



HAL
open science

Synthèse de bicycles contraints originaux pour l'élaboration de nouveaux catalyseurs chiraux et de nouveaux foldamères

Pierre Milbéo

► **To cite this version:**

Pierre Milbéo. Synthèse de bicycles contraints originaux pour l'élaboration de nouveaux catalyseurs chiraux et de nouveaux foldamères. Chimie organique. Université Montpellier, 2017. Français. NNT : 2017MONTT209 . tel-03824580

HAL Id: tel-03824580

<https://theses.hal.science/tel-03824580>

Submitted on 21 Oct 2022

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

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

THÈSE POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

En Ingénierie Biomoléculaire

École doctorale Sciences Chimiques Balard

Unité de recherche IBMM-UMR5247

SYNTHÈSE DE BICYCLES CONTRAINTS ORIGINAUX POUR L'ÉLABORATION DE NOUVEAUX CATALYSEURS CHIRAUX ET DE NOUVEAUX FOLDAMÈRES

Présentée par Pierre MILBÉO

Le 24 novembre 2017

Sous la direction de Mme Monique CALMES

Devant le jury composé de

M. Jean MARTINEZ, Professeur, Université de Montpellier

Mme Christine GRECK, Professeur, Institut Lavoisier de Versailles

M. David AITKEN, Professeur, Université Paris Sud

Mme Renata MARCIA DE FIGUEIREDO, Chargé de recherche CNRS, ENSC Montpellier

M. Damien BONNE, Maître de conférences, Université Aix-Marseille

Mme Monique CALMES, Directeur de recherche CNRS, Université de Montpellier

Président de jury

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Examineur

Directeur de thèse



UNIVERSITÉ
DE MONTPELLIER

À la mémoire d'Anne-Marie et Marcel MILBÉO

Remerciements

Cette thèse présente les travaux de recherche effectués durant trois ans au sein de l'Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM) et plus précisément dans l'équipe « Synthèses Stéréosélectives et Acides Aminés Modifiés ».

Avant tout je souhaite exprimer ma profonde reconnaissance au **Professeur Jean MARTINEZ** qui m'a accueilli au sein de son laboratoire, a suivi avec intérêt l'évolution de mes travaux, et me fait finalement l'honneur de présider mon jury de thèse.

Je souhaite également exprimer ma gratitude au **Professeur Christine GRECK** et au **Professeur David AITKEN** pour avoir porté de l'intérêt à mon travail et avoir accepté d'être les rapporteurs de cette thèse. Je remercie vivement le **Docteur Renata MARCIA DE FIGUEIREDO** et le **Docteur Damien BONNE** d'avoir accepté de participer à ce jury en tant qu'examineur.

Je mesure aujourd'hui l'incroyable opportunité que j'ai eu de travailler durant trois années sous la direction du **Docteur Monique CALMES**. Merci Monique d'avoir toujours été à l'écoute de mes préoccupations et d'y avoir toujours répondu avec beaucoup de sagesse. Merci d'avoir su alimenter ma curiosité scientifique en guidant ce projet à travers différents partenariats et dans différents domaines de la chimie organique. Merci pour les conseils avisés, la grande disponibilité et le soutien que tu m'as apporté au court de ces trois années. Je suis extrêmement reconnaissant de la confiance que tu m'as donnée et du savoir que tu m'as transmis.

Je remercie **Laure MOULAT**, ma pétillante partenaire de paillasse qui a su supporter mes humeurs quotidiennes avec beaucoup de patience et d'humour. Merci pour ta bonne humeur à toute épreuve et pour ta contribution à l'avancement de ces travaux.

Ce projet m'a donné l'occasion de travailler en étroite collaboration avec plusieurs chercheurs dans diverses disciplines. Aujourd'hui la chimie se comprend aussi grâce aux outils informatiques, je souhaite donc remercier le **Docteur Emmanuel AUBERT** de l'Université de Lorraine, pour son implication dans ce projet, la patience et la pédagogie dont il a fait preuve à mon égard. Je remercie également le **Docteur Claude DIDIERJEAN** de l'Université de Lorraine, pour m'avoir permis de faire parler les cristaux et d'illustrer cette thèse de magnifiques structures. Merci au **Docteur Baptiste LEGRAND** de l'équipe « Acides Aminés,

Remerciements

Hétérocycles, Peptides et Protéines » de l'IBMM, d'avoir pris le temps de me transmettre une partie de ses compétences en analyse structurale, avec sympathie et générosité. Merci à **Aurélien LEBRUN** et **Guillaume CAZALS** du Laboratoire de Mesures Physiques, d'avoir toujours su me proposer des solutions adaptées à mes problématiques. Merci au **Professeur Jean-Louis BANTIGNIES**, du Laboratoire Charles Coulomb, d'avoir eu la gentillesse de partager sa nacelle de spectroscopie et son expertise dans le domaine. Merci à **Murielle FITOUSSI**, **Patrice HERITIER**, **Pierre SANCHEZ** et **Bruno MAUREL** dont le travail quotidien est vital au bon fonctionnement du laboratoire.

Merci à **Kelly MAURENT**, **Nadia RGUIOUEG** et **Samantha KIDZA** qui ont consacré leur projet de Master à l'avancement de ces travaux.

Je souhaite remercier le **Docteur Laure KONNERT** dont la fraîcheur et l'humour m'ont accompagné bien au-delà de son départ pour de vibrantes aventures allemandes.

Un grand merci au **Docteur Emmanuelle CORDEAU**. Ton amitié m'a été extrêmement précieuse tant au laboratoire qu'au comptoir du Bric à Brac.

Special thanks to **Miss Eva BEDNÁŘOVÁ** for the friendship without borders that we managed to build together through these three years. I wish you all the best for the end of your PhD.

Merci au **Docteur Erwann GRENET**. Dès mes premiers pas de thésard, ton sens de l'humour, ta connaissance des classiques de la chanson française et nos débats sans fin à refaire la chimie ont rythmé mes journées de travail.

Je remercie également le **Docteur Roberto FANELLI**, un véritable grand frère au laboratoire.

Merci à mes collègues de travail **Mathieu ARRIBAT**, **Audrey BEILLARD**, **Docteur Mathéo BERTHET**, **Hugo BONNAFFOUX**, **Michel BONNARD**, **Elodie FERNANDEZ**, **Julien GIRIBALDI**, **Rosanna MARY**, **Docteur Nolwenn PRACHE**, **Docteur Maxime ROSSATO**, **François QUINTIN** et **Yves YEBOUE** qui ont, chacun à leur manière, participé à rendre ces trois années mémorables.

Remerciements

Merci au **Professeur Christine ENJALBAL** et au **Docteur Frédéric LAMATY** d'avoir partagé avec moi leur expérience de la recherche académique au cours de longues discussions passionnantes.

Un grand merci aux **Docteurs Emmanuelle REMOND, Xavier BANTREIL, Thomas-Xavier METRO, Nicolas PETRY** et **Xavier SALOM-ROIG**, qui ont su me transmettre leur passion de la chimie organique notamment au travers des séminaires hebdomadaires organisés au laboratoire.

Je souhaite également exprimer mes sincères remerciements à **Mme Elodie GIOAN** et aux **Docteurs Christelle NGUEFACK, Isabelle DESVIGNES, Eléonore MOURAD** et **Johan ALAUZIN**, de l'Institut Universitaire de Technologie de Montpellier, qui ont accompagné mes premiers pas dans l'enseignement de la chimie et m'ont permis de m'épanouir pleinement dans cette activité.

Parce que les amitiés construites en école d'ingé n'ont pas de date de péremption, je souhaite remercier **Avril, Léa, Mélanie**, ainsi qu'**Adrien, Charles, Mathieu, Pierre, Simon** et **Thomas** qui ont partagé avec moi l'expérience du doctorat.

Je remercie également mes amis de longue date, **Ben** que j'ai toujours autant de plaisir à croiser autour d'une bière ou sur le bord d'une piscine, et **Adèle** qui veille sur moi autant que je veille sur elle depuis près d'une décennie.

Merci à ma tante **Françoise** qui suit avec beaucoup d'intérêt l'évolution de ma carrière et qui est toujours d'excellent conseil.

Je souhaite enfin remercier **mes parents** et **ma sœur** qui, malgré la distance, ont été d'un soutien sans limite et m'ont porté durant les différentes épreuves qui ont jalonné ces trois années de doctorat.

Sommaire

| | |
|-----------------------------|------|
| Remerciements | 3 - |
| Sommaire | 7 - |
| Abréviations..... | 9 - |
| Note au lecteur | 11 - |
| Introduction générale | 13 - |

Chapitre 1

Synthèse de nouveaux peptides incorporant l'ABOC et application en organocatalyse énantiosélective

| | |
|--|------|
| 1. Acides aminés et peptides en organocatalyse | 21 - |
| 1.1. Introduction à l'organocatalyse | 21 - |
| 1.2. Les acides aminés en organocatalyse..... | 25 - |
| 1.3. Les peptides en organocatalyse | 32 - |
| 2. Synthèse de nouveaux organocatalyseurs peptidiques pour l'aldolisation asymétrique..... | 45 - |
| 2.1. Synthèse et propriétés de l'ABOC | 45 - |
| 2.2. Conception et synthèse de peptides incorporant l'ABOC..... | 52 - |
| 2.3. Evaluation du pouvoir catalytique de ces peptides en aldolisation asymétrique..... | 55 - |
| 2.4. Etude structurale et énergétique autour des différences de réactivités | 58 - |
| 2.5. Optimisation des conditions et élargissement de la gamme de substrat | 61 - |
| 3. Conclusion | 63 - |

Chapitre 2

Synthèse d'une nouvelle diamine bicyclique contrainte et applications en catalyse énantiosélective

| | |
|---|-------|
| 1. Synthèse et utilisation de diamines chirales | 67 - |
| 1.1. Intérêt de composés diamine en chimie thérapeutique et en synthèse | 67 - |
| 1.2. Synthèse de diamines chirales | 69 - |
| 1.3. Les diamines chirales en organocatalyse | 82 - |
| 1.4. Les complexes diamine-cuivre en catalyse asymétrique | 94 - |
| 2. Synthèse du 1,2-diaminobicyclo[2.2.2]octane (DABO) et de dérivés | 108 - |
| 2.1. Réarrangement de Curtius | 108 - |
| 2.2. Réarrangement d'Hofmann..... | 114 - |
| 2.3. Etude de la divergence de réactivité par DFT..... | 122 - |
| 3. Application en organocatalyse : introduction du motif thiourée | 129 - |

| | | |
|------|---|---------|
| 3.1. | Synthèse de thiourées incorporant le motif bicyclique DABO | - 129 - |
| 3.2. | Organocatalyse de réactions de nitro-Michael asymétriques | - 133 - |
| 4. | Application à la catalyse au cuivre : synthèse de ligands chiraux | - 140 - |
| 4.1. | Synthèse de nouveaux ligands et complexes chiraux | - 140 - |
| 4.2. | Evaluation de ces ligands dans la catalyse de nitroaldolisations asymétriques | - 146 - |
| 4.3. | Etude DFT : Etat de transition et induction de chiralité | - 155 - |
| 5. | Conclusion | - 159 - |

Chapitre 3

Synthèse et étude structurale d'oligourées mixtes

| | | |
|--|---|----------------|
| 1. | Rappels bibliographiques | - 163 - |
| 1.1. | Les foldamères peptidomimétiques..... | - 164 - |
| 1.2. | Les oligourées | - 166 - |
| 2. | Travaux antérieurs de l'équipe sur les oligourées incorporant le résidu BAC | - 172 - |
| 2.1. | Les homo-oligourées dérivant du (S)-ABOC ⁷⁵ | - 173 - |
| 2.2. | Oligourées mixtes dérivant de (S)-acides- β^3 -aminés/(S ou R)-ABOC ⁷⁶ | - 176 - |
| 3. | Synthèse d'oligourées mixtes inverses homochirales..... | - 182 - |
| 4. | Analyses structurales..... | - 188 - |
| 4.1. | Dichroïsme circulaire | - 188 - |
| 4.2. | Diffraction des rayons X | - 190 - |
| 4.3. | Analyses RMN..... | - 194 - |
| 5. | Conclusion | - 200 - |
| Conclusion générale et perspectives | | - 201 - |
| Partie expérimentale | | - 209 - |
| Références | | - 277 - |

Abréviations

| | |
|---|--|
| °C : degrés Celsius | DABO : 1,2-DiAminoBicyclo[2.2.2]Octane |
| Å : Ångström | DACH : 1,2-DiAminoCycloHexane |
| AA : Acide Aminé | DCC : N,N'-DiCyclohexylCarbodiimide |
| ABOC : acide 1-AminoBicyclo[2.2.2]Octane 2-Carboxylique | DFT : Density Functional Theory (Théorie de la fonctionnelle de la densité) |
| Abs. Conf. : Configuration absolue | DIC : N,N'-DilsopropylCarbodiimide |
| Ac : acétyle | DIEA : N,N-DilsopropylEthylAmine |
| acac : acétylacetone | DMAP : 4-Diméthylaminopyridine |
| ACC : acide AminoCyclopropylCarboxylique | DME : DiMethoxyEthane |
| ADN : Acide DésoxyriboNucléique | DMF : N,N-DiMéthylFormamide |
| APC : N-(2-AminoPropyl)Carbamoyl | DMSO : DiMéthylSulfOxyde |
| APPC : N-(2-Amino-3-PhenylPropyl)Carbamoyl | DPPA : DiPhenylPhosphoryl Azide (azoture de diphénylphosphoryle) |
| aq : aqueux | dr : ratio diastéréoisomérique |
| Ar : aromatique | DRX : Diffraction des Rayons X |
| ASAP : Atmospheric Solids Analysis Probe | DSC : N,N'-DiSuccinimidyl Carbonate |
| BAC : Bicyclo Amino Carbamoyl | EDC : 1-Ethyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide |
| Bg : benzydryl glycolamide | ee : excès énantiomérique |
| Bn : benzyle | equiv. : équivalent |
| Boc : <i>tert</i> -butyloxycarbonyle | Et : éthyle |
| BTIB : [bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzene | Fmoc : 9-fluorenylmethoxycarbonyle |
| Bu : butyle | GP : Groupe Partant |
| Cat. : catalyseur | h : heure |
| Cbz : carboxybenzyle | HBTU : Hexafluorophosphate O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-TetramethylUronium |
| CCM : Chromatographie sur Couche Mince | HPLC : High-Performance Liquid Chromatography (Chromatographie en phase liquide à haute performance) |
| CD : Circular Dichroism (dichroïsme circulaire) | HSQC : Heteronuclear single-quantum correlation spectroscopy |
| CDI : CarbonylDiimidazole | |
| Chex : cyclohexane | |
| Conv. : conversion | |
| COSY : correlation spectroscopy | |

IR-TF : InfraRouge à Transformée de Fourier ta. : température ambiante
 j : jour TBS : *tert*-butyldimethylsilyle
 KHMDS : bis(triméthylsilyl)amidure de potassium *t*-Bu : *tert*-butyle
 kJ : kiloJoule TEA : TriEthylAmine
 LDA : Lithium DiisopropylAmide Tf : trifluorométhylsulfonate
 maj. : majoritaire TFA : acide TriFluoroAcétique
 MBHA : 4-MethylBenzHydriylAmine TFAA : Anhydride TriFluoroAcétique
m-CPBA : Acide *mé*ta-chloroperbenzoïque Tfac : Trifluoroacétamide
 Me : méthyle TFE : TriFluoroEthanol
 min : Minute THF : TétraHydroFurane
 min. : minoritaire TMAH : TétraMéthylAmmonium Hydroxide
 mol : mole TMS : TriMéthylSilyle
 MOP : 2-(Diphenylphosphino)-2'-methoxy-1,1'-
 binaphthyle Tol. : toluène
 NBA : NitroBenzoic Acid (acide nitrobenzoïque) Ts : Chlorure de 4-toluènesulfonyl ou tosyl
 Nm : nanomètre UV : UltraViolet
 NMM : N-MéthylMorpholine vs : versus
 NOE : Nuclear Overhauser Effect (effet overhauser
 nucléaire)
 PCC : Pyridinium ChloroChromate
 Pdt : produit
 PEG : PolyEthylène Glycol
 Ph : phényle
 Pr : propyle
 PS : polystyrène
 Py : pyridine
 Quant. : quantitatif
 rBAC : reverse Bicyclo Amino Carbamoyl
 Rdt : rendement
 RMN : Raisonance Magnétique Nucléaire
 Rpm : revolutions per minute (tours par minute)
 Su : Succinimidyle

Note au lecteur

Dans ce manuscrit les molécules qui sont issues de recherches bibliographiques et qui n'ont pas été synthétisées durant la thèse sont numérotées **L.XX**. Les molécules synthétisées dans ces travaux sont numérotées **XX** et leur synthèse est décrite en partie expérimentale.

Lorsqu'une molécule est optiquement pure, la configuration absolue est précisée dans son identifiant (ex : *(S,S,S)*-**17**). Lorsqu'elle contient plusieurs centres asymétriques, la configuration renseignée de gauche à droite sur l'identifiant correspond aux centres asymétriques dessinés de gauche à droite sur le schéma de la molécule afin d'alléger la notation.

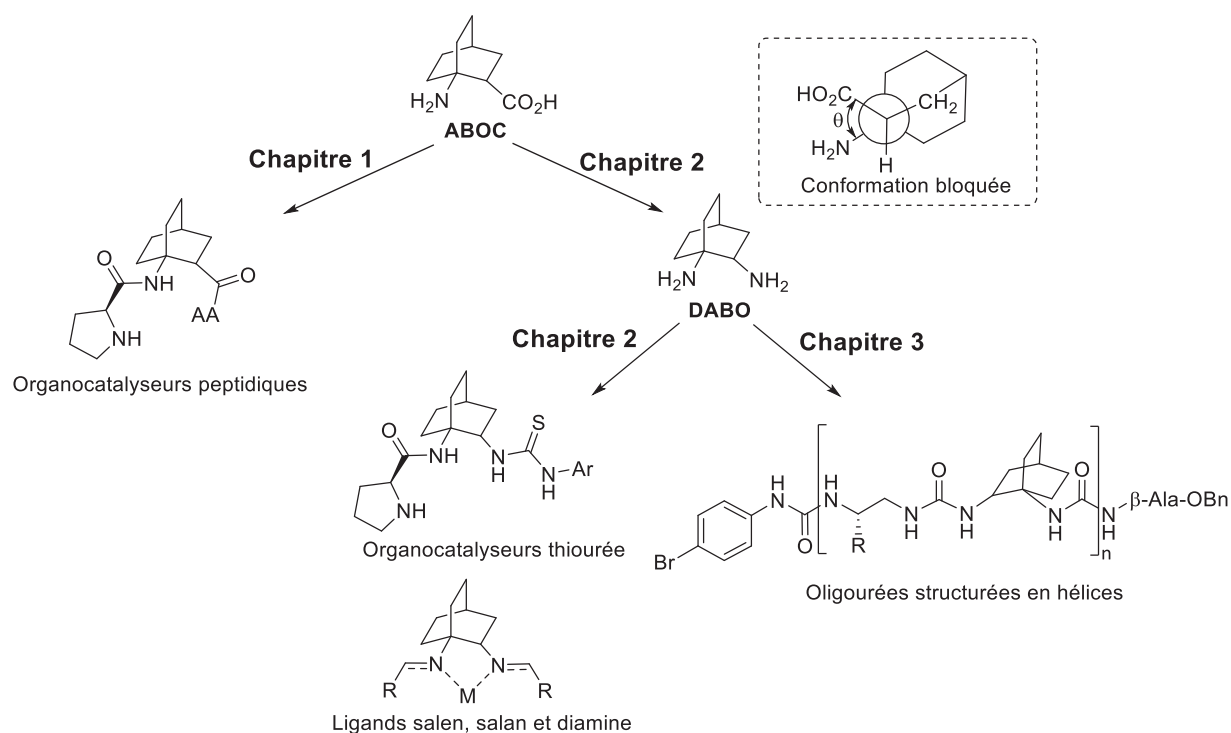
Introduction générale

Bon nombre de molécules chimiques à haute valeur ajoutée sont chirales, c'est-à-dire qu'elles peuvent exister sous deux formes très semblables, images spéculaires, mais non-superposables qui sont appelés énantiomères. Ces deux formes ont des propriétés physico-chimiques identiques et se différencient uniquement par leur aptitude à dévier la lumière polarisée vers la droite pour l'une et vers la gauche pour l'autre. Cependant bien souvent une seule de ces formes présente un intérêt biologique. En effet les systèmes biologiques chiraux existent, la plupart du temps, sous une unique forme énantiomérique à l'état naturel (acides aminés de série *L*, sucres de série *D*, ...). Il est donc logique qu'une molécule chimique chirale destinée à interagir avec ce type de système biologique afin de présenter une activité pharmacologique par exemple, ne soit le plus souvent active que sous une unique forme énantiomérique. Dans le meilleur des cas l'autre forme ne présente aucune activité mais elle peut également dans certains cas présenter une activité différente, opposée ou non, ou encore être toxique pour l'organisme. Le chimiste de synthèse s'est donc attaché à développer des méthodes permettant de synthétiser sélectivement l'un ou l'autre énantiomère d'une molécule chirale, en faisant par exemple appel à une des méthodologies de synthèse énantiosélective. Ce domaine de la chimie a connu un développement fulgurant dans la seconde moitié du XX^{ème} siècle et les avancements obtenus ont été récompensés par le prix Nobel de chimie en 2001.

En parallèle des méthodes de dédoublement et d'utilisation d'un synthon chiral utilisable pour obtenir un composé chiral, les méthodes permettant une synthèse asymétrique sont multiples. Elles impliquent nécessairement l'utilisation d'un composé chiral qui peut être utilisé en quantité stœchiométrique (il est alors souvent issu d'un pool chiral, molécule abondant naturellement sous la forme d'un unique énantiomère) ou en quantité catalytique. Cette dernière méthode est appelée catalyse asymétrique et présente l'avantage de s'inscrire dans une chimie durable et plus respectueuse de l'environnement au cœur des préoccupations du XXI^{ème} siècle. Un catalyseur chiral non racémique efficace doit en particulier permettre la stabilisation sélective de l'état de transition de la formation d'un énantiomère par rapport à l'autre, accélérant ainsi la réaction de formation de cet énantiomère aux dépens du second. La recherche de nouvelles molécules chirales permettant une catalyse organique ou organométallique toujours plus stéréosélective, économique et

durable cherche à répondre aux besoins des industries cosmétique, agroalimentaire et surtout pharmaceutique.

Dans ce domaine, les composés possédant une géométrie restreinte sont particulièrement recherchés en tant qu'agent chiral en synthèse asymétrique afin de réduire le nombre d'état de transition favorable et donc d'induire une haute stéréosélectivité. Le développement d'un nouvel acide β -aminé bicyclique à géométrie contrainte (acide 1-aminobicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylique ou ABOC) au sein du laboratoire est à l'origine des travaux développés lors de cette thèse. La démonstration récente de son aptitude à induire par sa conformation restreinte une structuration en coude ou hélicoïdale au sein de petits peptides et pseudopeptides a inspiré la création d'un axe de recherche destiné au développement, autour de ce squelette aux propriétés géométriques intéressantes, de nouveaux organocatalyseurs et ligands chiraux pour la catalyse énantiosélective ainsi que de nouveaux oligomères.



Ce manuscrit présente donc ces travaux en trois chapitres distincts comportant chacun un rappel bibliographique permettant de situer ces travaux dans leur contexte, suivi de la présentation des résultats obtenus durant ces trois dernières années.

Le **chapitre 1** est consacré à l'étude de petits peptides comportant le (*R*)-ABOC en tant qu'organocatalyseurs dans des réactions d'aldolisation asymétriques.

Le **chapitre 2** introduit le 1,2-diaminobicyclo[2.2.2]octane (DABO), dont la synthèse des énantiomères (*R*) et (*S*) a révélé la réactivité particulière de l'ABOC et de son précurseur insaturé lors du réarrangement de la fonction acide en amine. De nouveaux organocatalyseurs chiraux de type thiourée-amine dérivant de cette diamine ont été évalués dans la catalyse de réactions de nitro-Michael énantiosélectives, et de nouveaux ligands chiraux de type salen, salan et diamine ont été appliqués à la catalyse au cuivre de réactions de Henry énantiosélectives.

Enfin dans le **chapitre 3**, le (*S*)-DABO a permis la synthèse d'hétéro-oligourée alternant des dérivés d'acides β^3 -aminés et le motif (*S*)-1,2-diaminobicyclo[2.2.2]octane. L'étude structurale de ces nouveaux oligomères ainsi que leur comparaison avec les oligourées précédemment obtenues sont présentés dans cette dernière partie.

Chapitre 1

**Synthèse de nouveaux peptides
incorporant l'ABOC et application en
organocatalyse énantiosélective**

1. Acides aminés et peptides en organocatalyse

1.1. Introduction à l'organocatalyse

1.1.1. Un peu d'histoire

A la fin des années 1990, la catalyse asymétrique était définie par Sorensen et Nicolaou comme l'utilisation d'une petite quantité d'un catalyseur optiquement pur, soit une enzyme soit un complexe métallique soluble, afin de produire une importante quantité d'un composé optiquement actif à partir d'un précurseur chiral ou achiral.¹ Dès lors, le domaine de la catalyse asymétrique a été significativement modifié par le développement fulgurant d'un troisième « socle » appelé organocatalyse. Si le terme « organocatalyse asymétrique » apparaît au cours des années 1990, l'utilisation de petites molécules exclusivement organiques afin de catalyser la formation de composés chiraux non racémiques remonte au début du XX^{ème} siècle. Dès 1912, le chimiste allemand Georg Bredig développa l'utilisation d'alcaloïde chiraux dans la catalyse de l'addition asymétrique de cyanure d'hydrogène sur différents aldéhydes formant ainsi des cyanhydrines non racémiques.² Ce fut autour de cette même réaction d'hydrocyanation que furent développés de nouveaux catalyseurs de types alcaloïdes³, polymères chiraux⁴ ou dicétopipérazines⁵ au cours de la 2nd moitié du XX^{ème} siècle, sans pour autant donner de résultats justifiant de considérer l'organocatalyse asymétrique comme plus qu'une simple curiosité.

En 1971, la (*S*)-proline est pour la première fois utilisée comme catalyseur dans la réaction de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert, une réaction intramoléculaire d'aldolisation asymétrique permettant l'obtention quantitative d'un précurseur de stéroïdes avec 93% d'excès énantiomérique (Schéma 1).^{6,7} Il faudra cependant attendre le début des années 2000 pour que l'incroyable potentiel de ces travaux soit exploité.

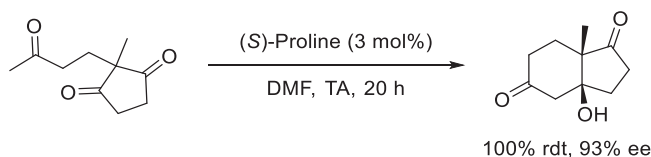


Schéma 1 : Réaction d'Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert

Ce n'est en effet qu'une trentaine d'année plus-tard que l'utilisation de la proline en catalyse asymétrique a été généralisée à diverses réactions d'aldolisation intermoléculaires dans les travaux de List et Barbas (Schéma 2).⁸

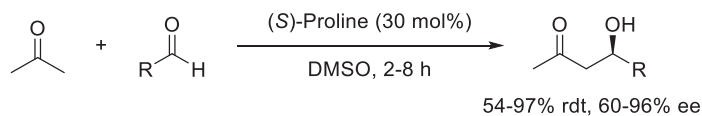


Schéma 2: Aldolisation intermoléculaire énantiosélective catalysée par la (S)-Proline

Ces travaux révélèrent ainsi le caractère unique de la proline lié à la relative rigidité du cycle pyrrolidine par rapport à d'autres acides aminés. C'est également dans ces travaux que le mécanisme via la formation d'une énamine, aujourd'hui largement accepté par la communauté scientifique, a été proposé. Il revient à considérer la proline comme une « micro-aldolase » de type 1, ce qui met clairement en évidence l'intérêt d'utiliser de petites molécules organiques en catalyse asymétrique. C'est avec ces travaux que débute « l'âge d'or » de l'organocatalyse. La recherche dans ce domaine explose, de nouveaux catalyseurs sont mis au point et appliqués à de nouvelles réactions, et les mécanismes deviennent de plus en plus clairs.

1.1.2. L'organocatalyse aujourd'hui

Aujourd'hui, l'organocatalyse s'impose comme une réelle alternative à la catalyse organométallique et enzymatique en synthèse asymétrique. Par comparaison avec ces deux derniers domaines établis de la catalyse asymétrique, l'organocatalyse offre plusieurs avantages fondamentaux :

- Les catalyseurs organiques sont généralement moins toxiques, moins sensibles à l'humidité et à l'oxydation, et donc plus facile à utiliser que les complexes organométalliques ;
- Ils sont plus accessibles, moins coûteux et utilisables avec une plus large gamme de substrats et de solvants que les enzymes ;
- Ils offrent de nouvelles possibilités d'ancrage sur support insoluble permettant un recyclage efficace du catalyseur.

D'une façon générale, le développement de l'organocatalyse s'inscrit dans une volonté d'aller vers une chimie moins toxique, moins coûteuse et plus durable, répondant aux préoccupations du XXI^{ème} siècle.^{9,10}

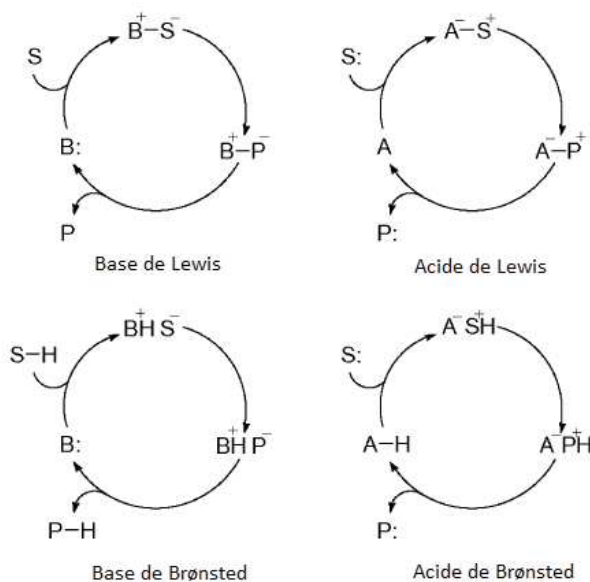


Figure 1 : Différents types d'organocatalyseurs¹¹

Les organocatalyseurs peuvent être grossièrement classés dans quatre différentes catégories en fonctions de leur mode de fonctionnement ¹¹ (Figure 1):

- *Bases de Lewis* : mode d'action le plus répandu puisqu'il inclut l'utilisation d'amines secondaires pour l'activation de nucléophiles sous forme d'énamines¹² ou d'électrophiles sous forme d'ions iminium¹³ ainsi que l'utilisation de carbènes N-hétérocycliques¹⁴ (Figure 2.a) ;
- *Acides de Lewis* : comprend notamment l'utilisation de catalyseurs de transfert de phases chiraux essentiellement sous la forme de sel d'ammonium¹⁵ (Figure 2.b) ;
- *Bases de Brønsted* : concerne essentiellement l'utilisation d'amines tertiaires chirales tels que des alcaloïdes de *cinchona*, des guanidines ou des imidazoles^{16,17} (Figure 2.c) ;
- *Acides de Brønsted* : inclus tout donneurs de liaisons hydrogène et en particulier les (thio)urées, les acides phosphoriques ou les squaramides^{18,19} (Figure 2.d).

