol

General procedure E was applied to 1-allyl-3-(benzyloxy)-1-(4-nitrobenzyl)urea **86b** (27.4 mg, 0.0803 mmol). The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 70/30, two migrations) to afford **88b** (14 mg, 42%) as a yellow oil.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.45–7.37 (m, 7H, CH_{Ar}), 5.11 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.97 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.58 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.40 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, Ar-CH₂), 3.69 (dddd, *J* = 8.5, 8.4, 8.1, 3.0 Hz, 1H, CH), 3.36–3.26 (m, 2H, N-CH₂+Br-CH₂), 3.06 (bt, *J* = 9.6 Hz, 1H, Br-CH₂), 2.97 (bt, *J* = 8.8 Hz, 1H, N-CH₂).

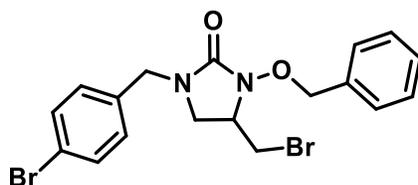
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.1 (C=O), 147.7 (C_q), 143.3 (C_q), 136.0 (C_q), 129.9 (2CH_{Ar}), 129.0 (3CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 124.3 (2CH_{Ar}), 79.1 (CH₂), 59.0 (CH), 47.5 (CH₂), 46.0 (CH₂), 31.1 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₈H₁₉⁷⁹BrN₃O₄⁺, [M+H]⁺ 420.0553, found 420.0576

m/z calcd for C₁₈H₁₉⁸¹BrN₃O₄⁺, [M+H]⁺ 422.0533, found 422.0549

IR (cm⁻¹): 3033, 2879, 1728, 1607, 1519, 1483, 1440, 1415, 1344, 1265, 1222, 1130, 1109, 1015, 942, 910, 859, 801, 732, 700.

3-(benzyloxy)-1-(4-bromobenzyl)-4-(bromomethyl)imidazolidin-2-one (88c)



C₁₈H₁₈Br₂N₂O₂, 454.1620 g/mol

General procedure E was applied to 1-allyl-3-(benzyloxy)-1-(4-bromobenzyl)urea **86c** (28.0 mg, 0.0746 mmol). The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 80/20, two migrations) to afford **88c** (15.1 mg, 45%) as a colorless oil.

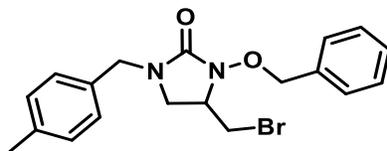
NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.49–7.35 (m, 7H, CH_{Ar}), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.11 (d, J = 11.0 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.95 (d, J = 11.0 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.43 (d, J = 15.0 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.26 (d, J = 15.0 Hz, 1H, Ar-CH₂), 3.64 (dddd, J = 8.7, 8.4, 8.2, 3.3 Hz, 1H, CH), 3.29 (bt, J = 8.5 Hz, 1H, N-CH₂), 3.26 (dd, J = 10.5, 3.3 Hz, 1H, Br-CH₂), 3.04 (bt, J = 9.6 Hz, 1H, Br-CH₂), 2.90 (t, J = 8.9 Hz, 1H, N-CH₂),

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 161.8 (C=O), 136.1 (C_q), 134.8 (C_q), 132.1 (2CH_{Ar}), 130.1 (2CH_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 122.1 (C_q), 79.0 (CH₂), 59.1 (CH), 47.4 (CH₂), 45.7 (CH₂), 31.2 (CH₂).

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₈H₁₉⁷⁹⁺⁷⁹Br₂N₂O₂⁺, [M+H]⁺ 452.9808, found 452.9797
 m/z calcd for C₁₈H₁₉⁷⁹⁺⁸¹Br₂N₂O₂⁺, [M+H]⁺ 454.9787, found 454.9780
 m/z calcd for C₁₈H₁₉⁸¹⁺⁸¹Br₂N₂O₂⁺, [M+H]⁺ 456.9767, found 456.9766
 m/z calcd for C₂₀H₂₁⁷⁹⁺⁷⁹Br₂N₃NaO₂⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 515.9893, found 515.9901
 m/z calcd for C₂₀H₂₁⁷⁹⁺⁸¹Br₂N₃NaO₂⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 517.9872, found 517.9883
 m/z calcd for C₂₀H₂₁⁸¹⁺⁸¹Br₂N₃NaO₂⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 519.9852, found 519.9866

IR (cm⁻¹): 3031, 2931, 2879, 1729, 1593, 1488, 1439, 1405, 1357, 1325, 1262, 1221, 1178, 1156, 1128, 1103, 1070, 1012, 956, 910, 840, 797, 732, 699.

3-(benzyloxy)-4-(bromomethyl)-1-(4-methylbenzyl)imidazolidin-2-one (88d)



C₁₉H₂₁BrN₂O₂, 389.2930 g/mol

General procedure E was applied to 1-allyl-3-(benzyloxy)-1-(4-methylbenzyl)urea **86d** (22.5 mg, 0.0725 mmol). The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 80/20, one migration) to afford **88d** (9.0 mg, 32%) as a colorless oil.

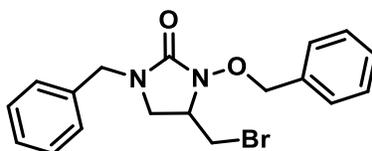
NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.45–7.33 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.15 (bs, 4H, CH_{Ar}), 5.11 (d, J = 11.0 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.96 (d, J = 11.0 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.44 (d, J = 14.7 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.27 (d, J = 14.7 Hz, 1H, Ar-CH₂), 3.62 (dddd, J = 8.7, 8.6, 8.5, 3.4 Hz, 1H, CH), 3.30–3.23 (m, 2H, N-CH₂+Br-CH₂), 3.00 (bt, J = 9.6 Hz, 1H, Br-CH₂), 2.88 (bt, J = 8.9 Hz, 1H, N-CH₂), 2.35 (s, 3H, CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 161.4 (C=O), 137.8 (C_q), 136.2 (C_q), 132.7 (C_q), 129.9 (2CH_{Ar}), 129.6 (2CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.4 (2CH_{Ar}), 78.9 (CH₂), 59.2 (CH), 47.7 (CH₂), 45.6 (CH₂), 31.3 (CH₂), 21.3 (CH₃).

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₉H₂₂⁷⁹BrN₂O₂⁺, [M+H]⁺ 389.0859, found 389.0854
 m/z calcd for C₁₉H₂₂⁸¹BrN₂O₂⁺, [M+H]⁺ 391.0839, found 391.0845
 m/z calcd for C₂₁H₂₄⁷⁹BrN₃NaO₂⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 452.0944, found 452.0949
 m/z calcd for C₂₁H₂₄⁸¹BrN₃NaO₂⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 454.0924, found 454.0927

IR (cm⁻¹): 3030, 2922, 2878, 1730, 1515, 1482, 1437, 1359, 1328, 1261, 1219, 1182, 1156, 1122, 1109, 1023, 912, 842, 805, 784, 734, 700.

1-benzyl-3-(benzyloxy)-4-(bromomethyl)imidazolidin-2-one (88e)



C₁₈H₁₉BrN₂O₂, 375.2660 g/mol

General procedure E was applied to 1-allyl-1-benzyl-3-(benzyloxy)urea **86e** (30.6 mg, 0.1032 mmol). The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 70/30, two migrations) to afford **88e** (15 mg, 39%) as a colorless oil.

NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.45–7.25 (m, 10H, CH_{Ar}), 5.12 (d, J = 11.0 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.96 (d, J = 11.0 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.49 (d, J = 15.0 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.31 (d, J = 15.0 Hz, 1H, Ar-CH₂), 3.64 (dddd, J = 9.1, 8.0, 8.4, 3.3 Hz, 1H, CH), 3.30 (t, J = 8.5 Hz, 2H, N-CH₂), 3.26 (dd, J = 10.3, 3.3 Hz, 1H, Br-CH₂), 3.01 (t, J = 9.7 Hz, 1H, Br-CH₂), 2.90 (t, J = 8.9 Hz, 1H, N-CH₂).

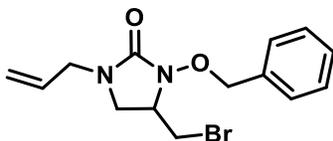
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.1 (C=O), 136.2 (C_q), 135.7 (C_q), 129.9 (2CH_{Ar}), 129.0 (2CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.4 (2CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 78.9 (CH₂), 59.2 (CH), 48.0 (CH₂), 45.7 (CH₂), 31.3 (CH₂).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{18}H_{20}^{79}BrN_2O_2^+$, $[M+H]^+$ 375.0703, found 375.0707

m/z calcd for $C_{18}H_{20}^{81}BrN_2O_2^+$, $[M+H]^+$ 377.0682, found 377.0692

IR (cm⁻¹): 3031, 2934, 2878, 1729, 1605, 1496, 1482, 1454, 1425, 1362, 1328, 1262, 1221, 1192, 1156, 1127, 1078, 1028, 1011, 912, 842, 820, 733, 699.

1-allyl-3-(benzyloxy)-4-(bromomethyl)imidazolidin-2-one (88f)



$C_{14}H_{17}BrN_2O_2$, 325.2060 g/mol

General procedure E was applied to 1,1-diallyl-3-(benzyloxy)urea **86f** (25.9 mg, 0.1052 mmol). The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 80/20, four migrations) to afford **88f** (10.5 mg, 31%) as a colorless oil.

NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.44–7.35 (m, 5H, CH_{Ar}), 5.83–5.65 (m, 1H, =CH), 5.25–5.22 (m, 2H, =CH₂), 5.09 (d, J = 11.0 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.94 (d, J = 11.0 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 3.91 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H, Allyl-CH₂), 3.78 (dd, J = 15.3, 6.3 Hz, 1H, Allyl-CH₂), 3.65 (dddd, J = 8.5, 8.4, 8.1, 3.4 Hz, 1H, CH), 3.40 (bt, J = 8.5 Hz, 1H, N-CH₂), 3.28 (dd, J = 10.3, 3.3 Hz, 1H, Br-CH₂), 3.05 (bt, J = 9.6 Hz, 1H, Br-CH₂), 2.99 (bt, J = 8.9 Hz, 1H, N-CH₂).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 161.7 (C=O), 136.0 (C_q), 132.0 (CH), 129.7 (2CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 119.0 (CH₂), 78.9 (CH₂), 59.2 (CH), 46.6 (CH₂), 45.8 (CH₂), 31.3 (CH₂).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{14}H_{18}^{79}BrN_2O_2^+$, $[M+H]^+$ 325.0546, found 325.0534

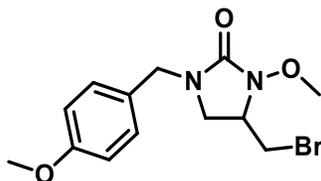
m/z calcd for $C_{14}H_{18}^{81}BrN_2O_2^+$, $[M+H]^+$ 327.0526, found 327.0519

m/z calcd for $C_{14}H_{17}^{79}BrN_2NaO_2^+$, $[M+Na]^+$ 347.0366, found 347.0352

m/z calcd for $C_{14}H_{17}^{81}BrN_2NaO_2^+$, $[M+Na]^+$ 349.0345, found 349.0338

IR (cm⁻¹): 3065, 3032, 2881, 1729, 1644, 1483, 1439, 1416, 1364, 1322, 1261, 1219, 1155, 1082, 1010, 915, 841, 748, 699.

4-(bromomethyl)-3-methoxy-1-(4-methoxybenzyl)imidazolidin-2-one (88i)



$C_{13}H_{17}BrN_2O_3$, 329.1940 g/mol

General procedure E was applied to 1-allyl-3-methoxy-1-(4-methoxybenzyl)urea **86i** (28.1 mg, 0.1123 mmol). The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 70/30, two migrations) to afford **88i** (12.5 mg, 34%) as a colorless oil.

NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.39 (d, J = 14.7 Hz, 1H, Ar- CH_2), 4.25 (d, J = 14.7 Hz, 1H, Ar- CH_2), 3.87 (s, 3H, O- CH_3), 3.80 (s, 3H, O- CH_3), 3.72 (dddd, J = 8.7, 8.4, 8.3, 3.2 Hz, 1H, CH), 3.62 (dd, J = 10.4, 3.2 Hz, 1H, Br- CH_2), 3.38 (dd, J = 10.2, 1.3 Hz, 1H, Br- CH_2), 3.28 (bt, J = 8.5 Hz, 1H, N- CH_2), 2.92 (bt, J = 8.9 Hz, 1H, N- CH_2).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 161.7 (C=O), 159.5 (C_q), 129.7 (2 CH_{Ar}), 127.7 (C_q), 114.3 (2 CH_{Ar}), 65.0 (CH_3), 59.2 (CH), 55.4 (CH_3), 47.3 (CH_2), 45.3 (CH_2), 31.3 (CH_2).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{13}H_{18}^{79}BrN_2O_3^+$, $[M+H]^+$ 329.0495, found 329.0492

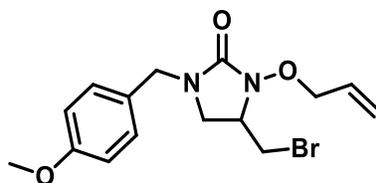
m/z calcd for $C_{13}H_{18}^{81}BrN_2O_3^+$, $[M+H]^+$ 331.0475, found 331.0468

m/z calcd for $C_{15}H_{20}^{79}BrN_3NaO_3^+$, $[M+CH_3CN+Na]^+$ 392.0580, found 392.0575

m/z calcd for $C_{15}H_{20}^{81}BrN_3NaO_3^+$, $[M+CH_3CN+Na]^+$ 394.0560, found 394.0554

IR (cm^{-1}): 2936, 2837, 1726, 1611, 1586, 1513, 1483, 1437, 1418, 1357, 1328, 1304, 1244, 1176, 1127, 1108, 1034, 964, 897, 846, 818, 764, 716, 685.

3-(allyloxy)-4-(bromomethyl)-1-(4-methoxybenzyl)imidazolidin-2-one (88j)



$C_{15}H_{19}BrN_2O_3$, 355.2320 g/mol

General procedure E was applied to 1-allyl-3-(allyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)urea **86j** (31.7 mg, 0.1147 mmol). The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 75/25, two migrations) and the collected fraction was repurified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 80/20, four migrations) to afford **88j** (4.6 mg, 11%) as a colorless oil.

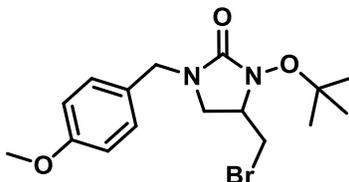
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.04 (ddt, J = 17.1, 10.4, 6.5 Hz, 1H, =CH), 5.35 (dd, J = 17.1, 1.5 Hz, 1H, =CH₂), 5.28 (d, J = 10.4, 1.5 Hz, 1H, =CH₂), 4.57 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H, O-CH₂-allyl), 4.46 (dd, J = 12.0, 6.5 Hz, 1H, O-CH₂-allyl), 4.42 (d, J = 14.7 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.23 (d, J = 14.7 Hz, 1H, Ar-CH₂), 3.80 (s, 3H, O-CH₃), 3.77–3.69 (m, 1H, CH), 3.62 (dd, J = 10.4, 3.2 Hz, 1H, Br-CH₂), 3.35 (dd, J = 10.4, 8.8, Hz, 1H, Br-CH₂), 3.30 (dd, J = 9.0, 8.0 Hz, 1H, N-CH₂), 2.94 (t, J = 8.9 Hz, 1H, N-CH₂).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.3 (C=O), 159.5 (C_q), 133.2 (CH), 129.8 (2CH_{Ar}), 127.8 (C_q), 120.0 (CH₂), 114.3 (2CH_{Ar}), 78.0 (CH₂), 59.3 (CH), 55.4 (CH₃), 47.4 (CH₂), 45.4 (CH₂), 31.5 (CH₂).

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₃H₁₈⁷⁹BrN₂O₃⁺, [M+H]⁺ 355.0652, found 355.0667
 m/z calcd for C₁₃H₁₈⁸¹BrN₂O₃⁺, [M+H]⁺ 357.0631, found 357.0645
 m/z calcd for C₁₅H₂₀⁷⁹BrN₃NaO₃⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 418.0737, found 418.0760
 m/z calcd for C₁₅H₂₀⁸¹BrN₃NaO₃⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 420.0716, found 420.0736

IR (cm⁻¹): 2918, 2849, 1731, 1612, 1586, 1513, 1483, 1440, 1419, 1400, 1358, 1329, 1304, 1287, 1245, 1175, 1110, 1030, 930, 845, 818, 788, 762, 686.

4-(bromomethyl)-3-(tert-butoxy)-1-(4-methoxybenzyl)imidazolidin-2-one (**88k**)



C₁₆H₂₃BrN₂O₃, 371.2750 g/mol

General procedure E was applied to 1-allyl-3-(tert-butoxy)-1-(4-methoxybenzyl)urea **86k** (22.5 mg, 0.0770 mmol). The crude residue was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc), concentrated under reduced pressure and purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 80/20, two migrations) to afford **88k** (7.0 mg, 24%) as a colorless oil.

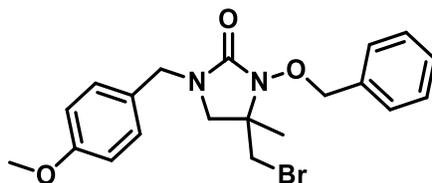
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.39–4.27 (m, 2H, Ar-CH₂), 3.80 (s, 3H, O-CH₃), 3.78–3.71 (m, 2H, CH₂), 3.28 (bt, *J* = 9.0 Hz, 2H, CH₂), 3.11 (bs, 1H, CH), 1.31 (s, 9H, 3CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 161.4 (C=O), 159.2 (C_q), 129.7 (2CH_{Ar}), 128.2 (C_q), 114.2 (2CH_{Ar}), 81.1 (C_q), 57.8 (CH), 55.4 (CH₃), 47.6 (CH₂), 42.4 (CH₂), 30.7 (CH₂), 27.6 (3CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₆H₂₄⁷⁹BrN₂O₃⁺, [M+H]⁺ 371.0965, found 371.0944
m/z calcd for C₁₆H₂₄⁸¹BrN₂O₃⁺, [M+H]⁺ 373.0944, found 373.0939
m/z calcd for C₁₈H₂₆⁷⁹BrN₃NaO₃⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 434.1050, found 434.1036
m/z calcd for C₁₈H₂₆⁸¹BrN₃NaO₃⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 436.1029, found 436.1013

IR (cm⁻¹): 2976, 2932, 2837, 1728, 1611, 1586, 1513, 1483, 1439, 1418, 1389, 1364, 1329, 1304, 1288, 1244, 1175, 1106, 1031, 993, 952, 924, 862, 847, 818, 768, 743, 687.

3-(benzyloxy)-4-(bromomethyl)-1-(4-methoxybenzyl)-4-methylimidazolidin-2-one (88n)



C₂₀H₂₃BrN₂O₃, 419.3190 g/mol

General procedure E was applied to 3-(benzyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)-1-(2-methylallyl)urea **86n** (23.3 mg, 0.0684 mmol). The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 75/25, two migrations) to afford **88n** (6.0 mg, 21%) as a colorless oil.

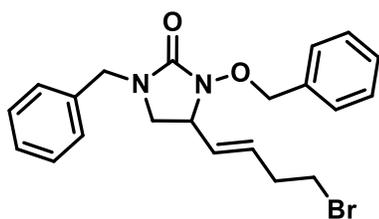
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.45–7.34 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.05 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.97 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.44 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.24 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, Ar-CH₂), 3.81 (s, 3H, O-CH₃), 3.22 (s, 2H, Br-CH₂), 3.12 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, N-CH₂), 2.82 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, N-CH₂), 1.26 (s, 3H, CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 161.1 (C=O), 159.4 (C_q), 135.9 (C_q), 129.8 (2CH_{Ar}), 129.7 (2CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 128.0 (C_q), 114.3 (2CH_{Ar}), 79.2 (CH₂), 62.1 (C_q), 55.4 (CH₃), 51.0 (CH₂), 47.3 (CH₂), 37.3 (CH₂), 19.2 (CH₃).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{20}H_{24}^{79}BrN_2O_3^+$, $[M+H]^+$ 419.0965, found 419.0976
 m/z calcd for $C_{20}H_{24}^{81}BrN_2O_3^+$, $[M+H]^+$ 421.0944, found 421.0960
 m/z calcd for $C_{20}H_{23}^{79}BrN_2NaO_3^+$, $[M+Na]^+$ 441.0784, found 441.0801
 m/z calcd for $C_{20}H_{23}^{81}BrN_2NaO_3^+$, $[M+Na]^+$ 443.0764, found 443.0789

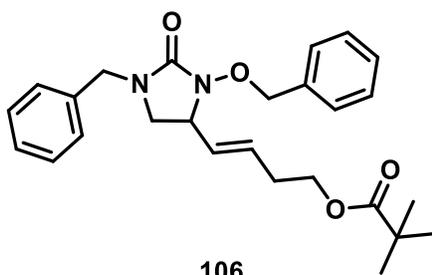
IR (cm⁻¹): 3032, 2934, 2837, 1725, 1611, 1586, 1513, 1481, 1439, 1418, 1364, 1304, 1245, 1210, 1175, 1145, 1108, 1082, 1033, 1002, 912, 844, 817, 756, 736, 699, 679.