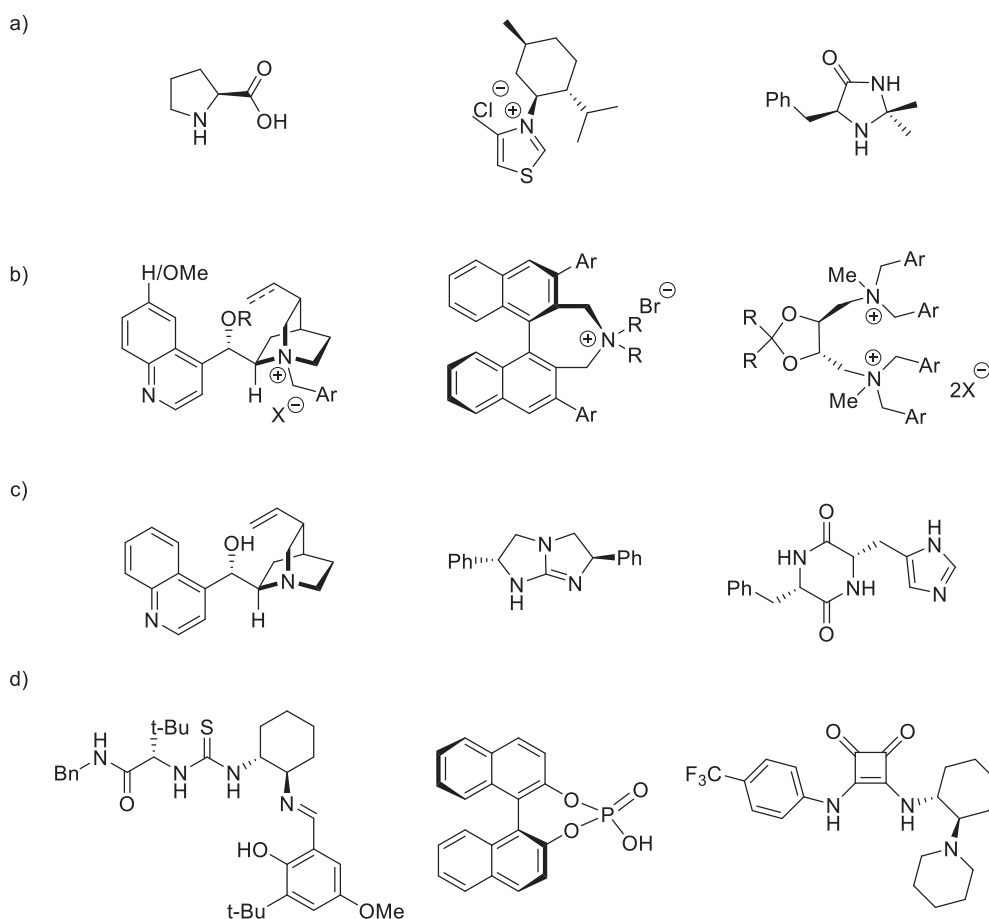


Figure 2 : Quelques exemples de : a) Base de Lewis organocatalyseurs, b) Catalyseurs de transfert de phases chiraux, c) Bases de Brønsted organocatalyseurs, d) Acides de Brønsted organocatalyseurs

Si cette classification peut paraître un peu simpliste, il est important de noter que la plupart des catalyseurs décrits jusqu'à aujourd'hui combinent deux à trois de ces caractéristiques sur la même molécule ce qui peut rendre les mécanismes d'organocatalyse extraordinairement complexes.

Dans ce chapitre, l'étude bibliographique sera volontairement limitée aux organocatalyseurs de types acides aminés et dérivés ainsi qu'à celle d'organocatalyseurs peptidiques qui ont fait l'objet d'une partie des travaux décrits dans cette thèse. L'étude d'organocatalyseurs de type thiourée/amine sera néanmoins détaillée dans le chapitre 2.

En raison de leurs fonctions spécifiques, les acides aminés et peptides organocatalyseurs agissent essentiellement via la formation d'intermédiaire énamine ou ion iminium associé parfois à la présence de liaisons hydrogène avec les substrats.

1.2. Les acides aminés en organocatalyse

1.2.1. Une structure privilégiée

Les acides aminés jouent un rôle central dans la catalyse biologique en tant que maillons constitutifs des enzymes. Ce sont des molécules, pour la plupart chirales, qui offrent une grande diversité structurale et fonctionnelle et qui sont facilement accessibles par synthèse. Les acides aminés possèdent tous au moins une fonction acide carboxylique et une fonction amine leur permettant d'agir simultanément en tant qu'acide et base et de mimer ainsi le mode d'action de la catalyse enzymatique. Ce sont donc des candidats d'un grand intérêt pour l'organocatalyse asymétrique.

Ils sont particulièrement utilisés dans des réactions faisant intervenir des composés carbonyles et agissent via deux principaux modes d'action selon l'intermédiaire réactionnel, énamine ou ion iminium. La formation d'un intermédiaire énamine permet l'activation de la nucléophilie de composé carbonyle énolisable et catalyse ainsi l'addition ou la substitution nucléophile de ces derniers sur des électrophiles variés. Les sels d'iminium sont quant à eux plus électrophiles que les aldéhydes et cétones correspondant. L'activation ainsi observée est similaire à celle induite par un acide de Lewis. L'orbitale frontière basse vacante est stabilisée par la formation d'un sel et de nombreuses interactions avec des nucléophiles sont ainsi envisageables.

Bien que tous les acides aminés possèdent des caractéristiques semblables, la proline a très vite démontré des propriétés particulières. Cet acide aminé secondaire basé sur une structure cyclique pyrrolidine bénéficie d'une rigidité structurale et d'une nucléophilie plus importante. Cela facilite la formation d'ions iminium ou d'énamines avec les composés carbonyles et la contribution du groupe carboxylate renforce le pouvoir catalytique.

Malgré les excellents résultats obtenus avec certains acides aminés et particulièrement avec la (*S*)-proline dans la catalyse asymétrique de nombreuses réactions, certaines transformations nécessitant un temps de réaction très long, une haute charge de catalyseur ou souffrant d'une faible solubilité de ce dernier dans le milieu réactionnel, ont généré un travail d'optimisation de la structure des acides aminés afin d'améliorer leur activité catalytique. Ainsi plusieurs dérivés de la proline, par exemple de type prolinamide (arylamide

et sulfonamide en particulier), prolinol ou éther du prolinol, ont été testés et ont également donné de très bons résultats en organocatalyse.²⁰⁻²⁴

Dans la suite de cette partie bibliographique seront principalement illustrés, par quelques exemples précis, l'utilisation d'acides aminés dans la catalyse via activation de nucléophile (intermédiaire énamine).

L'activation via la formation de sel d'iminium a également été très étudié dans par exemple la catalyse de réaction de cycloadditions, d'additions sur des composés α,β -insaturés ou encore de procédés domino faisant intervenir à la fois un intermédiaire énamine et ion iminium dans le même milieu réactionnel. Pour ne pas alourdir le manuscrit et puisque cela ne concerne pas directement les travaux de cette thèse, ces dernières réactions ne seront pas détaillées. Elles font l'objet de plusieurs revues donnant ainsi une vue d'ensemble de ces applications.^{13,25-28}

1.2.2. Mécanisme via énamine

Depuis les travaux pionnier de Stork en 1963²⁹, les énamines sont définies comme les intermédiaires réactifs dans la réaction de composés carbonylés énolisables catalysée par une amine. Plus nucléophile que les intermédiaires énols correspondants, les énamines sont également plus facilement formées car le proton en alpha d'un ion iminium est plus acide que celui d'un composé carbonylé.

Dans ce type de mécanisme l'intermédiaire énamine est généré par réaction entre un composé carbonylé et une amine avec libération d'une molécule d'eau. Cette énamine réagit ensuite via l'addition ou la substitution nucléophile sur un électrophile formant ainsi un ion iminium. Celui-ci est ensuite hydrolysé pour former le produit de la réaction et régénérer également l'amine de départ (catalyseur) (Schéma 3).

Chapitre 1 : Synthèse de nouveaux peptides incorporant l'ABOC et application en organocatalyse asymétrique

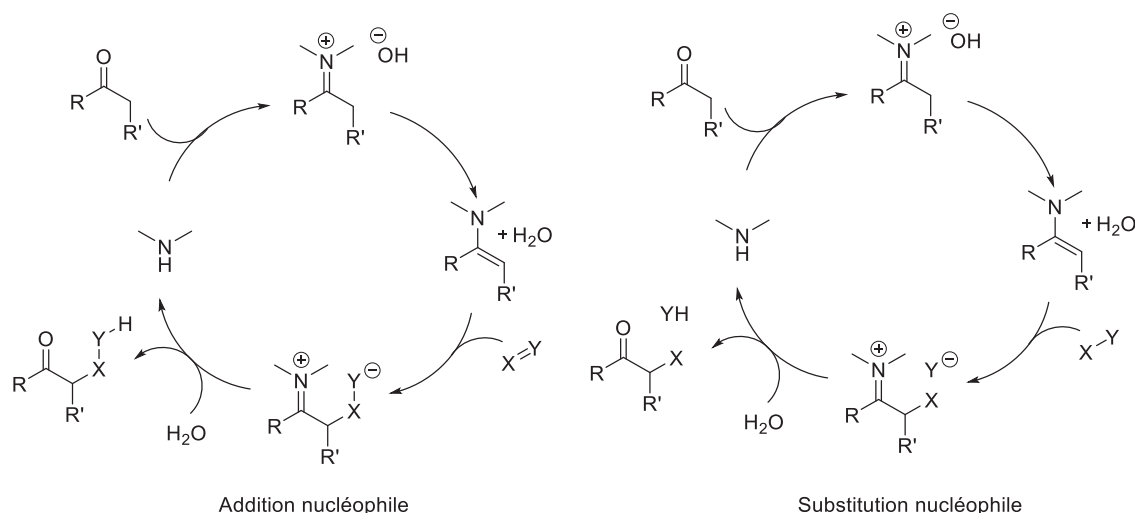


Schéma 3 : Cycles catalytiques de la réaction de composés énoles via un intermédiaire énamine

L'utilisation d'amines chirales, et notamment d'acides aminés chiraux et dérivés, dans ce type de cycle a permis le développement de l'organocatalyse asymétrique de nombreuses réactions.

Ainsi, la proline s'est par exemple imposée comme l'acide aminé de choix dans l'organocatalyse de réactions de Mannich asymétriques, démontrant son efficacité avec une grande diversité de substrats (Schéma 4.a).³⁰ Un éther silylé dérivant du prolinol a également permis l'addition de Michael de composés carbonyles sur différents nitroalcènes avec une excellente stéréosélectivité. L'important encombrement stérique d'une des faces du catalyseur joue ici un rôle clé dans l'induction de chiralité (Schéma 4.b).³¹

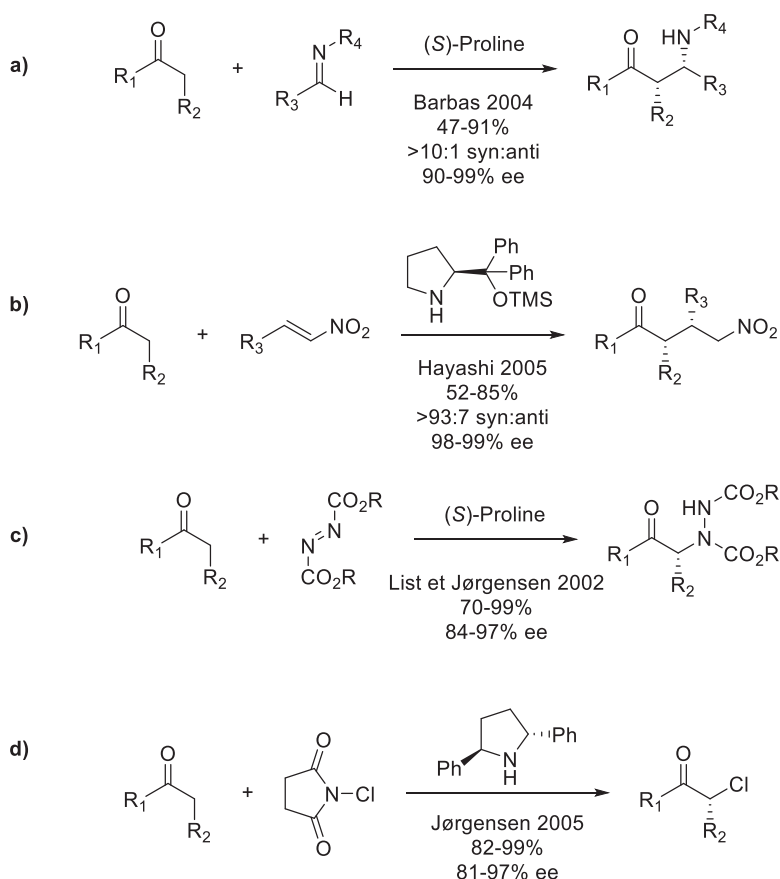


Schéma 4 : Organocatalyse asymétrique via un intermédiaire énamine, quelques exemples : a) Réaction de Mannich, b) Addition de nitro-Michael, c) α -Amination, d) α -Chloration

La (S)-proline ainsi que ses dérivés se sont également révélés d'une grande efficacité dans la catalyse d' α -amination de composés carbonylés en utilisant des azodicarboxylates en tant qu'atome d'azote électrophile. Plusieurs composés α -hydrazino carbonylés ont ainsi été obtenus avec de très bons rendements et stéréosélectivités. Ils peuvent être facilement transformés en N-amino oxazolidinones, aminoalcools ou acides aminés (Schéma 4.c).³²⁻³⁴

Enfin, un autre dérivé de la proline, la diphenylpyrrolidine, catalyse l' α -chloration de composés carbonylés par le N-chlorosuccinimide avec de très bons rendements et excès énantiomériques (Schéma 4.d).³⁵

Mais la réaction pionnière et encore aujourd'hui la plus étudiée dans le domaine de l'organocatalyse asymétrique via un intermédiaire énamine est la réaction d'aldolisation. Puisque cette réaction a été abordée dans les travaux de cette thèse, il est nécessaire de la développer plus en détail.

1.2.3. Réaction d'aldolisation

La réaction de formation d'une liaison carbone-carbone entre un composé énolisable et un accepteur carbonyle donnant accès à une β -hydroxycétone est appelée réaction d'aldolisation. Cette réaction est au cœur des premiers travaux de développement de l'organocatalyse puisque sa version intramoléculaire catalysée par la (*S*)-proline est considérée comme le point de départ de la recherche dans ce domaine (Schéma 1).

Suite aux travaux de List et Barbas⁸ révélant le pouvoir catalytique de la (*S*)-proline dans la réaction intermoléculaire d'aldolisation, un important travail a été effectué afin d'avoir un aperçu de la diversité de substrats utilisables dans cette réaction. Ainsi la réaction entre l'acétone et des aldéhydes aliphatiques α -branchés a donné de bien meilleurs résultats que lorsque des aldéhydes aromatiques sont utilisés (**L.1** vs. **L.2** Schéma 5). Par ailleurs l'utilisation de cétones substituées en tant que donneurs permet généralement la création d'un second centre chiral avec une très bonne sélectivité *anti* et d'excellents excès énantiomériques (**L.3** et **L.4** Schéma 5). Enfin, l'utilisation de cétones en tant qu'accepteurs (**L.5** et **L.6** Schéma 5) ou d'aldéhyde en tant que donneurs (**L.7** et **L.8** Schéma 5) permet également d'obtenir le produit d'aldolisation avec de bons résultats en termes de rendement et d'induction de chiralité. L'état de transition proposé par List et Barbas envisage un système tricyclique de liaisons hydrogène permettant une bonne sélectivité faciale. L'énantiosélectivité étant supposée être contrôlée par un état de transition de type Zimmerman-Traxler sans métaux (Schéma 5).³⁶

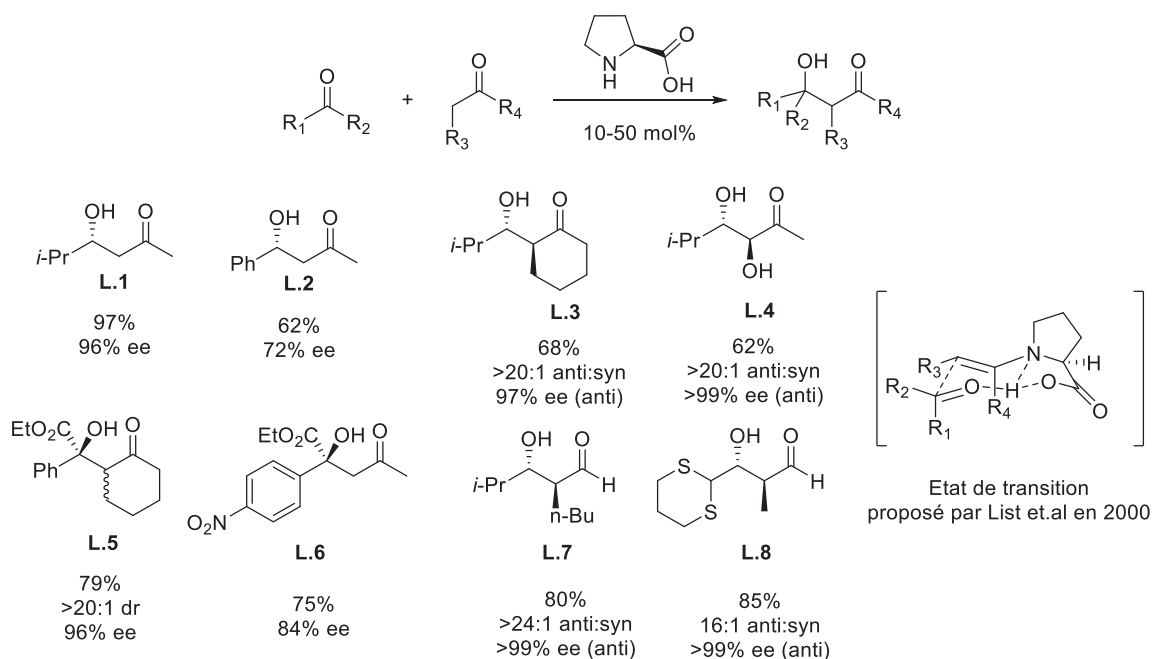


Schéma 5 : Réactions d'aldolisation catalysées par la (S)-proline

D'autres acides aminés et dérivés de la proline ont également été utilisés dans la catalyse asymétrique de la réaction d'aldolisation.^{37,38} Quelques exemples sont présentés dans le Schéma 6. Plusieurs acides aminés possédant une fonction amine primaire tel que la valine **L.9** ont été testés sans jamais atteindre les performances de la proline.⁸ Cela peut s'expliquer par le fait que les amines primaires forment plus volontiers des imines stables plutôt que des énamines lorsqu'elles réagissent avec des composés carbonyles. Cependant, l'utilisation de la N-méthyl valine **L.10** ne permet pas non plus une catalyse efficace de la réaction confirmant qu'au-delà de l'amine secondaire, le cycle pyrrolidine joue un rôle primordial dans l'efficacité de la proline en organocatalyse. Il a finalement été démontré l'effet positif de l'eau dans la catalyse de l'aldolisation par des acides aminés possédant une amine primaire.³⁹ Partant du fait que deux molécules hydrophobes sont amenées à avoir des interactions entre elles plus fortes lorsqu'elles sont dans l'eau, les travaux de Lu et Amedjkouh ont démontré l'efficacité du tryptophane **L.11** dans la catalyse asymétrique de l'aldolisation.^{40,41} L'utilisation d'un co-catalyseur donneur de liaison hydrogène permet d'aider à la formation de l'intermédiaire énamine lorsqu'une amine primaire est mise en jeu dans la catalyse. Ainsi l'utilisation d'une thréonine **L.12** protégée, couplée à une thiourée a permis d'obtenir une grande variété de produits d'aldolisation avec d'excellents rendements et excès énantiomériques.⁴²

Chapitre 1 : Synthèse de nouveaux peptides incorporant l'ABOC et application en organocatalyse asymétrique

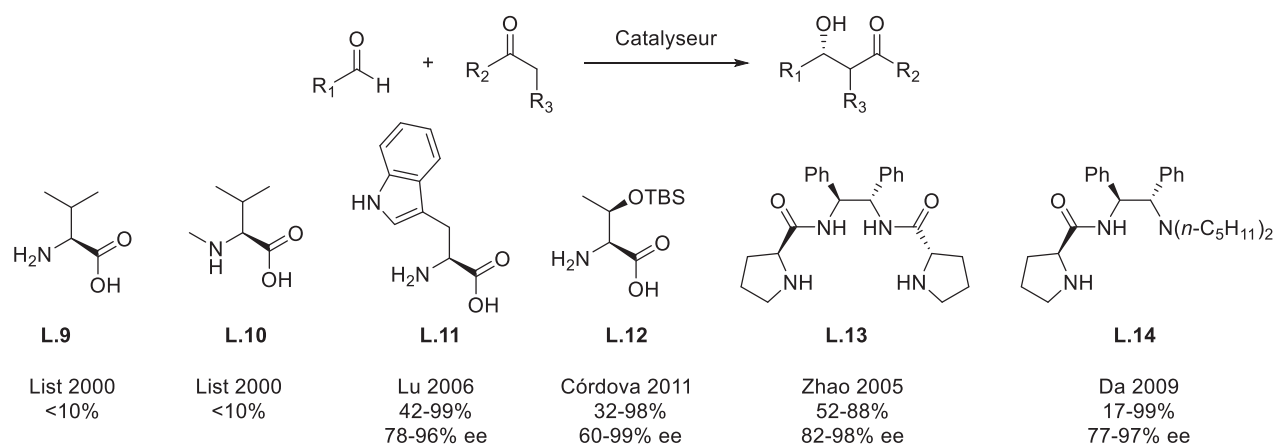


Schéma 6 : Développement de nouveaux organocatalyseurs d'aldolisation

Si elle reste l'acide aminé de choix, plusieurs limites à l'utilisation de la proline ont été parfois constatées incluant entre autres des problèmes de solubilité dans les solvants organiques, la nécessité d'une grande quantité de catalyseur et de temps de réaction très longs, ainsi que la désactivation du catalyseur par formation d'une oxazolidinone lors de l'activation du nucléophile (Schéma 7).

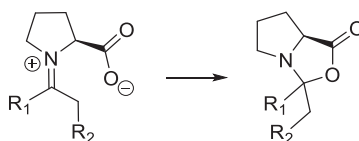


Schéma 7 : Désactivation de la proline par formation d'une oxazolidinone

Dans une volonté de corriger ces défauts tout en conservant l'activité catalytique, plusieurs nouveaux dérivés de la proline ont là encore été développés. L'utilisation de la diprolineamide C₂-symétrique **L.13** a permis l'obtention de très bons excès énantiomériques avec une grande diversité de substrats.⁴³ Les travaux de Da *et al.* ont conduit au développement du catalyseur **L.14**.⁴⁴ En utilisant seulement 1 mol% de ce catalyseur, le produit d'aldolisation est obtenu en 24 heures avec de bons rendements et excès énantiomériques. Cela constitue un important progrès par rapport aux 30 mol% de (*L*)-proline nécessaires pour parvenir à des résultats similaires.

Les quelques exemples qui précèdent ne prétendent pas donner une vision exhaustive de l'état de l'art dans ce domaine de l'organocatalyse asymétrique tant celui-ci est riche. Plusieurs revues récentes traitent de l'aldolisation asymétrique organocatalysée de façon méthodique, claire et bien plus exhaustive.^{45,46}

Un autre moyen d'améliorer les propriétés et l'efficacité de la proline a été de l'inclure au sein de petits peptides permettant ainsi de fonctionnaliser et complexifier l'environnement chiral de l'intermédiaire énamine. La suite de cette partie bibliographique sera donc consacrée à l'étude de ces peptides en organocatalyse asymétrique.

1.3. Les peptides en organocatalyse

Inspirés par la très haute efficacité catalytique des enzymes, les chimistes de synthèse ont consacré beaucoup d'efforts au développement de nouveaux organocatalyseurs basés sur des peptides courts. La combinaison d'un petit nombre d'acides aminés présentant des groupes fonctionnels différents mène très rapidement à l'obtention d'une molécule à très haute diversité fonctionnelle. De plus, le squelette peptidique formé de liaisons amides peut imposer une structure tridimensionnelle à la molécule semblable à la structure secondaire des protéines (coudes pour les petits peptides, hélices ou feuillets pour les plus longs). Ces molécules sont donc aptes à fournir un environnement chiral d'une grande complexité par rapport à de simples acides aminés. Cependant le développement explosif de ces derniers dans le domaine de l'organocatalyse asymétrique a freiné celui de la catalyse peptidique qui n'a pris de la valeur que plus tardivement.⁴⁷⁻⁴⁹

Les premiers exemples d'utilisation de peptides en organocatalyse datent du début des années 1980. Le dipeptide cyclique **L.15** (ou dicétopiperazine) composé d'une histidine et d'une phénylalanine, a d'abord démontré une importante efficacité dans la catalyse asymétrique de la réaction d'hydrocyanation d'aldéhyde. Oku et Inoue expliquent l'induction de chiralité en postulant que l'imidazole agit en tant que base de Brønsted en déprotonant le cyanure d'hydrogène tout en dirigeant son addition nucléophile sur la face *Si* de l'aldéhyde. La face *Re* étant encombrée par le résidu phénylalanine (Schéma 8.a).⁵⁰ Quelques mois plus tard Juliá et Colonna ont développé une réaction d'époxydation asymétrique d'oléfines pauvres en électrons catalysée par des séquences poly-L-alanine ou poly-L-leucine en milieu triphasique. Par exemple la poly-L-alanine **L.16** appliquée à la catalyse de l'époxydation de chalcones par le peroxyde d'hydrogène dans un mélange de toluène et d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium a permis l'obtention d'une importante stéréosélectivité (Schéma 8.b). L'énantiosélectivité augmente avec la taille du peptide bien que seuls les trois ou quatre protons NH terminaux interviennent dans la catalyse car la structure en hélice α implique les autres protons dans des liaisons hydrogène intramoléculaires.⁵¹

Chapitre 1 : Synthèse de nouveaux peptides incorporant l'ABOC et application en organocatalyse asymétrique

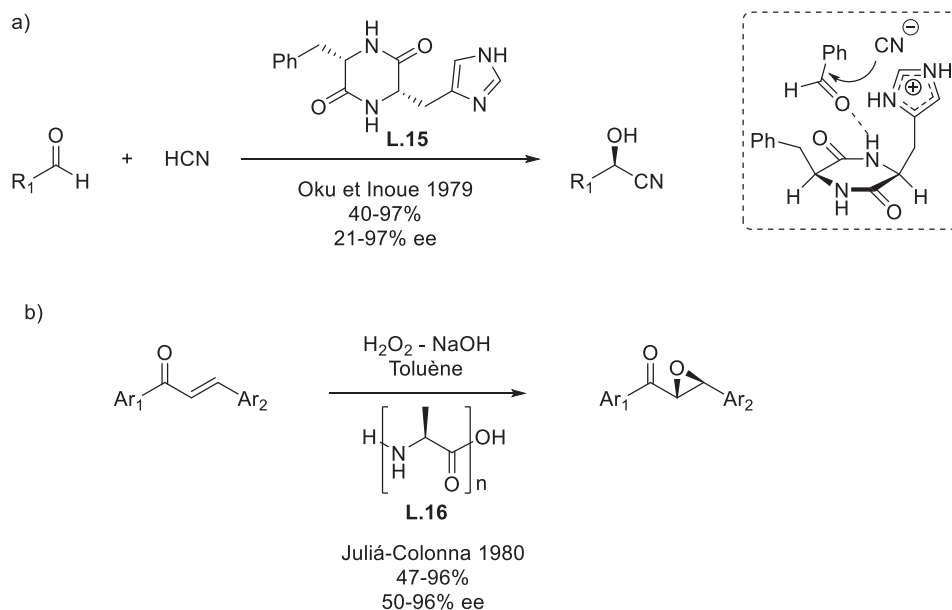


Schéma 8 : Premières réactions catalysées par des peptides : a) Hydrocyanation d'Oku et Inoue, b) Epoxydation de Juliá-Colonna

Ces deux exemples pionniers représentent les deux extrémités entre lesquelles l'organocatalyse peptidique s'est développée. D'un côté un dipeptide cyclique rigide et fonctionnalisé, et de l'autre un long homo-oligopeptide structuré en hélice. Depuis, de nombreux peptides cycliques ou linéaires d'une longueur limitée en acides aminés se sont révélés excellents en catalyse asymétrique d'un grand nombre de réactions. Une vue synthétique et non exhaustive de ces réactions fait l'objet de la suite de ce chapitre, en insistant tout particulièrement sur les intérêts que présentent les organocatalyseurs peptidiques par rapport aux simples acides aminés.

1.3.1. Intérêt des peptides par rapport aux acides aminés

L'organocatalyse asymétrique impliquant l'utilisation de peptides vient à bien des égards concurrencer la catalyse via l'utilisation de simples acides aminés et notamment de la proline et ses dérivés. Les peptides permettent souvent l'obtention d'une stéréosélectivité meilleure ou équivalente en diminuant de façon très importante la charge en catalyseur. Ils permettent parfois également un recyclage efficace du catalyseur par ancrage sur résine insoluble. Enfin leur diversité fonctionnelle importante permet la catalyse de réactions pour lesquelles les acides aminés sont inefficaces.

Par exemple, à la fin des années 1990, l'équipe de Miller se propose d'étudier le dédoublement cinétique d'alcools secondaires β -fonctionnalisés racémiques par

estérification.⁵² Deux tétrapeptides ont été testés pour catalyser cette réaction. Les études du groupe ont montré l'importance de la configuration absolue du résidu proline dans la structuration du peptide et dans la catalyse de la réaction. En effet le coude beta formé est rigidifié dans le cas du peptide hétérochiral **L.18** par la formation d'une liaison hydrogène supplémentaire donnant lieu à une importante augmentation de la constante de vitesse relative de formation des deux énantiomères (Schéma 9.a). Il est aussi important de noter que la configuration absolue du stéréoisomère O-acétylé dépend de la configuration absolue du résidu proline du catalyseur (le peptide contenant la L-proline **L.17** donne l'énantiomère (S,S) diacétylé et inversement le produit (R,R) est obtenu avec le catalyseur **L.18**). La complexité de l'environnement chiral du tétrapeptide catalyseur permet la stéréodiscrimination de l'acylation par formation d'un acyl imidazolium avec le résidu histidine du peptide et d'une liaison hydrogène entre le catalyseur et l'acétamide du substrat. (Schéma 9.b)

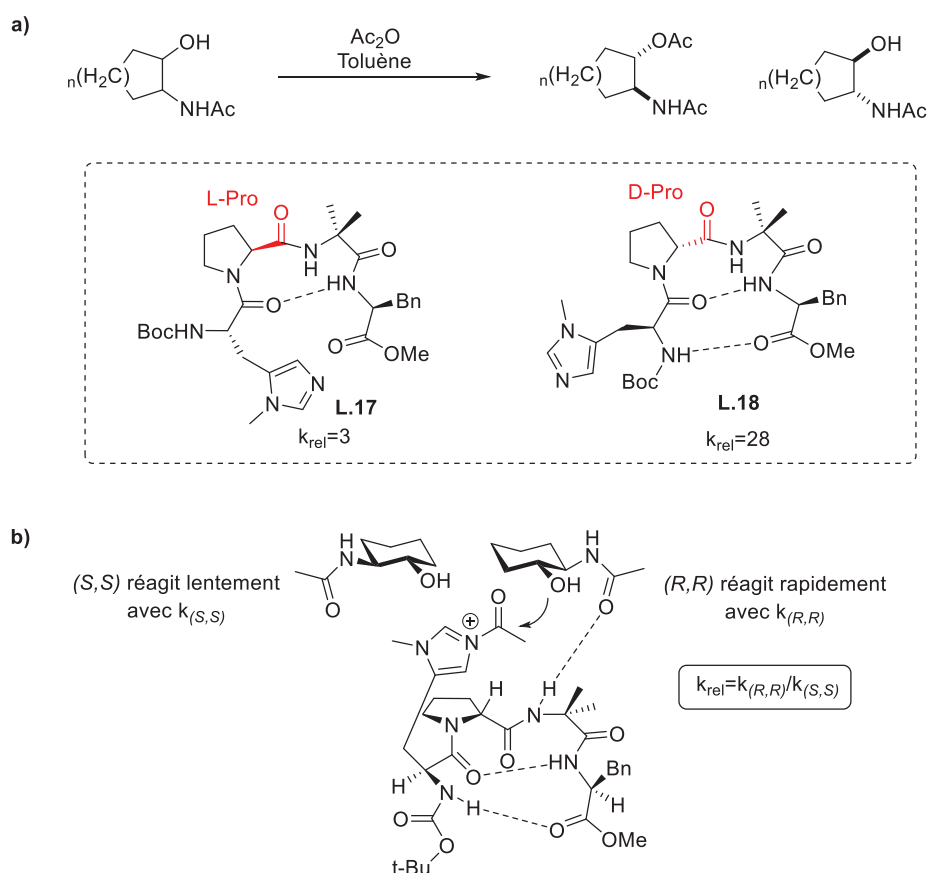


Schéma 9 : a) Dédoublément cinétique d'un alcool racémique par acylation, b) Etat de transition proposé

Le groupe de Wennemers a également constaté l'important impact de la configuration du résidu proline à l'extrémité N-terminale du tripeptide D-Pro-Pro-Glu-NH₂ dans la catalyse asymétrique d'addition de nitro-Michael. En effet lorsque le peptide homochiral est utilisé,

l'énantiomère (*R,S*) du produit est obtenu en majorité (Schéma 10.b) alors que le peptide hétérochiral permet l'obtention de l'énantiomère (*S,R*) avec une bien meilleure stéréosélectivité (Schéma 10.a). L'optimisation des conditions de réaction a permis dans certain cas la réduction de la quantité de catalyseur à 0.1 mol% et dans tous les cas pas plus de 1 mol% n'est utilisé alors que 10 à 20 mol% était nécessaire avec les catalyseurs dérivés de la proline. Une importante diversité de substrats a été testée donnant dans tous les cas de très bons résultats. Enfin il est important de noter que si jusqu'alors la réaction nécessitait un large excès d'aldéhyde ou de cétone nucléophile, souvent utilisé comme solvant ou co-solvant, ici seul 1.5 équivalents d'aldéhyde sont nécessaires.⁵³⁻⁵⁵

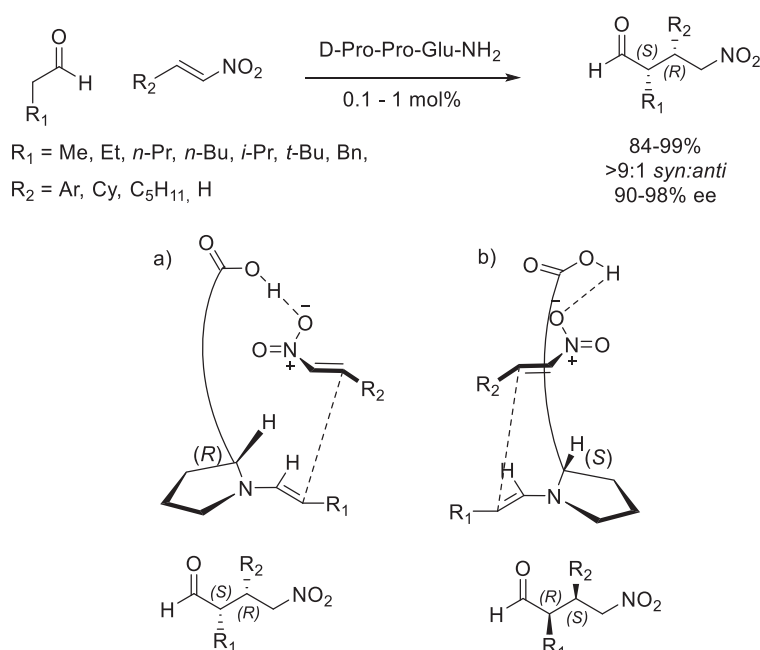


Schéma 10 : Réaction de nitro-Michael catalysée par un tripeptide hétérochiral

Le même groupe a très récemment entrepris la modification du tripeptide précédemment utilisé afin de permettre la catalyse de réaction de nitro-Michael dans l'eau et sans aucun solvant organique.⁵⁶ En effet le peptide originel D-Pro-Pro-Glu-NH₂ n'a donné qu'une conversion très faible et une stéréosélectivité modeste lorsque la réaction a lieu dans l'eau. La solution est venue de l'ajout d'une chaîne carbonée de 12 chaînons greffée en position C-terminale du tripeptide lui conférant un caractère amphiphile. Ainsi, une émulsion stable se forme dans le milieu réactionnel créant un micro environnement organique dans l'eau, dans lequel l'addition de Michael peut être catalysée. D'excellents résultats ont pu être obtenus dans ces conditions en utilisant pas plus de 3 mol% de catalyseur **L.19**. (Schéma 11)

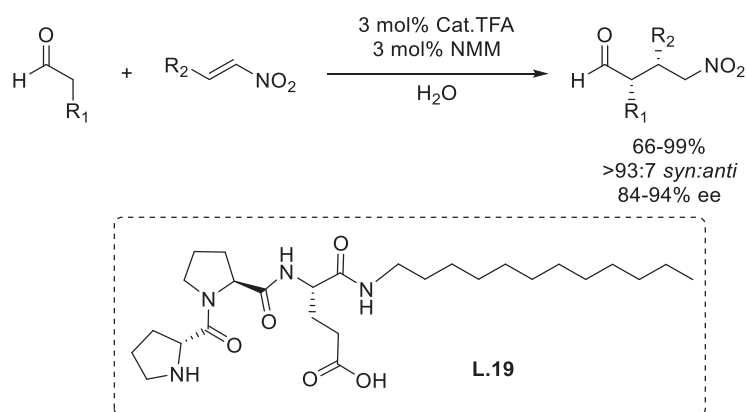


Schéma 11 : Catalyse de nitro-Michael dans l'eau par un tripeptide amphiphile

Les peptides présentent également l'intérêt de pouvoir être partiellement modifiés par l'incorporation d'un ou plusieurs acides aminés non naturels permettant de contraindre la conformation de la molécule finale, ou d'apporter une fonctionnalité supplémentaire.

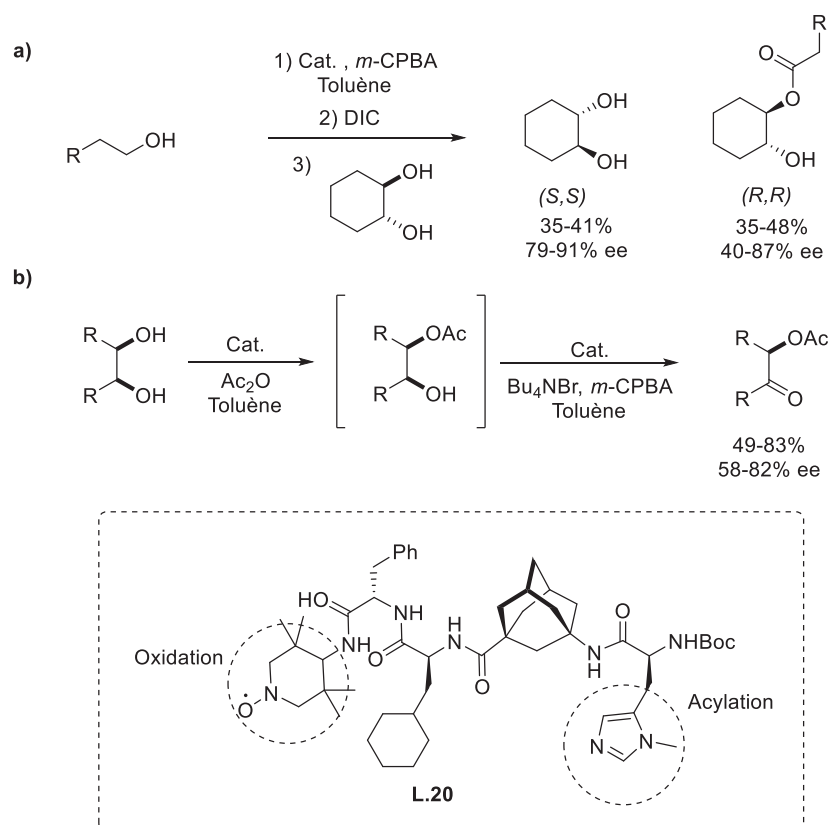


Schéma 12 : Utilisation d'un multicatalyseur peptidique dans des réactions en cascades

Ainsi le groupe de Schreiner a mis au point un térapeptide incorporant un résidu acide γ -aminé basé sur un squelette adamantyle permettant le lien entre deux sites réactionnels ainsi que la solubilisation du catalyseur **L.20** dans une plus grande variété de solvants organiques. Cet α/γ -peptide présente deux sites catalytiques permettant la catalyse en cascade d'une

oxydation puis d'une estérification de diols vicinaux chiraux avec un très bon dédoublement cinétique (Schéma 12.a). Au-delà de son impact sur l'induction de chiralité, le squelette peptidique permet la compartimentation des deux sites catalytiques de façon à ce qu'ils n'interfèrent pas l'un avec l'autre. Le multicytalyseur **L.20** a également démontré son activité dans la désymétrisation de diol méso par acylation puis oxydation afin d'obtenir l' α -acetoxy cétone correspondante avec de bons excès énantiomériques (Schéma 12.b).^{57,58}

Les peptides peuvent être enfin immobilisés sur résine afin de faciliter le recyclage des catalyseurs. Le groupe de Kudo a développé un polypeptide incorporant plusieurs acides aminés modifiés hydrophobes et encombrant (**L.21**) afin de catalyser l'époxydation stéréosélective d'aldéhydes α,β -insaturés en milieu aqueux donnant après réduction l'époxy alcool correspondant avec de très bons excès énantiomériques (Schéma 13).⁵⁹

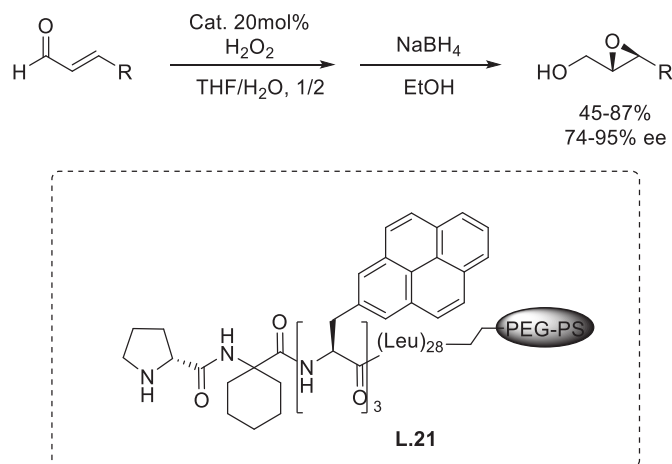


Schéma 13 : Epoxydation d'énal catalysée par un polypeptide supporté

Le groupe a démontré que le catalyseur peut être recyclé quatre fois sans perte de stéréosélectivité mais la vitesse de réaction diminue rapidement après le troisième recyclage.

Afin de compléter les travaux concernant l'utilisation du tripeptide D-Pro-Pro-Glu-NH₂ dans la catalyse de l'addition de Michael asymétrique, le groupe de Wennemers a également travaillé sur l'immobilisation du peptide sur résine.⁶⁰ Le TentaGel (polyéthylène glycol-polystyrène) s'est révélé être la meilleure résine pour permettre la fixation du peptide et l'utilisation du catalyseur **L.22** ainsi supporté dans des réactions de nitro-Michael a donné des résultats équivalents à ceux déjà obtenus en solution. (Schéma 14)

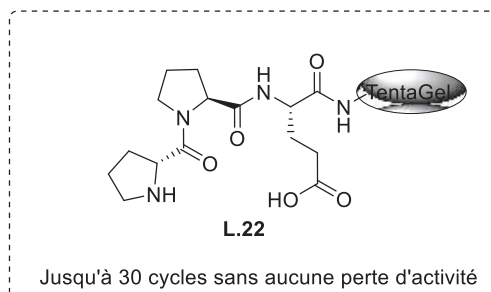
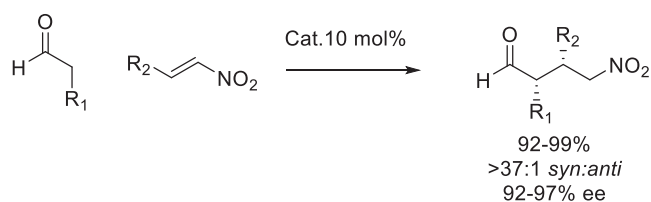


Schéma 14 : Réaction de nitro-Michael catalysée avec un peptide supporté

Les rendements obtenus ont été en majorité quantitatifs et les produits ont été isolés par simple filtration et évaporation tandis que les billes de catalyseur ont pu être directement réutilisées plus de trente fois sans pertes d'activité. Ces résultats suggèrent une possible application de ces catalyseurs peptidiques supportés en utilisant la chimie par flux continu.

Les peptides offrent donc bien des avantages en organocatalyse asymétrique. Ce sont des molécules à structures tridimensionnelles complexes mais facilement modifiables leur conférant la possibilité de catalyser de nombreuses réactions dans des solvants très divers, avec de très faible quantité de catalyseur et une possible recyclabilité. La réaction d'aldolisation, qui fait en partie l'objet de cette thèse, n'a pas été oubliée dans le développement de la catalyse peptidique.

1.3.2. Peptides catalyseurs de la réaction d'aldolisation

Dans les systèmes biologiques, la réaction d'aldolisation est catalysée par deux enzymes aux mécanismes différents. L'aldolase de type I procède via la formation d'un intermédiaire énamine grâce à la fonction amine primaire de la chaîne latérale d'un résidu lysine présent dans le site catalytique. L'aldolase de type II est une métalloenzyme qui emploie dans le processus de catalyse un ion zinc (II) coordonné au site actif (Schéma 15). L'aldolase de type I a inspiré les chimistes de synthèse dans le développement de petits peptides organocatalyseurs de la réaction d'aldolisation.

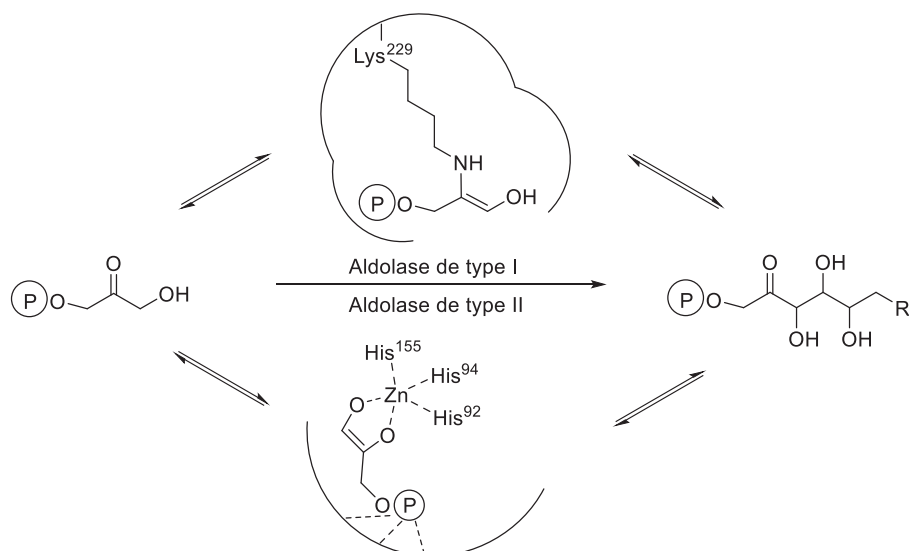


Schéma 15 : Réaction d'aldolisation dans les systèmes biologiques, mécanismes de type I et II

Dans le but d'imiter le mécanisme de l'aldolase de type I, de petits peptides possédant une fonction amine primaire en position N-terminale ont fait leur apparition. Bien que les acides aminés possédant une fonction amine primaire aient montré une efficacité limitée dans la catalyse via un intermédiaire énamine plusieurs de ces peptides se sont révélés très efficace en aldolisation. En 2006, le groupe de Córdova par exemple a publié l'utilisation de plusieurs dipeptides dans l'organocatalyse de la réaction d'aldolisation entre des aldéhydes aromatiques et des cétones acycliques et cycliques.

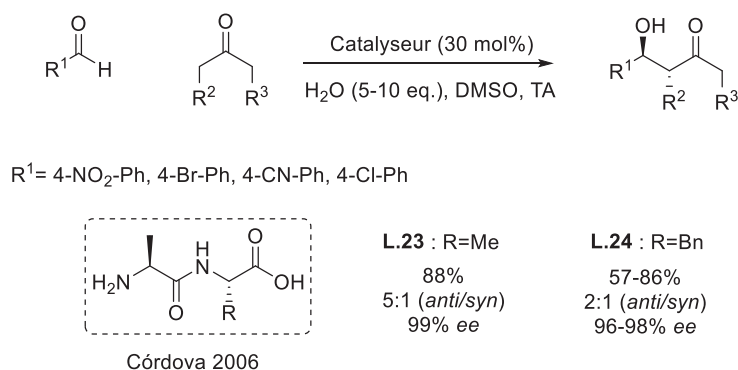


Schéma 16 : Utilisation de dipeptides à amine primaire dans l'organocatalyse d'aldolisations

Ils ont ainsi observé que les peptides **L.23** et **L.24** étaient les catalyseurs les plus performant permettant l'accès aux produits d'aldolisation correspondant avec des rendements moyens à bons et d'excellent excès énantiomériques. Durant cette étude, le groupe a démontré la nécessité d'ajouter de l'eau au milieu réactionnel afin d'obtenir une

meilleure induction de chiralité. Cela confirme la nécessité d'un additif afin de faciliter la réaction lors de l'utilisation d'un catalyseur amine primaire (Schéma 16).^{61,62}

Dans la grande majorité des cas, l'organocatalyse asymétrique de la réaction d'aldolisation via un intermédiaire énamine produit le diastéréoisomère majoritaire *anti*. Cela provient du fait que la formation de l'énamine *E* est favorisée. Les travaux de Gong et al.⁶³ ont conduit à la construction du catalyseur **L.25** qui permet de diriger l'aldolisation entre plusieurs aldéhydes aromatiques et aliphatiques et l'hydroxyacétone vers une bonne diastéréosélectivité *syn*. De bons rendements et d'excellents excès énantiomériques sont également obtenus. Les auteurs expliquent la faible formation du produit *anti* par une répulsion stérique entre les groupements hydroxyle et méthyle favorisant la formation de l'intermédiaire énamine de configuration *Z* (Schéma 17). Lors de l'utilisation d'un catalyseur amine secondaire, la formation de l'énamine *Z* est défavorisée par les substituants de l'amine catalytique.

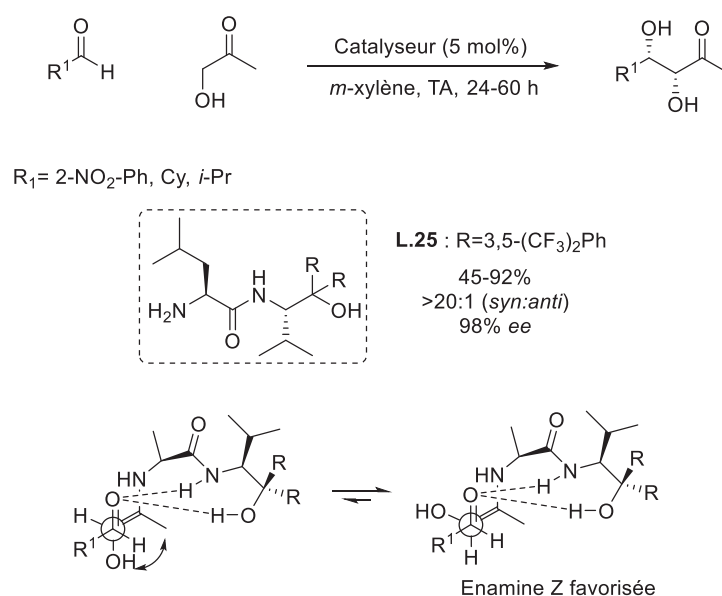


Schéma 17 : Inversion de diastéréosélectivité par l'utilisation d'un dipeptide modifié

Plusieurs groupes se sont également attachés au développement de peptides contenant un résidu proline en position N-terminale. En effet en 2003, le groupe de Wennemers a développé une méthode de criblage de tripeptides pour l'organocatalyse asymétrique de la réaction d'aldolisation. La synthèse combinatoire sur support a permis l'obtention rapide de 3375 tripeptides différents co-immobilisés avec un substrat d'aldolisation (ici une cétone).⁶⁴ La réaction avec un aldéhyde marqué par un chromophore a permis l'identification rapide des

catalyseurs actifs par coloration des billes de polymère contenant le produit d'aldolisation. Le tripeptide H-Pro-Pro-Asp-NH₂ (**L.26**) a ainsi été identifié, et son activité catalytique confirmé en solution. Les produits d'aldolisation entre l'acétone et différents aldéhydes ont en effet été obtenus avec de bons rendements et excès énantiomériques en utilisant seulement 1 mol% du tripeptide catalyseur (Schéma 18). De plus, le calcul de la conformation la plus basse en énergie a montré que le tripeptide **L.26** se replie en coude permettant ainsi une grande proximité entre la fonction amine secondaire de la proline et l'acide carboxylique de la chaîne latérale de l'acide aspartique.⁶⁵ L'immobilisation de ce peptide sur TentaGel a donné des résultats similaires permettant ainsi un recyclage simple et rapide. Le catalyseur ainsi supporté ne montre aucune chute de rendement ni de stéréosélectivité avant la quatrième utilisation.⁶⁶ Le groupe s'est également intéressé à la modification fonctionnelle du peptide via la synthèse de dérivés protégés ou modifiés en position N- et C- terminale ainsi que sur la chaîne latérale de l'acide aspartique, démontrant le rôle crucial de l'amine secondaire de la proline et de l'acide carboxylique de la chaîne latérale de l'acide aspartique dans le mécanisme de catalyse puisque tous ces dérivés ont donné de moins bons résultats. Il en fut de même lors de la modification structurale du tripeptide puisqu'une chute de la stéréosélectivité est observée lors de l'utilisation de peptides diastéréoisomères du catalyseur comme lors de toute modification de la molécule. Les auteurs concluent en soulignant la difficulté de rationaliser le développement de telles molécules à haute efficacité catalytique ce qui met en valeur l'utilisation d'une méthode combinatoire.^{67,68}

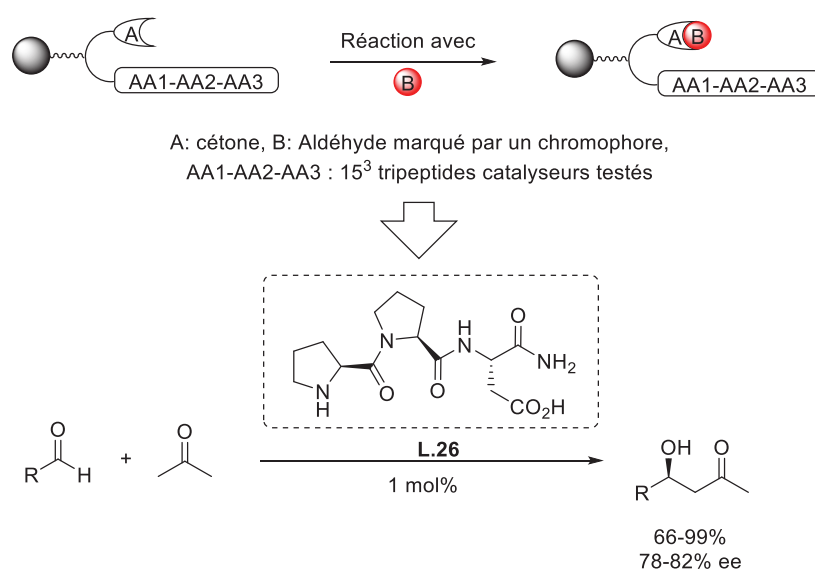


Schéma 18 : Identification d'un tripeptide organocatalyseur d'aldolisation par chimie combinatoire

Plus récemment, le groupe de Bartók a travaillé sur une version modifiée du catalyseur de Wennemers en utilisant le tripeptide H-Pro-Pro-Glu supporté sur une résine 4-methylbenzhydrylamine-polystyrène (MBHA-PS). Ils ont démontré que lorsque le peptide était écourté d'un résidu proline en position N-terminale, l'induction de chiralité était inversée. Ces résultats montrent encore une fois l'importance de la structure tridimensionnelle d'un catalyseur peptidique. Lorsque le dimère H-Pro-Glu-MBHA-PS (**L.27**) est utilisé, le produit de configuration (*R*) est majoritairement obtenu avec de bons rendements et excès énantiomériques. Lorsque le trimère H-Pro-Pro-Glu-MBHA-PS (**L.28**) est utilisé, les résultats obtenus sont globalement moins bons (jusqu'à 51% ee), et le produit (*S*) est majoritaire (Schéma 19). Les auteurs expliquent cette inversion, en s'appuyant sur des calculs quantique de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), par une différence de conformation des intermédiaires réactionnels énamines.⁶⁹

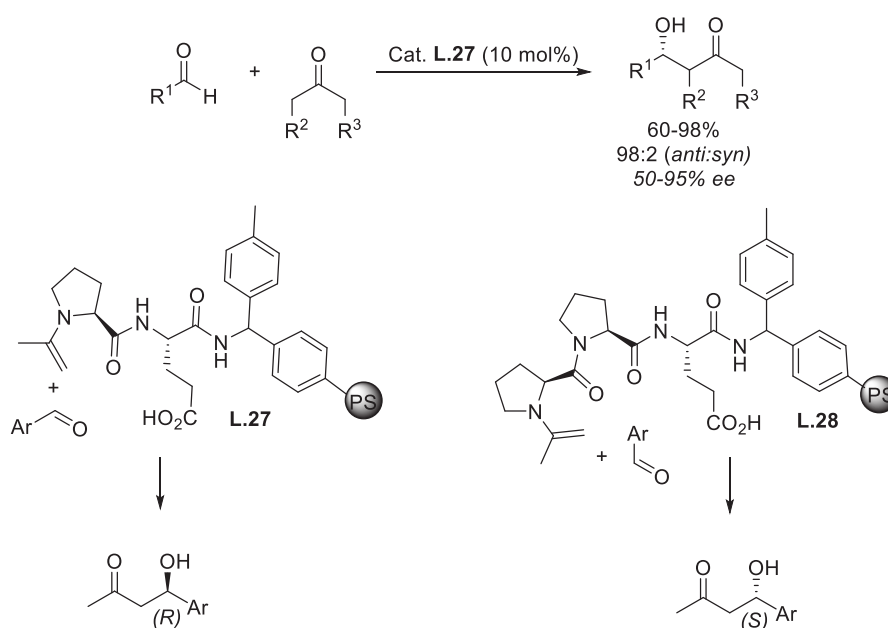


Schéma 19 : Divergence d'induction de chiralité entre di et tripeptides

Les technologies innovantes permettant par exemple la synthèse sans solvant grâce à l'utilisation de broyeurs à billes ont également été développées en organocatalyse peptidique. Ainsi, les travaux de Hernández et Juaristi⁷⁰ ont mis en évidence la possibilité d'effectuer une réaction d'aldolisation asymétrique au broyeur à billes sans utilisation de solvant, grâce au dipeptide **L.29**.

Chapitre 1 : Synthèse de nouveaux peptides incorporant l'ABOC et application en organocatalyse asymétrique

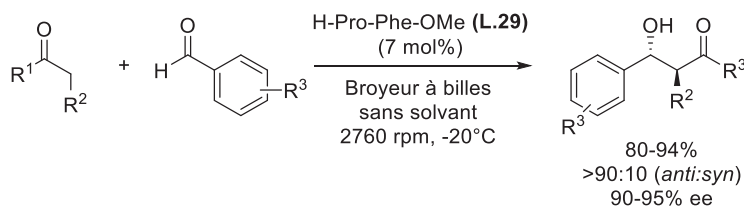


Schéma 20 : Aldolisation asymétrique sans solvant

Après optimisation de la fréquence de broyage ainsi que de la température et la charge en catalyseur, la réaction d'aldolisation entre différents aldéhydes aromatiques et cétones cycliques et acycliques a permis l'obtention de très bons rendements et d'excellentes stéréosélectivités. Selon les auteurs l'absence de solvant renforce les interactions intramoléculaires au sein du dipeptide ainsi que celles avec les substrats et apporte un effet positif sur l'induction de chiralité.⁷⁰

Néanmoins les effets de solvant peuvent considérablement modifier l'activité d'un catalyseur peptidique. Messerer et Wennemers ont démontré que la configuration du produit d'aldolisation induite par le catalyseur peptidique **L.30** dépend fortement du solvant utilisé. En effet, lorsque le DMSO, le méthanol ou le dichlorométhane sont utilisés en mélange (1:1) avec de l'eau, le produit majoritairement obtenu est l'énantiomère de celui obtenu en condition anhydre (Schéma 21). Des mesures de dichroïsme circulaire expliquent ces résultats par un changement conformationnel du catalyseur peptidique impliquant une inversion du sens du coude et donc de l'induction de chiralité en présence d'eau.⁷¹

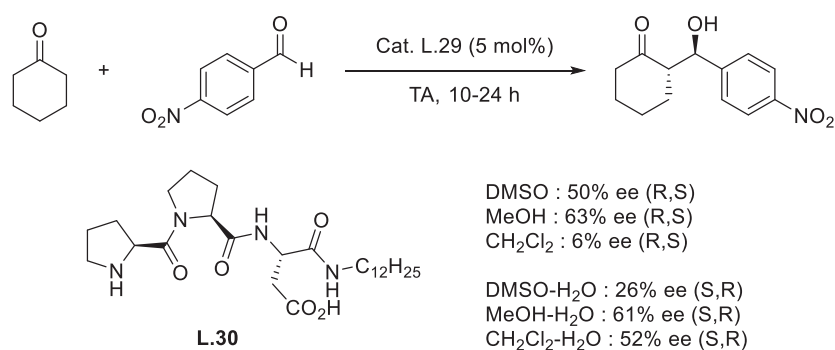


Schéma 21 : Influence des solvants sur l'induction de chiralité

Comme évoqué précédemment, étant donné le rôle crucial que joue la structure secondaire des peptides en organocatalyse, l'utilisation d'acides aminés non naturels contraints, inducteurs de conformation lorsque inclus dans un peptide, est une piste de recherche très attractive. Le groupe de Reiser par exemple a développé de petits peptides

basés sur l'acide aminocyclopropylcarboxylique (ACC) susceptible d'induire la formation d'un coude au sein de la molécule. Parmi les composés synthétisés ; l' α/β -tripeptide **L.31** a montré une grande efficacité dans la réaction d'aldolisation permettant l'obtention de bons rendements et de très bons excès énantiomériques (Schéma 22). Une étude structurale par modélisation sous contrainte RMN a permis de mettre en évidence le repliement du catalyseur permettant ici encore une proximité des deux sites catalytiques (amine secondaire et acide carboxylique). Le groupe a également observé une chute importante de la stéréosélectivité lors de l'utilisation du même tripeptide construit avec l'ACC de configuration absolue inversée par rapport au composé **L.31**.⁷²

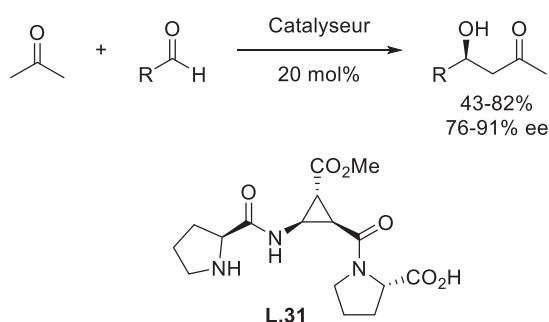


Schéma 22 : Utilisation d'un acide aminé non naturel inducteur de conformation

C'est dans ce contexte que s'inscrivent une partie des travaux de cette thèse qui ont pour but l'utilisation d'un nouvel acide β -aminé bicyclique contraint, dans la synthèse d' α,β -peptides pour la catalyse asymétrique de réactions d'aldolisation.