Mixture of products (105):(106):(107) = (1:2:1)



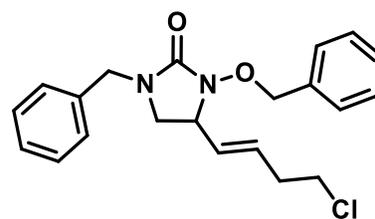
105

$C_{21}H_{23}BrN_2O_2$, 415.3310 g/mol



106

$C_{26}H_{32}N_2O_4$, 436.5520 g/mol



107

$C_{21}H_{23}ClN_2O_2$, 370.8770 g/mol

General procedure E was applied to 1-benzyl-3-(benzyloxy)-1-(3-cyclopropylallyl)urea **86s** (33.5 mg, 0.0996 mmol). The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 75/25, two migrations) to afford a mixture of 3 products (17.5 mg, 44%, 105:106:107 = 1:2:1) as a colorless oil.

(E)-1-benzyl-3-(benzyloxy)-4-(4-bromobut-1-en-1-yl)imidazolidin-2-one (105)

NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.42–7.29 (m, 10H, CH_{Ar}), 5.68–5.62 (m, 1H, =CH), 5.30–5.23 (m, 1H, =CH), 5.06 (d, J = 10.7 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.94–4.89 (m, 1H, O-CH₂-Ar), 4.49 (d, J = 14.8 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.28 (d, J = 14.8 Hz, 1H, Ar-CH₂), 3.90–3.84 (m, 1H, CH), 3.32 (t, J = 6.5 Hz, 2H, Br-CH₂), 3.18–3.13 (m, 1H, N-CH₂), 2.82–2.76 (m, 1H, N-CH₂), 2.54–2.47 (m, 2H, CH₂).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.4 (C=O), 136.5 (C_q), 136.1 (C_q), 132.9 (=CH), 129.8 (CH_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 129.3 (=CH), 128.9 (2CH_{Ar}), 128.4 (2CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 127.9 (2CH_{Ar}), 78.7 (CH₂), 61.9 (CH), 48.0 (CH₂), 46.0 (CH₂), 35.3 (CH₂), 31.7 (Br-CH₂).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{21}H_{24}^{79}BrN_2O_2^+$, $[M+H]^+$ 415.1016, found 415.1013
 m/z calcd for $C_{21}H_{24}^{81}BrN_2O_2^+$, $[M+H]^+$ 417.0995, found 417.0995

m/z calcd for $C_{21}H_{23}^{79}BrN_2NaO_2^+$, $[M+Na]^+$ 437.0835, found 437.0834

m/z calcd for $C_{21}H_{23}^{81}BrN_2NaO_2^+$, $[M+Na]^+$ 439.0815, found 439.0827

(E)-4-(1-benzyl-3-(benzyloxy)-2-oxoimidazolidin-4-yl)but-3-en-1-yl pivalate (106)

NMR 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.42–7.29 (m, 10H, CH_{Ar}), 5.68–5.62 (m, 1H, =CH), 5.30–5.23 (m, 1H, =CH), 5.06 (d, J = 10.7 Hz, 1H, O- CH_2 -Ar), 4.94–4.89 (m, 1H, O- CH_2 -Ar), 4.49 (d, J = 14.8 Hz, 1H, Ar- CH_2), 4.28 (d, J = 14.8 Hz, 1H, Ar- CH_2), 4.03 (t, J = 6.5 Hz, 2H, O- CH_2), 3.90–3.84 (m, 1H, CH), 3.18–3.13 (m, 1H, N- CH_2), 2.82–2.76 (m, 1H, N- CH_2), 2.31–2.23 (m, 2H, CH_2), 1.16 (s, 9H, 3 CH_3 , Piv).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 177.7 (C=O), 162.4 (C=O), 136.5 (C_q), 136.1 (C_q), 132.0 (=CH), 129.8 (CH_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 129.3 (=CH), 128.9 (2 CH_{Ar}), 128.4 (2 CH_{Ar}), 128.3 (2 CH_{Ar}), 127.9 (2 CH_{Ar}), 78.7 (CH_2), 63.2 (O- CH_2), 61.9 (CH), 48.0 (CH_2), 46.0 (CH_2), 38.2 (C_q), 31.8 (CH_2), 27.3 (3 CH_3 , Piv).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{26}H_{33}N_2O_4^+$, $[M+H]^+$ 437.2435, found 437.2429

m/z calcd for $C_{26}H_{32}N_2NaO_4^+$, $[M+Na]^+$ 459.2254, found 459.2239

(E)-1-benzyl-3-(benzyloxy)-4-(4-chlorobut-1-en-1-yl)imidazolidin-2-one (107)

NMR 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.42–7.29 (m, 10H, CH_{Ar}), 5.68–5.62 (m, 1H, =CH), 5.30–5.23 (m, 1H, =CH), 5.06 (d, J = 10.7 Hz, 1H, O- CH_2 -Ar), 4.94–4.89 (m, 1H, O- CH_2 -Ar), 4.49 (d, J = 14.8 Hz, 1H, Ar- CH_2), 4.28 (d, J = 14.8 Hz, 1H, Ar- CH_2), 3.90–3.84 (m, 1H, CH), 3.47 (t, J = 6.5 Hz, 2H, Cl- CH_2), 3.18–3.13 (m, 1H, N- CH_2), 2.82–2.76 (m, 1H, N- CH_2), 2.43–2.36 (m, 2H, CH_2).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 162.4 (C=O), 136.5 (C_q), 136.1 (C_q), 132.1 (=CH), 129.8 (CH_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 129.3 (=CH), 128.9 (2 CH_{Ar}), 128.4 (2 CH_{Ar}), 128.3 (2 CH_{Ar}), 127.9 (2 CH_{Ar}), 78.7 (CH_2), 61.9 (CH), 48.0 (CH_2), 46.0 (CH_2), 43.6 (Cl- CH_2), 35.4 (CH_2).

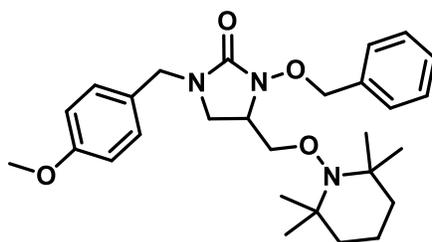
HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{21}H_{24}ClN_2O_2^+$, $[M+H]^+$ 371.1521, found 371.1511

m/z calcd for $C_{23}H_{26}ClN_3NaO_2^+$, $[M+CH_3CN+Na]^+$ 434.1606, found 434.1620

IR (cm^{-1}): 3032, 2960, 2832, 1723, 1496, 1481, 1455, 1425, 1365, 1312, 1283, 1240, 1208, 1156, 1078, 1015, 969, 908, 845, 729, 699.

8. Procedures and analytical data for amino-oxycyclization products

3-(benzyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)-4-(((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)methyl)imidazolidin-2-one (93a)



$C_{28}H_{39}N_3O_4$, 481.6370 g/mol

General procedure F was applied to 1-allyl-3-(benzyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)urea **86a** (23.5 mg, 0.0720 mmol). The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 80/20, two migrations) to afford **93a** (24.6 mg, 71%) as a colorless oil.

NMR 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.45–7.30 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.11 (d, J = 10.5 Hz, 1H, O- CH_2 -Ar), 4.94 (d, J = 10.5 Hz, 1H, O- CH_2 -Ar), 4.44 (d, J = 14.7 Hz, 1H, Ar- CH_2), 4.22 (d, J = 14.7 Hz, 1H, Ar- CH_2), 3.90 (dd, J = 9.2, 4.3 Hz, 1H, O- CH_2), 3.80 (s, 3H, O- CH_3), 3.77 (dd, J = 9.2, 7.8 Hz, 1H, O- CH_2), 3.57 (dddd, J = 8.2, 8.0, 7.6, 4.3 Hz, 1H, CH), 3.23 (bt, J = 8.4 Hz, 1H, N- CH_2), 2.97 (bt, J = 8.5 Hz, 1H, N- CH_2), 1.56–1.31 (m, 6H, 3 CH_2), 1.07 (bs, 6H, 2 CH_3), 1.02 (bs, 6H, 2 CH_3).

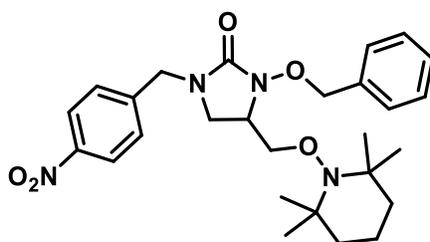
NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 162.5 (C=O), 159.3 (C_q), 136.4 (C_q), 129.7 (2 CH_{Ar}), 129.4 (2 CH_{Ar}), 128.4 (3 CH_{Ar}), 128.2 (C_q), 114.2 (2 CH_{Ar}), 78.7 (CH_2), 76.2 (CH_2), 60.0 (2 C_q), 57.4 (CH), 55.4 (CH_3), 47.4 (CH_2), 44.3 (CH_2), 39.8 (2 CH_2), 33.3 (CH_3), 33.1 (CH_3), 20.2 (2 CH_3), 17.1 (CH_2).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{28}H_{40}N_3O_4^+$, $[M+H]^+$ 482.3013, found 482.3024

m/z calcd for $C_{28}H_{39}N_3NaO_4^+$, $[M+Na]^+$ 504.2833, found 504.2866

IR (cm^{-1}): 2972, 2932, 1730, 1612, 1586, 1513, 1483, 1454, 1439, 1418, 1373, 1360, 1303, 1245, 1209, 1176, 1132, 1108, 1028, 995, 971, 956, 923, 843, 819, 745, 698, 673.

3-(benzyloxy)-1-(4-nitrobenzyl)-4-(((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)methyl)imidazolidin-2-one (83b)



C₂₇H₃₆N₄O₅, 496.6080 g/mol

General procedure F was applied to 1-allyl-3-(benzyloxy)-1-(4-nitrobenzyl)urea **86b** (29.8 mg, 0.0873 mmol). The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 70/30, two migrations) to afford **93b** (32 mg, 74%) as a yellow oil.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.20 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.46–7.34 (m, 7H, CH_{Ar}), 5.10 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.95 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.57 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.39 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, Ar-CH₂), 3.91 (dd, *J* = 9.2, 4.2 Hz, 1H, O-CH₂), 3.80 (dd, *J* = 9.0, 7.4 Hz, 1H, O-CH₂), 3.62 (dddd, *J* = 8.2, 8.0, 7.4, 4.3 Hz, 1H, CH), 3.28 (bt, *J* = 8.3 Hz, 1H, N-CH₂), 3.07 (bt, *J* = 8.4 Hz, 1H, N-CH₂), 1.56–1.31 (m, 6H, 3CH₂), 1.07 (bs, 6H, 2CH₃), 1.02 (bs, 6H, 2CH₃).

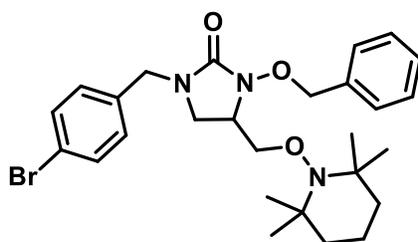
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.5 (C=O), 147.2 (C_q), 143.9 (C_q), 136.1 (C_q), 129.5 (2CH_{Ar}), 128.9 (2CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 124.2 (2CH_{Ar}), 78.8 (CH₂), 75.8 (CH₂), 60.1 (2C_q), 57.2 (CH), 47.5 (CH₂), 44.7 (CH₂), 39.7 (2CH₂), 33.3 (CH₃), 33.1 (CH₃), 20.2 (2CH₃), 17.1 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₇H₃₇N₄O₅⁺, [M+H]⁺ 497.2758, found 497.2766

m/z calcd for C₂₉H₃₉N₅NaO₅⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 560.2843, found 560.2852

IR (cm⁻¹): 2973, 2932, 1729, 1607, 1522, 1483, 1470, 1438, 1414, 1374, 1345, 1262, 1242, 1209, 1182, 1133, 1105, 1057, 1027, 971, 956, 908, 857, 842, 801, 731, 699.

3-(benzyloxy)-1-(4-bromobenzyl)-4-(((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)methyl)imidazolidin-2-one (93c)



C₂₇H₃₆BrN₃O₃, 530.5070 g/mol

General procedure F was applied to 1-allyl-3-(benzyloxy)-1-(4-bromobenzyl)urea **86c** (29.5 mg, 0.0786 mmol). The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 80/20, two migrations) to afford **93c** (29.5 mg, 71%) as a colorless oil.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.49–7.31 (m, 7H, CH_{Ar}), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.10 (d, J = 10.5 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.94 (d, J = 10.5 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.43 (d, J = 14.9 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.24 (d, J = 14.9 Hz, 1H, Ar-CH₂), 3.90 (dd, J = 9.2, 4.3 Hz, 1H, O-CH₂), 3.77 (dd, J = 9.1, 7.4 Hz, 1H, O-CH₂), 3.59 (dddd, J = 8.0, 7.7, 7.3, 4.3 Hz, 1H, CH), 3.24 (bt, J = 8.4 Hz, 1H, N-CH₂), 3.00 (bt, J = 8.5 Hz, 1H, N-CH₂), 1.48–1.23 (m, 6H, 3CH₂), 1.08 (bs, 6H, 2CH₃), 1.02 (bs, 6H, 2CH₃).

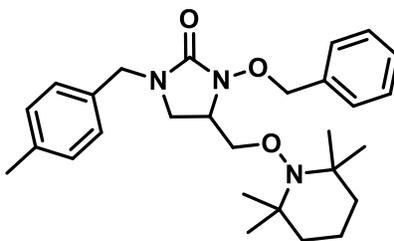
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.5 (C=O), 136.3 (C_q), 135.3 (C_q), 132.0 (2CH_{Ar}), 130.0 (2CH_{Ar}), 129.5 (2CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 121.8 (C_q), 78.8 (CH₂), 76.0 (CH₂), 60.1 (2C_q), 57.3 (CH), 47.4 (CH₂), 44.4 (CH₂), 39.7 (2CH₂), 33.3 (CH₃), 33.1 (CH₃), 20.2 (2CH₃), 17.1 (CH₂).

HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₇H₃₇⁷⁹BrN₃O₃⁺, [M+H]⁺ 530.2013, found 530.2022

m/z calcd for C₂₇H₃₇⁸¹BrN₃O₃⁺, [M+H]⁺ 532.1992, found 532.2004

IR (cm⁻¹): 2974, 2932, 2872, 1728, 1488, 1470, 1437, 1405, 1374, 1360, 1261, 1234, 1209, 1183, 1132, 1102, 1070, 1047, 1013, 956, 908, 840, 797, 731, 699.

3-(benzyloxy)-1-(4-methylbenzyl)-4-(((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)methyl)imidazolidin-2-one (93d)



C₂₈H₃₉N₃O₃, 465.6380 g/mol

General procedure F was applied to 1-allyl-3-(benzyloxy)-1-(4-methylbenzyl)urea **86d** (30.6 mg, 0.0986 mmol). The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 80/20, two migrations) to afford **93d** (30 mg, 65%) as a colorless oil.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.47–7.31 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.16 (bs, 4H, CH_{Ar}), 5.11 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.94 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.48 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.22 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, Ar-CH₂), 3.91 (dd, *J* = 9.1, 4.4 Hz, 1H, O-CH₂), 3.77 (dd, *J* = 9.1, 7.6 Hz, 1H, O-CH₂), 3.58 (dddd, *J* = 8.4, 8.2, 7.6, 4.3 Hz, 1H, CH), 3.24 (bt, *J* = 8.4 Hz, 1H, N-CH₂), 2.99 (bt, *J* = 8.5 Hz, 1H, N-CH₂), 2.34 (s, 3H, CH₃), 1.42–1.24 (m, 6H, 3CH₂), 1.08 (bs, 6H, 2CH₃), 1.02 (bs, 6H, 2CH₃).

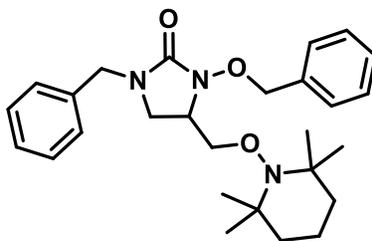
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.6 (C=O), 137.5 (C_q), 136.4 (C_q), 133.1 (C_q), 129.5 (2CH_{Ar}), 129.4 (2CH_{Ar}), 128.5 (3CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 78.7 (CH₂), 76.3 (CH₂), 60.0 (2C_q), 57.4 (CH), 47.7 (CH₂), 44.4 (CH₂), 39.8 (2CH₂), 33.3 (CH₃), 33.1 (CH₃), 21.2 (CH₃), 20.2 (2CH₃), 17.1 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₈H₄₀N₃O₃⁺, [M+H]⁺ 466.3064, found 466.3068

m/z calcd for C₃₀H₄₂N₄NaO₃⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 529.3149, found 529.3167

IR (cm⁻¹): 2973, 2929, 1730, 1515, 1483, 1470, 1427, 1374, 1360, 1298, 1261, 1209, 1183, 1132, 1047, 1026, 994, 971, 956, 910, 842, 803, 732, 698.

1-benzyl-3-(benzyloxy)-4-(((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)methyl)imidazolidin-2-one (93e)



C₂₇H₃₇N₃O₃, 451.6110 g/mol

General procedure F was applied to 1-allyl-1-benzyl-3-(benzyloxy)urea **86e** (28.0 mg, 0.0945 mmol). The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 80/20, two migrations) to afford **93e** (30 mg, 70%) as a colorless oil.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.47–7.26 (m, 10H, CH_{Ar}), 5.12 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.95 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.51 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.28 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, Ar-CH₂), 3.91 (dd, *J* = 9.2, 4.3 Hz, 1H, O-CH₂), 3.78 (dd, *J* = 9.2, 7.3 Hz, 1H, O-CH₂), 3.59 (dddd, *J* = 8.4, 8.2, 7.4, 4.3 Hz, 1H, CH), 3.25 (bt, *J* = 8.4 Hz, 1H, N-CH₂), 3.01 (bt, *J* = 8.5 Hz, 1H, N-CH₂), 1.42–1.24 (m, 6H, 3CH₂), 1.08 (bs, 6H, 2CH₃), 1.02 (bs, 6H, 2CH₃).

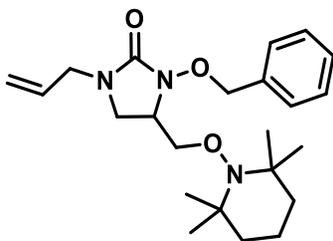
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.6 (C=O), 136.4 (C_q), 136.2 (C_q), 129.5 (2CH_{Ar}), 128.9 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 127.8 (2CH_{Ar}), 78.7 (CH₂), 76.2 (CH₂), 60.0 (2C_q), 57.4 (CH), 48.0 (CH₂), 44.4 (CH₂), 39.8 (2CH₂), 33.3 (CH₃), 33.1 (CH₃), 20.2 (2CH₃), 17.1 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₇H₃₈N₃O₃⁺, [M+H]⁺ 452.2908, found 452.2914

m/z calcd for C₂₉H₄₀N₄NaO₃⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 515.2993, found 515.3008

IR (cm⁻¹): 2973, 2931, 1728, 1605, 1496, 1483, 1470, 1454, 1425, 1374, 1360, 1261, 1234, 1209, 1184, 1132, 1076, 1057, 1028, 971, 956, 909, 843, 806, 730, 699.