2. Synthèse de nouveaux organocatalyseurs peptidiques pour l'aldolisation asymétrique

Comme précédemment observé, l'incorporation d'un acide β -aminé bicyclique contraint au sein d'un peptide peut permettre le contrôle d'une conformation préférentielle de ce dernier. Or l'impact de la structure tridimensionnelle d'un peptide sur son activité catalytique n'est plus à démontrer, les travaux précédemment rapportés dans ce domaine montrant des résultats sans équivoque.

Au cours de cette thèse l'impact d'un nouveau motif contraint, l'acide 1-aminobicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylique (ABOC) dans la structuration et l'activité en catalyse asymétrique de petits peptides a été évalué.

2.1. Synthèse et propriétés de l'ABOC

La synthèse asymétrique de l'ABOC a récemment été développée à l'IBMM par réaction de Diels-Alder entre un acrylate chiral et un 1-aminocyclohexadiène protégé sous activation micro-ondes.⁷³ Les propriétés structurales hors norme de cette molécule ont été mises en évidence dans l'équipe par la synthèse de peptides et oligomères incorporant un ou plusieurs motifs ABOC.

2.1.1. Propriétés structurales du motif ABOC

L'ABOC est un acide $\beta^{2,3,3}$ -aminé trisubstitué à géométrie contrainte par une structure bicyclique très rigide. Il possède une fonction amine en tête de pont ce qui contraint les fonctions acide carboxylique et amine à adopter une conformation décalée synclinale (ou gauche) avec un angle θ d'environ 60° et ce quelle que soit la configuration absolue du carbone asymétrique (Figure 3).

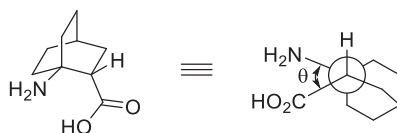


Figure 3 : Motif H-(S)-ABOC-OH et sa représentation conformationnelle selon Newman autour de la liaison C2-C1

L'analyse structurale complète (RMN, CD, IR-TF, DRX) de tripeptides comprenant le résidu ABOC en position centrale a démontré la formation d'un coude très stable en solution et à l'état solide. Les mêmes analyses pratiquées sur un tripeptide témoin synthétisé par

remplacement du résidu ABOC par une β -alanine montre l'absence d'une telle structuration et révèle le rôle crucial du motif bicyclique sur la structure tridimensionnelle de ces peptides (Figure 4).⁷⁴

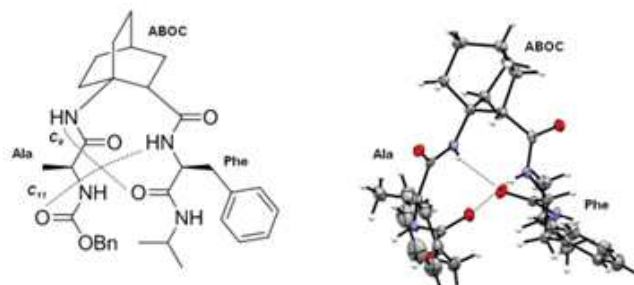


Figure 4 : Représentation des liaisons hydrogène permettant la formation d'un coude dans le tripeptide Z-Ala-ABOC-Phe-NHiPr

La synthèse d'oligomère contenant plusieurs résidus ABOC a récemment été entreprise dans l'équipe. Plusieurs homo-oligomères (ne contenant que des motifs Bicyclo Amino Carbamoyl ou BAC), oligomères mixtes (alternant des dérivés de β^3 -acides aminés et le motif BAC), et α/β -peptides hybrides (peptides alternant l'ABOC et des acides α -aminés) ont été synthétisés et leur structure tridimensionnelle a été analysée en profondeur (Figure 5). Il a ainsi été démontré que le motif bicyclique induit la formation d'hélice chez chacun de ces oligomères permettant d'obtenir une large gamme de foldamères hélicoïdaux. Ces travaux ont en particulier permis de mettre en évidence une structuration inédite en hélice 12/14/14 par la construction d'un oligomère peptidique alternant des acides α -aminés et l'ABOC dans un modèle de répétition 2:1.⁷⁵⁻⁷⁸

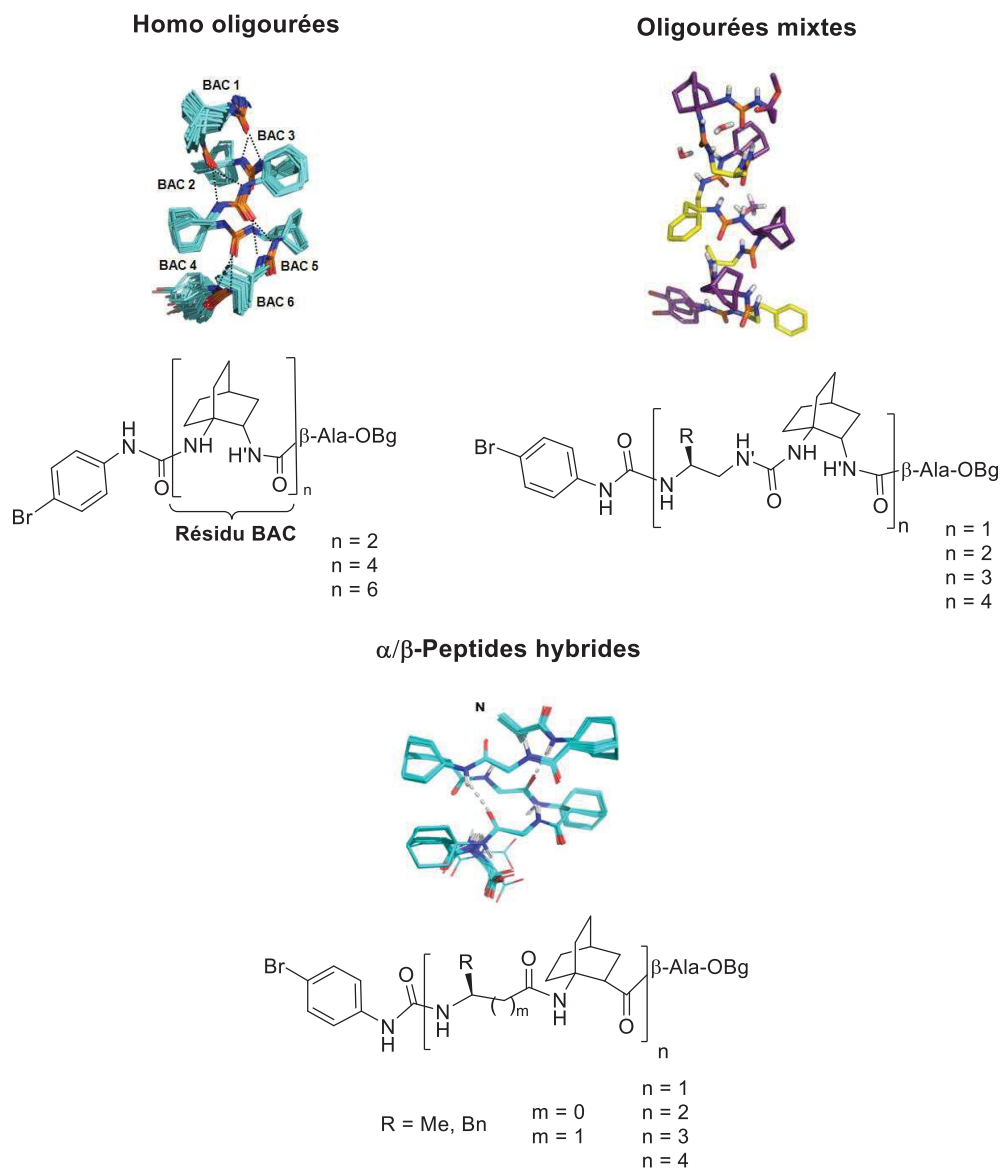


Figure 5 : Oligomères repliés en hélice grâce au motif bicyclique de l'ABOC

L'ensemble de ces résultats démontre les propriétés structurales importantes du motif ABOC et sa capacité à induire une géométrie complexe, robuste et stable lorsqu'il est inclus au sein de petits peptides et oligomères.

2.1.2. Synthèse de l'ABOC racémique

Dans le cadre de cette thèse, la nécessité d'accéder aux deux énantiomères de l'ABOC a motivé la mise au point d'une synthèse racémique suivie d'un dédoublement. L'étape clé de la synthèse de l'ABOC racémique protégé **1** consiste en une cycloaddition de Diels-Alder entre l'acrylate de méthyle commercial et l'aminodiène **2** protégé sous forme de benzyloxycarbamate (Cbz ou Z). Cet aminodiène est quant à lui le produit du réarrangement

de Curtius de l'ester méthylique **3** lui-même résultant de la réaction domino addition de Michael/oléfination de Wittig entre le bromure de phosphonium **4** et l'acroléine.^{79,80}

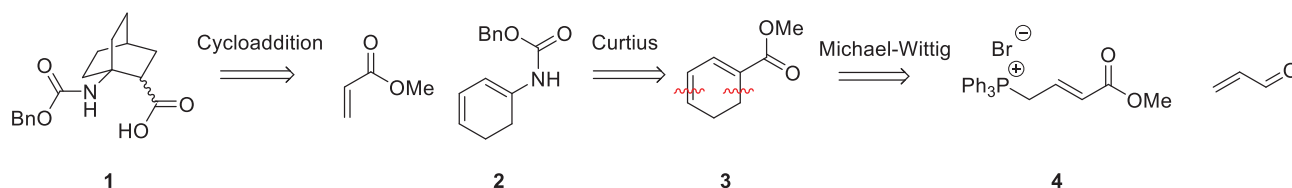


Schéma 23 : Schéma rétro synthétique de l'ABOC

La synthèse commence par la formation quantitative du sel de phosphonium **4** via une substitution nucléophile du bromocrotonate par la triphénylphosphine. Le traitement de **4** par l'acroléine dans un milieu biphasique basique NaHCO_3 (aq.)/ CH_2Cl_2 permet la formation de l'ylure de phosphore puis la réaction domino addition de Michael/oléfination de Wittig est effectuée en milieu très dilué pour éviter toute réaction intermoléculaire. L'ester méthylique **3** est obtenu avec un bon rendement après une simple filtration sur silice (Schéma 24).

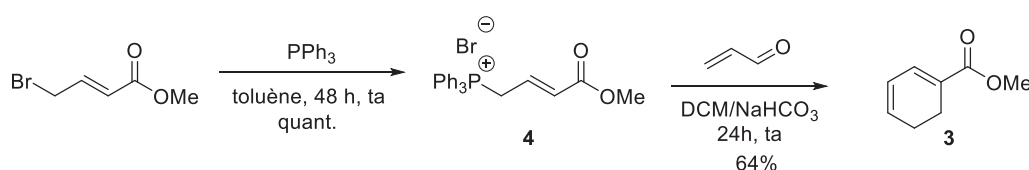


Schéma 24 : Synthèse du cyclohexa-1,3-diène carboxylate de méthyle **3**

Dans cette réaction l'ylure de triphénylphosphine réalise une addition nucléophile sur l'acroléine accepteur de Michael. L'ylure est ensuite reformé par prototropie afin de réagir avec l'aldéhyde dans une oléfination de Wittig intramoléculaire (Schéma 25).

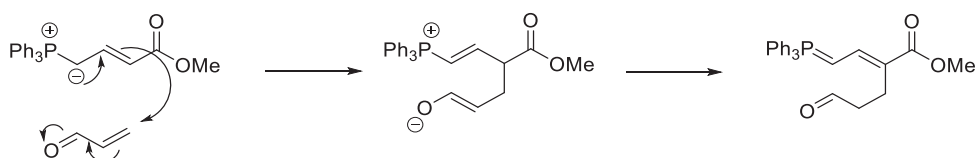


Schéma 25 : Mécanisme de la réaction tandem de Michael/Wittig

L'ester méthylique **3** est ensuite traité par une solution aqueuse de lithine dans le méthanol pour donner l'acide carboxylique **5**. Celui-ci réagit ensuite avec du chloroformate d'éthyle afin d'être activé sous forme d'anhydride mixte et de pouvoir former l'azoture d'acyle par traitement avec l'azoture de sodium aqueux. La transposition de Curtius se fait ensuite à

reflux du toluène et l'isocyanate formé est directement piégé par l'alcool benzylique afin de former l'aminodiène protégé **2** avec un rendement de 60% (Schéma 26).

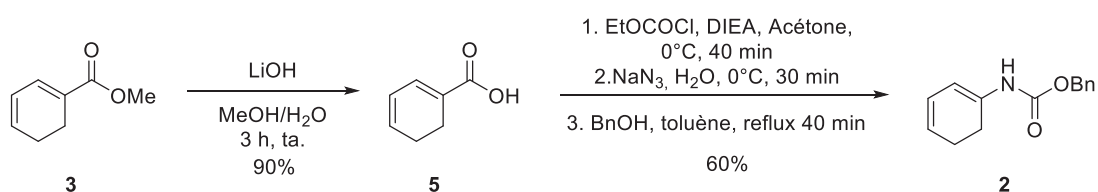


Schéma 26 : Synthèse du 1-(Benzyloxycarbonylamino)cyclohexa-1,3-diène **2**

La cycloaddition de Diels-Alder entre cet aminodiène cyclique et l'acrylate de méthyle a lieu sans difficulté sous activation micro-ondes avec une quantité catalytique d'hydroquinone afin de prévenir la présence de radicaux. L'aminooester **6** est ainsi obtenu en une heure avec un bon rendement après purification sur gel de silice (Schéma 27).

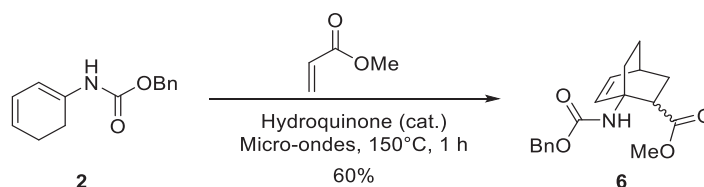


Schéma 27 : Réaction de Diels-Alder activée par micro-ondes

L'utilisation du catalyseur de Wilkinson (RhCl(PPh₃)₃) permet la réduction de la double liaison du bicyclic sans provoquer la déprotection de l'amine en tête de pont. Le produit **7** est ainsi obtenu quantitativement. Une dernière étape de saponification permet d'obtenir l'ABOC protégé racémique **1** avec un excellent rendement (Schéma 28).

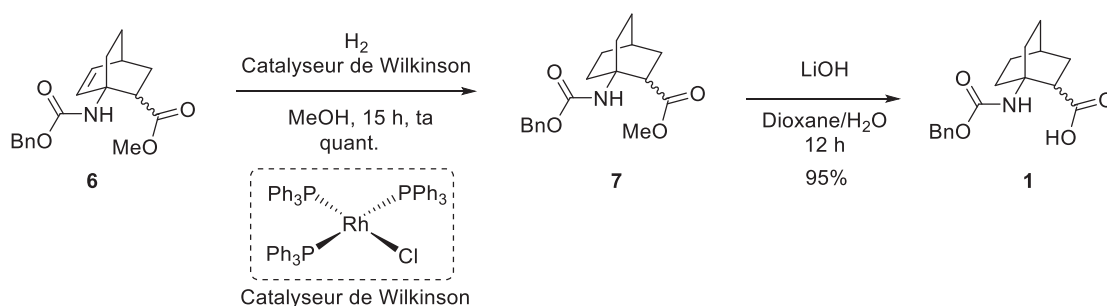


Schéma 28 : Synthèse du Z-ABOC-OH racémique **1**

2.1.3. Dédoublage du Z-(RS)-ABOC-OH **1**

L'intérêt de cette synthèse est de permettre directement l'obtention des deux énantiomères (*R*) et (*S*) de l'ABOC. Pour cela ces énantiomères doivent être séparés à partir du mélange racémique obtenu précédemment. L'estérification du composé **1** avec un alcool

chiral optiquement pur approprié permet la formation de deux diastéréoisomères séparables sur colonne de silice. La (*R*)-pantolactone s'est avéré être l'alcool chiral commercial permettant la séparation la plus efficace des diastéréoisomères. Les autres alcools chiraux testés que sont le (–)-menthol, la (–)-*N*-méthyléphédrine ou la (–)-hydroxypinanone ont posé des problèmes de réactivité ou de mauvaise séparation des diastéréoisomères formés.

L'optimisation des conditions d'estérification a conduit au choix d'une méthode douce faisant intervenir l'activation par une carbodiimide puis la formation d'un acylpyridinium réactif. Les essais d'activation de l'acide carboxylique sous forme d'anhydride mixte, de chlorure d'acyle ou par l'utilisation d'agent de couplage de type benzotriazole, ont tous été infructueux, soulevant des problèmes de réactivité ou de purification de l'ester formé.

Lorsque l'acide carboxylique du Z-ABOC-OH **1** est donc activé via l'addition sur la *N,N'*-diisopropylcarbodiimide (DIC), l'intermédiaire *O*-acyluré ainsi formé peut se réarranger afin de former la *N*-acylurée **9** plus stable. Cette réaction est également observée lors de l'utilisation de la *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et le ratio peut atteindre 2:1 (**8:9**) (Schéma 29).

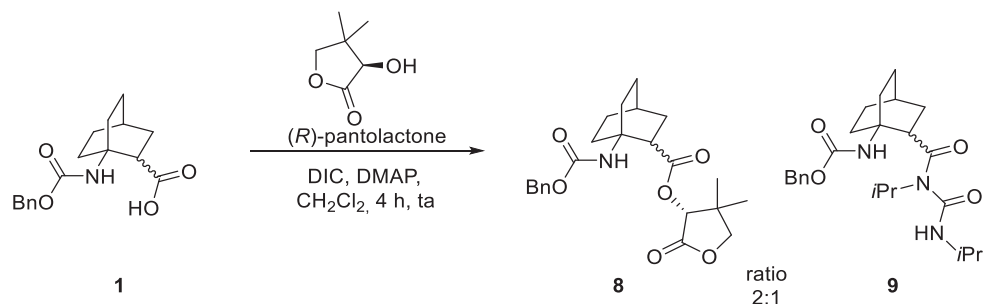


Schéma 29 : Utilisation de la DIC pour l'estérification du composé **1** : formation du sous-produit *N*-acyluré **9**

La solution est venue de l'utilisation de la carbodiimide 1-Ethyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDC). Outre le fait que le produit secondaire *N*-acyluré n'est plus observé, l'EDC apporte aussi l'avantage de pouvoir être facilement éliminée par lavage aqueux acide et ainsi ne gêne pas la séparation des diastéréoisomères sur colonne de silice qui se fait avec de très bons rendements (Schéma 30).

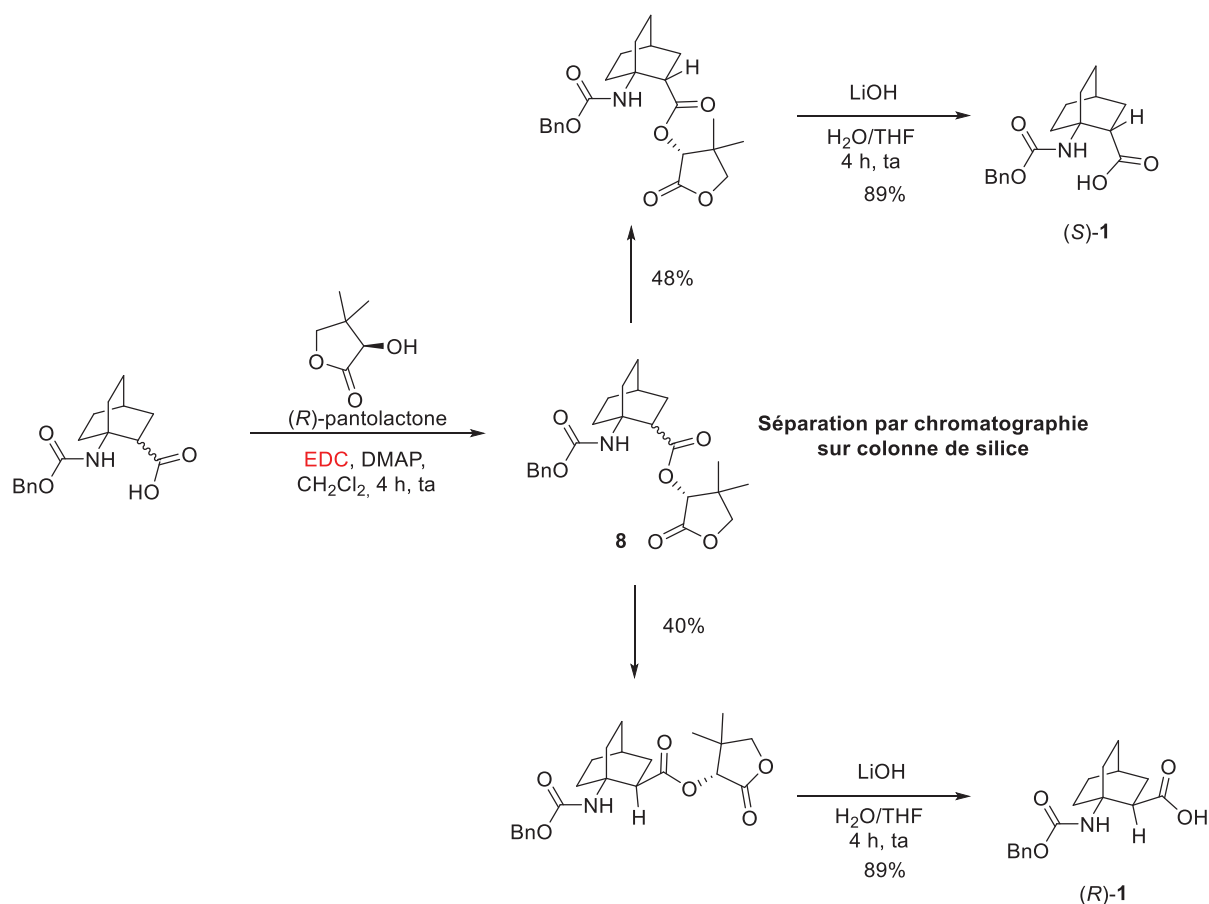


Schéma 30 : Dédoublement du Z-ABOC-OH racémique

La saponification non racémisante des esters séparés permet l'obtention des énantiomères **1-(S)** et **1-(R)** du Z-ABOC-OH avec de très bons rendements. Le groupement protecteur benzyloxycarbone a été conservé jusqu'ici afin de permettre une meilleure séparation des esters diastéréoisomères. Il permet également la détection UV de la molécule en HPLC et CCM mais il est nécessaire de la remplacer par un groupement *tert*-butyloxycarbone afin de convenir à la stratégie de synthèse peptidique en solution développée. Pour cela les composés **(S)-1** et **(R)-1** subissent l'hydrogénolyse catalytique du groupement protecteur de l'amine afin de donner l'amine primaire avec un rendement quantitatif. Celle-ci est ensuite traitée par du di-*tert*-butyl dicarbonate (Boc_2O) en présence d'hydroxyde de tétraméthylammonium pentahydraté (TMAH) afin d'obtenir l'amine protégée sous forme de Boc (**10**) avec un bon rendement (Schéma 31).⁸¹

Synthèse de nouveaux organocatalyseurs peptidiques pour l'aldolisation asymétrique

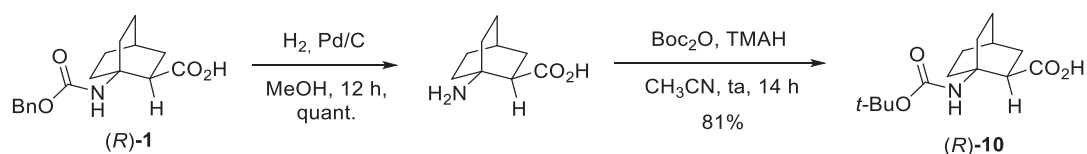


Schéma 31 : Synthèse du Boc-(R)-ABOC-OH (R)-10

2.2. Conception et synthèse de peptides incorporant l'ABOC

Inspiré par les travaux précédemment décrit concernant l'utilisation de peptides en organocatalyse asymétrique, plusieurs di- et tripeptide contenant l'ABOC et un résidu proline en position N-terminale ont été conçus afin d'être évalués en catalyse.

Afin de mettre en évidence l'impact de la configuration absolue du motif ABOC dans la catalyse, les deux énantiomères du motif bicyclic ont été utilisés dans la synthèse, permettant l'accès aux dérivés homochiraux et hétérochiraux des peptides. Les dipeptides **12** et **13** ont été choisis pour mettre en évidence l'effet de l'acide carboxylique en position C-terminale dans la catalyse. Les tripeptides (*S,R*)-**14**, (*S,S*)-**14**, (*S,R*)-**15** et (*S,S*)-**15** ont été synthétisés afin de juger de l'importance d'un troisième centre stéréogène dans ce type de molécule. L'important impact de la présence d'un groupement carboxyle dans ce type d'organocatalyse a souvent été décrit dans la littérature. L'étude des tripeptides (*S,R,S*)-**16**, (*S,S,S*)-**16**, (*S,R,S*)-**17** et (*S,S,S*)-**17**, devait apporter des informations sur l'importance de ce type de fonctionnalité. Enfin l'étude des tripeptides (*S,R,S*)-**18**, (*S,S,S*)-**18**, et (*S,S,S*)-**19** devait permettre de juger l'impact de l'encombrement stérique en position C-terminale sur l'activité catalytique de ces molécules.

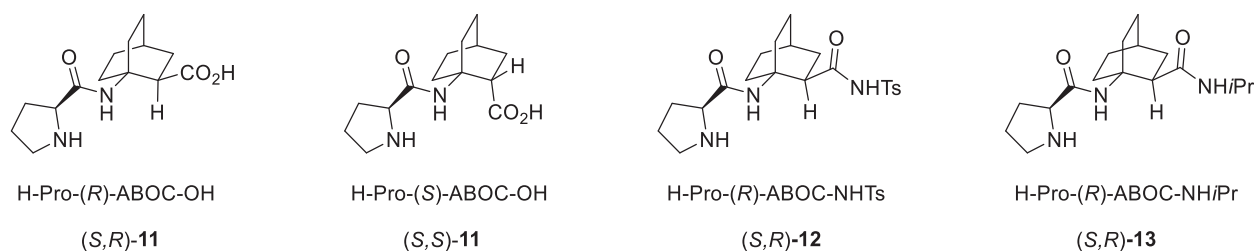


Figure 6 : Dipeptides synthétisés pour l'organocatalyse

Chapitre 1 : Synthèse de nouveaux peptides incorporant l'ABOC et application en organocatalyse asymétrique

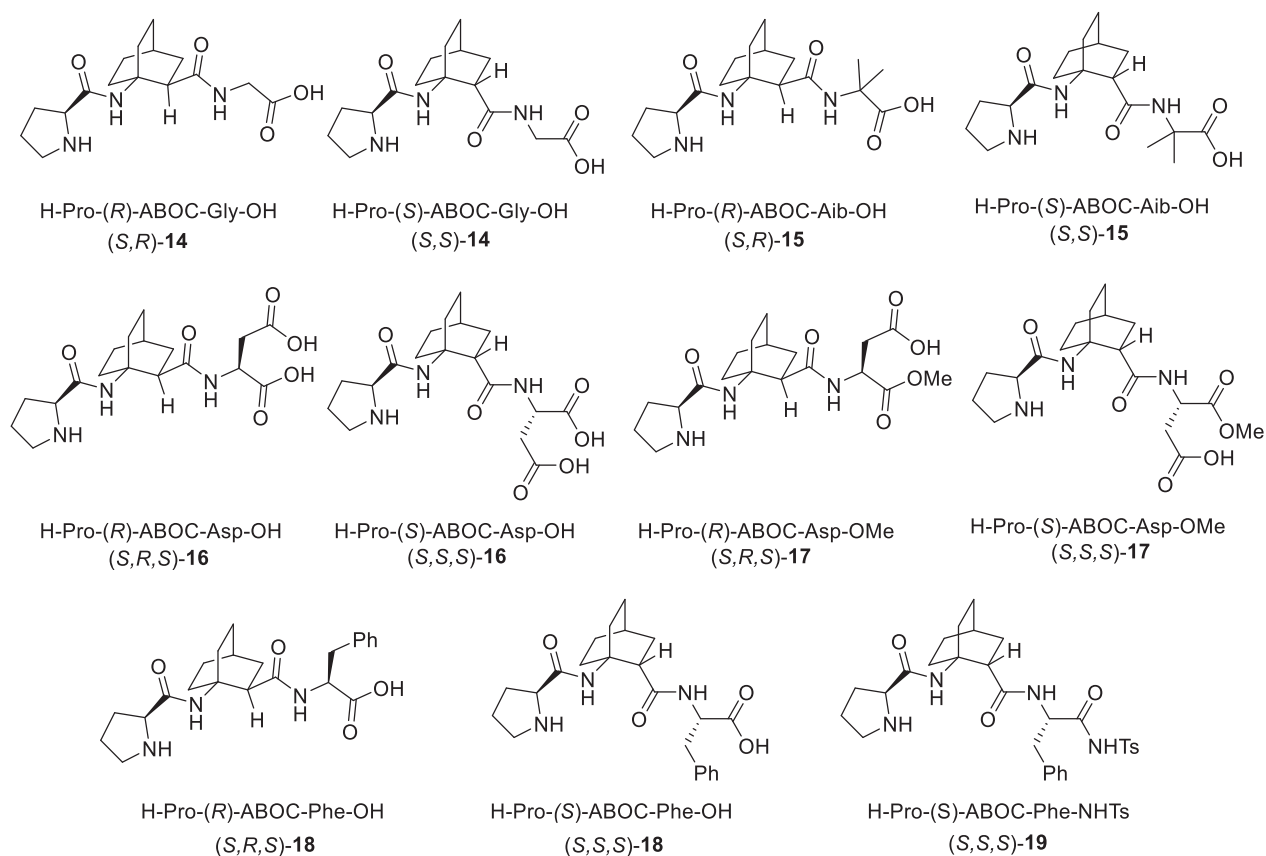


Figure 7 : Tripeptides synthétisés pour l'organocatalyse

La synthèse des dipeptides et tripeptides est respectivement illustrée sur les Schéma 32 et Schéma 33. Le Boc-ABOC-OH **10** subit simultanément la déprotection de la fonction amine et l'esterification de l'acide carboxylique grâce à un traitement par le chlorure de triméthylsilyle dans le méthanol. Une fois déprotégée, l'amine en tête de pont est couplée avec la Z-proline-OH en solution dans le DMF (stratégie standard avec agent de couplage HBTU, DIEA). Les dipeptides (S,R)-**11** et (S,S)-**11** sont obtenus après saponification de l'ester et hydrogénélyse du groupement Z avec 65% de rendement sur quatre étapes. Par ailleurs les dipeptides **12** et **13** sont obtenus avec un bon rendement après réaction du composé **10** avec respectivement la tosylamine et isopropylamine suivi du clivage du groupement Boc, du couplage de la Z-Pro-OH dans les mêmes conditions que précédemment et de l'hydrogénélyse du groupement Z (Schéma 32).

Synthèse de nouveaux organocatalyseurs peptidiques pour l'aldolisation asymétrique

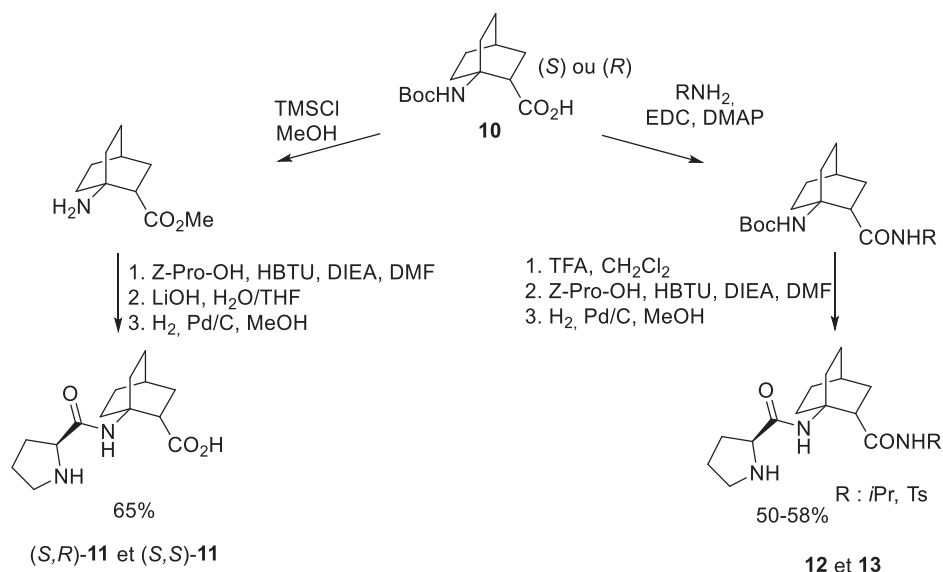


Schéma 32 : Stratégie de synthèse des dipeptides

La première étape de la synthèse des tripeptides **14-19** consiste en le couplage du troisième acide aminé protégé en position C-terminale sous forme d'ester benzylique (**14**, **15**, **16**, et **18**), d'ester méthylique (**17**) ou de tosylamide (**19**). Les dipeptides ainsi obtenus sont déprotégés en position N-terminale, couplés à la Z-Pro-OH et les protections ester benzylique et benzyloxycarbamate sont clivées par hydrogénolyse catalytique. Tous les tripeptides sont ainsi obtenus avec des rendements moyens à bons sur quatre étapes (21-72%) (Schéma 33).