1-allyl-3-(benzyloxy)-4-(((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)methyl)imidazolidin-2-one (93f)



C₂₃H₃₅N₃O₃, 401.5510 g/mol

General procedure F was applied to 1,1-diallyl-3-(benzyloxy)urea **86f** (22.7 mg, 0.0922 mmol). The crude residue was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc), concentrated under reduced pressure and was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 70/30, one migration) to afford **93f** (27.2 mg, 73%) as a colorless oil.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.45–7.31 (m, 5H, CH_{Ar}), 5.75 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.1 Hz, 1H, =CH), 5.23 (dd, *J* = 17.0, 1.2 Hz, 1H, =CH₂), 5.21 (dd, *J* = 10.2, 1.0 Hz, 1H, =CH₂), 5.08 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.92 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 3.94–3.88 (m, 2H, Allyl-CH₂+O-CH₂), 3.83–3.72 (m, 2H, Allyl-CH₂+O-CH₂), 3.64–3.54 (m, 1H, CH), 3.34 (bt, *J* = 8.3 Hz, 1H, N-CH₂), 3.07 (bt, *J* = 8.6 Hz, 1H, N-CH₂), 1.68–1.32 (m, 6H, 3CH₂), 1.12 (bs, 6H, 2CH₃), 1.07 (bs, 6H, 2CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.4 (C=O), 136.4 (C_q), 132.4 (CH), 129.5 (2CH_{Ar}), 128.4 (3CH_{Ar}), 118.5 (CH₂), 78.7 (CH₂), 76.3 (CH₂), 60.1 (2C_q), 57.4 (CH), 46.6 (CH₂), 44.6 (CH₂), 39.8 (2CH₂), 33.3 (CH₃), 33.1 (CH₃), 20.2 (2CH₃), 17.2 (CH₂).

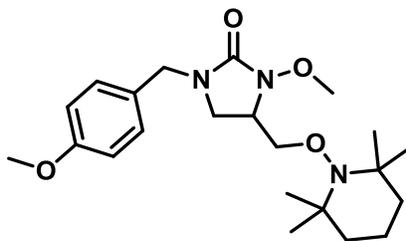
HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₃H₃₆N₃O₃⁺, [M+H]⁺ 402.2751, found 402.2749

m/z calcd for C₂₅H₃₈N₄NaO₃⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 465.2836, found 465.2850

m/z calcd for C₄₆H₇₀N₆NaO₆⁺, [2M+Na]⁺ 825.5249, found 825.5251

IR (cm⁻¹): 2975, 2933, 2885, 1729, 1484, 1470, 1439, 1416, 1374, 1361, 1298, 1261, 1234, 1209, 1187, 1133, 1057, 1022, 993, 956, 909, 842, 806, 729, 698.

3-methoxy-1-(4-methoxybenzyl)-4-(((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)methyl)imidazolidin-2-one (93i)



C₂₂H₃₅N₃O₄, 405.5390 g/mol

General procedure F was applied to 1-allyl-3-methoxy-1-(4-methoxybenzyl)urea **86i** (31.8 mg, 0.1270 mmol). The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 70/30, two migrations) to afford **93i** (31.8 mg, 62%) as a colorless oil.

NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.44 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.19 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.02 (dd, *J* = 9.0, 4.3 Hz, 1H, O-CH₂), 3.89 (dd, *J* = 9.2, 7.6 Hz, 1H, O-CH₂), 3.84 (s, 3H, O-CH₃), 3.80 (s, 3H, O-CH₃), 3.66–3.61 (m, 1H, CH), 3.24 (bt, *J* = 8.3 Hz, 1H, N-CH₂), 2.97 (bt, *J* = 8.9 Hz, 1H, N-CH₂), 1.55–1.25 (m, 6H, 3CH₂), 1.14 (bs, 3H, CH₃), 1.12 (bs, 3H, CH₃), 1.04 (bs, 6H, 2CH₃).

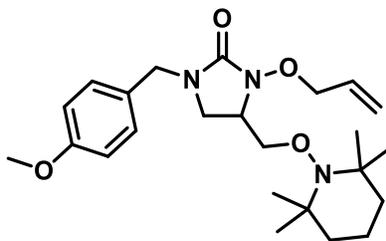
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.5 (C=O), 159.3 (C_q), 129.6 (2CH_{Ar}), 128.2 (C_q), 114.2 (2CH_{Ar}), 76.5 (CH₂), 64.5 (CH₃), 60.1 (2C_q), 57.5 (CH), 55.4 (CH₃), 47.4 (CH₂), 44.1 (CH₂), 39.8 (2CH₂), 33.3 (CH₃), 33.1 (CH₃), 20.2 (2CH₃), 17.1 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₂H₃₆N₃O₄⁺, [M+H]⁺ 406.2700, found 406.2686

m/z calcd for C₄₄H₇₀N₆NaO₈⁺, [2M+Na]⁺ 833.5147, found 833.5206

IR (cm⁻¹): 2973, 2932, 1731, 1612, 1586, 1513, 1484, 1466, 1437, 1418, 1374, 1360, 1304, 1245, 1209, 1176, 1132, 1108, 1082, 1035, 994, 971, 957, 924, 875, 846, 818, 808, 771, 731, 672.

3-(allyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)-4-(((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)methyl)imidazolidin-2-one (93j)



C₂₄H₃₇N₃O₄, 431.5770 g/mol

General procedure F was applied to 1-allyl-3-(allyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)urea **86j** (30.1 mg, 0.1089 mmol). The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 80/20, two migrations) to afford **93j** (30.0 mg, 64%) as a colorless oil.

NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.04 (ddt, *J* = 17.1, 10.3, 6.2 Hz, 1H, =CH), 5.32 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, =CH₂), 5.24 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, =CH₂), 4.58–4.44 (m, 3H, O-CH₂-allyl+Ar-CH₂), 4.17 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.03 (dd, *J* = 9.0, 4.3 Hz, 1H, O-CH₂), 3.86 (dd, *J* = 8.6, 7.9 Hz, 1H, O-CH₂), 3.80 (s, 3H, O-CH₃), 3.69–3.63 (m, 1H, CH), 3.25 (bt, *J* = 8.4 Hz, 1H, N-CH₂), 2.97 (bt, *J* = 8.7 Hz, 1H, N-CH₂), 1.58–1.24 (m, 6H, 3CH₂), 1.13 (bs, 3H, CH₃), 1.11 (bs, 3H, CH₃), 1.04 (bs, 6H, 2CH₃).

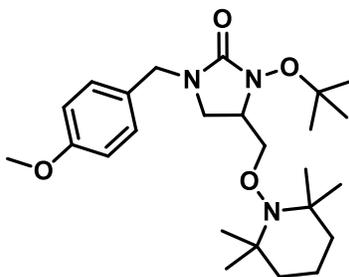
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.5 (C=O), 159.3 (C_q), 133.5 (CH), 129.6 (2CH_{Ar}), 128.2 (C_q), 119.1 (CH₂), 114.2 (2CH_{Ar}), 77.6 (CH₂), 76.5 (CH₂), 60.1 (2C_q), 57.6 (CH), 55.4 (CH₃), 47.4 (CH₂), 44.2 (CH₂), 39.7 (2CH₂), 33.3 (CH₃), 33.0 (CH₃), 20.2 (2CH₃), 17.1 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₄H₃₈N₃O₄⁺, [M+H]⁺ 432.2857, found 432.2849

m/z calcd for C₄₈H₇₄N₆NaO₈⁺, [2M+Na]⁺ 885.5460, found 885.5509

IR (cm⁻¹): 2973, 2932, 1731, 1612, 1586, 1513, 1483, 1440, 1418, 1374, 1360, 1348, 1303, 1245, 1209, 1176, 1132, 1108, 1029, 995, 971, 956, 923, 846, 819, 770, 732.

3-(tert-butoxy)-1-(4-methoxybenzyl)-4-(((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)methyl)imidazolidin-2-one (93k)



C₂₅H₄₁N₃O₄, 447.6200 g/mol

To a solution of 1-allyl-3-(*tert*-butoxy)-1-(4-methoxybenzyl)urea **86k** (23.5 mg, 0.0804 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous CH₂Cl₂ (0.02 M) at -10 °C (ice-salt bath), were added MgO (2.0 equiv.), Tempo (2.0 equiv.) and PhI(OPiv)₂ (1.2 equiv.). After stirring overnight at room temperature, PhI(OPiv)₂ (0.3 equiv.) and Tempo (0.3 equiv.) were added every 4 hours during 12 hours. After stirring overnight at room temperature, additional PhI(OPiv)₂ (0.3 equiv.) and Tempo (0.3 equiv.) were added. The reaction mixture was stirred at 40 °C for 24 hours to reach completion then concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 80/20, two migrations). The collected fraction was repurified by preparative TLC (CH₂Cl₂/EtOAc 95/05, two migrations) to afford **93k** (23.7 mg, 66%) as a white solid.

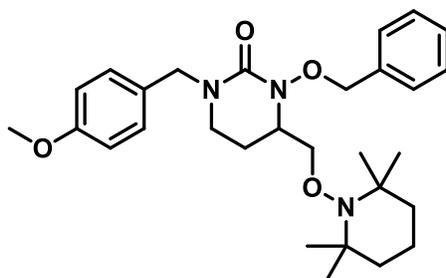
NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.40 (bs, 1H, Ar-CH₂), 4.23 (bs, 1H, Ar-CH₂), 4.01 (bs, 1H, O-CH₂), 3.79 (bs, 4H, O-CH₂+O-CH₃), 3.73 (bs, 1H, CH), 3.23 (bs, 1H, N-CH₂), 3.14 (bs, 1H, N-CH₂), 1.50–1.41 (m, 6H, 3CH₂), 1.28 (s, 9H, 3CH₃), 1.12–0.97 (m, 12H, 4CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.3 (C=O), 158.8 (C_q), 129.7 (2CH_{Ar}), 128.7 (C_q), 114.2 (2CH_{Ar}), 80.9 (C_q), 74.4 (CH₂), 60.0 (2C_q), 57.3 (CH), 55.4 (CH₃), 47.5 (CH₂), 43.8 (CH₂), 39.7 (2CH₂), 33.2 (CH₃), 32.9 (CH₃), 27.5 (3CH₃), 20.2 (CH₃), 20.1 (CH₃), 17.1 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₅H₄₂N₃O₄⁺, [M+H]⁺ 448,3170, found 448,3170

IR (cm⁻¹): 2975, 2932, 1725, 1612, 1587, 1513, 1484, 1440, 1418, 1362, 1337, 1289, 1245, 1208, 1176, 1133, 1107, 1037, 1002, 972, 956, 909, 866, 846, 819, 770, 730.

3-(benzyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)-4-(((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)methyl) tetrahydropyrimidin-2(1H)-one (93I)



C₂₉H₄₁N₃O₄, 495.6640 g/mol

General procedure F was applied to 3-(benzyloxy)-1-(but-3-en-1-yl)-1-(4-methoxybenzyl)urea **86I** (26.7 mg, 0.0784 mmol). The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 70/30, three migrations) to afford **93I** (6.2 mg, 16%) as a colorless oil.

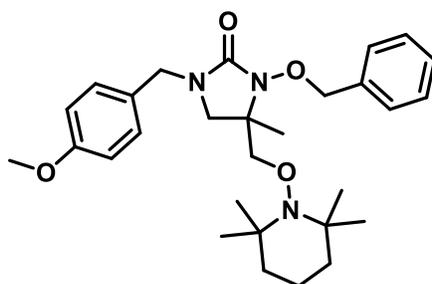
NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.46–7.31 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.07 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.92 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.50 (s, 2H, Ar-CH₂), 4.00 (dd, *J* = 8.9, 3.7 Hz, 1H, O-CH₂), 3.83–3.80 (m, 1H, O-CH₂), 3.80 (s, 3H, O-CH₃), 3.62–3.58 (m, 1H, CH), 3.22–3.16 (m, 1H, N-CH₂), 3.04–2.99 (m, 1H, N-CH₂), 2.05–1.99 (m, 1H, CH₂), 1.97–1.91 (m, 1H, CH₂), 1.42–1.24 (m, 6H, 3CH₂), 1.12 (bs, 3H, CH₃), 1.09 (bs, 3H, CH₃), 1.02 (bs, 6H, 2CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 158.5 (C_q), 157.9 (C=O), 136.4 (C_q), 129.6 (2CH_{Ar}), 129.5 (2CH_{Ar}), 128.4 (3CH_{Ar}), 128.0 (C_q), 114.1 (2CH_{Ar}), 77.9 (CH₂), 75.8 (CH₂), 60.0 (2C_q), 58.1 (CH), 55.4 (CH₃), 50.6 (CH₂), 42.2 (CH₂), 39.8 (2CH₂), 33.3 (CH₃), 33.0 (CH₃), 24.9 (CH₂), 20.3 (2CH₃), 17.2 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₉H₄₂N₃O₄⁺, [M+H]⁺ 496.3170, found 496.3166

IR (cm⁻¹): 2972, 2931, 1752, 1709, 1662, 1611, 1586, 1512, 1485, 1449, 1373, 1359, 1299, 1245, 1218, 1174, 1132, 1109, 1082, 1057, 1034, 995, 972, 956, 910, 875, 837, 816, 731, 699, 672.

3-(benzyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)-4-methyl-4-(((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)methyl)imidazolidin-2-one (93n)



C₂₉H₄₁N₃O₄, 495.6640 g/mol

General procedure F was applied to 3-(benzyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)-1-(2-methylallyl)urea **86n** (23.5 mg, 0.0690 mmol). The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 80/20, two migrations) to afford **93n** (21.0 mg, 61%) as a colorless oil.

NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.44–7.31 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.01 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.97 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.46 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.19 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, Ar-CH₂), 3.80 (s, 3H, O-CH₃), 3.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, O-CH₂), 3.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, O-CH₂), 3.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, N-CH₂), 2.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, N-CH₂), 1.56–1.25 (m, 6H, 3CH₂), 1.19 (s, 3H, CH₃), 1.08 (bs, 3H, CH₃), 1.01 (bs, 9H, 3CH₃).

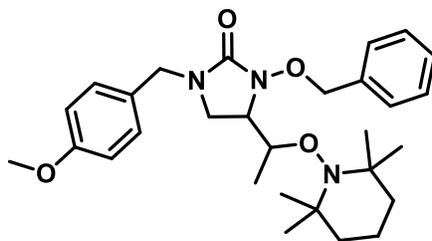
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 161.4 (C=O), 159.3 (C_q), 136.5 (C_q), 129.8 (2CH_{Ar}), 129.4 (2CH_{Ar}), 128.5 (C_q), 128.4 (3CH_{Ar}), 114.2 (2CH_{Ar}), 79.1 (CH₂), 78.6 (CH₂), 61.6 (C_q), 60.1 (2C_q), 55.4 (CH₃), 50.3 (CH₂), 47.4 (CH₂), 39.9 (2CH₂), 33.3 (CH₃), 33.1 (CH₃), 20.2 (2CH₃), 19.6 (CH₃), 17.1 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₉H₄₂N₃O₄⁺, [M+H]⁺ 496.3170, found 496.3144

m/z calcd for C₂₉H₄₁N₃NaO₄⁺, [M+Na]⁺ 518.2989, found 518.2996

IR (cm⁻¹): 2973, 2932, 1722, 1612, 1587, 1513, 1482, 1454, 1440, 1417, 1394, 1375, 1360, 1304, 1245, 1175, 1132, 1106, 1067, 1042, 995, 972, 957, 908, 844, 819, 793, 730, 698.

3-(benzyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)-4-(1-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)ethyl)imidazolidin-2-one (93o)



C₂₉H₄₁N₃O₄, 495.6640 g/mol

General procedure F was applied to 3-(benzyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)-1-(pent-4-en-1-yl)urea **86o** (24.4 mg, 0.0717 mmol). The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 80/20, two migrations) to afford **93o** (24.5 mg, 69%, d.r. = 1:1) as a colorless oil.

First diastereomer

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.49–7.31 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.28 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 5.01 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.47 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.25–4.18 (m, 2H, Ar-CH₂+O-CH), 3.80 (s, 3H, O-CH₃), 3.49 (ddd, *J* = 8.7, 8.7, 4.3 Hz, 1H, N-CH), 3.23 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H, N-CH₂), 3.11 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H, N-CH₂), 1.58–1.43 (m, 6H, 3CH₂), 1.27 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 1.16 (bs, 3H, CH₃), 1.13 (bs, 3H, CH₃), 1.03 (bs, 3H, CH₃), 0.99 (bs, 3H, CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.1 (C=O), 159.3 (C_q), 135.8 (C_q), 129.7 (2CH_{Ar}), 129.4 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.3 (C_q), 114.2 (2CH_{Ar}), 78.1 (CH₂), 77.4 (CH), 62.9 (CH), 59.7 (2C_q), 55.4 (CH₃), 47.4 (CH₂), 42.9 (CH₂), 40.7 (CH₂), 40.4 (CH₂), 34.5 (CH₃), 34.4 (CH₃), 20.7 (2CH₃), 17.4 (CH₂), 16.9 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₉H₄₂N₃O₄⁺, [M+H]⁺ 496.3170, found 496.3157

IR (cm⁻¹): 2972, 2930, 1728, 1611, 1586, 1513, 1454, 1438, 1418, 1375, 1362, 1303, 1244, 1176, 1132, 1081, 1066, 1037, 974, 957, 927, 911, 879, 842, 818, 781, 734, 699.

Second diastereomer

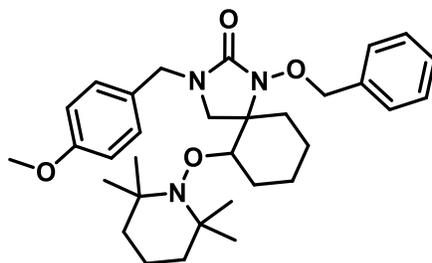
NMR ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.47–7.30 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.09 (d, J = 10.8 Hz, 1H, O- CH_2 -Ar), 4.94 (d, J = 10.8 Hz, 1H, O- CH_2 -Ar), 4.39 (d, J = 14.7 Hz, 1H, Ar- CH_2), 4.26 (d, J = 14.7 Hz, 1H, Ar- CH_2), 4.18–4.14 (m, 1H, O-CH), 3.81 (bs, 4H, O- CH_3 +N-CH), 3.08 (bt, J = 8.8 Hz, 1H, N- CH_2), 3.02 (bt, J = 8.7 Hz, 1H, N- CH_2), 1.55–1.42 (m, 6H, 3 CH_2), 1.03–1.01 (m, 12H, 4 CH_3), 0.99 (s, 3H, CH_3).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 162.5 (C=O), 159.3 (C_q), 136.6 (C_q), 129.6 (2 CH_{Ar}), 129.5 (2 CH_{Ar}), 129.4 (C_q), 128.5 (2 CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 114.2 (2 CH_{Ar}), 78.3 (CH_2), 77.1 (CH), 63.5 (2 C_q), 59.7 (CH), 55.4 (CH_3), 47.4 (CH_2), 41.0 (CH_2), 40.5 (2 CH_2), 33.5 (2 CH_3), 20.4 (2 CH_3), 17.3 (CH_2), 14.1 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_4^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496.3170, found 496.3149

IR (cm^{-1}): 2972, 2931, 1728, 1612, 1586, 1513, 1488, 1454, 1439, 1417, 1375, 1361, 1303, 1287, 1244, 1210, 1176, 1132, 1108, 1082, 1035, 974, 957, 910, 878, 844, 819, 782, 732, 699.

1-(benzyloxy)-3-(4-methoxybenzyl)-6-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)-1,3-diazaspiro [4.5]decan-2-one (93p)



$\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_4$, 535.7290 g/mol

General procedure F was applied to 3-(benzyloxy)-1-(cyclohex-1-en-1-ylmethyl)-1-(4-methoxybenzyl)urea **86p** (24.0 mg, 0.0631 mmol). The crude residue was purified first by preparative TLC (Heptane/EtOAc 85/15, two migrations) then by preparative TLC (DCM/EtOAc 97/03, two migrations) to afford **93p** (6.1 mg, 18%) as a colorless oil.

NMR ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.49–7.30 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.87 (d, J = 7.4 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.26 (d, J = 10.1 Hz, 1H, O- CH_2 -Ar), 4.95 (d, J = 10.1 Hz, 1H, O- CH_2 -Ar), 4.75 (d, J = 14.6 Hz, 1H, Ar- CH_2), 4.11 (bd, J = 9.6 Hz, 1H, CH), 3.98 (d, J = 14.6 Hz, 1H, Ar- CH_2), 3.81 (s, 3H, O- CH_3), 3.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H, N- CH_2), 2.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H, N- CH_2), 2.45–2.42 (m, 1H, CH_2),

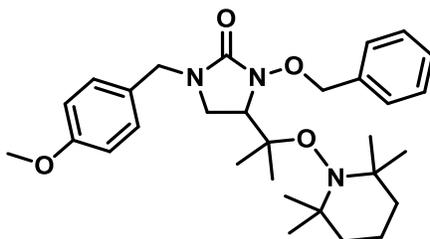
1.66–1.61 (m, 2H, CH₂), 1.55 (bs, 6H, 3CH₂), 1.41–1.33 (m, 4H, 2CH₂), 1.17 (bs, 3H, CH₃), 1.12–1.08 (m, 1H, CH₂), 1.05 (s, 3H, CH₃), 0.99 (s, 6H, 2CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.1 (C=O), 159.1 (C_q), 136.7 (C_q), 129.8 (2CH_{Ar}), 129.4 (2CH_{Ar}), 128.9 (C_q), 128.2 (2CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 114.1 (2CH_{Ar}), 79.4 (CH₂), 79.2 (CH), 61.2 (2C_q), 59.1 (C_q), 55.4 (CH₃), 47.5 (CH₂), 46.9 (CH₂), 41.2 (CH₂), 40.5 (CH₂), 35.3 (CH₂), 34.4 (CH₃), 33.9 (CH₃), 27.5 (CH₂), 24.3 (CH₂), 23.1 (CH₂), 20.7 (CH₃), 20.4 (CH₃), 17.4 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₃₂H₄₆N₃O₄⁺, [M+H]⁺ 536.3483, found 536.3452

IR (cm⁻¹): 2931, 2867, 1723, 1611, 1587, 1513, 1480, 1452, 1433, 1419, 1376, 1360, 1331, 1305, 1272, 1245, 1175, 1132, 1107, 1081, 1031, 1029, 994, 975, 946, 912, 838, 818, 793, 733, 698, 673.

3-(benzyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)-4-(2-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)propan-2-yl)imidazolidin-2-one (93q)



C₃₀H₄₃N₃O₄, 509.6910 g/mol

General procedure F was applied to *N*-(4-methoxybenzyl)-3-methylbut-2-en-1-amine **86q** (23.6 mg, 0.0665 mmol). The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 75/25, two migrations) to afford **93q** (13.5 mg, 40%) as a colorless oil.

NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.49–7.30 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.32 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.96 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.36 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.87 (bt, *J* = 9.2 Hz, 1H, CH), 3.81 (s, 3H, O-CH₃), 3.25 (bt, *J* = 9.3 Hz, 1H, N-CH₂), 3.09 (bt, *J* = 9.4 Hz, 1H, N-CH₂), 1.55–1.43 (m, 6H, 3CH₂), 1.31 (s, 3H, CH₃), 1.24 (s, 3H, CH₃), 1.12 (s, 3H, CH₃), 1.04 (s, 3H, CH₃), 1.01 (s, 3H, CH₃), 0.98 (s, 3H, CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.5 (C=O), 159.3 (C_q), 136.0 (C_q), 129.6 (2CH_{Ar}), 129.5 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.3 (C_q), 114.2 (2CH_{Ar}), 80.4 (C_q), 77.7 (CH₂), 65.9 (CH), 59.6

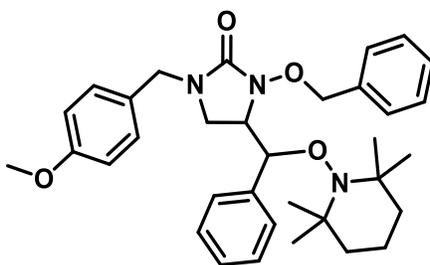
(2C_q), 55.4 (CH₃), 47.2 (CH₂), 43.1 (CH₂), 41.0 (CH₂), 34.8 (CH₃), 34.7 (CH₃), 27.2 (CH₃), 24.3 (CH₂), 23.2 (CH₃), 21.1 (CH₃), 20.7 (CH₃), 17.2 (CH₂).

HRMS (ESI): m/z calcd for C₃₀H₄₄N₃O₄⁺, [M+H]⁺ 510.3326, found 510.3340

m/z calcd for C₃₂H₄₆N₄NaO₄⁺, [M+Na]⁺ 573.3411, found 573.3435

IR (cm⁻¹): 2973, 2932, 1730, 1612, 1587, 1513, 1453, 1439, 1419, 1375, 1361, 1325, 1304, 1246, 1175, 1132, 1106, 1080, 1058, 1027, 977, 942, 912, 879, 843, 810, 785, 734, 716, 699.

3-(benzyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)-4-(phenyl((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)methyl)imidazolidin-2-one (93r)



C₃₄H₄₃N₃O₄, 557.7350 g/mol

General procedure F was applied to 3-(benzyloxy)-1-cinnamyl-1-(4-methoxybenzyl)urea **86r** (28.6 mg, 0.0711 mmol). The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 80/20, two migrations) to afford **93r** (16.3 mg, 41%, d.r. = 5:1) and the oxidized product **94** (5.7 mg, 19%) as colorless oils.

Major diastereomer

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.36–7.27 (m, 10H, CH_{Ar}), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.81 (d, J = 8.1 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.14 (d, J = 9.2 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.91 (d, J = 4.5 Hz, 1H, O-CH), 4.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.34–4.14 (m, 3H, Ar-CH₂+N-CH), 3.79 (s, 3H, O-CH₃), 3.28 (bt, J = 9.0 Hz, 1H, N-CH₂), 3.10 (bt, J = 8.9 Hz, 1H, N-CH₂), 1.45–1.24 (m, 12H, 3CH₂+2CH₃), 1.15 (s, 3H, CH₃), 1.00 (s, 3H, CH₃).

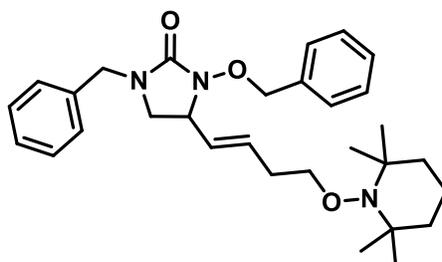
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.9 (C=O), 159.2 (C_q), 139.0 (C_q), 136.2 (C_q), 130.2 (2CH_{Ar}), 129.5 (2CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 128.2 (2CH_{Ar}), 128.1 (2CH_{Ar}), 128.0 (C_q), 127.9 (2CH_{Ar}), 114.2

(2CH_{Ar}), 86.6 (CH), 78.1 (CH₂), 61.2 (CH), 59.7 (2C_q), 55.4 (CH₃), 47.2 (CH₂), 43.4 (CH₂), 40.9 (CH₂), 40.8 (CH₂), 35.1 (CH₃), 34.0 (CH₃), 27.2 (CH₃), 20.8 (CH₃), 17.2 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₃₄H₄₄N₃O₄⁺, [M+H]⁺ 558.3326, found 558.3332

IR (cm⁻¹): 2932, 1726, 1612, 1586, 1513, 1491, 1454, 1441, 1420, 1375, 1362, 1303, 1287, 1245, 1176, 1133, 1107, 1082, 1060, 1030, 975, 957, 909, 878, 845, 819, 765, 731, 699.

(E)-1-benzyl-3-(benzyloxy)-4-(4-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)but-1-en-1-yl)imidazolidin-2-one (108)



C₃₀H₄₁N₃O₃, 491.6760 g/mol

General procedure F was applied to 1-benzyl-3-(benzyloxy)-1-(3-cyclopropylallyl)urea **86s** (37.5 mg, 0.1115 mmol). The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 75/25, two migrations) to afford **108** (33.1 mg, 60%) and **109** (4.1 mg, 11%) as colorless oils.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.43–7.24 (m, 10H, CH_{Ar}), 5.73 (dt, *J* = 15.2, 6.8 Hz, 1H, =CH), 5.24 (dd, *J* = 15.4, 8.6 Hz, 1H, =CH), 5.06 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.90 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.47 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.27 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, Ar-CH₂), 3.87 (ddd, *J* = 9.3, 8.6, 8.4 Hz, 1H, N-CH), 3.72 (bt, *J* = 6.7 Hz, 2H, O-CH₂), 3.14 (bt, *J* = 8.4 Hz, 1H, N-CH₂), 2.79 (bt, *J* = 9.3 Hz, 1H, N-CH₂), 2.25–2.16 (m, 2H, CH₂), 1.43–1.26 (m, 6H, 3CH₂), 1.11 (s, 6H, 2CH₃), 1.06 (s, 6H, 2CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.4 (C=O), 136.5 (C_q), 136.2 (C_q), 133.7 (=CH), 129.6 (2CH_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 128.4 (2CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 128.2 (=CH), 127.8 (2CH_{Ar}), 78.7 (CH₂), 75.7 (CH₂), 62.2 (CH), 59.8 (2C_q), 48.0 (CH₂), 46.2 (CH₂), 39.7 (2CH₂), 33.1 (2CH₃), 31.8 (CH₂), 20.2 (2CH₃), 17.2 (CH₂).

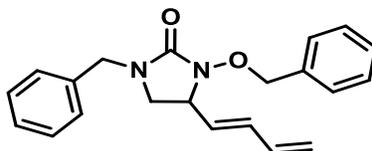
HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₃₀H₄₂N₃O₃⁺, [M+H]⁺ 492.3221, found 492.3213

m/z calcd for $C_{30}H_{41}N_3NaO_3^+$, $[M+Na]^+$ 514.3040, found 514.3069

m/z calcd for $C_{32}H_{44}N_4NaO_3^+$, $[M+CH_3CN+Na]^+$ 555.3306, found 555.3338

IR (cm⁻¹): 3065, 3032, 2975, 2932, 2874, 1727, 1605, 1497, 1482, 1471, 1455, 1423, 1373, 1359, 1312, 1241, 1209, 1183, 1133, 1078, 1029, 1016, 968, 909, 845, 786, 730, 699.

(E)-1-benzyl-3-(benzyloxy)-4-(buta-1,3-dien-1-yl)imidazolidin-2-one (109)



$C_{21}H_{22}N_2O_2$, 334.4190 g/mol

NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.41–7.25 (m, 10H, CH_{Ar}), 6.24–6.14 (m, 2H, =CH), 5.34 (dd, J = 13.5, 8.5 Hz, 1H, =CH), 5.21 (d, J = 15.0 Hz, 1H, =CH₂), 5.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H, =CH₂), 5.06 (d, J = 10.6 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.89 (d, J = 10.6 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.48 (d, J = 14.7 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.29 (d, J = 14.7 Hz, 1H, Ar-CH₂), 3.92 (ddd, J = 9.1, 8.5, 8.2 Hz, 1H, N-CH), 3.17 (bt, J = 8.2 Hz, 1H, N-CH₂), 2.81 (bt, J = 9.1 Hz, 1H, N-CH₂).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.3 (C=O), 136.4 (C_q), 136.1 (C_q), 135.8 (=CH), 135.7 (=CH), 129.8 (2CH_{Ar}), 129.7 (=CH), 128.9 (2CH_{Ar}), 128.4 (2CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 127.9 (2CH_{Ar}), 118.8 (=CH₂), 78.8 (CH₂), 61.9 (CH), 48.1 (CH₂), 46.0 (CH₂).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{21}H_{23}N_2O_2^+$, $[M+H]^+$ 335.1754, found 335.1737

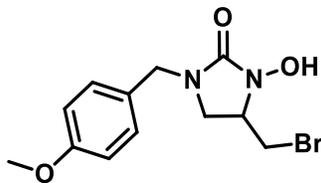
m/z calcd for $C_{23}H_{25}N_3NaO_2^+$, $[M+CH_3CN+Na]^+$ 398.1839, found 398.1828

m/z calcd for $C_{42}H_{44}N_4NaO_4^+$, $[2M+Na]^+$ 691.3255, found 691.3229

IR (cm⁻¹): 3032, 2934, 2879, 1728, 1606, 1497, 1482, 1455, 1424, 1358, 1312, 1238, 1214, 1167, 1132, 1078, 1048, 1011, 953, 907, 854, 786, 728, 699.

9. Procedures and analytical data for products 94–117

4-(bromomethyl)-3-hydroxy-1-(4-methoxybenzyl)imidazolidin-2-one (95)



$C_{12}H_{15}BrN_2O_3$, 315.1670 g/mol

To a solution of 3-(benzyloxy)-4-(bromomethyl)-1-(4-methoxybenzyl)imidazolidin-2-one **88a** (26.5 mg, 0.0654 mmol) in methanol (3 mL) at room temperature, was added 10% Pd/C (6.3 mg). H_2 was bubbled into the solution for 10 minutes and the reaction mixture was stirred under an H_2 atmosphere for 3 hours at room temperature. The mixture was filtered through a pad of celite, washed with methanol and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 40/60, one migration) to afford **95** (13.0 mg, 63%) as a colorless oil.

NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.42 (d, J = 14.6 Hz, 1H, Ar- CH_2), 4.26 (d, J = 14.6 Hz, 1H, Ar- CH_2), 3.80 (s, 3H, O- CH_3), 3.78 (bs, 1H, CH), 3.72 (dd, J = 10.2, 3.0 Hz, 1H, CH_2), 3.41–3.34 (m, 2H, CH_2), 2.96 (bt, J = 9.0 Hz, 1H, CH_2).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 160.3 (C=O), 159.5 (C_q), 129.8 (2 CH_{Ar}), 127.5 (C_q), 114.4 (2 CH_{Ar}), 59.8 (CH), 55.4 (CH_3), 47.6 (CH_2), 45.9 (CH_2), 31.6 (CH_2).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{12}H_{16}^{79}BrN_2O_3^+$, $[M+H]^+$ 315.0339, found 315.0349

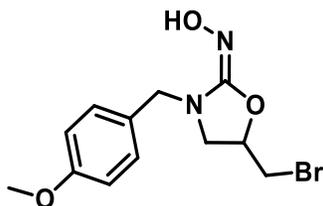
m/z calcd for $C_{12}H_{16}^{81}BrN_2O_3^+$, $[M+H]^+$ 317.0318, found 317.0341

m/z calcd for $C_{14}H_{18}^{79}BrN_3NaO_3^+$, $[M+CH_3CN+Na]^+$ 378.0424, found 378.0455

m/z calcd for $C_{14}H_{18}^{81}BrN_3NaO_3^+$, $[M+CH_3CN+Na]^+$ 380.0403, found 380.0421

IR (cm^{-1}): 3206, 3012, 2966, 2912, 2839, 1702, 1615, 1589, 1514, 1487, 1438, 1422, 1364, 1330, 1306, 1283, 1263, 1242, 1229, 1220, 1185, 1176, 1157, 1138, 1107, 1032, 1013, 1002, 961, 932, 906, 844, 830, 817, 809, 787, 770, 747, 713, 689.

5-(bromomethyl)-3-(4-methoxybenzyl)oxazolidin-2-one oxime (96)



C₁₂H₁₅BrN₂O₃, 315.1670 g/mol

To a solution of (*E*)-5-(bromomethyl)-3-(4-methoxybenzyl)oxazolidin-2-one O-benzyl oxime **89a** (27.5 mg, 0.0679 mmol) in methanol (3 mL) at room temperature, was added 10% Pd/C (6.6 mg). H₂ was bubbled into the solution for 10 minutes and the reaction mixture was stirred under an H₂ atmosphere for 1 hour at room temperature. The mixture was filtered through a pad of celite, washed with methanol and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 40/60, one migration) to afford **96** (12.9 mg, 60%) as a colorless oil.

NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.80 (bs, 1H, CH), 4.27 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.20 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, Ar-CH₂), 3.81 (s, 3H, O-CH₃), 3.59 (dd, *J* = 10.4, 3.4 Hz, 1H, CH₂), 3.48–3.43 (m, 2H, N-CH₂+Br-CH₂), 3.20 (bt, *J* = 7.1 Hz, 1H, CH₂).

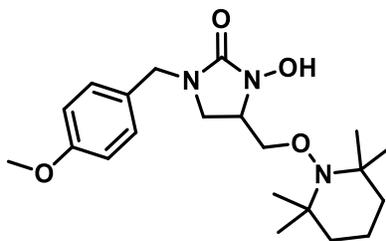
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 158.9 (C_q), 154.3 (C=N), 129.9 (2CH_{Ar}), 129.8 (C_q), 114.3 (2CH_{Ar}), 76.5 (CH), 55.5 (CH₃), 50.8 (CH₂), 49.1 (CH₂), 31.2 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₂H₁₆⁷⁹BrN₂O₃⁺, [M+H]⁺ 315.0339, found 315.0360

m/z calcd for C₁₂H₁₆⁸¹BrN₂O₃⁺, [M+H]⁺ 317.0318, found 317.0339

IR (cm⁻¹): 3259, 3171, 2934, 2837, 1740, 1693, 1612, 1586, 1513, 1453, 1440, 1418, 1369, 1329, 1304, 1237, 1172, 1111, 1084, 1023, 940, 904, 833, 812, 725, 701, 675.

3-hydroxy-1-(4-methoxybenzyl)-4-(((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)methyl)imidazolidin-2-one (97)



C₂₁H₃₃N₃O₄, 391.5120 g/mol

To a solution of 3-(benzyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)-4-(((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)methyl)imidazolidin-2-one **93a** (33.7 mg, 0.0700 mmol) in methanol (3 mL) at room temperature, was added 10% Pd/C (6.8 mg). H₂ was bubbled into the solution for 10 minutes and the reaction mixture was stirred under an H₂ atmosphere for 5 hours at room temperature. The mixture was filtered through a pad of celite, washed with methanol and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 35/65, two migrations) to afford **97** (14.2 mg, 52%) and **98** (9.1 mg, 35%) as colorless oils.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.92 (s, 1H, OH), 7.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.49 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.17 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.08 (dd, *J* = 9.0, 4.3 Hz, 1H, O-CH₂), 3.92 (dd, *J* = 9.0, 7.0 Hz, 1H, O-CH₂), 3.80 (s, 3H, O-CH₃), 3.70–3.61 (m, 1H, CH), 3.30 (bt, *J* = 8.4 Hz, 1H, N-CH₂), 3.00 (bt, *J* = 9.0 Hz, 1H, N-CH₂), 1.64–1.31 (m, 6H, 3CH₂), 1.13 (bs, 6H, 2CH₃), 1.04 (bs, 6H, 2CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 163.4 (C=O), 159.2 (C_q), 129.6 (2CH_{Ar}), 128.2 (C_q), 114.3 (2CH_{Ar}), 76.3 (CH₂), 60.3 (2C_q), 58.2 (CH), 55.4 (CH₃), 47.6 (CH₂), 44.3 (CH₂), 39.6 (2CH₂), 33.1 (CH₃), 33.0 (CH₃), 20.3 (2CH₃), 17.1 (CH₂).

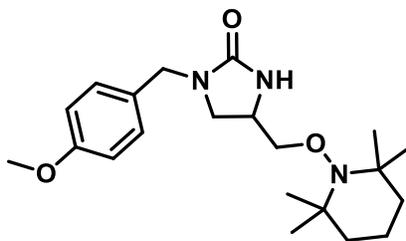
HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₁H₃₄N₃O₄⁺, [M+H]⁺ 392.2544, found 392.2538

m/z calcd for C₂₃H₃₆N₄NaO₄⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 455.2629, found 455.2625

m/z calcd for C₄₂H₆₆N₆NaO₈⁺, [2M+Na]⁺ 805.4834, found 805.4850

IR (cm⁻¹): 3203, 2972, 2931, 1709, 1612, 1587, 1513, 1484, 1442, 1420, 1360, 1303, 1245, 1209, 1176, 1132, 1109, 1058, 1034, 971, 957, 909, 845, 819, 765, 731.

1-(4-methoxybenzyl)-4-(((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)methyl)imidazolidin-2-one (98)



C₂₁H₃₃N₃O₃, 375.5130 g/mol

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.61 (bs, 1H, NH), 4.30 (bs, 2H, Ar-CH₂), 3.80 (s, 4H, CH+O-CH₃), 3.76–3.69 (m, 2H, O-CH₂), 3.34 (bt, *J* = 8.8 Hz, 1H, N-CH₂), 2.90 (dd, *J* = 8.6, 6.1 Hz, 1H, N-CH₂), 1.57–1.26 (m, 6H, 3CH₂), 1.15 (bs, 3H, CH₃), 1.06 (bs, 12H, 3CH₃).

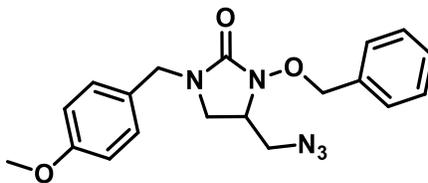
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 160.4 (C=O), 158.5 (C_q), 129.5 (2CH_{Ar}), 129.2 (C_q), 114.2 (2CH_{Ar}), 79.2 (CH₂), 59.7 (2C_q), 55.4 (CH₃), 48.6 (CH), 47.0 (CH₂), 46.7 (CH₂), 39.8 (2CH₂), 33.2 (2CH₃), 20.3 (2CH₃), 17.1 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₁H₃₄N₃O₃⁺, [M+H]⁺ 376.2595, found 376.2590

m/z calcd for C₄₂H₆₆N₆NaO₆⁺, [2M+Na]⁺ 773.4936, found 773.4958

IR (cm⁻¹): 3229, 2972, 2930, 2871, 1698, 1611, 1586, 1512, 1492, 1446, 1420, 1374, 1359, 1303, 1244, 1174, 1132, 1106, 1036, 997, 957, 924, 845, 809, 765, 732, 665.