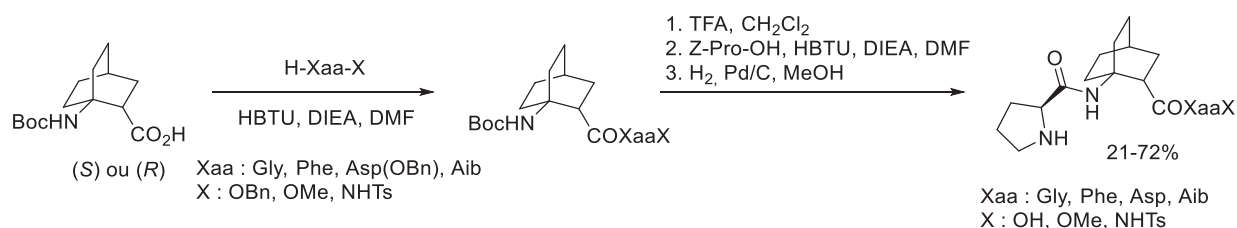


Schéma 33 : Stratégie de synthèse des tripeptides

Il est important de noter que cette stratégie de synthèse permet dans tous les cas d'obtenir les produits finaux libres de tout sel grâce à l'utilisation d'esters benzyliques et de benzyloxycarbamates comme ultime protection évitant ainsi une étape supplémentaire de neutralisation.

2.3. Evaluation du pouvoir catalytique de ces peptides en aldolisation asymétrique

La capacité de toutes ces molécules à catalyser de façon stéréosélective la réaction d'aldolisation a ensuite été évaluée. Dans un premier temps, la réaction modèle d'aldolisation entre le *p*-NO₂-benzaldéhyde et l'acétone à température ambiante dans le DMF a permis de comparer l'activité des peptides **11** à **19** entre eux ainsi qu'avec la proline ou l'ABOC entièrement déprotégés (Tableau 1).

D'une façon générale, il est d'abord important de remarquer que la vitesse de réaction dépend largement de la configuration absolue du motif ABOC. Dans tous les cas, les peptides homochiraux donnent lieu à une conversion plus lente que leurs diastéréoisomères hétérochiraux. Or la prolongation du temps de réaction donne lieu dans tous les cas à une augmentation de la formation du produit de crotonisation **21** (Tableau 1 entrée 4, 8, 10, 12, et 16). L'impact de la configuration absolue des catalyseurs se ressent également dans la stéréosélectivité de la réaction, et particulièrement dans le cas des peptides (*S,R,S*)-**18** et (*S,S,S*)-**18** (Tableau 1 entrée 15 vs 16).

L'ABOC seul ne permet pas une catalyse efficace de cette réaction d'aldolisation, donnant lieu à la formation d'une très faible quantité du produit **20a**, presque racémique et après quatre jours de réaction. Mais dès lors qu'il est associé à la proline dans les dipeptides (*S,R*)-**11**, (*S,S*)-**11**, **12** et **13**, il permet l'obtention d'une conversion presque totale en un temps raisonnable. Ces résultats confirment l'importance de l'amine secondaire de la proline dans la catalyse via un intermédiaire énamine. Les dipeptides se montrent néanmoins peu efficace dans l'induction de chiralité puisque les excès obtenus ne dépassent pas 34%. Il est malgré tout intéressant de remarquer que lorsque la fonction acide carboxylique en position C-terminale est remplacée par un amide encombré, la stéréosélectivité de la réaction augmente (Tableau 1, entrée 3 et 4 vs 5 et 6). Il est donc raisonnable de supposer que dans le cas des dipeptides, la catalyse est monofonctionnelle et que l'induction de chiralité est essentiellement dirigée par des effets stériques.

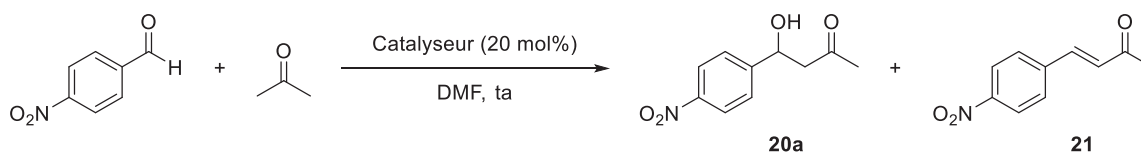
L'utilisation de tripeptides contenant un troisième acide aminé non chiral (composés (*S,R*)-**14**, (*S,S*)-**14**, (*S,R*)-**15** et (*S,S*)-**15**) n'a pas d'effet important sur la stéréosélectivité de la réaction par rapport aux dipeptides. Cependant l'introduction d'une contrainte stérique en

position C-terminale par l'utilisation d'un résidu achiral α,α -disubstitué (Aib), provoque une accélération importante de la réaction dans le cas du peptide hétérochiral (*S,R*)-**15** bien qu'elle s'accompagne d'une chute de l'excès énantiomérique (Tableau 1, entrée 7 vs 9). De plus, à ce stade, il est important de noter que l'ajout d'un troisième acide aminé au catalyseur peptidique provoque l'obtention de l'énantiomère du produit d'aldolisation de configuration opposée à celui obtenu via l'utilisation des dipeptides. Il est alors raisonnable de penser que l'allongement du peptide permet de faire intervenir l'acide carboxylique en position C-terminale dans un mécanisme catalytique bifonctionnel et non plus seulement dirigé par l'encombrement stérique ce qui a pour effet d'inverser le sens de l'induction de chiralité.

Les meilleurs résultats ont été obtenus avec les tripeptides incorporant un troisième résidu qui possède une fonction acide carboxylique sur la chaîne latérale. Les tripeptides (*S,R,S*)-**16** et (*S,S,S*)-**16** ayant également une fonction acide libre en position C-terminale présentent des différences de réactivité notables avec leurs dérivés monoprotégés sous forme d'ester méthylique (*S,R,S*)-**17** et (*S,S,S*)-**17**. En effet le tripeptide (*S,R,S*)-**16** hétérochiral permet la formation rapide du produit d'aldolisation **20a** mais avec une stéréosélectivité considérablement inférieure à celle obtenue avec son diastéréoisomère homochiral (*S,S,S*)-**16** (Tableau 1, entrée 11 vs 12). Dans le cas des tripeptides (*S,R,S*)-**17** et (*S,S,S*)-**17**, le diastéréoisomère hétérochiral permet à la fois une aldolisation plus rapide mais également plus stéréosélective que le diastéréoisomère homochiral (Tableau 1, entrée 13 vs 14). Il semble enfin important de protéger l'acide carboxylique à l'extrémité C-terminale du peptide puisque le peptide (*S,R,S*)-**17** permet une aldolisation bien plus rapide que le peptide (*S,S,S*)-**16**, bien qu'ils conduisent tous deux à des stéréosélectivités identiques, et donc une formation bien moins importante du sous-produit **21**. Il est cependant crucial de conserver une fonction acide carboxylique libre sur ces tripeptides afin de ne pas supprimer toute activité catalytique comme c'est le cas avec le composé **19** (Tableau 1, entrée 17).

Chapitre 1 : Synthèse de nouveaux peptides incorporant l'ABOC et application en organocatalyse asymétrique

Tableau 1 : Evaluation du pouvoir catalytique des peptides synthétisés sur une réaction d'aldolisation modèle



| Entrée | Catalyseur | Temps (h) | Conversion ^a | 20a ^a | ee ^a | Abs.Conf. ^b |
|--------|--|-----------|-------------------------|------------------|-----------------|------------------------|
| 1 | H-Pro-OH | 4 | 68% | - | 76% | (R) |
| 2 | H-(S)-ABOC-OH | 96 | 6% | - | - | - |
| 3 | H-Pro-(R)-ABOC-OH (S,R)- 11 | 72 | 95% | 95% | 22% | (R) |
| 4 | H-Pro-(S)-ABOC-OH (S,R)- 11 | 96 | 28% | 54% | 12% | (R) |
| 5 | H-Pro-(R)-ABOC-NHTs 12 | 24 | 91% | 97% | 34% | (R) |
| 6 | H-Pro-(R)-ABOC-NHiPr 13 | 24 | 91% | 99% | 24% | (R) |
| 7 | H-Pro-(R)-ABOC-Gly-OH (S,R)- 14 | 24 | 98% | 98% | 24% | (S) |
| 8 | H-Pro-(S)-ABOC-Gly-OH (S,S)- 14 | 48 | 97% | 69% | 30% | (S) |
| 9 | H-Pro-(R)-ABOC-Aib-OH (S,R)- 15 | 4 | 97% | 99% | 18% | (S) |
| 10 | H-Pro-(S)-ABOC-Aib-OH (S,S)- 15 | 72 | 94% | 82% | 48% | (S) |
| 11 | H-Pro-(R)-ABOC-Asp-OH (S,R,S)- 16 | 4 | 95% | 97% | 66% | (S) |
| 12 | H-Pro-(S)-ABOC-Asp-OH (S,S,S)- 16 | 48 | 87% | 72% | 78% | (S) |
| 13 | H-Pro-(R)-ABOC-Asp-OMe (S,R,S)- 17 | 2 | 99% | 98% | 78% | (S) |
| 14 | H-Pro-(S)-ABOC-Asp-OMe (S,S,S)- 17 | 24 | 96% | 92% | 38% | (S) |
| 15 | H-Pro-(R)-ABOC-Phe-OH (S,R,S)- 18 | 24 | 77% | 90% | 8% | (S) |
| 16 | H-Pro-(S)-ABOC-Phe-OH (S,S,S)- 18 | 72 | 95% | 81% | 77% | (S) |
| 17 | H-Pro-(S)-ABOC-Phe-NHTs 19 | 48 | 8% | - | - | - |

^a Les conversions, ratios aldolisation/crotonisation, et excès énantiomériques ont été mesurés par HPLC chirale sur une colonne chiralepak AS-H avec détection à 270 nm ; ^b La configuration absolue du produit d'aldolisation a été déterminée par comparaison avec la littérature⁸²

Ces derniers résultats confirment l'importance du caractère bifonctionnel de ces tripeptides qui agissent à la fois via la formation d'une énamine entre l'acétone et l'amine secondaire du résidu proline, et vraisemblablement via la formation d'une liaison hydrogène

entre l'aldéhyde et l'acide carboxylique de la chaîne latérale de l'acide aspartique comme schématisé sur la Figure 8.

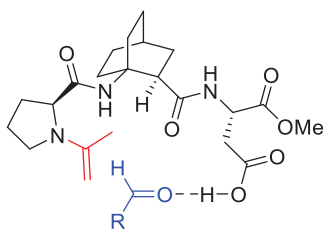


Figure 8 : Etat de transition possible dans le cas d'un mécanisme bifonctionnel

2.4. Etude structurale et énergétique autour des différences de réactivités

Ces résultats démontrent donc le rôle important de la configuration absolue du motif ABOC au sein du tripeptide (*S,R,S*)-**17** dans la catalyse de la réaction d'aldolisation. Comme évoqué plus haut dans ce chapitre, ce type de phénomène n'est pas sans précédent puisque les groupes de Wennemers et Reiser ont chacun de leur côté observé d'importantes différences d'activité de leurs tripeptides catalyseurs de la réaction d'aldolisation lorsque la configuration absolue du résidu central était inversée.^{67,72}

Dans une volonté d'expliquer la différence de réactivité des deux tripeptides diastéréoisomères (*S,S,S*)-**17** et (*S,R,S*)-**17**, une étude cristallographique ainsi que plusieurs calculs fondés sur la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT) ont été effectués durant cette thèse.

Le tripeptide (*S,R,S*)-**17** présentant les meilleurs résultats en catalyse a pu être cristallisé par évaporation lente du méthanol et a été analysé par diffraction des rayons X (Figure 9). Comme observé précédemment le motif ABOC induit la formation d'un coude permettant la création d'un pont salin entre l'amine secondaire de la proline et l'acide carboxylique de la chaîne latérale de l'acide aspartique. La grande proximité de ces deux fonctions confirme l'hypothèse d'une catalyse bifonctionnelle via la formation d'un état de transition favorable à la formation du produit d'aldolisation avec une haute stéréosélectivité. Aucune liaison hydrogène intramoléculaire stabilisant le coude n'est observée dans la structure cristalline, cependant les amides du squelette peptidique sont impliqués dans des liaisons hydrogène intermoléculaires participant à la cohésion du cristal.

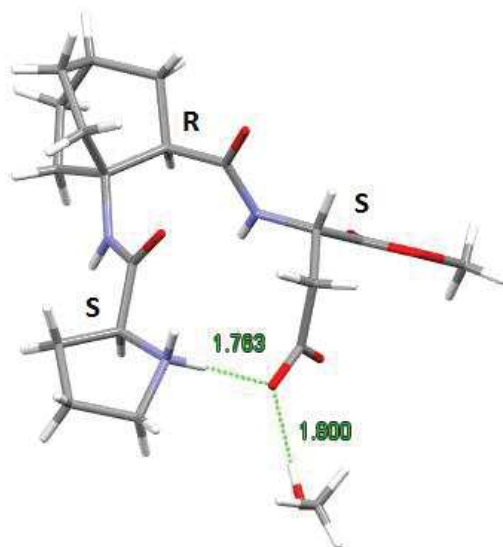


Figure 9 : Structure cristalline du tripeptide H-Pro-(R)-ABOC-Asp-OMe **17**

Malheureusement toutes les tentatives de cristallisation du diastéréoisomère (*S,S,S*)-**17** ont échoué et il est donc impossible de conclure sur la différence de réactivité grâce à l'étude cristallographique. Néanmoins la structure du composé (*S,R,S*)-**17** hétérochiral laisse penser qu'une inversion de la configuration absolue de l'ABOC impliquerait une inversion des positions de l'acide carboxylique et l'ester méthylique. L'éloignement de la fonction acide et de l'amine secondaire de la proline serait alors à l'origine de la perte d'activité.

Afin d'apporter de nouvelles informations à l'étude, l'énergie relative des conformations les plus stables du diastéréoisomère homochiral (*S,S,S*)-**17** et hétérochiral (*S,R,S*)-**17** a été calculée (Figure 10). Il est dans un premier temps important de remarquer que dans les deux cas un repliement en coude est retrouvé dans la conformation la plus stable. Celle-ci est également maintenue par un pont salin permettant une proximité des deux fonctions impliquées dans la catalyse mais aussi par différentes liaisons hydrogène faisant intervenir le NH amidique de l'ABOC comme donneur. Cependant les énergies relatives révèlent une différence de stabilité entre les deux diastéréoisomères. La conformation la plus stable du tripeptide homochiral est plus stable de 12.83 kJ.mol⁻¹ par rapport à celle du tripeptide hétérochiral. Cela peut s'expliquer par le fait que si toutes les interactions intramoléculaires impliquent uniquement le groupe acide carboxylique de la chaîne latérale dans le cas du composé (*S,R,S*)-**17**, l'ester méthylique est également impliqué dans une liaison hydrogène dans le cas du composé (*S,S,S*)-**17**, ce qui rigidifie d'autant plus la structure et stabilise la molécule. La superposition des dix conformations les plus stables confirme cette hypothèse

puisque celle-ci est presque parfaite dans le cas du tripeptide (*S,S,S*)-**17**, tandis qu'une plus grande flexibilité conformationnelle est observée chez le tripeptides (*S,R,S*)-**17** notamment au niveau de l'ester méthylique en position C-terminale.

Il est intéressant de noter que la conformation la plus stable du composé (*S,R,S*)-**17** n'est pas celle observée dans la structure cristalline. Cela peut s'expliquer par la présence à l'état solide de liaisons hydrogène intermoléculaires stabilisant l'empilement cristallin qui n'ont pas été prises en compte dans les calculs quantiques réalisés sur les molécules uniques.

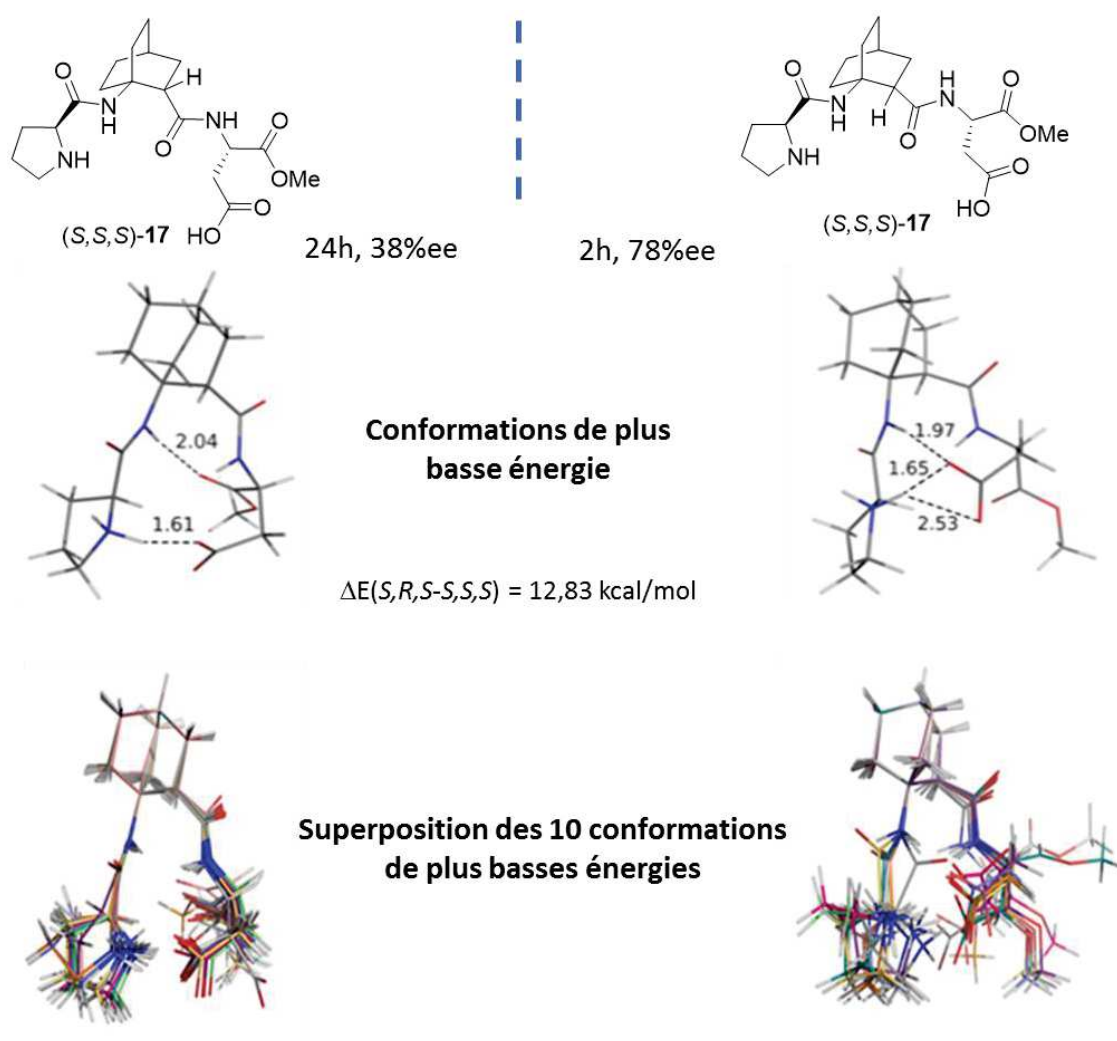


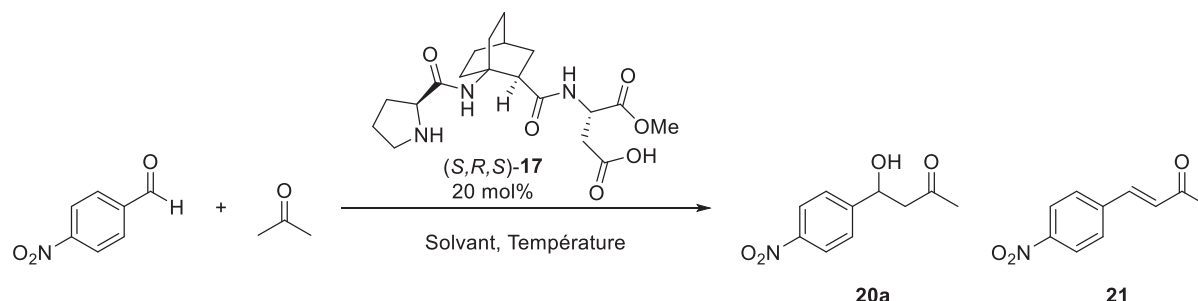
Figure 10 : Etude DFT des deux diastéréoisomères (*S,S,S*)-**17** et (*S,R,S*)-**17**

La relative flexibilité conformationnelle du tripeptide (*S,R,S*)-**17** peut être liée à ces performances catalytiques plus importantes mais les résultats de cette étude, si riche soit elle, ne permettent pas de rationaliser sans ambiguïté la différence de réactivité entre ces deux diastéréoisomères.

2.5. Optimisation des conditions et élargissement de la gamme de substrat

La catalyse de la réaction d'aldolisation entre le *p*-NO₂-benzaldéhyde et l'acétone par le tripeptide *(S,R,S)*-**17** a pu être optimisée par criblage des solvants et de la température du milieu réactionnel (Tableau 2). Parmi les solvants testés, l'utilisation du DMF et du DMSO dans un ratio acétone/solvant de 1:2 ont donné les meilleurs résultats (Tableau 2, entrée 2 et 5) tandis qu'une chute de la stéréosélectivité est observée lorsque la réaction a lieu dans l'acétone pure ou en présence de THF, de CH₂Cl₂ ou d'eau (Tableau 2, entrée 1, 3, 4, et 6). Il est important de noter que la présence d'eau dans le milieu réactionnel donne lieu à la formation de l'énantiomère (*R*) du composé **20a**, configuration opposée à celle observée dans des conditions anhydres (Tableau 2, entrée 6). Comme mentionné plus tôt dans ce chapitre, le groupe de Wennemers a démontré que la présence d'eau provoque la modification de la structure secondaire du catalyseur et implique une chute de la stéréosélectivité et une inversion de l'induction de chiralité.⁷¹

Tableau 2 : Optimisation de la température et des solvants de la réaction d'aldolisation catalysé par le composé *(S,R,S)*-**17**

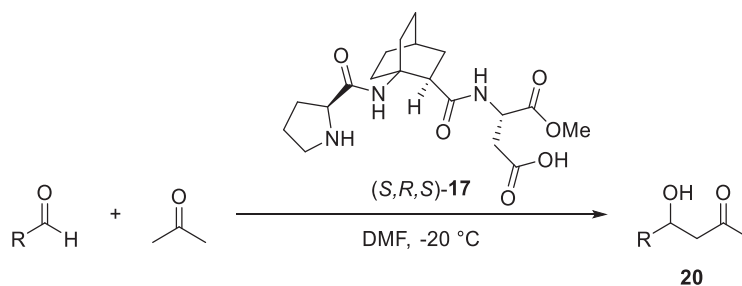


| Entrée | Acétone/solvant (v/v) | T (°C) | Temps (h) | Conversion ^a | 20a ^a | ee ^a | Abs.Conf. ^b |
|----------|---------------------------------------|--------|-----------|-------------------------|------------------|-----------------|------------------------|
| 1 | - | ta | 2 | 99% | 98% | 66% | (<i>S</i>) |
| 2 | DMF (1/2) | ta | 2 | 99% | 98% | 78% | (<i>S</i>) |
| 3 | THF (1/2) | ta | 2 | 98% | 97% | 65% | (<i>S</i>) |
| 4 | CH ₂ Cl ₂ (1/2) | ta | 4 | 95% | 96% | 68% | (<i>S</i>) |
| 5 | DMSO (1/2) | ta | 2 | 95% | 97% | 76% | (<i>S</i>) |
| 6 | H ₂ O (10/1) | ta | 24 | 99% | 99% | 12% | (<i>R</i>) |
| 7 | DMF (1/2) | 0 | 2 | 95% | 99% | 81% | (<i>S</i>) |
| 8 | DMF (1/2) | -20 | 8 | 99% | 99% | 85% | (<i>S</i>) |
| 9 | DMF (1/2) | -40 | 48 | 96% | 82% | 81% | (<i>S</i>) |

^a Les conversions, ratios aldolisation/crotonisation, et excès énantiomériques ont été mesurés par HPLC chirale sur une colonne chirapak AS-H avec détection à 270 nm, et l'analyse d'un mélange étalon permet de corriger les valeurs d'intégration ; ^b La configuration absolue du produit d'aldolisation a été déterminée par comparaison avec la littérature⁸²

La diminution de la température de la réaction permet une augmentation de l'excès énantiomérique jusqu'à 85% à -20 °C. En revanche, une diminution supplémentaire de température provoque des effets néfastes sur la stéréosélectivité ainsi que sur l'allongement du temps de réaction impliquant également l'augmentation de la formation du produit secondaire **21** (Tableau 2, entrée 7, 8 et 9).

Tableau 3 : Evaluation du tripeptide (*S,R,S*)-**17** dans la catalyse de l'aldolisation entre l'acétone et différents aldéhydes dans les conditions optimisées



| Entrée | Produit | R | Catalyseur (mol%) | Temps (h) | Rendement ^a | ee ^a | Abs.Conf. ^b |
|----------|------------|----------------------|-------------------|-----------|------------------------|-----------------|------------------------|
| 1 | 20a | 4-NO ₂ Ph | 20 | 8 | 88% | 85% | (S) |
| | | | 5 | 24 | 86% | 87% | (S) |
| 2 | 20b | Ph | 20 | 24 | 82% | 86% | (S) |
| | | | 5 | 72 | 78% | 87% | (S) |
| 3 | 20c | 4-ClPh | 20 | 8 | 84% | 87% | (S) |
| | | | 5 | 48 | 80% | 88% | (S) |
| 4 | 20d | 4-BrPh | 20 | 8 | 85% | 86% | (S) |
| | | | 5 | 48 | 83% | 86% | (S) |

^a Les conversions, et excès énantiomériques ont été mesuré par HPLC chirale sur une colonne chiralpak AS-H avec détection à 270 nm ; ^b La configuration absolue des produits d'aldolisation a été déterminé par comparaison avec la littérature⁸²

Le tripeptide (*S,R,S*)-**17** a pu ensuite être appliqué à la catalyse de réaction d'aldolisation entre l'acétone et plusieurs benzaldéhydes différemment substitués dans les conditions précédemment optimisées (Tableau 3).

Dans tous les cas le produit d'aldolisation **20** est isolé avec de bons rendements et de bonnes stéréosélectivités. Il est important de souligner que la diminution de la charge en catalyseur de 20 à 5 % molaire n'affecte en rien les rendements et stéréosélectivités des réactions d'aldolisation mais provoque uniquement un ralentissement des réactions. La vitesse de la réaction dépend également de la nature des substituants de l'aldéhyde aromatique puisqu'elle diminue considérablement en cas d'absence de substituants électroattracteurs (Tableau 3, entrée 2). Ce dernier résultat n'est pas surprenant puisque les groupements électroattracteurs activent l'électrophilie de l'aldéhyde. Il est néanmoins

intéressant de noter que leur absence n'a pas d'effet néfaste sur les rendements et excès énantiomériques de la réaction.

3. Conclusion

Dans ce chapitre, plusieurs α,β -peptides incorporant un résidu proline en position N-terminale et le motif bicyclique contraint ABOC ont été synthétisés et leur activité catalytique a été évaluée dans la réaction d'aldolisation asymétrique. Parmi les molécules testées, le tripeptide H-Pro-(*R*)-ABOC-Asp-OMe **17** a donné les meilleurs résultats, permettant la synthèse de différentes β -hydroxycétones avec de bons rendements et une haute stéréosélectivité avec seulement 5 mol% de catalyseur. A -20 °C, la réaction reste relativement rapide puisqu'une conversion complète est obtenue en un maximum de 72 heures.

Cette étude a également permis de mettre en évidence le rôle crucial de l'acide β -aminé contraint ABOC. Sa rigidité conformationnelle permet le contrôle de la structure tridimensionnelle des peptides qu'il compose. Ainsi l'analyse structurale et énergétique de tripeptides incorporant l'ABOC en position centrale confirme la formation d'un coude induit par la contrainte apporté par le motif bicyclo[2.2.2]octane. Le contrôle de la structure secondaire de tels peptides s'est avéré primordiale pour obtenir des catalyseurs efficaces en organocatalyse asymétrique. La nécessité d'utiliser l'ABOC de configuration (*R*) pour que le peptide **17** soit efficace en catalyse illustre bien l'importance du motif.

Les outils aujourd'hui à la disposition des chimistes permettent l'obtention de données structurales qui enrichissent considérablement la discussion et aide à la compréhension des mécanismes de catalyses asymétriques avec ce type de catalyseur. Cependant il reste toujours difficile de rationaliser sans ambiguïté l'impact de la structure tridimensionnelle des catalyseurs peptidiques dans leur activité catalytique.

Chapitre 2

**Synthèse d'une nouvelle diamine
bicyclique contrainte et applications en
catalyse asymétrique**

1. Synthèse et utilisation de diamines chirales

1.1. Intérêt de composés diamine en chimie thérapeutique et en synthèse

De nombreuses molécules naturelles contiennent deux groupements amine. Ces groupements sont à l'origine d'une importante diversité moléculaire, d'un large panel de propriétés biologiques et sont souvent impliqués dans la chiralité des molécules.⁸³

La biotine (ou vitamine B₈) fait partie de ces produits naturels possédant un motif diamine (Figure 11), sous la forme dans ce cas d'un cycle imidazolindione. C'est un cofacteur essentiel à plusieurs enzymes carboxylases. Le motif diamine se retrouve également dans plusieurs molécules à haute activité antibactérienne telles que les fameuses pénicillines qui présentent une diamine *endo-exo* cyclique.