4-(azidomethyl)-3-(benzyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)imidazolidin-2-one (99)



C₁₉H₂₁N₅O₃, 367.4090 g/mol

To a solution of 3-(benzyloxy)-4-(bromomethyl)-1-(4-methoxybenzyl)imidazolidin-2-one **88a** (38.0 mg, 0.0938 mmol) in DMF (2 mL) at room temperature, was added NaN₃ (11 mg, 0.1688 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 days and additional NaN₃

(6.1 mg) was added to the solution. After stirring at room temperature for 7 days, the mixture was diluted with MTBE and washed with water. The aqueous layer was extracted three times with MTBE. The combined organic extracts were washed with 5% Na₂CO₃ solution, then brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 70/30, two migrations) to afford **99** (24.4 mg, 71%) as a colorless oil.

NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.46–7.35 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.14 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.96 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.42 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.24 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, Ar-CH₂), 3.80 (s, 3H, O-CH₃), 3.52–3.46 (m, 1H, CH), 3.26–3.19 (m, 2H, CH₂), 3.17 (bt, *J* = 8.5 Hz, 1H, N-CH₂), 2.91 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H, N-CH₂).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 161.8 (C=O), 159.2 (C_q), 135.8 (C_q), 129.8 (2CH_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 128.6 (3CH_{Ar}), 127.8 (C_q), 114.3 (2CH_{Ar}), 78.8 (CH₂), 57.8 (CH), 55.4 (CH₃), 50.9 (CH₂), 47.4 (CH₂), 43.6 (CH₂).

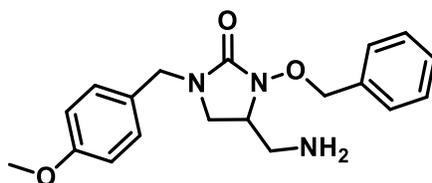
HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₉H₂₂N₅O₃⁺, [M+H]⁺ 368.1717, found 368.1733

m/z calcd for C₁₉H₂₁N₅NaO₃⁺, [M+Na]⁺ 390.1537, found 390.1542

m/z calcd for C₂₁H₂₄N₆NaO₃⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 431.1802, found 431.1781

IR (cm⁻¹): 3032, 2934, 2837, 2102, 1727, 1611, 1586, 1513, 1485, 1454, 1440, 1419, 1362, 1340, 1245, 1176, 1108, 1082, 1019, 911, 843, 818, 735, 700.

4-(aminomethyl)-3-(benzyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)imidazolidin-2-one (100)



C₁₉H₂₃N₃O₃, 341.4110 g/mol

To a solution of 4-(azidomethyl)-3-(benzyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)imidazolidin-2-one **99** (22.2 mg, 0.0604 mmol) in THF (2 mL) at room temperature, was added PPh₃ (31.7 mg, 0.1208 mmol) and water (3 μL). After stirring at 50 °C for 72 hours, the reaction mixture was warmed to room temperature and concentrated under reduced pressure. The mixture was diluted with MTBE and the pH of the solution was lowered to 1 with 2M HCl with vigorous stirring. The

aqueous layer was washed twice with MTBE. Then, the pH was adjusted to 13 with 1M NaOH and the aqueous layer was extracted six times with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford **100** (15.0 mg, 73%) as a colorless oil.

NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.47–7.33 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.10 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 5.00 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.44 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.21 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, Ar-CH₂), 3.80 (s, 3H, O-CH₃), 3.44–3.39 (m, 1H, CH), 3.10 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, N-CH₂), 2.97 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H, N-CH₂), 2.73–2.71 (m, 1H, CH₂), 2.65 (bs, 1H, CH₂).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 163.0 (C=O), 159.4 (C_q), 136.7 (C_q), 129.8 (2CH_{Ar}), 129.7 (2CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 128.1 (C_q), 114.2 (2CH_{Ar}), 78.3 (CH₂), 60.3 (CH), 55.4 (CH₃), 47.4 (CH₂), 43.0 (CH₂), 41.6 (CH₂).

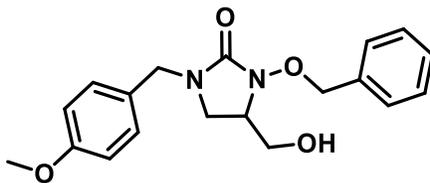
HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₉H₂₄N₃O₃⁺, [M+H]⁺ 342,1812, found 342,1818

m/z calcd for C₂₁H₂₇N₄NaO₃⁺, [M+CH₃CN+H]⁺ 383,2078, found 383,2086

m/z calcd for C₃₈H₄₇N₆O₆⁺, [2M+H]⁺ 683,3552, found 683,3560

IR (cm⁻¹): 3382, 2931, 2875, 1718, 1611, 1586, 1513, 1485, 1454, 1439, 1419, 1361, 1303, 1286, 1244, 1176, 1107, 1027, 911, 844, 818, 731, 700.

3-(benzyloxy)-4-(hydroxymethyl)-1-(4-methoxybenzyl)imidazolidin-2-one (101)



C₁₉H₂₂N₂O₄, 342.3950 g/mol

3-(benzyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)-4-(((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)methyl)imidazolidin-2-one **93a** (45.4 mg, 0.0943 mmol) was dissolved in a 3:1:1 mixture of H₂O/AcOH/THF (4.5 mL/1.5 mL/1.5 mL). Zn powder (37.0 mg, 0.566 mmol) was added. After stirring at room temperature for 3 hours, additional Zn powder (37.0 mg, 0.566 mmol) was added and the solution was stirred overnight at room temperature. NaOH powder was added portionwise until pH=14. Then the mixture was extracted three times with CH₂Cl₂. The

combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 30/70, one migration) to afford **101** (23.2 mg, 72%) as a colorless oil.

NMR ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.49–7.39 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.08 (d, J = 11.4 Hz, 1H, O- CH_2 -Ar), 5.05 (d, J = 11.4 Hz, 1H, O- CH_2 -Ar), 4.48 (d, J = 14.6 Hz, 1H, Ar- CH_2), 4.17 (d, J = 14.6 Hz, 1H, Ar- CH_2), 3.80 (s, 3H, O- CH_3), 3.42–3.36 (m, 2H, O- CH_2), 3.27–3.24 (m, 1H, CH), 3.05 (bd, J = 8.4 Hz, 2H, N- CH_2).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 162.9 (C=O), 159.4 (C_{q}), 136.7 (C_{q}), 130.1 (2 CH_{Ar}), 129.7 (2 CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 128.8 (2 CH_{Ar}), 127.9 (C_{q}), 114.3 (2 CH_{Ar}), 77.9 (CH_2), 60.0 (CH_2), 59.7 (CH), 55.4 (CH_3), 47.4 (CH_2), 41.8 (CH_2).

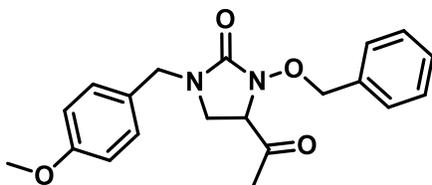
HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 343.1652, found 343.1658

m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{NaO}_4^+$, $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{Na}]^+$ 406.1737, found 406.1750

m/z calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_8^+$, $[2\text{M}+\text{H}]^+$ 685.3232, found 685.3227

IR (cm^{-1}): 3408, 2988, 2972, 2902, 1710, 1612, 1586, 1513, 1486, 1441, 1419, 1394, 1379, 1303, 1246, 1176, 1076, 1066, 1038, 908, 845, 819, 729, 700.

4-acetyl-3-(benzyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)imidazolidin-2-one (**102**)



$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$, 354.4060 g/mol

To a solution of 3-(benzyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)-4-(1-((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)ethyl)imidazolidin-2-one **93o** (10.0 mg, 0.0202 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL), was added *m*CPBA (77%, 5.9 mg, 0.0262 mmol). After stirring at room temperature for 4 hours, the mixture was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 50/50, three migrations) to afford **102** (5.2 mg, 73%) as a colorless oil.

NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.43–7.33 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.23 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 5.08 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.38 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.31 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, Ar-CH₂), 3.98 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H, CH), 3.80 (s, 3H, O-CH₃), 3.32 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H, N-CH₂), 2.99 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H, N-CH₂), 2.10 (s, 3H, CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 205.0 (C=O), 161.3 (C=O), 159.0 (C_q), 136.0 (C_q), 129.8 (2CH_{Ar}), 129.5 (2CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 127.1 (C_q), 114.4 (2CH_{Ar}), 78.5 (CH₂), 66.3 (CH), 55.4 (CH₃), 47.6 (CH₂), 42.4 (CH₂), 26.8 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₀H₂₃N₂O₄⁺, [M+H]⁺ 355.1652, found 355.1641

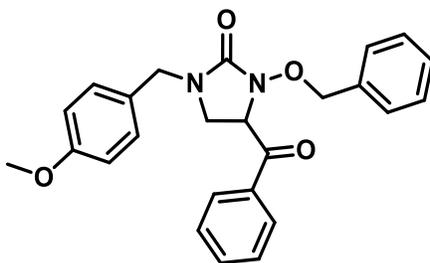
m/z calcd for C₂₀H₂₂N₂NaO₄⁺, [M+Na]⁺ 377.1472, found 377.1465

m/z calcd for C₂₂H₂₅N₃NaO₄⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 418.1737, found 418.1729

m/z calcd for C₄₀H₄₄N₄NaO₈⁺, [2M+Na]⁺ 731.3051, found 731.3055

IR (cm⁻¹): 2933, 2838, 1724, 1657, 1611, 1586, 1513, 1486, 1440, 1417, 1358, 1303, 1243, 1175, 1107, 1067, 1029, 912, 843, 815, 788, 735, 700, 676.

4-benzoyl-3-(benzyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)imidazolidin-2-one (94)



C₂₅H₂₄N₂O₄, 416.4770 g/mol

To a solution of 3-(benzyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)-4-(phenyl((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy)methyl)imidazolidin-2-one **93r** (12 mg, 0.0215 mmol) in CH₂Cl₂ (1.5 mL), was added *m*CPBA (77%, 5.3 mg, 0.0237 mmol). After stirring at room temperature for 48 hours, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 60/40, two migrations) to afford **94** (8.3 mg, 93%) as a colorless oil.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.89 (bd, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.61 (bt, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.46 (bt, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.34–7.25 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz,

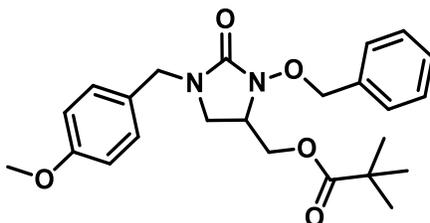
2H, CH_{Ar}), 5.21 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 5.03–4.96 (m, 2H, O-CH₂-Ar+CH), 4.47 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.26 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, Ar-CH₂), 3.80 (s, 3H, O-CH₃), 3.42 (bt, *J* = 9.0 Hz, 1H, N-CH₂), 3.19 (bt, *J* = 9.3 Hz, 1H, N-CH₂).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 194.0 (C=O), 161.0 (C=O), 159.0 (C_q), 135.9 (C_q), 134.2 (C_q), 129.8 (2CH_{Ar}), 129.7 (2CH_{Ar}), 129.1 (2CH_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 128.4 (2CH_{Ar}), 127.6 (C_q), 114.4 (2CH_{Ar}), 79.1 (CH₂), 62.8 (CH), 55.4 (CH₃), 47.6 (CH₂), 43.6 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₅H₂₅N₂O₄⁺, [M+H]⁺ 417.1809, found 417.1825
m/z calcd for C₂₅H₂₄N₂NaO₄⁺, [M+Na]⁺ 439.1628, found 439.1633
m/z calcd for C₅₀H₄₈N₄NaO₈⁺, [2M+Na]⁺ 855.3364, found 855.3386

IR (cm⁻¹): 2968, 2902, 1729, 1695, 1611, 1596, 1582, 1513, 1440, 1418, 1364, 1304, 1243, 1176, 1107, 1079, 1066, 1023, 952, 911, 846, 823, 790, 745, 699, 658.

(3-(benzyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)-2-oxoimidazolidin-4-yl)methyl pivalate (88'a)

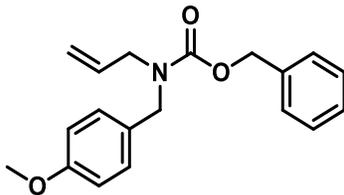


C₂₄H₃₀N₂O₅, 426.5130 g/mol

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.48–7.35 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.13 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.93 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.38 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.29 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.12–4.00 (m, 2H, O-CH₂), 3.80 (s, 3H, O-CH₃), 3.61 (bs, 1H, CH), 3.17 (bt, *J* = 8.4 Hz, 1H, N-CH₂), 2.92 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H, N-CH₂), 1.13 (s, 9H, 3CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₄H₃₁N₂O₅⁺, [M+H]⁺ 427.2227, found 427.2222
m/z calcd for C₂₄H₃₀N₂NaO₅⁺, [M+Na]⁺ 449.2047, found 449.2053

benzyl allyl(4-methoxybenzyl)carbamate (90a)



C₁₉H₂₁NO₃, 311.3810 g/mol

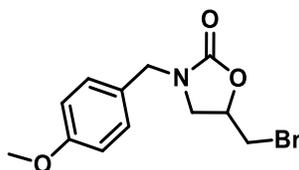
NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.39–7.30 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.20 (bs, 1H, CH_{Ar}), 7.11 (bs, 1H, CH_{Ar}), 6.84 (bs, 2H, CH_{Ar}), 5.75 (bs, 1H, =CH), 5.19 (s, 2H, O-CH₂), 5.16–5.08 (m, 2H, =CH₂), 4.43 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.87 (bs, 2H, N-CH₂), 3.80 (s, 3H, O-CH₃).

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₉H₂₂NO₃⁺, [M+H]⁺ 312.1594, found 312.1589

m/z calcd for C₁₉H₂₁NNaO₃⁺, [M+Na]⁺ 334.1414, found 334.1413

m/z calcd for C₃₈H₄₂N₂NaO₆⁺, [2M+Na]⁺ 645.2935, found 645.2919

5-(bromomethyl)-3-(4-methoxybenzyl)oxazolidin-2-one (91a)



C₁₂H₁₄BrNO₃, 300.1520 g/mol

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.71–4.62 (m, 1H, CH), 4.41 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.33 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, Ar-CH₂), 3.81 (s, 3H, O-CH₃), 3.56–3.49 (m, 2H, CH₂), 3.41 (dd, *J* = 10.4, 7.6 Hz, 1H, CH₂), 3.25 (dd, *J* = 9.1, 5.9 Hz, 1H, CH₂).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.6 (C_q), 157.2 (C=O), 129.8 (2CH_{Ar}), 127.5 (C_q), 114.4 (2CH_{Ar}), 71.3 (CH), 55.5 (CH₃), 48.1 (CH₂), 47.9 (CH₂), 32.8 (CH₂).

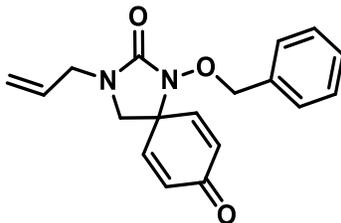
HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₂H₁₅⁷⁹BrNO₃⁺, [M+H]⁺ 300.0230, found 300.0244

m/z calcd for C₁₂H₁₅⁸¹BrNO₃⁺, [M+H]⁺ 302.0209, found 302.0225

m/z calcd for C₁₄H₁₇⁷⁹BrN₂NaO₃⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 363.0315, found 363.0320

m/z calcd for C₁₄H₁₇⁸¹BrN₂NaO₃⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 365.0294, found 365.0299

3-allyl-1-(benzyloxy)-1,3-diazaspiro[4.5]deca-6,9-diene-2,8-dione (92a)



C₁₈H₁₈N₂O₃, 310.3530 g/mol

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.34–7.27 (m, 5H, CH_{Ar}), 6.65 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H, CH), 6.18 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H, CH), 5.75 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.3 Hz, 1H, =CH), 5.26 (dd, *J* = 10.2, 1.1 Hz, 1H, =CH₂), 5.23 (dd, *J* = 17.0, 1.3 Hz, 1H, =CH₂), 4.89 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 3.89 (dt, *J* = 6.3, 1.1 Hz, 2H, allyl-CH₂), 3.16 (s, 2H, N-CH₂).

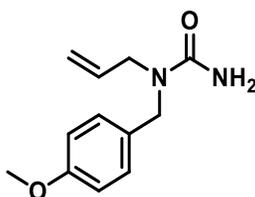
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 184.8 (C=O), 161.0 (C=O), 145.9 (2CH), 135.8 (C_q), 131.6 (2CH+CH), 130.0 (2CH), 128.8 (CH_{Ar}), 128.5 (2CH), 119.7 (CH₂), 79.4 (CH₂), 61.4 (C_q), 49.3 (CH₂), 46.9 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₈H₁₉N₂O₃⁺, [M+H]⁺ 311.1390, found 311.1411

m/z calcd for C₁₈H₁₈N₂NaO₃⁺, [M+Na]⁺ 333.1210, found 333.1220

m/z calcd for C₂₀H₂₁N₃NaO₃⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 374.1475, found 374.1495

1-allyl-1-(4-methoxybenzyl)urea (110)



C₁₂H₁₆N₂O₂, 220.2720 g/mol

General procedure F was applied to 1-allyl-3-benzyl-1-(4-methoxybenzyl)urea **86h** (20.0 mg, 0.0644 mmol) with TEMPO+BF₄⁻ (31.3 mg, 0.1289 mmol) instead of TEMPO and PhI(OPiv)₂. The crude residue was purified by preparative TLC (EtOAc 100%, one migration) to afford **110** (10.8 mg, 76%) as a colorless oil.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.81–5.73 (m, 1H, =CH), 5.20 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, =CH₂), 5.20 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, =CH₂), 4.46 (bs, 2H, NH₂), 4.43 (s, 2H, Ar-CH₂), 3.84 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H, N-CH₂), 3.80 (s, 3H, O-CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.2 (C=O+C_q), 133.7 (CH), 129.7 (C_q), 128.8 (2CH_{Ar}), 117.1 (CH₂), 114.3 (2CH_{Ar}), 55.4 (CH₃), 50.0 (CH₂), 49.8 (CH₂).

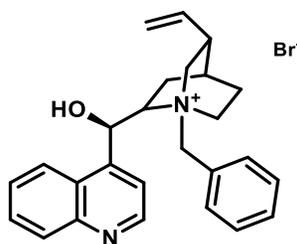
HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₂H₁₇N₂O₂⁺, [M+H]⁺ 221.1285, found 221.1274

m/z calcd for C₁₄H₁₉N₃NaO₂⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 284.1370, found 284.1371

m/z calcd for C₂₄H₃₃N₄O₄⁺, [2M+H]⁺ 441.2497, found 441.2492

IR (cm⁻¹): 3477, 3349, 3206, 2934, 2837, 1647, 1585, 1511, 1482, 1440, 1416, 1358, 1316, 1303, 1288, 1243, 1209, 1174, 1106, 1034, 994, 963, 909, 824, 807, 770, 729, 664.

***N*-9-benzylmethylcinchonidinium bromide (111)**



C₂₆H₂₉BrN₂O, 465.4350 g/mol

To a solution of cinchonidine (1.05 g, 3.55 mmol, 1 eq.) in THF (50 mL) was added benzyl bromide (0.42 mL, 3.55 mmol, 1 eq.). The reaction mixture was heated under reflux (66°C) and stirred for 20 hours, then cooled off at r.t.. The mixture was diluted with Et₂O and stirred for 2 hours. Then, the solid was filtered, washed with Et₂O and dried under high vacuum to afford **111** (1.596 g, 97 % yield) as a colorless powder. The chemical shifts of the product are in accordance with literature.²³

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.80 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.16–8.13 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.67–7.65 (m, 3H), 7.21–7.12 (m, 5H), 6.59 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.52 (bs, 1H), 5.92 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 5.55 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 5.46–5.36 (m, 1H), 5.27 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 10.0 Hz,

²³ (23) M. Lian, Z. Li, J. Du, Q. Meng, Z. Gao, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 6525–6530.

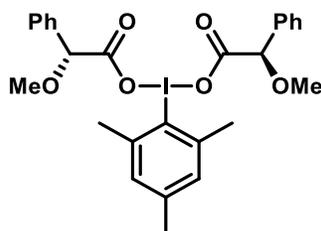
1H), 4.62 (bs, 1H), 4.12 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.11 (bt, $J = 12.1$ Hz, 2H), 2.46 (bs, 1H), 2.06 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 1.90–1.82 (m, 2H), 1.57 (bs, 1H), 1.02 (bs, 1H).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 149.5, 147.1, 144.9, 136.1, 134.2, 130.1, 129.7, 128.9, 128.8, 128.7, 127.5, 127.1, 123.8, 123.0, 120.0, 118.0, 67.3, 65.2, 62.4, 60.3, 59.7, 50.4, 38.0, 26.6, 25.3, 22.5$.

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}^+$, $[\text{M}]^+$ 385.2275, found 385.2293.

IR (cm^{-1}): 3193, 2949, 1424, 1591, 1509, 1458, 1318, 1118, 1060, 907, 757, 725.

mesityl- λ_3 -iodanediyl (2*R*,2'*R*)-bis(2-methoxy-2-phenylacetate) (112)

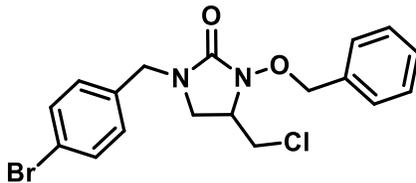


$\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{IO}_6$, 576.4275 g/mol

A 250 mL round-bottom flask was charged with iodomesitylene diacetate (335.6 mg, 0.922 mmol), (*R*)-2-methoxy-2-phenylacetic acid (321.6 mg, 1.935 mmol, 2.10 equiv.) and toluene (20 mL). The flask was attached to a rotary evaporator with the water bath heated to 55 °C and the solvent (and the generated acetic acid) was removed over a time period of ~10 min. A second 20 mL aliquot of toluene was added to the flask and the evaporation step was repeated. The evaporation step was repeated for two more times with 20 mL toluene each time. The solid obtained after concentration was dried under high vacuum to afford **112** (551 mg, 96 % yield) as a colorless oil.

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.27\text{--}7.22$ (m, 10H, CH_{Ar}), 6.90 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.66 (s, 2H, 2CH), 3.32 (s, 6H, 2 CH_3), 2.42 (s, 6H, 2 CH_3), 2.34 (s, 3H, CH_3).

3-(benzyloxy)-1-(4-bromobenzyl)-4-(chloromethyl)imidazolidin-2-one (113)



C₁₈H₁₈BrClN₂O₃, 409.7080 g/mol

General procedure E was applied to 1-allyl-3-(benzyloxy)-1-(4-bromobenzyl)urea **86c** (29.0 mg, 0.0773 mmol) with ZnCl₂ (25.3 mg, 0.1855 mmol) instead of TBAB. The crude residue was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc), concentrated under reduced pressure and was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 75/25, one migration) to afford **113** (4.4 mg, 14%) as a colorless oil.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.45–7.36 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.10 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.95 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.43 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.26 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, Ar-CH₂), 3.64 (dddd, *J* = 8.5, 8.1, 8.0, 3.4 Hz, 1H, CH), 3.42 (dd, *J* = 11.2, 3.5 Hz, 1H, Cl-CH₂), 3.27 (bt, *J* = 8.0 Hz, 1H, N-CH₂), 3.21 (dd, *J* = 11.2, 8.2 Hz, 1H, Cl-CH₂), 2.95 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H, N-CH₂).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 161.8 (C=O), 136.1 (C_q), 134.6 (C_q), 132.1 (2CH_{Ar}), 130.1 (2CH_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 121.5 (C_q), 78.9 (CH₂), 59.2 (CH), 47.4 (CH₂), 44.6 (CH₂), 43.0 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₈H₁₉⁷⁹BrClN₂O₂⁺, [M+H]⁺ 409.0313, found 409.0320

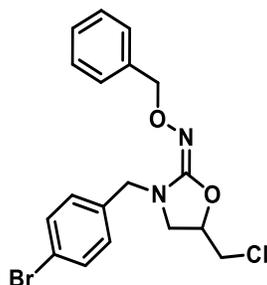
m/z calcd for C₁₈H₁₉⁸¹BrClN₂O₂⁺, [M+H]⁺ 411.0292, found 411.0307

m/z calcd for C₂₀H₂₁⁷⁹BrClN₃NaO₂⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 472.0398, found 472.0400

m/z calcd for C₂₀H₂₁⁸¹BrClN₃NaO₂⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 474.0377, found 474.0381

IR (cm⁻¹): 3032, 2927, 2881, 1728, 1593, 1487, 1436, 1405, 1360, 1328, 1264, 1230, 1210, 1178, 1129, 1102, 1069, 1012, 959, 914, 840, 796, 747, 699.

(E)-3-(4-bromobenzyl)-5-(chloromethyl)oxazolidin-2-one O-benzyl oxime (114)



C₁₈H₁₈BrClN₂O₂, 409.7080 g/mol

General procedure E was applied to 1-allyl-3-(benzyloxy)-1-(4-bromobenzyl)urea **86c** (27.2 mg, 0.0725 mmol) with FeCl₃ (28.2 mg, 0.1740 mmol) instead of TBAB. The crude residue was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc), concentrated under reduced pressure and was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 75/25, one migration) to afford **114** (5.4 mg, 18%) as a colorless oil.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.37–7.30 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.91 (s, 2H, O-CH₂), 4.72 (bs, 1H, CH), 4.21 (bs, 2H, Ar-CH₂), 3.69 (dd, *J* = 11.3, 3.6 Hz, 1H, CH₂), 3.56 (dd, *J* = 11.4, 7.5 Hz, 1H, CH₂), 3.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH₂), 3.18 (dd, *J* = 7.4, 5.4 Hz, 1H, CH₂).

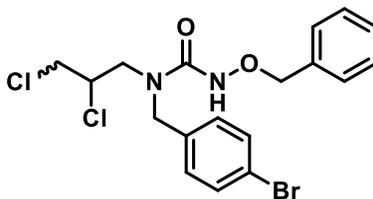
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 155.4 (C=N), 138.1 (C_q), 135.4 (C_q), 131.9 (2CH_{Ar}), 130.3 (2CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 121.9 (C_q), 76.5 (CH₂), 76.3 (CH), 49.5 (CH₂), 49.0 (CH₂), 43.5 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₈H₁₉⁷⁹BrClN₂O₂⁺, [M+H]⁺ 409.0313, found 409.0313

m/z calcd for C₁₈H₁₉⁸¹BrClN₂O₂⁺, [M+H]⁺ 411.0292, found 411.0280

IR (cm⁻¹): 3030, 2921, 2855, 1755, 1665, 1593, 1487, 1452, 1405, 1361, 1333, 1247, 1208, 1176, 1069, 1046, 1011, 935, 909, 795, 728, 698, 674.

3-(benzyloxy)-1-(4-bromobenzyl)-1-(2,3-dichloropropyl)urea (115)



$C_{18}H_{19}BrCl_2N_2O_2$, 446.1660 g/mol

General procedure E was applied to 1-allyl-3-(benzyloxy)-1-(4-bromobenzyl)urea **86c** (21.6 mg, 0.0576 mmol) with $AlCl_3$ (18.4 mg, 0.1381 mmol) instead of TBAB. The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 75/25, one migration). Then, the collected fraction was repurified by preparative TLC (Heptane/DCM 90/10, three migrations). to afford **115** (13.0 mg, 51%) as a colorless oil.

NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.33 (bs, 5H, CH_{Ar}), 7.18 (bs, 1H, NH), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.85 (s, 2H, O- CH_2), 4.46 (s, 2H, Ar- CH_2), 4.43–4.37 (m, 1H, CH), 3.86 (dd, J = 15.1, 4.5 Hz, 1H, CH_2), 3.77 (dd, J = 12.0, 4.4 Hz, 1H, CH_2), 3.70 (dd, J = 12.1, 6.0 Hz, 1H, CH_2), 3.44 (dd, J = 15.1, 8.1 Hz, 1H, CH_2).

NMR ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 159.2 (C=O), 135.6 (C_q), 135.4 (C_q), 132.3 (2 CH_{Ar}), 129.2 (2 CH_{Ar}), 128.7 (5 CH_{Ar}), 122.1 (C_q), 78.2 (CH_2), 58.7 (CH), 52.4 (CH_2), 51.6 (CH_2), 46.6 (CH_2).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{18}H_{20}^{79}BrCl_2N_2O_2^+$, $[M+H]^+$ 445.0080, found 445.0107

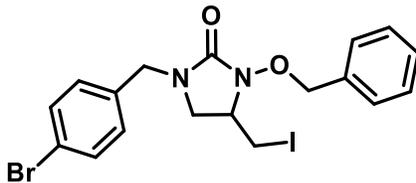
m/z calcd for $C_{18}H_{20}^{81}BrCl_2N_2O_2^+$, $[M+H]^+$ 447.0059, found 447.0077

m/z calcd for $C_{20}H_{22}^{79}BrCl_2N_3NaO_2^+$, $[M+CH_3CN+Na]^+$ 508.0165, found 508.0195

m/z calcd for $C_{20}H_{22}^{81}BrCl_2N_3NaO_2^+$, $[M+CH_3CN+Na]^+$ 510.0144, found 510.0176

IR (cm^{-1}): 3213, 2933, 1650, 1593, 1487, 1456, 1430, 1395, 1367, 1296, 1234, 1177, 1103, 1071, 1043, 1029, 1011, 972, 908, 837, 795, 732, 699.

3-(benzyloxy)-1-(4-bromobenzyl)-4-(iodomethyl)imidazolidin-2-one (116)



C₁₈H₁₈BrIN₂O₃, 501.1625 g/mol

General procedure E was applied to 1-allyl-3-(benzyloxy)-1-(4-bromobenzyl)urea **86c** (29.3 mg, 0.0781 mmol) with TBAI (69.2 mg, 0.1874 mmol) instead of TBAB. The crude residue was diluted with EtOAc, filtered over alumina (EtOAc), concentrated under reduced pressure and was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 75/25, two migrations) to afford **116** (8.0 mg, 20%) and **117** (4.7 mg, 13%) as colorless oils.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.46–7.36 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.13 (d, J = 10.9 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.97 (d, J = 10.9 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.43 (d, J = 14.9 Hz, 1H, Ar-CH₂), 4.26 (d, J = 14.9 Hz, 1H, Ar-CH₂), 3.53–3.44 (m, 1H, CH), 3.29 (dd, J = 8.8, 8.0 Hz, 1H, CH₂), 3.10 (dd, J = 10.2, 3.2 Hz, 1H, CH₂), 2.86–2.76 (m, 2H, I-CH₂+N-CH₂).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.1 (C=O), 136.2 (C_q), 134.9 (C_q), 132.1 (2CH_{Ar}), 130.1 (2CH_{Ar}), 129.8 (2CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 122.1 (C_q), 79.1 (CH₂), 59.5 (CH), 47.5 (CH₂), 47.4 (CH₂), 4.7 (CH₂).

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₈H₁₉⁷⁹BrIN₂O₂⁺, [M+H]⁺ 500.9669, found 500.9681

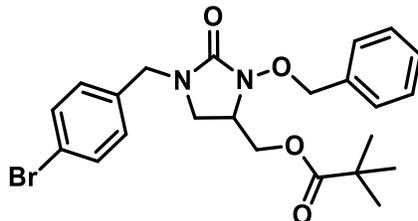
m/z calcd for C₁₈H₁₉⁸¹BrIN₂O₂⁺, [M+H]⁺ 502.9649, found 502.9680

m/z calcd for C₂₀H₂₁⁷⁹BrIN₃NaO₂⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 563.9754, found 563.9760

m/z calcd for C₂₀H₂₁⁸¹BrIN₃NaO₂⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 565.9734, found 565.9763

IR (cm⁻¹): 3031, 2922, 2877, 1729, 1593, 1487, 1436, 1405, 1359, 1323, 1258, 1223, 1179, 1147, 1123, 1102, 1069, 1011, 931, 914, 840, 796, 777, 747, 698.

(3-(benzyloxy)-1-(4-bromobenzyl)-2-oxoimidazolidin-4-yl)methyl pivalate (117)



$C_{23}H_{27}BrN_2O_4$, 475.3830 g/mol

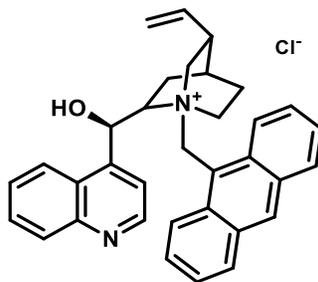
NMR 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.48–7.35 (m, 7H, CH_{Ar}), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.12 (d, J = 10.7 Hz, 1H, O- CH_2 -Ar), 4.93 (d, J = 10.7 Hz, 1H, O- CH_2 -Ar), 4.39 (d, J = 14.8 Hz, 1H, Ar- CH_2), 4.30 (d, J = 14.8 Hz, 1H, Ar- CH_2), 4.13–4.00 (m, 2H, O- CH_2), 3.63 (bs, 1H, CH), 3.19 (bt, J = 8.7 Hz, 1H, N- CH_2), 2.94 (t, J = 8.8 Hz, 1H, N- CH_2), 1.13 (s, 9H, 3 CH_3).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{23}H_{27}^{79}BrN_2NaO_4^+$, $[M+Na]^+$ 497.1046, found 497.1028
 m/z calcd for $C_{23}H_{27}^{81}BrN_2NaO_4^+$, $[M+Na]^+$ 499.1026, found 499.1019
 m/z calcd for $C_{25}H_{30}^{79}BrN_3NaO_4^+$, $[M+CH_3CN+Na]^+$ 538.1312, found 538.1304
 m/z calcd for $C_{25}H_{30}^{81}BrN_3NaO_4^+$, $[M+CH_3CN+Na]^+$ 540.1291, found 540.1296

IV. Compounds from chapter IV

1. Procedures and analytical data for products 118–140

***N*-9-anthracenylmethylcinchonidinium chloride (118')**



$C_{34}H_{33}ClN_2O$, 521.1010 g/mol

To a solution of cinchonidine (2.04 g, 6.93 mmol, 1 eq.) in toluene (20 mL) was added 9-(chloromethyl)anthracene (1.65 g, 7.28 mmol, 1.05 eq.). The reaction mixture was heated under reflux (110°C) and stirred for 2 hours, then cooled off at r.t. and concentrated in vacuo. The

solid obtained after concentration was washed with diethylether, filtered and dried in vacuo to afford **118'** (3.326 g 92 % yield) as a yellow powder. The chemical shifts of the product are in accordance with literature.²⁴

$[\alpha]_D = -403.19$, $c = 0.94$, CHCl_3 (litt: $[\alpha]_D = -363$, $c = 0.81$, CHCl_3)

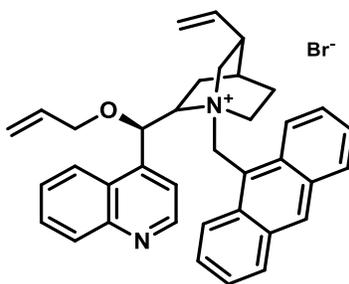
mp = 164°C (litt: mp = 168°C)

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.07$ (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.86–8.79 (m, 2H), 8.70 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.66–7.60 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.44–7.35 (m, 1H), 7.26–7.16 (m, 4H), 7.08–7.03 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 5.47–5.36 (m, 1H), 5.24 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.76–4.64 (m, 2H), 4.07 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.57 (bt, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.42–2.34 (m, 1H), 2.11 (bs, 1H), 1.84–1.73 (m, 2H), 1.67 (bs, 1H), 1.14–1.08 (m, 1H), 0.98 (bs, 1H).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 149.6$, 147.3, 145.8, 136.5, 133.3, 132.9, 131.2, 130.5, 130.4, 129.4, 128.7, 128.6, 128.5, 127.8, 127.5, 127.0, 126.3, 125.8, 125.0, 124.9, 124.4, 124.2, 120.2, 118.4, 117.8, 67.4, 67.2, 61.4, 55.1, 50.7, 38.6, 26.0, 25.8, 23.4.

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}^+$, $[\text{M}]^+$ 485,2587, found 485,2570.

O(9)-Allyl-N-9-anthracenylmethylcinchonidinium bromide (118)



$\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{BrN}_2\text{O}$, 605.6200 g/mol

To a solution of *N*-9-anthracenylmethylcinchonidinium chloride **118'** (3.321 g, 6.37 mmol, 1 eq) in dichloromethane (30 mL), were added allyl bromide (1.65 mL, 19.12 mmol, 3 eq) and an aqueous solution of potassium hydroxide (50% in mass, 3.60 mL, 40.95 mmol, 5 eq). After stirring overnight at room temperature, the reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 , water

²⁴ (24) E. J. Corey, F. Xu, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414–12415.

was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂. The organic extract was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The mixture was dissolved in a minimum of methanol then Et₂O was added dropwise until a solid began to precipitate. The solid was filtered, washed with tert-butylmethylether and dried in vacuo to afford **118** (3.039g , 79%) as an orange powder. The chemical shifts of the product are in accordance with literature.²⁴

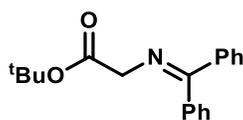
[α]_D = -328.37, c = 0.49, CHCl₃ (litt: [α]_D = -320, c = 0.45, CHCl₃)

mp = 170°C (litt: mp = 194-196°C)

NMR ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ = 9.04 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.27–8.20 (m, 3H), 7.98–7.90 (m, 3H), 7.83–7.74 (m, 2H), 7.67–7.62 (m, 2H), 6.95 (bs, 1H), 6.47–6.35 (m, 2H), 5.89 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 5.75–5.63 (m, 2H), 5.55 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.97 (bs, 1H), 4.57–4.40 (m, 4H), 3.80–3.75 (m, 1H), 3.24 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.96–2.86 (m, 1H), 2.51–2.40 (m, 2H), 2.22–2.13 (m, 1H), 1.97 (bs, 1H), 1.67–1.56 (m, 2H).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 150.0, 148.9, 144.0, 136.8, 134.2, 133.5, 132.9, 132.4, 132.1, 131.7, 131.5, 131.1, 130.3, 129.9, 129.7, 129.1, 129.0, 127.9, 127.3, 126.1, 125.5, 125.1, 124.9, 123.6, 118.6, 118.1, 117.9, 70.4, 61.5, 60.3, 55.1, 51.2, 43.9, 38.8, 26.6, 26.0, 23.7.

***tert*-butyl 2-((diphenylmethylene)amino)acetate (119)**



C₁₉H₂₁NO₂, 295.3820 g/mol

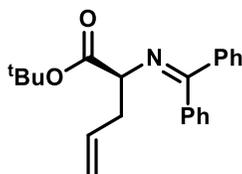
To a solution of *tert*-butyl bromoacetate (3.8 mL, 26.07 mmol) in anhydrous acetonitrile (20mL) at room temperature, were added benzophenone imine (4.4 mL, 26.07 mmol) and DIPEA (4.3 mL, 26.07 mmol). The reaction mixture was heated under reflux with stirring (80°C) for 20 hours. The red solution was cooled off at r.t. and concentrated in vacuo. The mixture was diluted in diethylether and washed with water. The aqueous layer was extracted twice with Et₂O. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. A solid was precipitated in a minimum of

Et₂O, then filtered and washed with Et₂O to obtain **119** (5.374 g, 70%) as a white powder. The chemical shifts of the product are in accordance with literature.²⁵

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.48–7.45 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.40–7.31 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.20–7.17 (m, 2H, CH_{Ar}), 4.13 (s, 2H, CH₂), 1.46 (s, 9H, CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 171.6 (C=N), 170.0 (C=O), 139.5 (C_q), 136.3 (C_q), 132.5 (CH_{Ar}), 130.5 (CH_{Ar}), 130.2 (CH_{Ar}), 128.9 (2CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.1 (2CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 81.2 (C_q), 56.5 (CH₂), 28.2 (3CH₃)

***tert*-butyl (*S*)-2-((diphenylmethylene)amino)pent-4-enoate (**120**)**



C₂₂H₂₅NO₂, 335.4470 g/mol

To a solution of *tert*-butyl 2-((diphenylmethylene)amino)acetate **119** (4.934 g, 16.70 mmol, 1 eq.) in toluene (100 mL) at room temperature, were added *O*(9)-Allyl-*N*-9-anthracenylmethylcinchonidinium bromide **118** (1.012 g, 1.670 mmol, 0.1 eq.) and an aqueous solution of potassium hydroxide (50% in mass, 37 mL, 334 mmol, 20 eq.). The reaction mixture was cooled to 0 °C and allyl bromide was added (1.74 mL, 20.04 mmol, 1.2 eq.). After stirring at r.t. for 40 hours, water was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with water and brine, then dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude residue was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc: 100/0 → 95/5) to afford **120** (5.280 g, 94%) as a yellow oil. The chemical shifts of the product are in accordance with literature.²⁶

[α]_D = -94.77, *c* = 1.97, CH₂Cl₂ (litt: **[α]_D** = -97, *c* = 1.90, CH₂Cl₂)

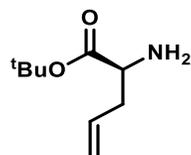
²⁵ (**25**) P. Danner, M. Bauer, P. Phukan, M. Maier, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2005, 317–325.