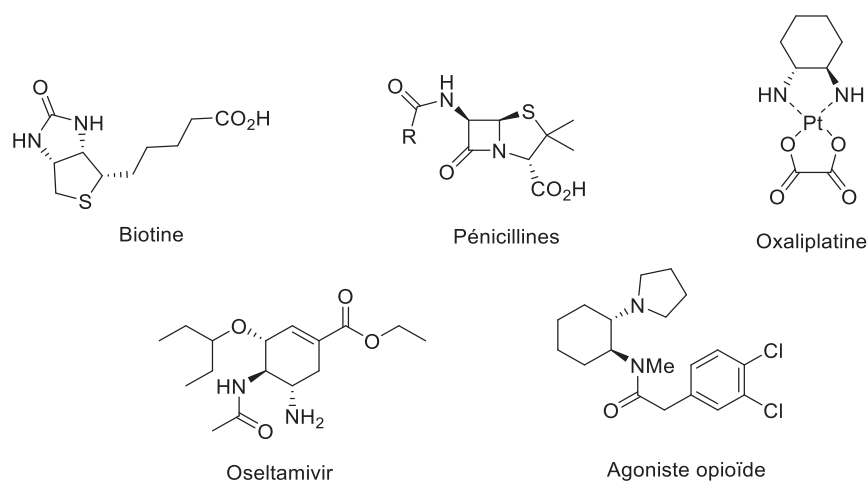


Figure 11: Utilisation de diamines en chimie thérapeutique

La grande variété de diamines retrouvées parmi les molécules naturelles a su inspirer la chimie médicinale et les propriétés de ce motif ont été largement exploitées dans la synthèse de petites molécules à haute activité thérapeutique. En particulier, les propriétés chélatantes des diamines ont permis la synthèse de divers complexes de platine tel que l'oxaliplatine qui présente une importante activité anticancéreuse.⁸⁴ L'oseltamivir (ou Tamiflu®) également basé sur une diamine *exo*-cyclique, possède une importante activité antivirale et est très utilisé dans la prévention et le traitement de la grippe A.⁸⁵ Enfin une importante famille d'agonistes opioïdes basée sur un squelette diamine vicinale a pu être développée.⁸⁶ Ces composés montrent d'importants effets analgésiques et permettent une très forte diminution des effets secondaires, notamment de l'accoutumance accompagnant souvent l'utilisation de la morphine et de ses dérivés (Figure 11).^{83,87}

Les diamines chirales ont également été largement utilisées en chimie de synthèse. Ce sont d'intéressants outils en synthèse asymétrique grâce à leur important pouvoir chélatant, leur aptitude à former des liaisons hydrogène, ainsi qu'à leur capacité à créer un environnement chiral favorable à une induction asymétrique.

A titre d'exemple, le composé (1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethylènediamine a montré une importante efficacité en tant qu'auxiliaire chiral. Il permet par exemple la séparation d'un mélange racémique d'aldéhydes chiraux par formation de diastéréoisomères sous forme d'imidazolidines (aminals). Le clivage de la copule diamine se fait par hydrolyse afin d'obtenir l'aldéhyde optiquement pur (Figure 12.a).⁸⁸

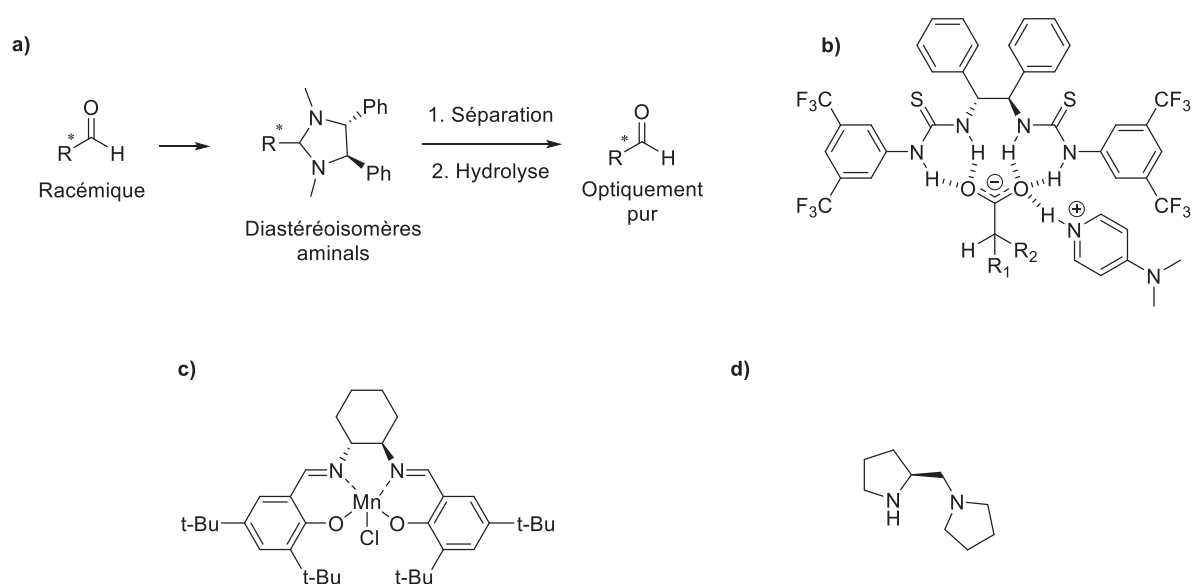


Figure 12 : Utilisation de diamine en chimie de synthèse

Cette même diamine vicinale a également permis la synthèse d'une bis-thiourée qui agit comme agent de solvation chiral et permet la discrimination par RMN des énantiomères d'acides carboxyliques chiraux en présence de DMAP (Figure 12.b). Cela permet par exemple l'accès à l'excès énantiomérique par analyse RMN.⁸⁹

Mais c'est en catalyse asymétrique que l'utilisation des diamines chirales est la plus importante. Un très grand nombre de ligands chiraux sont basés sur cette double fonctionnalisation et dérivent notamment du composé précédemment cité, (1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethylènediamine et aussi du (1*R*,2*R*)-1,2-diaminocyclohexane⁹⁰ très utilisé dans la synthèse de ligands de type salen, salan et diamine N,N'-disubstituées. Le ligand le plus connu étant sans doute celui utilisé dans la synthèse du catalyseur de Jacobsen permettant en

particulier la réaction d'époxydation énantiosélective d'alcène (Figure 12.c).⁹¹ Le domaine de l'organocatalyse est également très riche en composés diaminés. Comme évoqué dans le chapitre précédent, la catalyse via un intermédiaire énamine a connu une croissance importante au début des années 2000 et le motif diamine n'en est pas exclus. Par exemple le groupe de Yamamoto a décrit une diamine basée sur deux cycles pyrrolidine qui a montré une importante activité en organocatalyse, notamment lors de réactions d'aldolisation asymétriques (Figure 12.d).⁹²

Ce chapitre étant essentiellement consacré à l'utilisation de diamines chirales en catalyse asymétrique, ce dernier thème sera abordé plus en détail plus loin dans cette partie.

Avant cela, il est nécessaire de s'arrêter sur les différentes voies permettant la synthèse de composés diaminés, en insistant particulièrement sur la synthèse de diamines présentant une contrainte géométrique importante se rapprochant des contraintes induites par le motif bicyclo[2.2.2]octane étudié dans cette thèse.

1.2. Synthèse de diamines chirales

1.2.1. Généralités

Les voies de synthèse permettant d'obtenir des diamines chirales sont multiples, les plus représentatives, en se limitant volontairement au cas de diamines vicinales, sont reportées dans le Schéma 34. Si, dans une grande partie des cas, les stratégies développées impliquent l'introduction simultanée des deux atomes d'azotes sur un squelette carboné (Schéma 34, **I**, **IV**, **V**), certaines permettent aux deux amines formées de bénéficier d'une réactivité orthogonale. Le précurseur peut également déjà contenir un des deux atomes d'azote (Schéma 34, **III**, **VI**), ou les contenir tous (Schéma 34, **VII**). Enfin la méthode de synthèse peut être basée non plus sur l'introduction d'un atome d'azote mais sur la formation d'une liaison carbone-carbone entre deux composés azotés (Schéma 34, **II**, **VIII**).⁸⁷

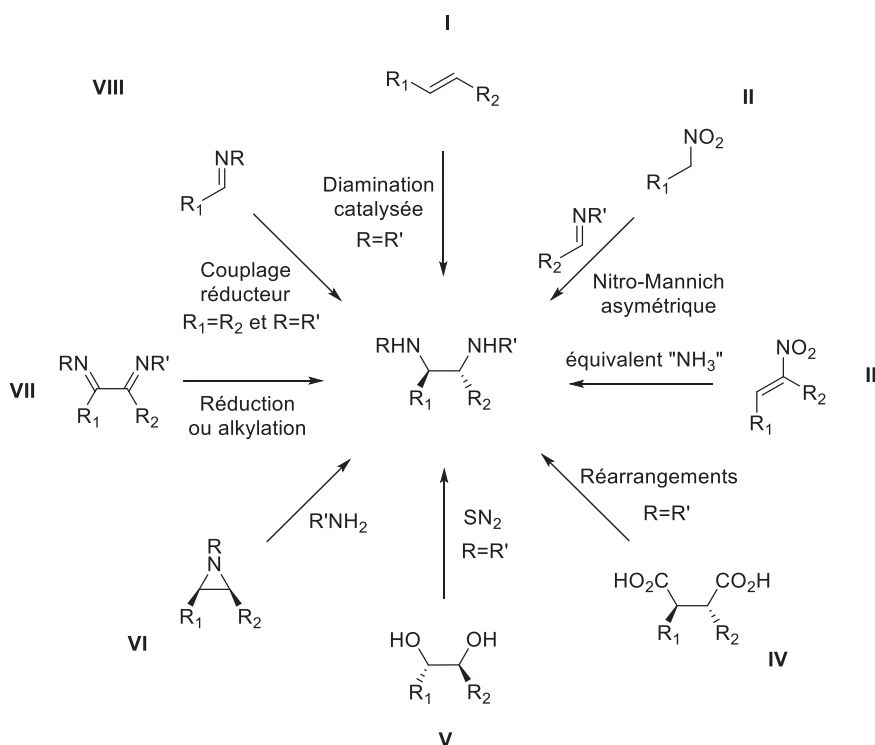


Schéma 34 : Exemples sélectionnés de stratégies de synthèses de diamines

Alors que l'époxydation et la dihydroxylation d'oléfine sont bien développées en synthèse asymétrique, la diamination d'alcène n'a connu que plus récemment un important développement (Schéma 34.I).¹¹ L'utilisation de réactif de type bis(imido)osmium a permis la diamination stéréosélective d'alcène via l'utilisation d'auxiliaire chiraux ou de catalyseurs métalliques chiraux. Plus récemment a été développée la diamination catalytique de polyène en utilisant des diaziridinones comme source d'azote. Dans le cas de diènes par exemple, il a été démontré que l'utilisation de Pd(0) permet une diamination régiosélective de la double liaison interne tandis que la double liaison terminale peut réagir régiosélectivement lorsque du Cu(I) est utilisé dans la catalyse. Dans les deux cas l'utilisation d'un ligand chiral adapté permet l'obtention d'une haute stéréosélectivité.^{93,94}

Par ailleurs, la formation d'une liaison carbone-carbone entre un nitronate et une imine (réaction de nitro-Mannich) permet l'accès direct à une grande variété de β -nitroamines (Schéma 34.II). Cette réaction est rendue stéréosélective par l'utilisation d'organocatalyseurs chiraux (majoritairement des thiourées), ou de complexes métalliques chiraux (catalyse au cuivre notamment) permettant l'obtention d'une haute pureté optique. Le groupe nitro peut ensuite être réduit en amine primaire permettant l'accès à la diamine vicinale correspondante.⁹⁵

L'addition d'un équivalent d'amine (imine, azoture...) sur un nitroalcène est un autre moyen d'obtenir le précurseur d'amine vicinale β -nitroamine (Schéma 34.III). La stéréosélectivité de cette réaction peut être contrôlée par un auxiliaire chiral fixé sur le nucléophile, ou via l'utilisation d'organocatalyseurs chiraux. Ici encore, la réduction du groupement nitro permet d'accéder au motif diamine.^{96,97}

Il est également possible d'introduire le motif diamine sur un composé déjà chiral. Il est par exemple souvent intéressant d'effectuer le réarrangement d'un groupement carboxyle en isocyanate pouvant ensuite donner lieu à la formation d'une amine primaire via une hydrolyse ou d'une amine protégée sous forme de carbamate via réaction avec un alcool (Schéma 34.IV). L'utilisation de substrats dicarboxylés permet ainsi l'introduction simultanée de deux groupements azotés et donc la synthèse de diamines. Le réarrangement de Curtius, s'effectuant via un intermédiaire azoture d'acyle, et celui d'Hofmann, via un intermédiaire amide, sont les conditions les plus utilisés pour ce type de transformation. Ils permettent une rétention de configuration dans le cas de molécules chirales.^{98,99}

La substitution nucléophile de diols chiraux par réaction de Mitsunobu permet également l'accès au motif diamine mais cette fois avec inversion de configuration (Schéma 34.V). Par ailleurs, l'activation de diols sous forme de mésylate ou de tosylate suivie de la substitution par l'azoture de sodium et de la réduction du produit formé en amine primaire est une stratégie très fréquemment rencontrée puisqu'elle évite l'utilisation de triphénylphosphine et d'azodicarboxylate d'éthyle nécessaire pour effectuer une réaction de Mitsunobu mais souvent difficile à éliminer.^{100,101}

De très nombreuses méthodes ont été décrites pour la synthèse asymétrique d'aziridines.¹⁰² Il n'est donc pas surprenant que l'ouverture de tels composés énantiopurs par des nucléophiles azotés soit une stratégie privilégiée dans la synthèse de diamines vicinales chirales (Schéma 34.VI). L'addition d'amine sur une aziridine se fait aisément sans assistance, mais l'utilisation catalytique de certains acides de Lewis a permis d'augmenter la vitesse de réaction, le rendement ainsi que la régiosélectivité lorsque les aziridines utilisées ne sont pas symétriques.¹⁰³

La réduction de diimines semble à première vue une stratégie très directe vers la synthèse de diamine. Cependant si la réduction stéréosélective d'imines via l'utilisation de catalyseurs

métalliques a été souvent décrite¹⁰⁴, celle de diimines est beaucoup moins fréquemment rencontrée (Schéma 34.VII). Néanmoins, récemment une méthode d'hydrogénation stéréosélective de diimines sans métaux a été développée, permettant l'obtention de *cis*-diamines vicinales avec une très haute stéréosélectivité.¹⁰⁵ Par ailleurs, l'alkylation stéréosélective de diimines vicinales via l'utilisation d'auxiliaire chiraux a également prouvé son efficacité pour accéder aux diamines chirales correspondantes.^{106,107}

Il est enfin possible d'envisager le couplage réducteur direct entre deux imines afin d'obtenir une diamine C₂-symétrique vicinale (Schéma 34.VIII). L'utilisation d'agents réducteurs (Zn activé ou SmI₂) permet de promouvoir cette réaction.¹⁰⁸ L'utilisation d'imines chirales (N-sulfinyl imine par exemple) permet l'obtention d'une très haute diastéréosélectivité et énantiosélectivité puisque chaque diamine *trans* est presque exclusivement obtenue.^{109,110}

Cette thèse étant essentiellement dédiée à la synthèse et l'utilisation de composé à géométrie contrainte, il est essentiel d'évoquer plus en détail la synthèse de composés présentant un motif diamine sur un squelette carboné contraint.

1.2.2. Synthèse de diamines à géométrie contrainte

La restriction de la conformation de molécules organiques fonctionnelles est très recherchée dans la chimie contemporaine. Il s'agit de réduire le nombre de degrés de liberté d'une molécule en bloquant notamment la libre rotation autour d'une ou plusieurs liaisons. L'intérêt de ce type de molécule est d'induire une préorganisation conformationnelle souvent bénéfique à l'activité biologique ou catalytique des molécules. La présence de cycle ou polycycle dans un squelette carboné est une caractéristique souvent utilisée pour restreindre la conformation des molécules. Sachant l'intérêt apporté aux composés diamines en chimie de synthèse et thérapeutique, la synthèse de molécule à conformation contrainte comportant un motif diamine présente un attrait considérable.¹¹¹

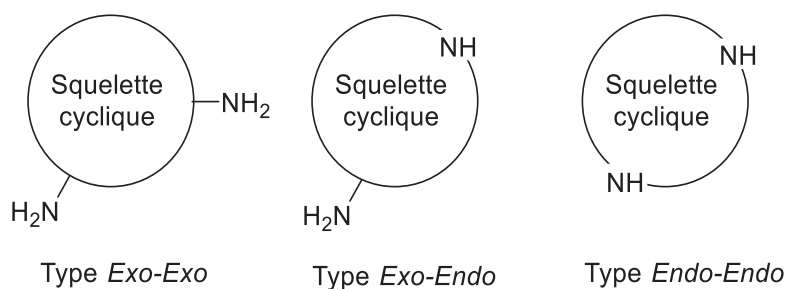


Figure 13 : Différents types de diamines cycliques

Trois types de diamines cycliques peuvent être distingués. Les diamines *Exo-Exo* présentent les deux groupements amine à l'extérieur du squelette cyclique. Les diamines *Exo-Endo* et *Endo-Endo* présentent respectivement un et les deux groupements amines inclus au squelette cyclique (Figure 13). Pour ne pas alourdir le manuscrit, ces deux derniers types de diamines ne seront pas abordés dans cette partie synthèse étant donné leur éloignement structural par rapport aux molécules utilisées dans cette thèse. Néanmoins une revue récente recense et étudie en détail certaines de ces molécules.¹¹¹

a) Diamines monocycliques

Le *trans*-1,2-diaminocyclohexane est l'une des diamines monocycliques les plus utilisées en chimie de synthèse et notamment en catalyse asymétrique. C'est un composé disponible commercialement mais aussi facilement accessible sous forme racémique via hydrogénation du 1,2-diaminobenzène. Un dédoublement via la formation du sel d'acide tartrique permet ensuite la séparation du (1*S*,2*S*)- et du (1*R*,2*R*)-1,2-diaminocyclohexane avec un excès énantiomérique de plus de 98%. Cette synthèse peu coûteuse présente donc peu de difficulté et permet à chaque énantiomère de cette molécule d'être facilement accessible, ce qui participe à son succès en catalyse asymétrique.¹¹²⁻¹¹⁴ D'autres méthodes de dédoublement ont également été décrites,^{115,116} mais celle basée sur l'acide tartrique reste la plus employée.

La synthèse d'autres diamines monocycliques comportant un plus petit cycle et donc présentant d'importantes restrictions conformationnelles a également été développée, en voici quelques exemples sélectionnés.

Le groupe d'Ortuño a développé la synthèse des quatre stéréoisomères du 1,2-diaminocyclobutane orthogonalement protégés (Schéma 35).⁹⁸ Le groupe s'inspire dans un premier temps des travaux de Jones afin de procéder à la désymétrisation enzymatique du cyclobutane 1,2-dicarboxylate d'éthyle et d'obtenir l'hémiester **L.32** optiquement pur.¹¹⁷

L'activation du composé **L.32** sous forme d'azoture d'acyle suivi du réarrangement de Curtius dans l'alcool *tert*-butylique permet d'obtenir le composé **L.34a**. Son énantiomère **L.34b** est quant à lui obtenu via la formation de l'ester *tert*-butylique, suivi de la saponification de l'ester méthylique et du réarrangement de la fonction acide carboxylique afin d'obtenir l'aminoester **L.33** protégé sous la forme d'un benzylcarbamate. Le passage de l'ester *tert*-butylique à l'ester méthylique se fait quantitativement tandis que le remplacement du groupement Cbz en Boc se fait en une étape avec un bon rendement. Les isomères *trans* **L.35a** et **L.35c** sont obtenus par épimérisation du centre en alpha de l'ester via la formation de l'amide primaire correspondant et traitement dans des conditions fortement basiques et à haute température selon la méthode développée par le groupe d'Aitken.¹¹⁸ Cette épimérisation est suivie du réarrangement de Curtius en présence d'alcool benzylique afin de former la seconde amine protégée sous forme de benzylcarbamate.

Chapitre 2 : Synthèse d'une nouvelle diamine bicyclique contrainte et applications en catalyse asymétrique

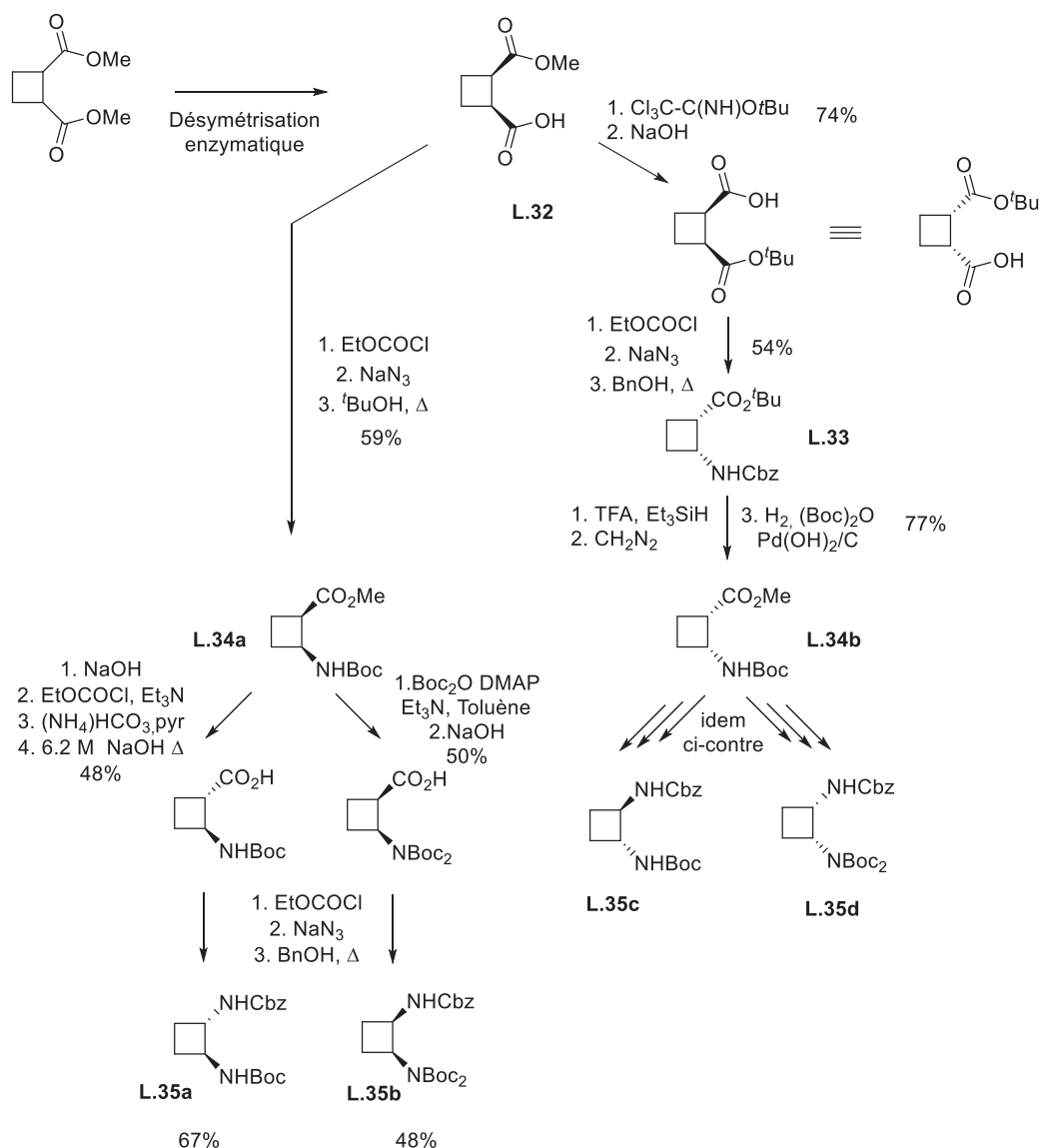


Schéma 35 : Synthèse des quatre stéréoisomères du 1,2-diaminocyclobutane

Afin de former les isomères *cis* L.35b et L.35d, il est nécessaire de doublement protéger les aminoesters L.34a et L.34b sous forme de di-*tert*-butylcarbamate pour éviter l'addition intramoléculaire de l'amine sur l'isocyanate lors du réarrangement et la formation d'une urée cyclique très stable. Cette réaction secondaire est défavorisée lorsque les fonctions amine et isocyanate sont en position *trans*, il n'est donc pas nécessaire de doublement protéger l'amine dans ce cas. Les quatre stéréoisomères sont ainsi obtenus optiquement purs, et la protection orthogonale des deux amines permet la synthèse de molécules d'intérêt non symétriques basées sur un squelette cyclobutane via la déprotection sélective du Cbz ou du Boc.

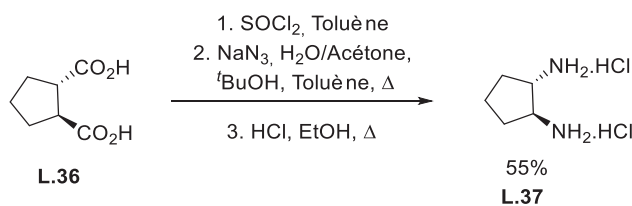


Schéma 36: Synthèse du 1,2-diaminocyclopentane

Le groupe d'Aitken a également proposé une stratégie basée sur le réarrangement de Curtius afin d'accéder rapidement au *trans*-diaminocyclopentane **L.37** à partir de l'acide *trans*-cyclopentane-dicarboxylique **L.36** (Schéma 36). Cette méthode permet d'obtenir la diamine sous forme de chlorhydrate après hydrolyse acide des isocyanates. Elle s'effectue en trois étapes sans purification chromatographique des intermédiaires et avec un bon rendement global.⁹⁹ C'est encore le réarrangement de Curtius qui est le plus souvent utilisé pour accéder au *cis*-1,2-diaminocyclopropane également récemment obtenu sous la forme de chlorhydrate avec 43% de rendement par le groupe de Wang (Schéma 37).¹¹⁹

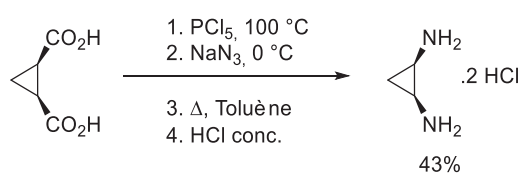


Schéma 37: Synthèse du 1,2-diaminocyclopropane

L'utilisation d'un squelette bicyclique ponté ou spirocyclique permet de donner encore plus de rigidité conformationnelle à une diamine. Plusieurs synthèses conduisant à ce type de structure ont été décrites, en voici quelques exemples sélectionnés.

b) Diamines bicycliques pontées

Parmi les diamines bicycliques, le motif bicyclo[2.2.1]heptane (ou norbornane), présent dans tous les dérivés du camphre, est sans doute le plus répandu et le plus facilement accessible. Dès 1967, Shechter et al. présente la synthèse du *trans*-2,3-diaminonorbornane (Schéma 38.a).¹²⁰ La dinitration du norbornène a permis d'isoler le *cis*-2,3-dinitronorbornane **L.43** avec un faible rendement dû aux nombreux produits secondaires formés lors de la réaction, en particulier les deux isomères *trans*. Le composé **L.43** peut alors être directement réduit par hydrogénation des fonctions nitro afin d'obtenir l'*exo-cis*-2,3-diamine ou être

épimérisé en présence de base avant réduction afin d'accéder aux dérivés *trans*-2,3-diaminonorbornane **L.44**.

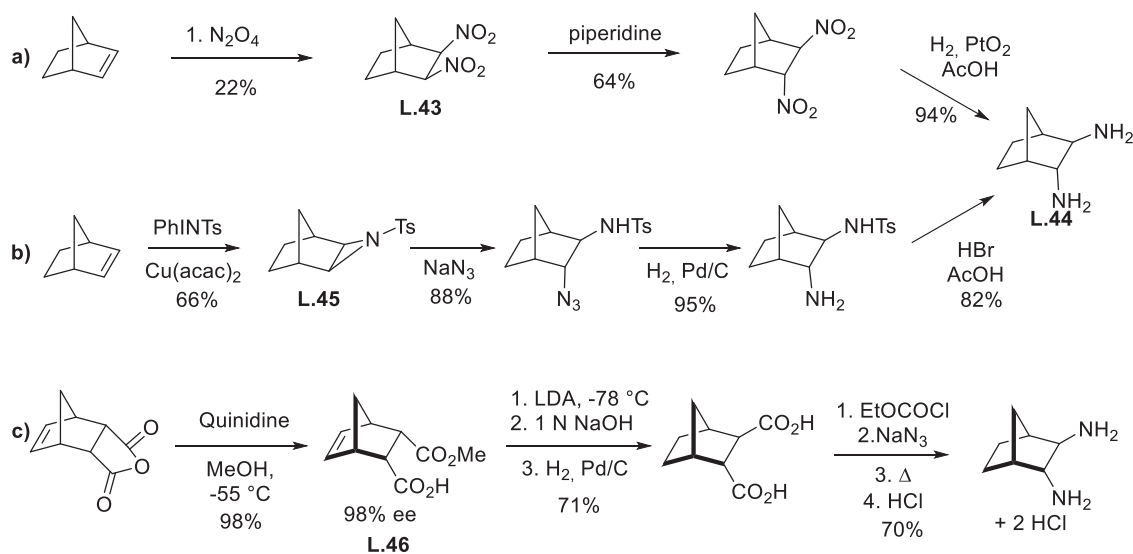


Schéma 38 : Différentes stratégies de synthèses du 2,3-diaminonorbornane

L'étude de la ligation du platine (II) par des diamines rigides a amené le groupe de Gautier et Aitken à présenter une nouvelle synthèse du composé **L.44** (Schéma 38.b).¹²¹ L'aziridination du norbornène catalysée au cuivre a permis l'obtention du composé *exo* **L.45** avec un bon rendement. L'ouverture *endo* de l'aziridine avec l'azoture de sodium suivie de l'hydrogénation de l'azoture d'alkyle formé permet d'obtenir la diamine *trans* avec un très bon rendement. Le produit **L.44** est ensuite obtenu après clivage du groupement protecteur tosylo.

Ces deux méthodes conduisent au produit *trans*-**L.44** racémiques. Il existe cependant des méthodes de synthèse asymétrique permettant la préparation de cette diamine *trans* optiquement pure. C'est le cas par exemple de la méthode développée par Bolm¹²² qui utilise des dérivés d'alcaloïdes afin d'ouvrir stéréosélectivement un anhydride *meso* et d'obtenir l'hémioester *cis* **L.46** sous la forme d'un seul énantiomère (Schéma 35.c). Celui-ci est ensuite épimérisé en hémioester *trans*, puis l'ester méthylique est saponifié et la double liaison réduite par hydrogénation. Un double réarrangement de Curtius permet enfin d'accéder à la diamine *trans* optiquement pure.