²⁶ (**26**) M. Benohoud, L. Leman, S. H. Cardoso, P. Retailleau, P. Dauban, J. Thierry, R. H. Dodd, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5331–5336.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.81 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.65 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.58 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.50 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.46–7.43 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.39–7.30 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.19–7.17 (m, 1H, CH_{Ar}), 5.73 (ddt, *J* = 17.2, 10.1, 7.2 Hz, 1H, =CH), 5.07 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H, =CH₂), 5.02 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, =CH₂), , 4.01 (bt, *J* = 6.4 Hz, 1H, CH), 2.70–2.59 (m, 2H, CH₂), 1.45 (s, 9H, 3CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 171.0 (C=O), 170.2 (C=N), 139.9 (C_q), 137.8 (C_q), 134.9 (CH), 132.5 (CH_{Ar}), 130.3 (CH_{Ar}), 130.2 (2CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.1 (2CH_{Ar}), 117.4 (CH₂), 81.2 (C_q), 66.0 (CH), 38.3 (CH₂), 28.2 (3CH₃).

***tert*-butyl (*S*)-2-aminopent-4-enoate (**121**)**



C₉H₁₇NO₂, 171.2400 g/mol

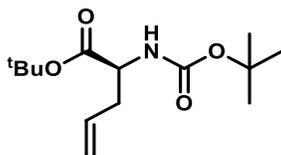
To a solution of *tert*-butyl (*S*)-2-((diphenylmethylene)amino)pent-4-enoate **120** (4.790 g, 14.28 mmol, 1 eq.) in tetrahydrofuran (90 mL), was added an aqueous solution of citric acid (15% in mass, 54 mL, 42.84 mmol, 3.0 eq.). After stirring at r.t. for 4 hours, water was added and the layers were separated. The aqueous layer was washed three times with diethyl ether to eliminate the benzophenone from the crude. The aqueous layer was returned to a basic medium (pH=9) with solid potassium carbonate then was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo to afford **121** (1.892 g, 77%) as a colorless oil. *Caution is to be taken since this product is volatile.* The chemical shifts of the product are in accordance with literature.²⁶

[α]_D = -6.32, *c* = 0.76, CHCl₃

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.73 (ddt, *J* = 17.2, 10.3, 7.1 Hz, 1H, =CH), 5.12 (dq, *J* = 17.1, 1.4 Hz, 1H, =CH₂), 5.10 (dq, *J* = 10.3, 1.0 Hz, 1H, =CH₂), , 3.39 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, CH), 2.48–2.29 (m, 2H, CH₂), 1.44 (s, 9H, 3CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 174.6 (C=O), 133.7 (CH), 118.5 (CH₂), 81.2 (C_q), 54.4 (CH), 39.4 (CH₂), 28.2 (3CH₃).

tert-butyl (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)pent-4-enoate (123)



C₁₄H₂₅NO₄, 271.3570 g/mol

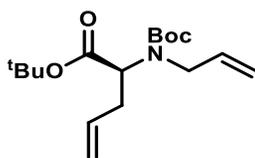
To a solution of *tert-butyl (S)-2-aminopent-4-enoate* **121** (1.852 g, 10.81 mmol, 1 eq.) in dichloromethane (50 mL), were added Di-*tert-butyl* dicarbonate (2.832 g, 12.98 mmol, 1.2 eq.) and triethylamine (2.3 mL, 16.22 mmol, 1.5 eq.). After stirring overnight at room temperature, the mixture was quenched with water and the layers were separated. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc: 100/0 → 95/5) to afford **123** (2.811 g, 96%) as a yellow oil. The chemical shifts of the product are in accordance with literature.²⁶

[α]_D = +14.5, *c* = 1.14, CHCl₃ (litt: [α]_D = +12.1, *c* = 0.85, CH₂Cl₂)

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.70 (ddt, *J* = 17.3, 9.6, 7.2 Hz, 1H, =CH), 5.14–5.03 (m, 3H, =CH₂+NH), 4.24 (dt, *J* = 7.6, 5.3 Hz, 1H, CH), 2.57–2.40 (m, 2H, CH₂), 1.45 (s, 9H, 3CH₃), 1.43 (s, 9H, 3CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 171.3 (C=O), 155.3 (C=O), 132.7 (CH), 118.9 (CH₂), 82.0 (C_q), 53.5 (CH), 37.2 (CH₂), 28.5 (3CH₃), 28.2 (3CH₃).

tert-butyl (S)-2-(allyl(tert-butoxycarbonyl)amino)pent-4-enoate (124)



C₁₇H₂₉NO₄, 311.4220 g/mol

In an dry two-neck round-bottom flask, was added *tert-butyl (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)pent-4-enoate* **123** (637 mg, 2.35 mmol, 1 eq) in anhydrous DMF (16 mL). The solution was cooled to 0°C and allyl bromide (0.31 mL, 3.52 mmol, 1.5 eq) was added.

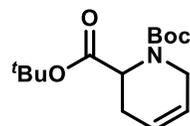
Then NaH (60% in mineral oil, 94 mg, 2.35 mmol, 1.0 eq) was added portionwise and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was quenched slowly with water at 0°C and the layers were separated. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic extracts were washed with a saturated solution of NH₄Cl, water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc: 100/0 → 95/5) to afford **124** (678 mg, 93%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D = -33.0$, $c = 1.29$, CHCl₃

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.90\text{--}5.69$ (m, 2H, =CH), 5.18–5.03 (m, 4H, =CH₂), 4.29–3.57 (m, 3H, CH+N-CH₂), 2.73–2.48 (m, 2H, CH₂), 1.45 (s, 18H, 6CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.6+170.4$ (C=O), 155.4+155.1 (C=O), 135.6+135.1 (CH), 135.0 (CH), 117.5 (CH₂), 117.1+116.2 (CH₂), 81.4 (C_q), 60.1+59.8 (CH), 50.9+49.9 (CH₂), 34.7+34.1 (CH₂), 28.5 (3CH₃), 28.2 (3CH₃).

di-tert-butyl 3,6-dihydropyridine-1,2(2H)-dicarboxylate (122)



C₁₅H₂₅NO₄, 283.3680 g/mol

tert-butyl (*S*)-2-(allyl(*tert*-butoxycarbonyl)amino)pent-4-enoate **124** (272 mg, 0.873 mmol) was dissolved in dichloromethane (70 mL) and argon was bubbled in the solution for 20 minutes. Grubbs Catalyst (2nd generation) (14.8 mg, 0.017 mmol, 2 mol%) was added and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The crude was concentrated in vacuo and purified by chromatography on silica gel (Hept/EtOAc 95/05) to afford **122** (206 mg, 84%) as a colorless oil. The chemical shifts of the product are in accordance with literature.²⁷

$[\alpha]_D = -0.29$, $c = 1.05$, CHCl₃ (litt: $[\alpha]_D = -9.3$, $c = 1.0$, CHCl₃)

²⁷ (27) J. Marin, C. Didierjean, A. Aubry, J.-R. Casimir, J.-P. Briand, G. Guichard, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 130–141.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.78–5.60 (m, 2H, =CH), 4.94–4.72 (m, 1H, CH), 4.01–3.99 (m, 1H, N-CH₂), 3.80–3.68 (m, 1H, N-CH₂), 2.66–2.57 (m, 1H, CH₂), 2.49–2.37 (m, 1H, CH₂), 1.48 (s, 6H, 2CH₃), 1.46 (s, 3H, CH₃), 1.43 (s, 3H, CH₃), 1.42 (s, 6H, 2CH₃).

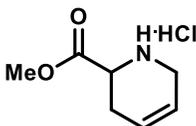
NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 171.2+170.9 (C=O), 155.9+155.5 (C=O), 124.3+124.1 (CH), 122.7+122.0 (CH), 81.6+81.4 (C_q), 80.1 (C_q), 53.1+51.8 (CH), 42.4+41.8 (CH₂), 28.5 (3CH₃), 28.1 (3CH₃), 26.8 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₅H₂₅NNaO₄⁺, [M+Na]⁺ 306.1676, found 306.1670

m/z calcd for C₁₇H₂₈N₂NaO₄⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 347.1941, found 347.1936

m/z calcd for C₃₀H₃₀N₂NaO₈⁺, [2M+Na]⁺ 589.3459, found 589.3452

methyl 1,2,3,6-tetrahydropyridine-2-carboxylate hydrochloride (125a)

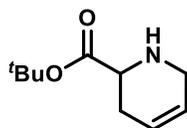


C₇H₁₂ClNO₂, 177.6280 g/mol

To a solution of acetyl chloride (0.25 mL, 3.458 mmol) in MeOH (8 mL), was added at 0 °C a solution of di-tert-butyl 3,6-dihydropyridine-1,2(2H)-dicarboxylate **122** (350 mg, 1.235 mmol) in MeOH (6 mL). After stirring at reflux (65 °C) for 1 hour, the mixture was concentrated under reduced pressure. The crude residue was use in the next step without purification.

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₇H₁₂NO₂⁺, [M+H]⁺ 142.0863, found 142.0855

tert-butyl 1,2,3,6-tetrahydropyridine-2-carboxylate (125b)



C₁₀H₁₇NO₂, 183.2510 g/mol

To a solution of di-tert-butyl 3,6-dihydropyridine-1,2(2H)-dicarboxylate **122** (108 mg, 0.381 mmol) in DCM (3 mL), was added at 0 °C TMSOTf (70 μL, 0.385 mmol). After stirring at 0 °C for 5 minutes, the mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and the layers were separated. Then, the aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂. The

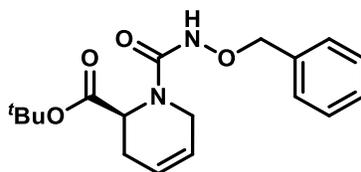
combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was used in the next step without purification.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.85 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, =CH), 5.72 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, =CH), 3.73–3.61 (m, 3H, CH+N-CH₂), 2.47 (bs, 2H, CH₂), 1.48 (bs, 9H, 3CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 171.7 (C=O), 125.5 (CH), 124.3 (CH), 81.4 (C_q), 55.1 (CH), 43.7 (CH₂), 28.2 (3CH₃), 27.7 (CH₂).

IR (cm⁻¹): 3031, 2922, 2877, 1729, 1593, 1487, 1436, 1405, 1359, 1323, 1294, 1258, 1226, 1179, 1147, 1123, 1101, 1069, 1011, 931, 913, 840, 796, 777, 747, 698.

***tert*-butyl (*S*)-1-((benzyloxy)carbamoyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine-2-carboxylate
(126b)**



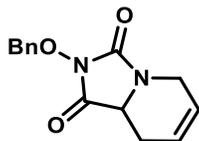
C₁₈H₂₄N₂O₄, 332.4000 g/mol

To a solution of *tert*-butyl 1,2,3,6-tetrahydropyridine-2-carboxylate **125b** (69.8 mg, 0.3811 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL), were added at room temperature 4-nitrophenyl (benzyloxy)carbamate **84a** (110 mg, 0.3811 mmol) and triethylamine (53 μL, 0.3811 mmol). After stirring at room temperature for 4 hours, the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂, water was added and the layers were separated. Then, the aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with water, brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 70/30) to afford **126b** (11 mg, 9%) as a colorless oil.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.52–7.33 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.09 (bs, 1H, NH), 5.84–5.77 (m, 1H, =CH), 5.60 (dq, *J* = 10.3, 3.1, Hz, 1H, =CH), 5.05 (dd, *J* = 6.5, 1.6 Hz, 1H, CH), 4.91 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, O-CH₂), 4.87 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, O-CH₂), 3.79 (bs, 2H, N-CH₂), 2.63 (dt, *J* = 17.2, 5.8 Hz, 1H, CH₂), 2.50–2.42 (m, 1H, CH₂), 1.42 (s, 9H, 3CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 170.4 (C=O), 159.3 (C=O), 136.1 (C_q), 130.5 (CH_{Ar}), 129.3 (2CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 123.4 (CH), 122.7 (CH), 81.9 (C_q), 78.3 (CH₂), 51.5 (CH), 41.7 (CH₂), 28.1 (3CH₃), 26.6 (CH₂).

2-(benzyloxy)-8,8a-dihydroimidazo[1,5-a]pyridine-1,3(2H,5H)-dione (127)



C₁₄H₁₄N₂O₃, 258.2770 g/mol

To a solution of methyl 1,2,3,6-tetrahydropyridine-2-carboxylate hydrochloride **125a** (219 mg, 1.235 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL), were added at room temperature 4-nitrophenyl (benzyloxy)carbamate **84a** (356 mg, 1.235 mmol) and triethylamine (0.34 mL, 2.470 mmol). After stirring at room temperature for 24 hours, the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂, 1M NaOH solution was added and the layers were separated. Then the aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed twice with 1M NaOH solution, twice with 1M HCl solution, water and brine, then dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced. The crude residue was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc) to afford **127** (70 mg, 22%) as a colorless oil.

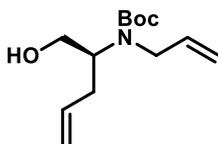
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.52–7.49 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.39–7.35 (m, 3H, CH_{Ar}), 5.88–5.81 (m, 1H, =CH), 5.80–5.74 (m, 1H, =CH), 5.15 (s, 2H, O-CH₂), 4.30 (dq, *J* = 18.3, 2.7 Hz, 1H, N-CH₂), 3.86 (dd, *J* = 10.8, 5.2 Hz, 1H, CH), 3.67 (ddq, *J* = 18.1, 3.5, 2.2 Hz, 1H, N-CH₂), 2.60–2.50 (m, 1H, CH₂), 2.12–2.01 (m, 1H, CH₂).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 167.6 (C=O), 151.5 (C=O), 133.6 (C_q), 130.1 (2CH_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 123.6 (CH), 122.5 (CH), 79.5 (CH₂), 51.7 (CH), 39.1 (CH₂), 25.9 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₄H₁₅N₂O₃⁺, [M+H]⁺ 259.1077, found 259.1080

m/z calcd for C₁₆H₁₇N₃NaO₃⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 322.1162, found 322.1159

tert-butyl (S)-allyl(1-hydroxypent-4-en-2-yl)carbamate (128)



C₁₃H₂₃NO₃, 241.3310 g/mol

To a solution of tert-butyl (S)-2-(allyl(tert-butoxycarbonyl)amino)pent-4-enoate **124** (1.281 g, 4.11 mmol, 1 eq) in THF (35 mL), was slowly added LiAlH₄ (312.2 mg, 8.23 mmol, 2 eq) at 0°C

and the reaction mixture was stirred at 0°C for 20 minutes then at room temperature for 4 hours and a half. Additional LiAlH₄ (0.5 eq) was added to reach completion and the solution was stirred for an hour. The mixture was quenched slowly at 0°C with a saturated aqueous solution of Na₂SO₄, then filtered through a pad of celite, washed with EtOAc and concentrated under reduced pressure to afford **128** (979 mg, 99%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D = +3.55$, $c = 0.62$, CHCl₃

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.85\text{--}5.67$ (m, 2H, =CH), 5.19–5.02 (m, 4H, =CH₂), 3.83–3.62 (m, 5H, O-CH₂+CH+N-CH₂), 2.55 (bs, 1H, OH), 2.35 (bs, 2H, CH₂), 1.45 (s, 9H, 3CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 155.4+155.1$ (C=O), 135.6 (CH), 135.0 (CH), 117.4 (CH₂), 116.4 (CH₂), 80.3 (C_q), 64.3 (CH₂), 50.2 (CH), 49.0 (CH₂), 33.6 (CH₂), 28.5 (3CH₃).

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₃H₂₄NO₃⁺, [M+H]⁺ 242.1751, found 242.1764.

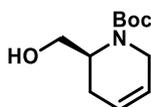
m/z calcd for C₁₃H₂₃NNaO₃⁺, [M+Na]⁺ 264.1570, found 264.1578.

m/z calcd for C₁₅H₂₆N₂NaO₃⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 305.1836, found 305.1823

m/z calcd for C₂₆H₄₆N₂NaO₆⁺, [2M+Na]⁺ 505.3248, found 505.3231

IR (cm⁻¹): 3432, 2977, 2931, 1667, 1477, 1455, 1405, 1365, 1246, 1171, 1150, 1081, 1038, 990, 912, 863, 821, 774, 733.

***tert*-butyl (*S*)-2-(hydroxymethyl)-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate (**129**)**



C₁₁H₁₉NO₃, 213.2770 g/mol

Tert-butyl (*S*)-allyl(1-hydroxypent-4-en-2-yl)carbamate **128** (274.8 mg, 1.139 mmol, 1 eq) was dissolved in dichloromethane (87 mL) and argon was bubbled in the solution for 20 minutes. Grubbs Catalyst (2nd generation) (19.3 mg, 0.023 mmol, 2 mol%) was added and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The crude was concentrated in vacuo and purified by chromatography on silica gel (Hept/EtOAc 100/0 → 60/40) to afford **129** (232.3 mg, 96%) as a brown oil. (big scale : 4 mmol => 300mL, 93%)

$[\alpha]_D = +14.29$, $c = 1.05$, CHCl₃

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.73–5.67 (m, 1H, =CH), 5.63–5.59 (m, 1H, =CH), 4.43 (bs, 1H, CH), 4.18–4.11 (m, 1H, N-CH₂), 3.62–3.49 (m, 3H, O-CH₂+N-CH₂), 2.41–2.30 (m, 2H, OH+CH₂), 2.05–1.97 (m, 1H, CH₂), 1.45 (s, 9H, 3CH₃).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 156.2 (C=O), 123.4 (CH), 122.7 (CH), 80.1 (C_q), 62.7 (CH₂), 49.7 (CH), 40.7 (CH₂), 28.6 (3CH₃), 25.3 (CH₂).

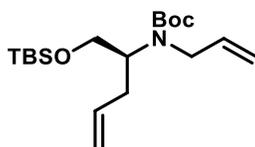
HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₁H₂₀NO₃⁺, [M+H]⁺ 214.1438, found 214.1448

m/z calcd for C₁₁H₁₉NNaO₃⁺, [M+Na]⁺ 236.1257, found 236.1267

m/z calcd for C₁₃H₂₂N₂NaO₃⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 277.1523, found 277.1508

IR (cm⁻¹): 3432, 2977, 2930, 1675, 1657, 1477, 1453, 1409, 1392, 1364, 1311, 1243, 1227, 1168, 1113, 1085, 1045, 1011, 987, 959, 909, 882, 858, 812, 771, 732, 658.

***tert*-butyl (*S*)-allyl(1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-en-2-yl)carbamate (**130**)**



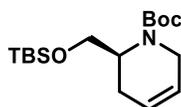
C₁₉H₃₇NO₃Si, 355.5940 g/mol

To a solution of *tert*-butyl (*S*)-allyl(1-hydroxypent-4-en-2-yl)carbamate **128** (172 mg, 0.713 mmol) in DCM (6 mL) at 0 °C, were added TBDMSCl (129 mg, 0.855 mmol) and imidazole (58.2 mg, 0.855 mmol). The reaction mixture was stirred at r.t. for 3 days with additional TBDMSCl (54 mg) added every day. Then, the mixture was quenched with H₂O and the layers were separated. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic extracts were washed twice with saturated aqueous NH₄Cl solution, then with H₂O, brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography (Heptane/EtOAc 97/03) to afford **130** (182 mg, 82%) as a colorless oil.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.86–5.67 (m, 2H, =CH), 5.16–5.00 (m, 4H, =CH₂), 3.83–3.62 (m, 5H, O-CH₂+CH+N-CH₂), 2.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH₂), 1.46 (s, 3H, CH₃), 1.43 (s, 6H, 2CH₃), 0.88 (s, 9H, 3CH₃), 0.03 (s, 6H, 2CH₃).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 155.7 (C=O), 136.6+136.1 (CH), 135.6 (CH), 116.9 (CH₂), 115.9+115.3 (CH₂), 79.4 (C_q), 64.3+63.9 (CH₂), 58.9+57.8 (CH), 48.2 (CH₂), 34.5+33.9 (CH₂), 28.6 (3CH₃), 26.0 (3CH₃), 18.3 (C_q), -5.3 (2CH₃).

***tert*-butyl (*S*)-2-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (**131**)**



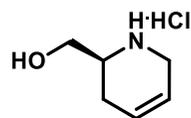
$\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Si}$, 327.5400 g/mol

Tert-butyl (*S*)-allyl(1-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-en-2-yl)carbamate **130** (157 mg, 0.4415 mmol) was dissolved in dichloromethane (40 mL) and argon was bubbled in the solution for 20 minutes. Grubbs Catalyst (2nd generation) (7.5 mg, 0.009 mmol, 2 mol%) was added and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The crude was concentrated in vacuo and purified by chromatography on silica gel (Hept/EtOAc 97/03) to afford **131** (107 mg, 74%) as a brown oil.

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.72–5.64 (m, 2H, =CH), 4.42–4.13 (m, 2H, CH₂), 3.52–3.44 (m, 3H, CH₂+CH), 2.31–2.25 (m, 1H, CH₂), 2.17–2.10 (m, 1H, CH₂), 1.46 (s, 9H, 3CH₃), 0.87 (s, 9H, 3CH₃), 0.03 (s, 6H, 2CH₃).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 155.3 (C=O), 123.5 (CH), 122.7 (CH), 79.6 (C_q), 61.9 (CH₂), 48.3 (CH), 41.2 (CH₂), 28.6 (3CH₃), 26.0 (3CH₃), 24.9 (CH₂), 18.4 (C_q), -5.2 (2CH₃).

***(S)*-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)methanol hydrochloride (**132**)**



$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{ClNO}$, 149.6180 g/mol

To a solution of *tert*-butyl (*S*)-2-(hydroxymethyl)-3,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate **129** (78 mg, 0.386 mmol, 1 eq) in methanol (3 mL) was added slowly at 0 °C a solution of HCl (2M in Et₂O, 1.8 mL, 3.86 mmol, 10 eq). After stirring at room temperature for 3 hours, the

mixture was concentrated in vacuo. A solid was precipitated in a minimum amount of Et₂O and ethanol, then filtered and washed with Et₂O to obtain **132** (35 mg, 64%) as a white powder.

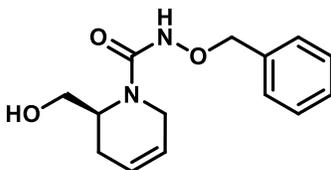
NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.98 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, =CH), 5.78 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, =CH), 3.86 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, O-CH₂), 3.76–3.61 (m, 3H, O-CH₂+N-CH₂), 3.42 (bs, 1H, CH), 2.34 (bs, 2H, CH₂).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 126.3 (CH), 121.0 (CH), 62.0 (CH₂), 55.5 (CH), 43.1 (CH₂), 25.1 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₆H₁₂NO⁺, [M+H]⁺ 114.0913, found 114.0914

IR (cm⁻¹): 3432, 2977, 2930, 1675, 1657, 1477, 1453, 1409, 1392, 1364, 1311, 1243, 1227, 1168, 1113, 1085, 1045, 1011, 987, 959, 909, 882, 858, 812, 771, 732, 658.

(*S*)-*N*-(benzyloxy)-2-(hydroxymethyl)-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxamide (133**)**



C₁₄H₁₈N₂O₃, 262.3090 g/mol

To a solution of (*S*)-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl)methanol hydrochloride **132** (33.5 mg, 0.2239 mmol) in CH₂Cl₂ (2.5 mL), were added at room temperature triethylamine (62 μL, 0.4478 mmol) and 4-nitrophenyl (benzyloxy)carbamate **84a** (64.5 mg, 0.2239 mmol). After stirring at room temperature for 3 hours, the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂, water was added and the layers were separated. Then, the aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with water, brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 70/30) to afford **133** (54.5 mg, 93%) as a white solid.

[α]_D = +23.15, *c* = 1.11, MeOH

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.44–7.31 (m, 5H, CH_{Ar}), 5.77–5.74 (m, 1H, =CH), 5.66–5.64 (m, 1H, =CH), 4.80 (s, 2H, CH₂), 4.31 (app. q, *J* = 7.0 Hz, 1H, CH), 3.99 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H, N-CH₂),

3.57–3.46 (m, 3H, O-CH₂+N-CH₂), 2.33 (dt, *J* = 17.7, 3.0 Hz, 1H, CH₂), 2.11 (dd, *J* = 17.7, 5.5 Hz, 1H, CH₂).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 161.9 (C=O), 137.9 (C_q), 130.2 (CH_{Ar}), 129.3 (2CH_{Ar}), 129.2 (2CH_{Ar}), 123.9 (CH), 123.7 (CH), 79.2 (CH₂), 61.9 (CH₂), 50.9 (CH), 40.8 (CH₂), 25.7 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₄H₁₉N₂O₃⁺, [M+H]⁺ 263.1390, found 263.1405

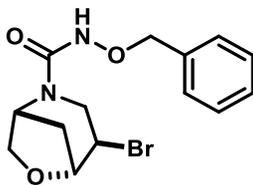
m/z calcd for C₁₄H₁₈N₂NaO₃⁺, [M+Na]⁺ 285.1210, found 285.1219

m/z calcd for C₁₆H₂₁N₃NaO₃⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 326.1475, found 326.1480

m/z calcd for C₂₈H₃₆N₄NaO₆⁺, [2M+Na]⁺ 547.2527, found 547.2542

IR (cm⁻¹): 3219, 3035, 2983, 2929, 2876, 1627, 1510, 1455, 1441, 1407, 1385, 1367, 1337, 1299, 1248, 1236, 1212, 1194, 1126, 1081, 1066, 1025, 1010, 983, 960, 944, 913, 888, 843, 818, 748, 736, 694, 656.

(1*R*,4*R*,5*R*)-*N*-(benzyloxy)-4-bromo-6-oxa-2-azabicyclo[3.2.1]octane-2-carboxamide (135)



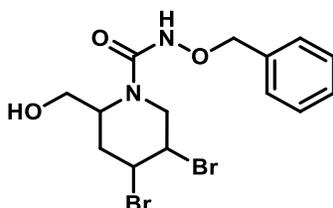
C₁₄H₁₇BrN₂O₃, 341.2050 g/mol

To a solution of (*S*)-*N*-(benzyloxy)-2-(hydroxymethyl)-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxamide **133** (20.3 mg, 0.0774 mmol) in anhydrous acetonitrile (3 mL), were added MgO (7.5 mg, 0.1857 mmol), PIFA (40.0 mg, 0.0929 mmol) and pyridine hydrobromide (14.9 mg, 0.0929 mmol). After stirring at r.t. for 15 min, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography on silica gel (PE/EtOAc 50/50) to afford **135** (11.4, 43%) as a colorless oil.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.42–7.28 (m, 5H, CH_{Ar}), 6.90 (bs, 1H, NH), 4.88 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.85 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.77 (bs, 1H, O-CH), 4.53 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, CH), 4.44 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, CH), 4.02 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, CH₂), 3.93 (dd, *J* = 9.6, 3.8 Hz, 1H, CH₂), 3.89 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, CH₂), 3.83 (dd, *J* = 15.4, 4.0 Hz, 1H, CH₂), 2.65 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, CH₂), 1.84–1.79 (m, 1H, CH₂).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{14}H_{18}^{79}BrN_2O_3^+$, $[M+H]^+$ 341.0495, found 341.0496
 m/z calcd for $C_{14}H_{18}^{81}BrN_2O_3^+$, $[M+H]^+$ 343.0475, found 343.0483
 m/z calcd for $C_{16}H_{20}^{79}BrN_3NaO_3^+$, $[M+CH_3CN+Na]^+$ 404.0580, found 404.0588
 m/z calcd for $C_{16}H_{20}^{81}BrN_3NaO_3^+$, $[M+CH_3CN+Na]^+$ 406.0560, found 406.0572

***N*-(benzyloxy)-4,5-dibromo-2-(hydroxymethyl)piperidine-1-carboxamide (136)**

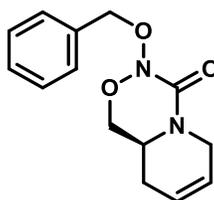


$C_{14}H_{18}Br_2N_2O_3$, 422.1170 g/mol

NMR 1H (500 MHz, MeOD): δ = 7.43–7.31 (m, 5H, CH_{Ar}), 4.80 (s, 2H, O- CH_2 -Ar), 4.79 (bs, 1H, CH), 4.61 (bs, 2H, CH_2), 4.21 (d, J = 15.5 Hz, 1H, CH_2), 4.14 (bs, 1H, OH), 4.12–4.08 (m, 1H, CH), 3.79 (d, J = 15.5 Hz, 1H, CH_2), 3.69 (dd, J = 10.7, 4.6 Hz, 1H, CH), 2.86–2.81 (m, 1H, CH_2), 2.12 (bd, J = 16.6 Hz, 1H, CH_2).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{14}H_{19}^{79+79}Br_2N_2O_3^+$, $[M+H]^+$ 420.9757, found 420.9782
 m/z calcd for $C_{14}H_{19}^{79+81}Br_2N_2O_3^+$, $[M+H]^+$ 422.9736, found 422.9744
 m/z calcd for $C_{14}H_{19}^{81+81}Br_2N_2O_3^+$, $[M+H]^+$ 424.9716, found 424.9736
 m/z calcd for $C_{16}H_{21}^{79+79}Br_2N_3NaO_3^+$, $[M+CH_3CN+Na]^+$ 483.9842, found 483.9871
 m/z calcd for $C_{16}H_{21}^{79+81}Br_2N_3NaO_3^+$, $[M+CH_3CN+Na]^+$ 485.9821, found 485.9849
 m/z calcd for $C_{16}H_{21}^{81+81}Br_2N_3NaO_3^+$, $[M+CH_3CN+Na]^+$ 487.9801, found 487.9845

***(S)*-3-(benzyloxy)-1,6,9,9a-tetrahydropyrido[1,2-d][1,2,4]oxadiazin-4(3H)-one (137)**



$C_{14}H_{16}N_2O_3$, 260.2930 g/mol

To a solution of *(S)*-*N*-(benzyloxy)-2-(hydroxymethyl)-3,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxamide **133** (22.3 mg, 0.0850 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (3.5 mL) at -7 °C (ice-salt bath), were added

MgO (6.9 mg, 0.170 mmol), TEMPO (26.6 mg, 0.170 mmol) and PhI(OPiv)₂ (41.4 mg, 0.102 mmol). After stirring overnight at room temperature, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative TLC (Heptane/EtOAc 50/50, one migration) to afford **137** (12.2 mg, 55%) as a colorless oil.

NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.47–7.31 (m, 5H, CH_{Ar}), 5.84–5.80 (m, 1H, =CH), 5.75–5.72 (m, 1H, =CH), 5.13 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 5.08 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, O-CH₂-Ar), 4.50 (bd, *J* = 18.7 Hz, 1H, N-CH₂), 4.33 (dd, *J* = 12.3, 4.4 Hz, 1H, O-CH₂), 3.82 (dd, *J* = 12.3, 3.7 Hz, 1H, O-CH₂), 3.67 (bd, *J* = 18.7 Hz, 1H, N-CH₂), 3.52 (dd, *J* = 11.3, 4.0 Hz, 1H, CH), 2.40 (bt, *J* = 13.5 Hz, 1H, CH₂), 2.05 (bd, *J* = 15.9 Hz, 1H, CH₂).

NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 160.1 (C=O), 136.1 (C_q), 129.1 (2CH_{Ar}), 128.5 (2CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 124.1 (CH), 123.8 (CH), 77.1 (CH₂), 63.6 (CH₂), 51.1 (CH), 43.8 (CH₂), 28.6 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₄H₁₇N₂O₃⁺, [M+H]⁺ 261.1234, found 261.1251

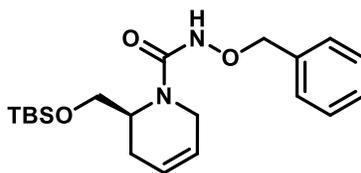
m/z calcd for C₁₄H₁₆N₂NaO₃⁺, [M+Na]⁺ 283.1053, found 283.1072

m/z calcd for C₁₆H₁₉N₃NaO₃⁺, [M+CH₃CN+Na]⁺ 324.1319, found 324.1339

m/z calcd for C₂₈H₃₂N₄NaO₆⁺, [2M+Na]⁺ 543.2214, found 543.2225

IR (cm⁻¹): 3036, 2884, 1700, 1664, 1654, 1498, 1442, 1385, 1354, 1312, 1283, 1246, 1210, 1152, 1103, 1077, 1018, 982, 939, 910, 864, 829, 796, 774, 729, 699, 659.

(*S*)-*N*-(benzyloxy)-2-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxamide (138**)**



C₂₀H₃₂N₂O₃Si, 376.5720 g/mol

To a solution of (*S*)-*N*-(benzyloxy)-2-(hydroxymethyl)-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxamide **133** (113 mg, 0.431 mmol) in DMF (7 mL), were added TBDMSCl (130 mg, 0.862 mmol) and imidazole (117.3 mg, 1.723 mmol). The reaction mixture was stirred at rt for 8 hours. Then, the mixture was quenched with H₂O. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic extracts were washed with H₂O, brine, dried over MgSO₄, filtered and

concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography (PE/EtOAc 70/30) to afford **138** (136 mg, 84%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D = +23.1$, $c = 1.11$, MeOH

NMR ^1H (300 MHz, C_6D_6): $\delta = 7.43$ (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.18–7.06 (m, 3H, CH_{Ar}), 5.36–5.31 (m, 1H, =CH), 5.23 (dd, $J = 10.4, 2.6$ Hz, 1H, =CH), 4.99 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, O- CH_2), 4.90 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, O- CH_2), 4.15–4.05 (m, 2H, CH+N- CH_2), 3.47 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, TBSO- CH_2), 3.30 (bd, $J = 18.3$ Hz, 1H, N- CH_2), 3.16 (dd, $J = 9.7, 5.8$ Hz, 1H, TBSO- CH_2), 2.00–1.92 (m, 1H, CH_2), 1.53 (dd, $J = 17.9, 5.3$ Hz, 1H, CH_2), 0.92 (s, 9H, 3 CH_3), 0.00 (s, 3H, CH_3), -0.02 (s, 3H, CH_3).

NMR ^{13}C (75 MHz, C_6D_6): $\delta = 160.0$ (C=O), 137.8 (C_q), 129.1 (2 CH_{Ar}), 128.5 (2 CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 123.2 (CH), 122.4 (CH), 77.9 (CH_2), 63.2 (CH_2), 49.8 (CH), 39.9 (CH_2), 26.0 (3 CH_3), 25.1 (CH_2), 18.3 (C_q), -5.4 (CH_3), -5.6 (CH_3).

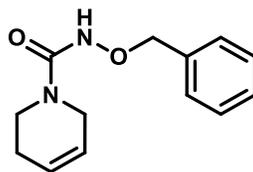
HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377.2255, found 377.2255

m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{Si}^+$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 399.2074, found 399.2066

m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{NaO}_3\text{Si}^+$, $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{Na}]^+$ 440.2340, found 440.2333

IR (cm^{-1}): 3219, 3035, 2953, 2928, 2901, 2856, 1645, 1497, 1471, 1463, 1454, 1399, 1360, 1337, 1309, 1251, 1218, 1007, 1082, 1027, 1006, 987, 961, 939, 910, 873, 835, 814, 776, 746, 697, 660.

***N*-(benzyloxy)-3,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxamide (140)**



$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$, 232.2830 g/mol

To a solution of 1,2,3,6-tetrahydropyridine (358 mg, 4.307 mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL) were added at room temperature 4-nitrophenyl (benzyloxy)carbamate **84a** (1.241 g, 4.307 mmol) and triethylamine (0.6 mL, 4.307 mmol). After stirring at room temperature for 2 hours, the reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 , 1M NaOH solution was added and the layers were separated. Then the aqueous layer was extracted three times with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were washed twice with 1M NaOH solution, twice with 1M HCl solution, water

and brine, then dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography on silica gel (PE/EtOAc 70/30) to afford **140** (901 mg, 90%) as a white solid.

NMR ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.41–7.32 (m, 5H, CH_{Ar}), 6.97 (bs, 1H, NH), 5.88–5.84 (m, 1H, =CH), 5.65–5.61 (m, 1H, =CH), 4.70 (s, 2H, O- CH_2), 3.81 (app. q, J = 2.6 Hz, 2H, CH_2), 3.48 (t, J = 5.6 Hz, 2H, CH_2), 2.18–2.13 (m, 2H, CH_2).

NMR ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 159.1 (C=O), 136.1 (C_q), 129.2 (2 CH_{Ar}), 128.7 (2 CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 125.9 (CH), 123.6 (CH), 78.1 (CH_2), 43.5 (CH_2), 40.4 (CH_2), 25.0 (CH_2).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 233.1285, found 233.1271

m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_2^+$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 255.1104, found 255.1108

m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{NaO}_4^+$, $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ 487.2316, found 487.2303

IR (cm^{-1}): 3209, 3033, 2917, 2840, 1640, 1496, 1453, 1405, 1386, 1369, 1341, 1278, 1250, 1214, 1199, 1120, 1081, 1049, 1029, 1012, 971, 910, 851, 832, 768, 736, 698, 656.

Titre : Nouvelle approche synthétique vers des analogues de l'avibactam et cyclisations de *N*-alkoxyurées insaturées initiées par des réactifs d'iode(III) hypervalent

Mots clés : Antibiotiques, Résistances, Avibactam, Iode Hypervalent, Cyclisation

Résumé : La situation très préoccupante due aux résistances antimicrobiennes incite les chimistes à concevoir de nouvelles molécules capables de lutter contre ces résistances. Parmi ces composés, les inhibiteurs de β -lactamases diaza-bicyclooctanes sont particulièrement intéressants car ils permettent de préserver l'arsenal thérapeutique actuel en restaurant l'activité des antibiotiques β -lactames. Par exemple, l'avibactam a été très récemment approuvé par la FDA et l'EMA en association avec la ceftazidime (une céphalosporine de 3^{ème} génération) pour le traitement des infections sévères de bactéries Gram négatif. Ces composés se caractérisent par une structure bicyclique présentant un motif *N*-hydroxyurée cyclique qui est la clé de leur activité. Cependant, les méthodes permettant d'accéder facilement à ce type d'hétérocycles saturés, sont peu nombreuses. Dans le cadre de cette thèse, l'objectif était de concevoir une nouvelle gamme d'analogues de l'avibactam

et de développer une nouvelle approche synthétique permettant l'introduction de différentes variations structurales sur ces composés DBOs. Pour cela, nous avons développé des cyclisations chimiosélectives, initiées par des réactifs d'iode(III) de *N*-alkoxyurées insaturées. Trois cyclisations différentes ont été optimisées et étudiées, fournissant des oxazolidinones oximes ou des *N*-oxyimidazolidinones à partir des mêmes substrats, selon des mécanismes distincts. Les différents modes de cyclisation peuvent être contrôlés grâce à l'association d'un réactif d'iode(III) et d'un sel d'halogénure ou de TEMPO, selon des conditions réactionnelles simples à mettre à œuvre. En parallèle, nous avons également réalisé la synthèse asymétrique d'un intermédiaire monocyclique clé, qui devrait conduire à des analogues de l'avibactam grâce à une nouvelle voie de synthèse utilisant la méthodologie de cyclisation développée.

Title : New synthetic approach towards avibactam analogues and hypervalent iodine(III)-mediated cyclizations of unsaturated *N*-alkoxyureas

Keywords : Antibiotic, Resistance, Avibactam, Hypervalent Iodine, Cyclization

Abstract : The current dire situation of antimicrobial resistances urges synthetic chemists to provide access to new molecules that can fight these resistances. Among those, the diazabicyclooctanes β -lactamase inhibitors are of particular interest, as they can preserve the current therapeutic arsenal by restoring the activity of β -lactam antibiotics. For instance, avibactam was very recently approved by the FDA and the EMA in combination with ceftazidime (a 3rd generation cephalosporin antibiotic) for the treatment of severe Gram-negative bacteria infections. Structurally, these compounds are characterized by a bicyclic framework featuring a cyclic *N*-hydroxylated urea motif that is key to its activity. Yet, only few methods exist to easily access this singular type of saturated heterocycles. The aim of this project was to design a new range of avibactam

analogues and to develop a new synthetic approach that will permit introduction of different structural features. For this, we developed chemoselective iodine(III)-mediated cyclizations of unsaturated *N*-alkoxyureas. We were able to optimize and study three different cyclizations that proceed through distinct mechanisms to yield oxazolidinone oximes, or *N*-oxyimidazolidinones from the same substrates. The different modes of cyclization can be triggered using a combination of the iodine(III) and a halide salt or TEMPO, under reaction conditions which are operationally simple and easily tunable. In parallel, we also devised asymmetric synthesis of a key monocyclic intermediate which should yield avibactam analogues, through a new synthetic route that relies on the methodology we developed.