La volonté de construire de nouveaux squelettes carbonés afin de créer des catalyseurs organométalliques originaux a conduit le groupe de Berkessel à l'optimisation de la synthèse du *endo,endo*-2,5-diaminobicyclo[2.2.1]heptane baptisé DIANANE (Schéma 39).^{123,124}

Synthèse et utilisation de diamines chirales

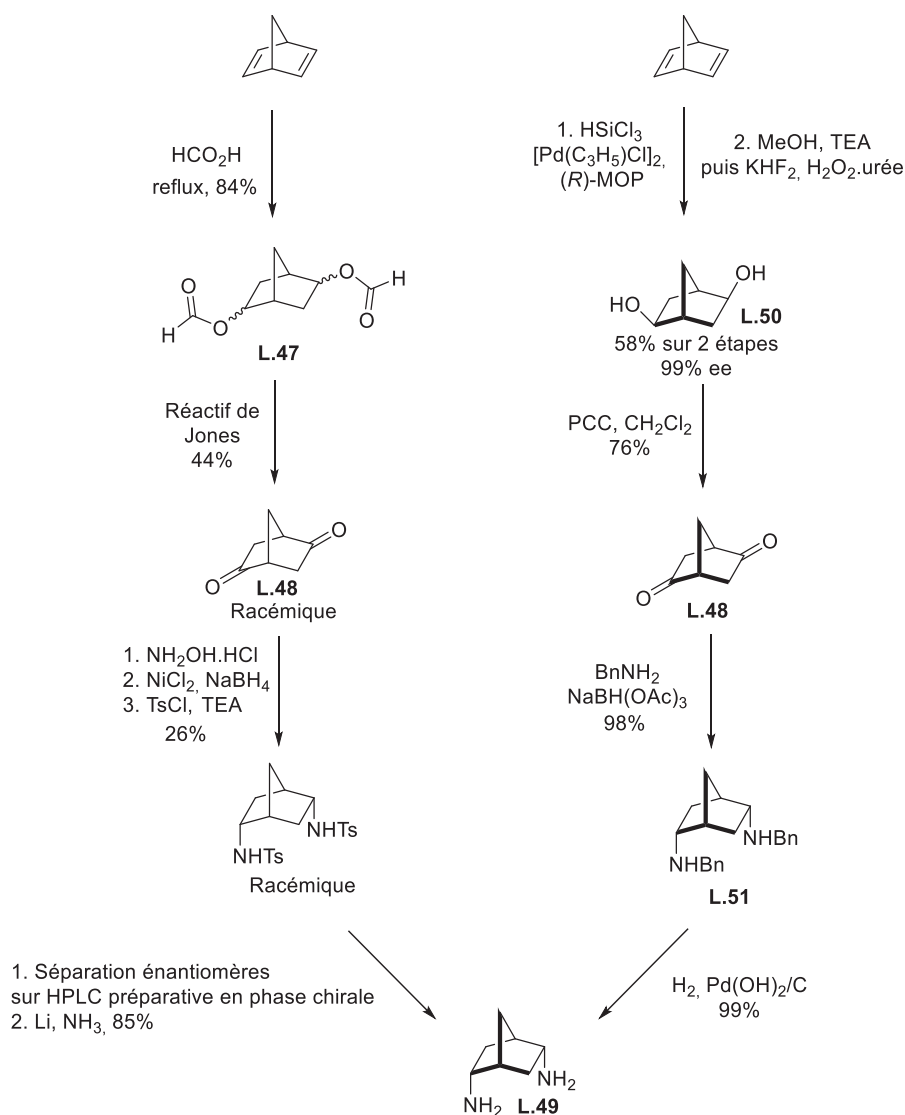


Schéma 39 : Synthèse du DIANANE

Dans la stratégie initiale, le norbornadiène est traité par l'acide formique à reflux afin de former le composé **L.47** sous forme d'un mélange de stéréoisomères. Les conditions d'oxydation de Jones permettent d'accéder à la dicétone racémique **L.48**. Celle-ci réagit ensuite avec l'hydroxylamine afin de former la dioxime correspondante qui subit une réduction *endo*-sélective via le traitement par NaBH₄ en association avec NiCl₂. Le brut est ensuite directement protégé sous forme de bis-tosylates afin de faciliter la purification. Les énantiomères sont ensuite séparés par HPLC préparative en phase chirale afin d'obtenir la diamine **L.49** optiquement pure après déprotection. Afin de permettre la synthèse d'une plus grande quantité de cette diamine, une voie de synthèse alternative asymétrique a été développée par le même groupe. La stéréosélection se fait à la première étape via une

réaction d'hydrosilylation catalysée au palladium. Le catalyseur est formé in situ à partir du ligand phosphine chiral (*R*)-MOP et du chlorure de bisallylpalladium. Le bis-*exo*-diol **L.50** est ensuite obtenu optiquement pur après oxydation du produit d'hydrosilylation. Après l'échec des tentatives de réaction de Mitsunobu afin d'obtenir directement le DIANANE, les auteurs ont opté pour une stratégie d'amination réductrice. La dicétone **L.48**, formée par oxydation du diol, réagit avec la benzylamine dans des conditions réductrices *endo*-sélectives afin d'obtenir la bis-*endo*-diamine protégée **L.51** avec un excellent rendement. L'hydrogénation catalytique de cette dernière permet ensuite l'obtention du DIANANE **L.49** optiquement pur.

Le motif bicyclo[2.2.2]octane a également déjà été exploité dans la synthèse de diamines chirales puisque, toujours dans une volonté d'élaborer des catalyseurs originaux, White et Shaw ont mis au point la synthèse du *cis*-2,5-diaminobicyclo[2.2.2]octane (Schéma 40).¹²⁵ L'addition de Diels-Alder entre l'acrylate de méthyle et le diène cyclique **L.52** permet la formation du squelette bicyclique et l'obtention du diacide racémique **L.53** après hydrogénation de la double liaison et saponification de l'ester méthylique avec un très bon rendement sur 3 étapes. L'utilisation de la (-)-brucine permet le dédoublement de la molécule par cristallisation et l'obtention du stéréoisomère majoritaire **L.54** avec 32% de rendement. Le double réarrangement de Curtius du diacide **L.54** permet d'obtenir la diamine **L.55** avec rétention de configuration et un bon rendement.

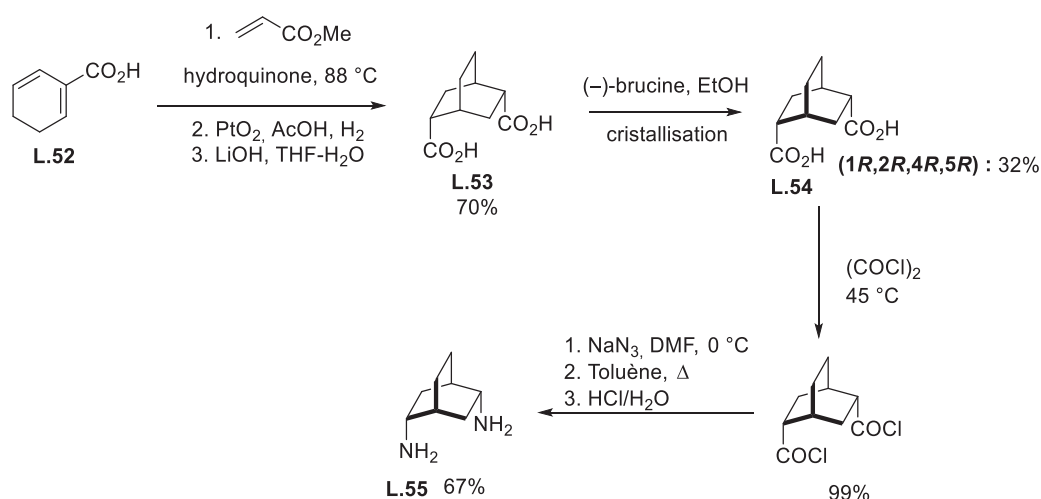


Schéma 40 : Synthèse du *cis*-2,5-diaminobicyclo[2.2.2]octane

c) Diamines spirobicycliques

Très récemment, le groupe de Komarov a mis en évidence une grande similitude structurale entre les squelettes disubstitués du cyclohexane et du spiro[3.3]heptane. En effet l'analyse des distances entre les groupes fonctionnels ainsi que l'orientation spatiale des molécules permet de considérer le composé spirobicyclique comme un substitut du squelette cyclohexane à ceci près qu'il présente une conformation plus restreinte pouvant permettre d'améliorer l'activité des molécules bioactives (Figure 14).¹²⁶

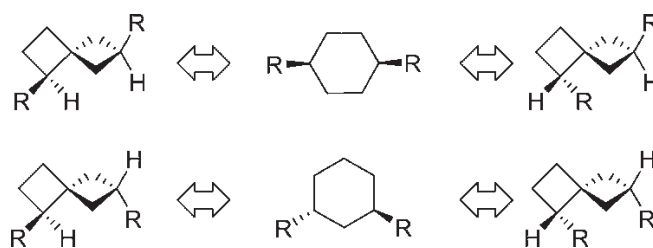


Figure 14 : Similitudes structurales entre les squelettes cyclohexane et spiro[3.3]heptane

Le groupe a donc mis au point une synthèse efficace de tous les stéréoisomères du 1,6-diaminospiro[3.3]heptane. Dans un premier temps l'ester benzylique **L.56** est formé à partir de l'acide correspondant. La réaction de Wittig avec le bromure de cyclopropylphosphonium conduit à la formation de l'alcène **L.57**. L'époxydation de ce dernier par *m*-CPBA est accompagnée du réarrangement de l'époxyde **L.58** en cétone. Les diastéréoisomères spirocycliques **L.59a** et **L.59b** ainsi obtenu dans un ratio 2:1, ont pu être séparés sans difficulté par chromatographie. Le carbonyle nouvellement créé est utilisé pour greffer à la molécule un auxiliaire chiral via la réaction d'un sulfonamide chiral assistée par un acide de Lewis. L'imine formée **L.60** peut ensuite être réduite de façon stéréosélective pour conduire à la formation des deux diastéréoisomères **L.61a** et **L.61b** dans un ratio 1:9 qui sont également aisément séparés par chromatographie. S'en suit la saponification de l'ester, le clivage de l'auxiliaire chiral et la protection de l'amine primaire par un groupement Boc qui ont lieu tout trois avec un très bon rendement. La fonction acide carboxylique subit enfin un réarrangement de Curtius en présence d'alcool benzylique conduisant à la formation de la diamine **L.62** protégée de façon orthogonale.

Chapitre 2 : Synthèse d'une nouvelle diamine bicyclique contrainte et applications en catalyse asymétrique

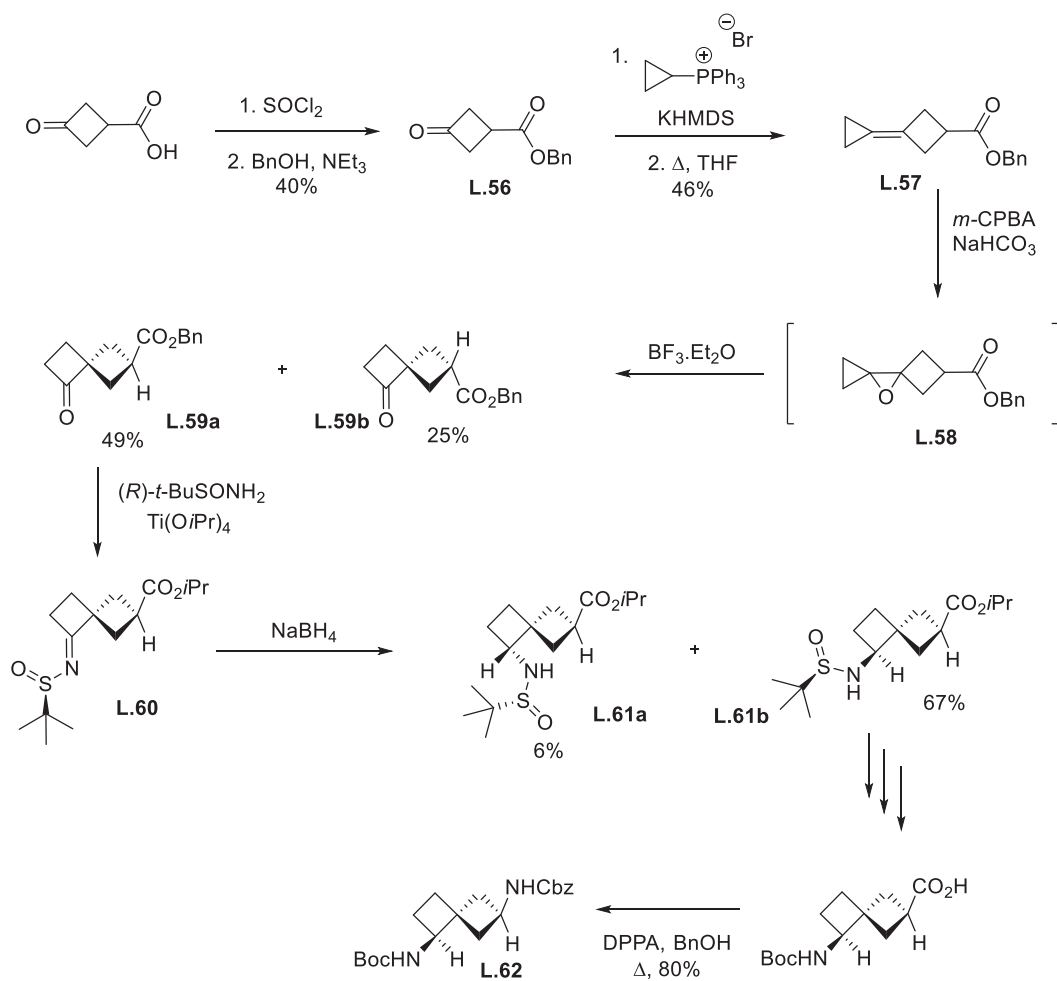


Schéma 41 : Synthèse du 4,6-diaminospiro[3.3]heptane

Les trois autres stéréoisomères du composé **L.62** ont également été synthétisés par le groupe en utilisant soit l'énantiomère (*S*) de l'auxiliaire chirale sulfinamide soit le diastéréoisomère minoritaire **L.59b**.

Parmi les stratégies de synthèse développées dans cette partie, la transposition de Curtius apparaît comme l'une des méthodes les plus utilisées dans la synthèse de diamines chirales contraintes. Elle séduit par sa facilité d'exécution et le fait qu'elle conserve la stéréochimie des molécules.

Comme précédemment évoqué, ces diamines à géométrie contrainte ont trouvé pour certaines de nombreuses applications en synthèse asymétrique et notamment dans la synthèse d'organocatalyseurs et de ligands pour la catalyse organométallique. Les deux parties qui vont suivre traitent de l'utilisation de ce type de diamine dans ces deux derniers domaines en insistant particulièrement sur les réactions traitées dans les travaux de cette

thèse, à savoir l'organocatalyse d'additions de Michael par des catalyseurs amine-thiourées et la catalyse au cuivre de réactions de nitroaldolisation.

1.3. Les diamines chirales en organocatalyse

L'atome d'azote est un élément crucial en organocatalyse. Son importance dans l'aminocatalyse via la formation d'intermédiaires iminiums ou énamines a été démontrée dans le Chapitre 1. Il offre également d'autres propriétés intéressantes en catalyse. Ses propriétés électroniques permettent par exemple la formation de carbènes stables N-hétérocycliques souvent utilisés en catalyse.¹⁴ L'atome d'azote qui est un élément parmi les plus électronégatifs est également très souvent impliqué dans la formation de liaison hydrogène soit en tant que donneur (amines secondaires, thiourées, amides, squaramides...) soit en tant qu'accepteur grâce à son doublet non liant (amines tertiaires). Enfin l'atome d'azote sous la forme d'amine tertiaire est une base de Brønsted pouvant également jouer un rôle important en organocatalyse.

Il n'est donc pas étonnant de retrouver le motif diamine dans une grande partie des organocatalyseurs car en plus des propriétés précédemment citées, la nucléophilie des amines leur permet d'être aisément fonctionnalisées pour conduire à l'élaboration de catalyseurs polyfonctionnels.

Les rappels bibliographiques qui vont suivre décrivent dans un premier temps une vue d'ensemble de l'utilisation des diamines en organocatalyse polyfonctionnelle à l'aide de quelques exemples sélectionnés. Un intérêt particulier sera ensuite porté aux molécules de type amine-thiourée et notamment à leur application dans la catalyse de réaction de nitro-Michael.

1.3.1. Vue d'ensemble

L'avènement de la proline, comme organocatalyseur privilégié de nombreuses réactions asymétriques au début des années 2000, a inspiré les travaux du groupe de Wang qui imagine en 2004 un nouveau catalyseur de type amine-sulfonamide également basé sur le cycle pyrrolidine (**L.63**, Figure 15). Les auteurs proposent que cette molécule agisse via la formation d'un intermédiaire énamine entre l'amine secondaire du cycle pyrrolidine et le nucléophile tandis que l'électrophile est activé par formation de liaisons hydrogène avec le groupement sulfonamide ce qui contrôle également la stéréoinduction. De bons rendements et très hautes

stéréosélectivités ont ainsi été obtenus avec le catalyseur **L.63** en réaction d'aldolisation¹²⁷, de nitro-Michael,¹²⁸ de Mannich,¹²⁹ et d' α -aminoxylation de composés carbonyles.¹³⁰

En 2007, le groupe de Maruoka présente un nouveau catalyseur également de type amine-sulfonamide mais basé cette fois sur un squelette binaphthyle apportant une chiralité axiale (**L.64**, Figure 15). Ce composé fait preuve d'une importante efficacité dans la catalyse asymétrique de réactions d'aldolisation croisées,¹³¹ de réactions de Mannich¹³² et d' α -aminoxylation.¹³³ Les auteurs mettent en évidence l'intérêt du motif amino-sulfonamide puisqu'il permet d'obtenir sélectivement le produit *anti* en réaction de Mannich et *syn* en réaction d'aldolisation alors qu'ils sont normalement minoritaires lorsque la proline ou d'autres acides aminés sont utilisés dans la catalyse de ces réactions.¹³⁴

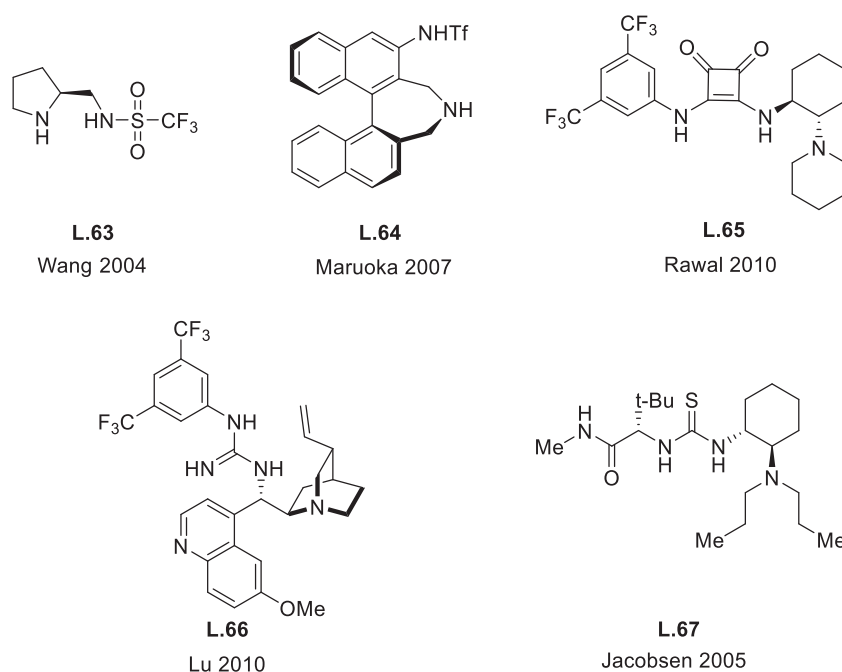


Figure 15: Une sélection d'organocatalyseurs bifonctionnels basés sur un squelette diamine

Globalement, une importante diversité de groupes fonctionnels a été utilisée pour créer des diamines polyfonctionnelles capables de catalyser toujours plus de réactions avec une très grande efficacité. A titre d'exemple, les squaramides, les guanidines et les thiourées qui sont d'excellents donneurs de liaisons hydrogène sont à ce titre d'intéressants groupes fonctionnels pour la confection de nouveaux catalyseurs (Figure 15).^{18,135}

Le groupe de Rawal a notamment développé un nouveau catalyseur basé sur un squelette *trans*-1,2-diaminocyclohexane et portant un groupement squaramide et une amine tertiaire

(**L.65**, Figure 15). Cette molécule s'est révélée être très efficace dans la catalyse asymétrique de l'addition de Michael d'un diphenyl phosphite sur plusieurs nitroalcènes afin d'obtenir des β -nitro phosphonates chiraux.¹³⁶ L'espace entre les deux azotes donneurs de liaisons hydrogène s'est révélé optimal lorsqu'un motif squaramide est utilisé puisque de faible rendement et des excès énantiomériques très bas sont obtenus lors de son remplacement par un motif thiourée.¹³⁷

Par ailleurs le groupe de Lu s'est intéressé à la construction d'un catalyseur basé sur la structure d'un alcaloïde de *cinchona* et portant un groupement guanidine (**L.66**, Figure 15) afin de catalyser de façon énantiosélective la réaction d'amination de différents cétoesters fluorés. La formation du centre quaternaire contenant un atome de fluor se fait avec un très bon rendement et une bonne stéréosélectivité. Selon les auteurs, le motif guanidine a un rôle double puisqu'il permet de déprotomer le substrat et de le lier ensuite au catalyseur chiral via la formation de liaisons hydrogène.¹³⁸

En 2005, l'équipe de Jacobsen décrit un nouveau catalyseur basé sur le *trans*-1,2-diaminocyclohexane et portant un motif thiourée (**L.67**, Figure 15). Son utilisation dans la réaction de cyanosilylation de cétones avec du cyanure de triméthylsilane permet l'obtention d' α -hydroxynitriles O-silylés avec une excellente stéréosélectivité.¹³⁹

Outre leur capacité à former deux liaisons hydrogène avec un substrat, démontrant une efficacité supérieure à celle des donneurs de liaisons hydrogène simples, la fonction thiourée du catalyseur présente également l'avantage d'être facilement introduite via la réaction d'une diamine avec un isothiocyanate ce qui permet d'accéder rapidement à une grande variété de catalyseurs. L'utilisation de ce type de catalyseur couvre aujourd'hui un très large spectre de réactions.^{135,140}

Chapitre 2 : Synthèse d'une nouvelle diamine bicyclique contrainte et applications en catalyse asymétrique

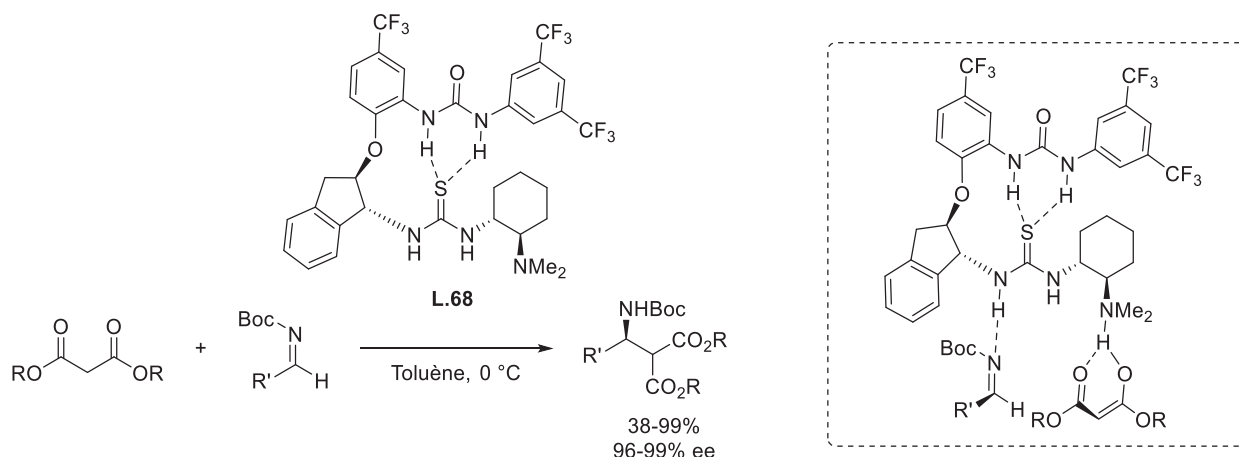


Schéma 42: Catalyse asymétrique d'une réaction de Mannich par une molécule bifonctionnelle amine tertiaire-thiourée

A titre d'exemple, le catalyseur **L.68**, développé par Pihko en 2012, est d'une grande efficacité dans la catalyse asymétrique de la réaction de Mannich entre différents malonates et des imines aromatiques ou aliphatiques (Schéma 42). La spécificité de ce catalyseur réside en la coopération intramoléculaire d'une urée permettant le renforcement de l'effet donneur de liaisons hydrogène du motif thiourée. Ainsi, bien que des calculs d'énergie relative montre que l'état de transition ne présente qu'une simple liaison hydrogène avec le substrat imine, les auteurs supposent que ce renforcement permet l'accès au produit de Mannich avec une très haute stéréosélectivité.⁵⁶

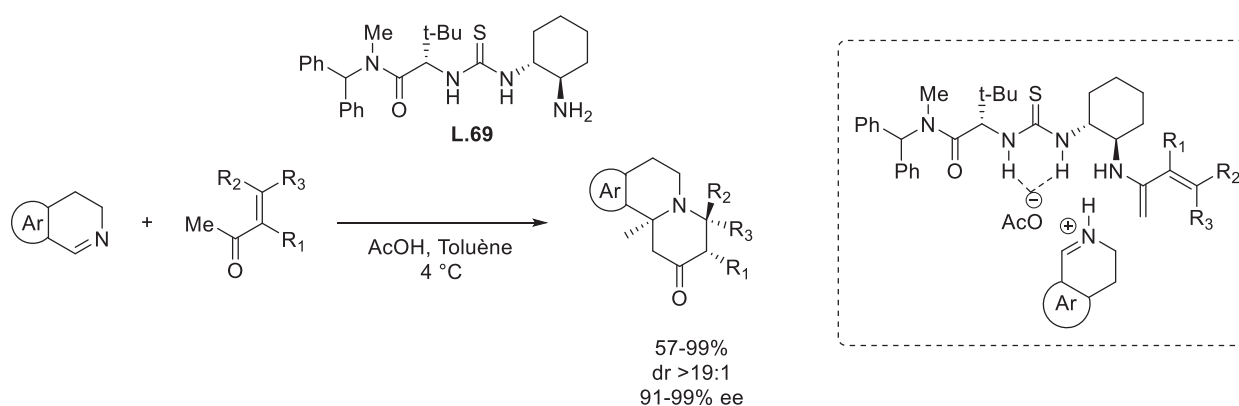


Schéma 43: Catalyse asymétrique d'une réaction d'aza-Diels Alder par une molécule bifonctionnelle amine primaire-thiourée

Le groupe de Jacobsen a également développé un catalyseur de type amine primaire-thiourée pour la catalyse d'une réaction d'aza-Diels Alder entre des imines aromatiques et des cétones α,β -insaturées (Schéma 43). Les auteurs proposent un cycle catalytique pour cette réaction reposant à la fois sur la formation d'un intermédiaire diénamine afin d'activer le

nucléophile et sur la formation d'un acétate d'ammonium fixé au catalyseur par des liaisons hydrogène avec le motif thiourée. Le catalyseur **L.69** permet ainsi la formation de quinolizidines multisubstituées avec une très haute stéréosélectivité.¹⁴²

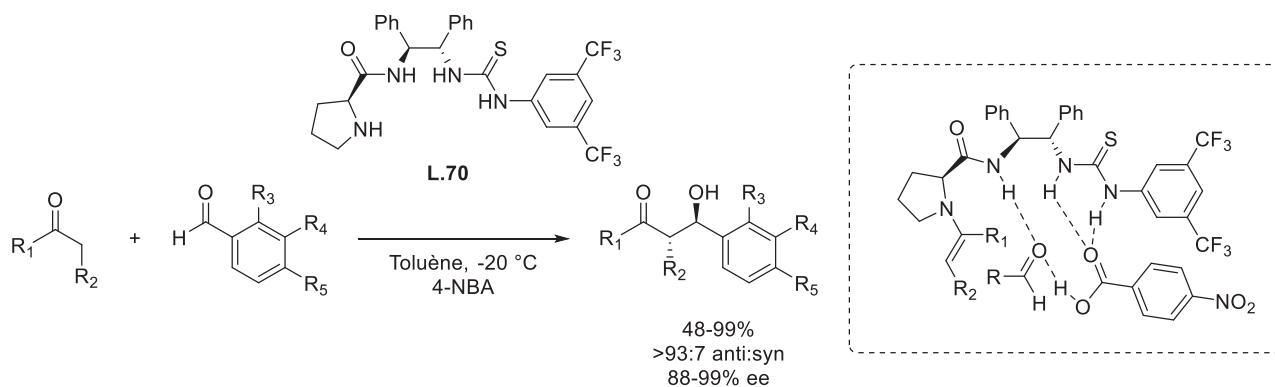


Schéma 44: Catalyse asymétrique d'une réaction d'aldolisation par une molécule bifonctionnelle amine secondaire-thiourée

Les catalyseurs de type amine secondaire-thiourée ont également été développés afin de permettre notamment une coopération de l'aminocatalyse via un intermédiaire énamine et via la formation de liaisons hydrogène. C'est le cas notamment du catalyseur **L.70** développé par le groupe de Kokotos autour d'un squelette 1,2-diaminodiphenylethane (Schéma 44). Il permet ainsi la catalyse asymétrique de réactions d'aldolisation avec de bons rendements et une très haute stéréosélectivité.

Les catalyseurs comportant un groupement thiourée sont également des catalyseurs privilégiés de l'addition de Michael sur des nitro-oléfin. En effet, il est attendu que le groupement nitro se coordonne pleinement à la thiourée formant un système de liaisons hydrogène sous la forme d'un cycle à 8 chaînons. Les travaux d'Etter renforcent cette hypothèse puisque la co-cristallisation d'une urée avec une molécule contenant un groupement nitro confirme la structure attendue.¹⁴³

La partie qui suit propose une présentation de l'organocatalyse de réactions de nitro-Michael par des catalyseurs de type amine-thiourée via la sélection de quelques exemples.

1.3.2. Les thiourées organocatalyseurs d'addition de nitro-Michael

L'addition de Michael sur des nitro-oléfinés est une façon pratique d'accéder à de nombreux synthons organiques d'un grand intérêt grâce à l'importante versatilité du groupement nitro. C'est pourquoi l'organocatalyse asymétrique d'une telles réactions s'est intensivement développée, via notamment l'utilisation de catalyseurs bifonctionnels amine-thiourée.^{135,140}

Le premier catalyseur bifonctionnel amine-thiourée a été développé par le groupe de Takemoto en 2003 (Schéma 45). Construit sur un squelette *trans*-1,2-diaminocyclohexane, le composé **L.71** possède un groupement thiourée et une amine tertiaire diméthylée. Son activité est aujourd'hui prouvée dans la catalyse d'un large panel de réactions¹⁴⁴ mais à l'origine il a été développé pour l'addition de Michael de malonates¹⁴⁵ et céto-esters¹⁴⁶ sur des nitro-oléfinés. Ces travaux ont également mis en évidence l'importance de la rigidité structurale de tels catalyseurs dont la conception ne se limite pas à la construction de molécules comportant deux groupes fonctionnels mais doit également permettre de contrôler leur position respective dans l'espace. Ainsi l'utilisation de squelettes plus flexibles tel que le diaminodiphénylthane résulte en une importante chute d'activité.¹⁴⁶

Les auteurs s'appuient sur des analyses RMN et des études cinétiques pour proposer un mécanisme. Le groupement nitro forme un pseudo-cycle à huit atomes par liaisons hydrogène avec la thiourée tandis que le composé 1,3-dicarbonylé est déprotoné par l'amine tertiaire du catalyseur afin de former l'énolate. Celui-ci se lie par une liaison hydrogène à l'amine du catalyseur. Ainsi l'approche des deux réactifs est contrôlée par la géométrie du catalyseur bifonctionnel et permet l'obtention du produit de nitro-Michael avec de très bons rendements et une très haute énantiosélectivité (Schéma 45).

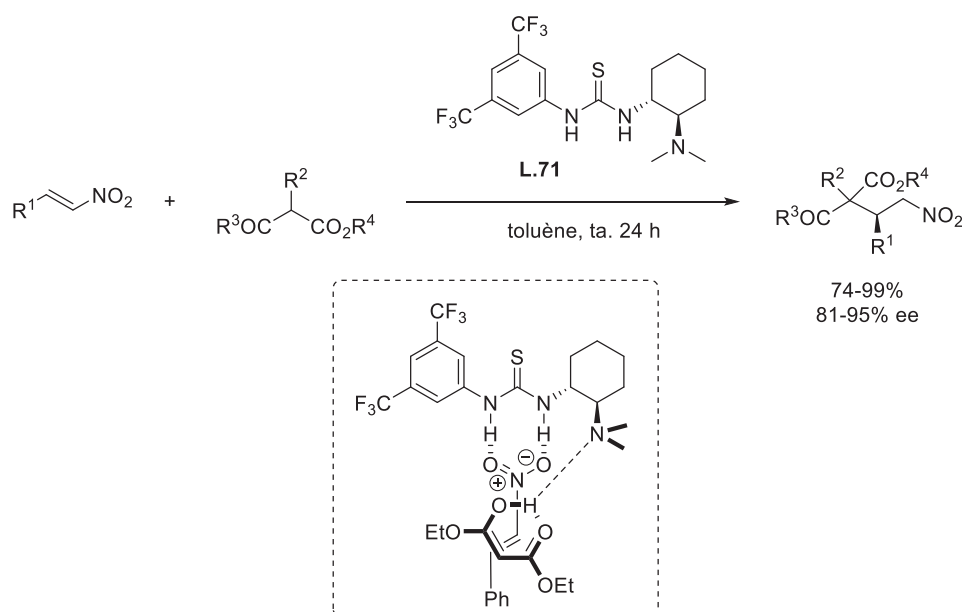


Schéma 45: Le catalyseur de Takemoto en nitro-Michael

Plus récemment, des études théoriques menées par le groupe de Pápai confirment l'existence de l'état de transition proposé par Takemoto mais présentent un mécanisme alternatif basé sur un état de transition plus stable que le précédent. Le nucléophile est dans ce cas lié par liaisons hydrogène au groupement thiourée tandis que l'accepteur de Michael forme une liaison hydrogène avec l'amine protonée du catalyseur (Figure 16). Cet échange des sites d'activation ne perturbe pas l'induction de chiralité puisque les deux mécanismes conduisent au même stéréoisomère du produit de Michael. Les auteurs postulent que ce mécanisme alternatif pourrait s'appliquer à tout catalyseur présentant une bifonctionnalité amine tertiaire-thiourée.¹⁴⁷

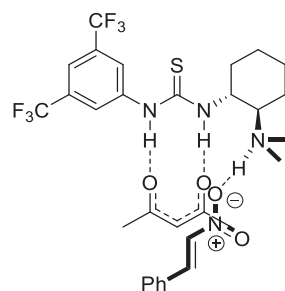


Figure 16: Etat de transition alternatif proposé par Pápai

Inspiré par les premiers résultats de Takemoto, le groupe de Wang développe en 2005 un nouveau type de catalyseur basé sur des fonctionnalités identiques à la molécule **L.71** mais reposant sur un squelette binaphthyle apportant une chiralité axiale et un positionnement des sites catalytiques original (Schéma 46).

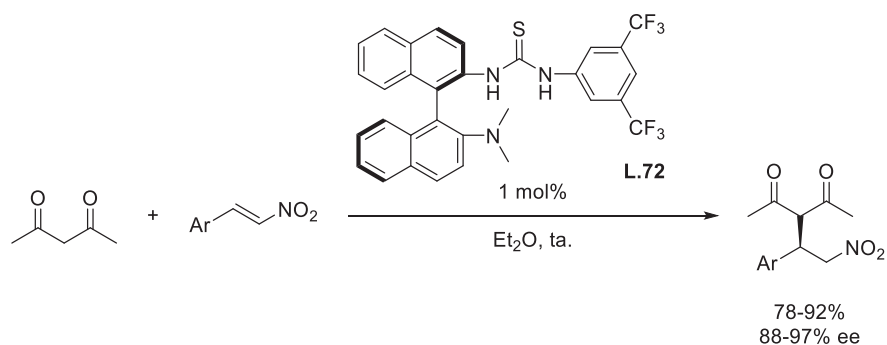


Schéma 46: Le catalyseur de Wang appliqué à la réaction de nitro-Michael

Le catalyseur **L.72** ainsi obtenu permet l'organocatalyse asymétrique de l'addition de Michael de la 2,4-pentadione sur plusieurs nitro-oléfines aromatiques. L'utilisation d'à peine 1 mol% de catalyseur permet l'obtention du produit de Michael avec de très bons rendements et d'excellentes stéréosélectivités.¹⁴⁸

La catalyse asymétrique d'une addition de nitro-Michael vinylogue a également été développée via l'utilisation de catalyseur de type amine tertiaire-thiourée. L'équipe de Casiraghi a ainsi appliqué le catalyseur **L.73**, basé sur un squelette d'alcaloïde *cinchona*, à l'addition de dérivés de 3-alkylidène oxindole sur différentes nitro-oléfines (Schéma 47). Ici encore deux états de transition sont proposés : soit le groupement nitro se lie à la thiourée (**I**) soit il forme une liaison hydrogène avec l'amine tertiaire protonée (**II**). Dans ces deux cas l'importance de la protection de l'oxindole sous forme de carbamate est mise en évidence par les auteurs puisque son groupement carbonyle participe aux états de transition proposés. Le produit de cette addition de nitro-Michael vinylogue est ainsi obtenu avec de très bon rendements, une bonne sélectivité Z et une excellente énantiosélectivité.¹⁴⁹

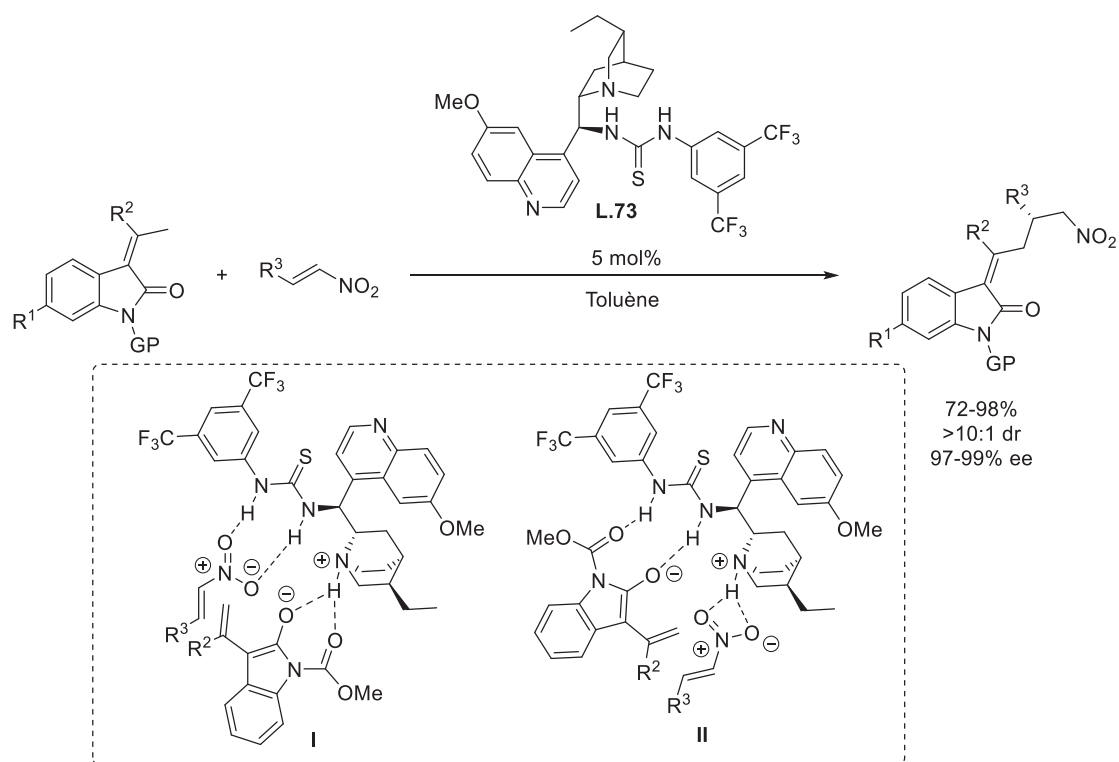


Schéma 47: Nitro-Michael vinylogue catalysée par une molécule bifonctionnelle amine tertiaire-thiourée

L'association d'amines primaires ou secondaires à une thiourée constitue un tout autre mode de catalyse bifonctionnelle qui implique la formation d'intermédiaire énamine et donc la création d'une liaison covalente entre le nucléophile et l'organocatalyseur. Ces types de catalyseur ont également été intensivement étudiés dans la catalyse asymétrique d'addition de nitro-Michael au cours des années 2000.¹⁵⁰

La molécule **L.74**, développée par le groupe de Tsogoeva, a par exemple montré une importante activité catalytique dans l'addition de cétones, cycliques ou non, sur des nitro-oléfines aromatiques (Schéma 48). Comme souvent observé lors de l'utilisation d'amines primaire en aminocatalyse (voir Chapitre 1), l'ajout d'eau et/ou d'acide de Brønsted dans le milieu réactionnel permet d'accélérer la réaction et donne lieu à de meilleurs résultats. Les auteurs observent également que l'utilisation de cétones cycliques donne majoritairement le produit *syn* tandis que les cétones non cycliques conduisent majoritairement à l'*anti*. Afin d'expliquer cette différence, l'énamine formée avec une cétone non cyclique est supposée prendre une configuration *Z* tandis que l'énamine cyclique est contrainte d'adopter une configuration *E*. Par ailleurs des calculs théoriques d'énergies d'états de transition montrent sans ambiguïté que la formation de liaisons hydrogène entre le groupement nitro et le motif thiourée ne se fait qu'avec un seul atome d'oxygène (liaison hydrogène bifide).¹⁵¹ Dans tous

les cas, l'utilisation du catalyseur **L.74** a permis l'obtention du produit de nitro-Michael avec d'excellents rendements et excès énantiomériques.¹⁵²

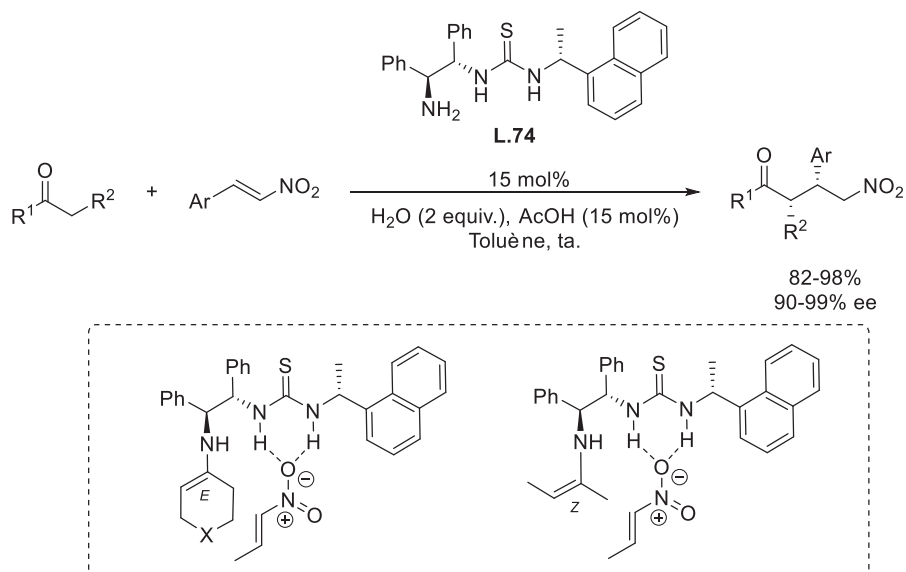


Schéma 48: Le catalyseur de Tsogoeva appliqué à la réaction de nitro-Michael

Des travaux similaires effectués par le groupe de Barbas décrivent l'utilisation d'un organocatalyseur amine primaire-thiourée basé sur le *trans*-1,2-diaminocyclohexane dans l'addition de Michael *anti*-sélective d'alkoxyacétaldéhydes sur des nitro-oléfinés (Schéma 49). Cette fois la formation de l'énamine Z est sans doute favorisée par la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire et permet l'obtention d'une très bonne sélectivité *anti*. Par ailleurs d'excellents excès énantiomériques ont également été obtenus grâce à ce catalyseur.¹⁵³

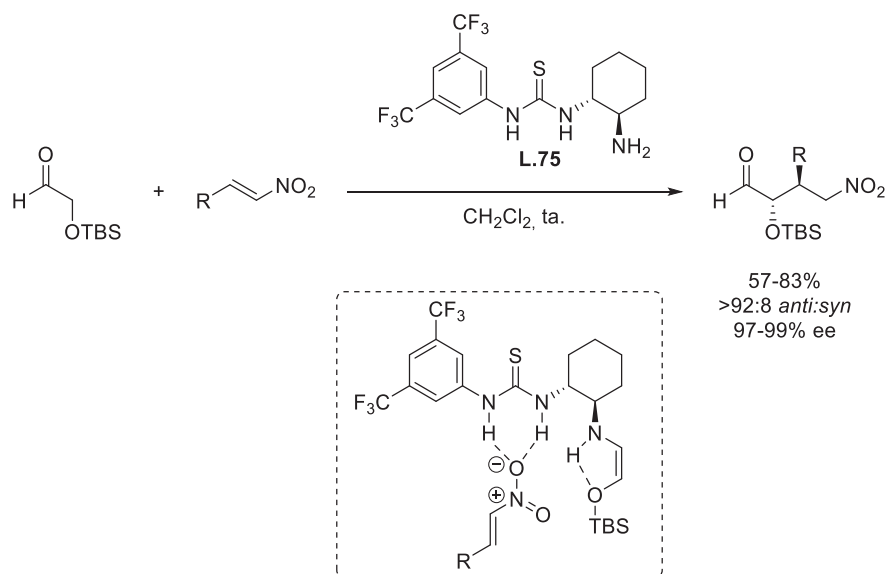


Schéma 49: Nitro-Michael anti-sélective catalysée par une molécule amine primaire-thiourée

Plusieurs groupes ont également appliqué des catalyseurs amine primaire-thiourée à la catalyse de l'addition de cétones sur des nitrodiènes. A titre d'exemple, le groupe de Kokotos a élaboré le catalyseur **L.76**, basé sur une structure (1*R*,2*R*)-1,2-diphényléthylènediamine et sur le di-*tert*-butyl (*S*)-aspartate (Schéma 50). Il permet la catalyse de l'addition de plusieurs méthyl cétones aromatiques sur différents nitrodiènes aromatiques. Cette réaction a l'avantage d'introduire une double liaison fonctionnalisable dans le produit de Michael et présente donc un intérêt important en synthèse. De très bon rendements et d'excellentes stéréosélectivités ont été obtenus par le groupe de Kokotos lors de l'utilisation du catalyseur **L.76**.¹⁵⁴

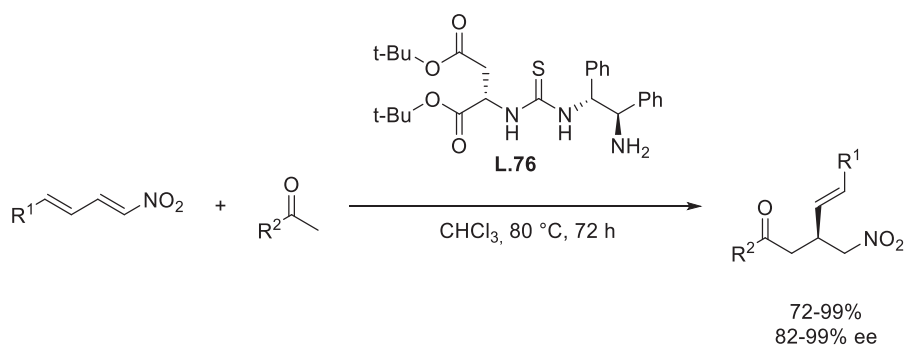


Schéma 50: Le catalyseur de Kokotos appliqué à la réaction d'addition de nitro-Michael sur un nitrodiène

L'organocatalyse d'addition de nitro-Michael par des catalyseurs bifonctionnels de type amine secondaire-thiourée demeure relativement peu décrite par rapport à ceux contenant une amine primaire ou tertiaire. L'amine secondaire est essentiellement introduite sous forme de cycle pyrrolidine permettant d'ajouter de la rigidité à la molécule et par la même occasion

d'introduire un nouveau centre stéréogène. Les catalyseurs de Xiao¹⁵⁵ (**L.77**) et de Tang¹⁵⁶ (**L.78**) en sont deux exemples (Schéma 51). Si le composé **L.77** présente une plus grande complexité structurale que le composé **L.78**, introduisant notamment le motif caractéristique des alcaloïdes de *cinchona*, les deux catalyseurs présentent des résultats très similaires permettant l'obtention d'une bonne sélectivité *syn* et de très bons excès énantiomériques. Les deux groupes présentent également un état de transition similaire incluant l'activation du nucléophile par formation d'une énamine et celle de l'accepteur de Michael par liaisons hydrogène avec le motif thiourée.

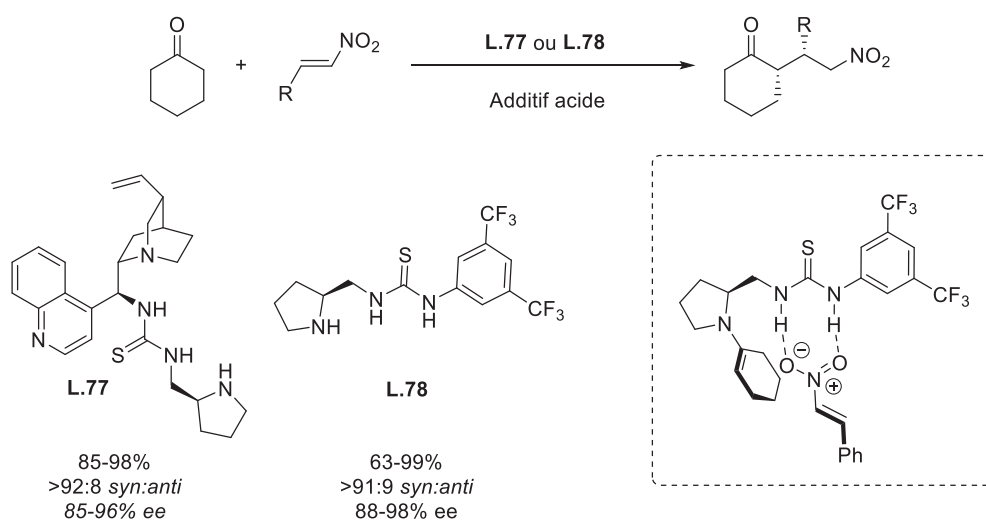


Schéma 51: Catalyseurs amine secondaire-thiourée en addition de nitro-Michael

L'analyse des résultats décrits dans la littérature confirme le caractère privilégié des catalyseurs bifonctionnels amine-thiourée dans l'organocatalyse asymétrique d'addition de nitro-Michael. Bien qu'aucun mécanisme ne fasse l'unanimité, l'importance du motif thiourée en tant que double donneur de liaisons hydrogène dans l'activation des réactifs et dans l'induction de chiralité semble actée. De même, le fait de construire ces catalyseurs autour d'une structure à haute rigidité conformationnelle permet aux deux sites catalytiques d'adopter une position précise l'un par rapport à l'autre ce qui est un critère crucial dans la conception de ces molécules.

1.4. Les complexes diamine-cuivre en catalyse asymétrique

Comme évoqué précédemment, le motif diamine se retrouve également très souvent au sein de ligands chiraux afin d'être utilisé en catalyse asymétrique pour former des complexes chiraux avec des sels métalliques. Outre le fait que les fonctions amines offrent ici encore la possibilité d'être facilement fonctionnalisées afin d'adapter les propriétés structurales et électroniques des ligands, ces derniers nécessitent souvent moins de précaution à l'utilisation puisqu'ils présentent aussi l'avantage d'être plus stables et moins sensibles à l'oxydation que par exemples les phosphines. Plusieurs familles de ligands basés sur un motif diamine ont ainsi été développées parmi lesquelles quelques principaux exemples sont décrits dans la Figure 17.

Bien que les atomes d'azote ne participent pas directement à la coordination du métal, les carbènes N-hétérocycliques font partie de ces grandes familles de ligands basés sur une diamine. En catalyse asymétrique, ils sont associés à une grande diversité de métaux de transition pour promouvoir essentiellement des métathèses d'oléfine, des réductions asymétriques ou encore des arylations intramoléculaires.^{157,158} Les ligands diamido-bis(phosphine) développés par Trost dans les années 1990 sont également très utilisés dans l'alkylation allylique catalysée au palladium. Ils offrent la possibilité de coordiner le métal à la fois via les atomes d'azote et les phosphines.^{159,160}

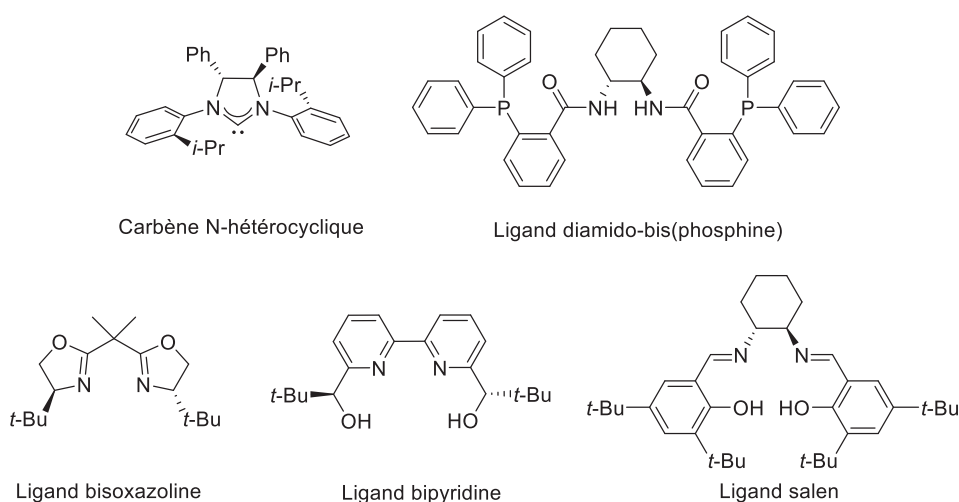


Figure 17: Principaux ligands diamines fréquemment utilisés en catalyse asymétrique

Les composés bisoxazolines forment également une famille majeure de ligands chiraux pour la catalyse asymétrique. Ils peuvent être impliqués dans la catalyse d'une grande diversité de réactions chimiques parmi lesquelles de nombreuses formations de liaisons

carbone-carbone, ou encore des cycloadditions.^{161,162} Les composés de type 2,2'-bipyridine présentent également d'importantes applications en chimie de coordination. Ces ligands ont l'avantage de pouvoir être fonctionnalisés sur les noyaux aromatiques et donc la synthèse d'une grande diversité de ligands chiraux est possible. Ils sont notamment utilisés en catalyse asymétrique de réactions de cyclopropanation, ou encore de réduction.¹⁶³ Enfin la famille des ligands salen est incontournable en chimie de coordination. Leur structure permet la formation de complexes tétradentates avec un grand nombre de métaux de transition. Ils sont souvent utilisés dans la catalyse asymétrique de réactions d'oxydations.^{164,165}

Les ligands diamine sont donc très représentés en catalyse asymétrique. La diversité des réactions catalysées, des métaux coordonnés, et des mécanismes réactionnels proposés lors de l'utilisation de ce type de ligands en fait un domaine considérablement vaste. Pour cette raison et afin de rester proche des travaux réalisés lors de cette thèse, les rappels bibliographiques présentés dans cette partie seront limités à l'utilisation de ligands diamine dans la catalyse au cuivre en développant plus particulièrement leurs utilisations dans des réactions de nitroaldolisation asymétriques.

1.4.1. Vue d'ensemble des complexes diamine-cuivre

Le cuivre est un métal très utilisé en chimie de synthèse. La formation et l'utilisation d'organocuprates a été intensivement étudié et la catalyse asymétrique au cuivre, après s'être longtemps limitée aux additions conjuguées, se développe dans d'autres réactions telles que des alkylations allyliques, des réductions, ou des oxydations jusqu'alors catalysées par des métaux beaucoup plus coûteux (Pd, Ru, Rh, Ir...).¹⁶⁶ Les diamines chirales font partie des ligands les plus régulièrement rencontrés dans la catalyse au cuivre. En voici quelques exemples sélectionnés.

Le groupe de Shibasaki a par exemple développé en 2010 la catalyse au cuivre de l'addition conjuguée de bore sur des énonés β,β -disubstitués (Schéma 52). Parmi les ligands chiraux testés afin d'améliorer la stéréosélectivité de cette réaction, les diamines vicinales chirales donnent les résultats les plus prometteurs. Après optimisation des conditions réactionnelles, la diamine secondaire **L.79** en présence de cuivre (I) et d'une quantité catalytique de *tert*-butanolate de lithium permet la formation d'un complexe de cuivre qui conduit au produit d'addition conjuguée du bis(pinacol)diborane sur une énone disubstituée

avec de très bons rendements et d'excellent excès énantiomériques. Les auteurs insistent particulièrement sur l'importance d'un ligand diamine secondaire, puisque l'utilisation d'amines tertiaires conduit à une importante chute de la stéréosélectivité. L'état de transition imaginé par les auteurs repose sur la N-boration du complexe de cuivre qui permet de renforcer la coordination du substrat au catalyseur chiral. Les organoboranes chiraux ainsi formés sont d'importants intermédiaires en synthèse organique de molécules fonctionnalisées.¹⁶⁷

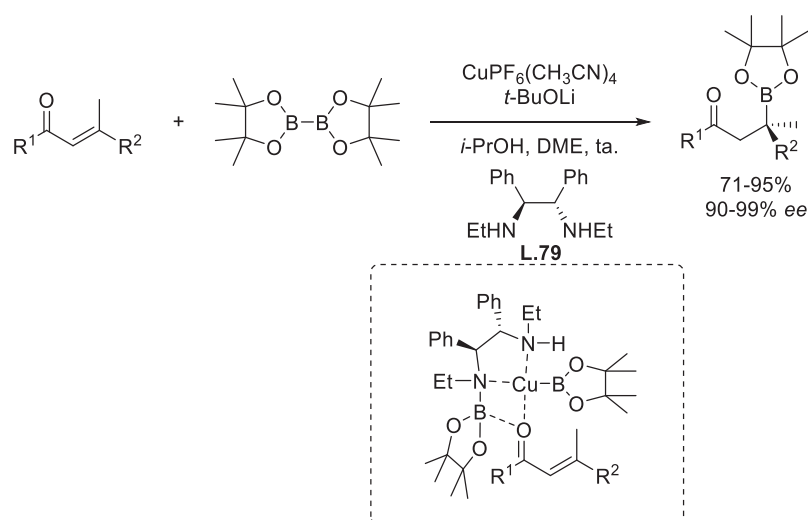


Schéma 52: Synthèse d'organoboranes chiraux par catalyse au cuivre

Le motif binaphtyldiamine à chiralité axiale a également démontré son efficacité dans la catalyse asymétrique au cuivre. Le groupe de Suga a par exemple développé l'utilisation du composé binaphtyldiimine **L.80** en tant que ligand bidentate dans la catalyse au cuivre (I) de réactions de cyclopropanation et d'aziridination (Schéma 53). Fort des résultats obtenus par calculs d'énergies, les auteurs proposent un état de transition pour chaque réaction qui permet d'expliquer la stéréosélectivité obtenue.

Chapitre 2 : Synthèse d'une nouvelle diamine bicyclique contrainte et applications en catalyse asymétrique

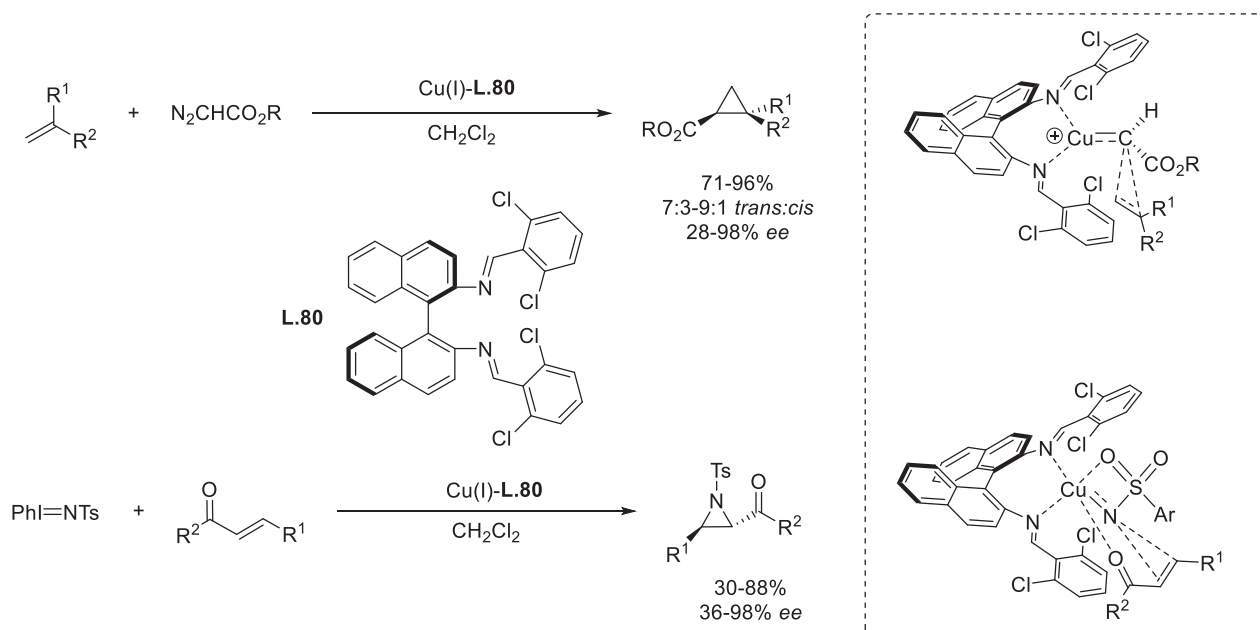


Schéma 53: Exemples de cyclopropanations et aziridinations asymétriques catalysées au cuivre

Dans le cas de la cyclopropanation d'alcène, le réactif diazoacétate mis en jeu est activé par la formation d'une espèce carbénoïde de cuivre. L'approche de l'alcène est ensuite régie par l'encombrement stérique du ligand et l'environnement chiral permet l'obtention d'une bonne diastéréosélectivité et de très bons excès énantiomériques avec la plupart des substrats. Dans le cas de l'aziridination d'alcène, un intermédiaire nitrénoïde de cuivre est formé sous la forme d'une coordination N,O-bidentate du sulfonamide. La coordination du groupement carbonyle du substrat au cuivre ainsi que l'encombrement stérique du ligand contrôlent l'approche de l'oléfine afin de permettre l'obtention d'une bonne stéréosélectivité.¹⁶⁸

Le cuivre (II) a également été très utilisé en catalyse asymétrique, souvent dans la synthèse d'acides de Lewis chiraux capables de promouvoir une réaction stéréosélective par formation d'adduit de Lewis avec un ou plusieurs substrats. A titre d'exemple, le groupe de Kobayashi a développé un nouveau ligand diamine chiral (**L.81**) pour la catalyse au cuivre (II) d'addition de Michael d'énamides sur des alkyldènes de malonate de diaryle (Schéma 54). Pour justifier les très bons excès énantiomériques obtenus lors de cette réaction les auteurs proposent un état de transition impliquant la coordination du malonate au cuivre via ses deux groupements carbonyles tandis que l'approche du nucléophile est contrôlé par l'encombrement induit par les groupements 9-anthracenyles du ligand. Les auteurs insistent enfin sur l'importance des noyaux aromatiques de l'électrophile qui sont supposés agir via des

interactions pi avec les noyaux aromatiques du ligand afin de rigidifier l'état de transition et d'induire une plus haute stéréosélectivité.¹⁶⁹

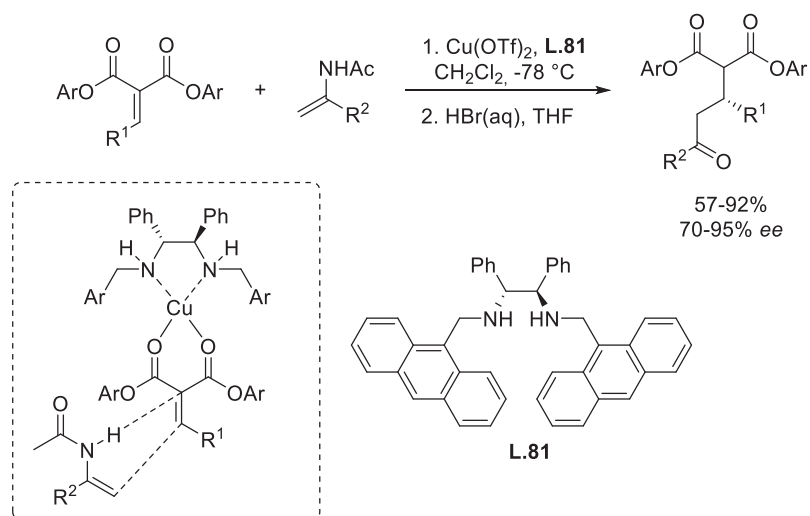


Schéma 54: Réactions de Michael catalysées au cuivre (II)

L'utilisation en catalyse asymétrique de complexes de cuivre en tant qu'acide de Lewis chiraux concerne un grand nombre de réactions et fait essentiellement intervenir des ligands diamines.¹⁷⁰ Ce mode de catalyse fait notamment partie des plus utilisés dans les réactions de nitroaldolisation asymétriques présentées dans le paragraphe suivant.

1.4.2. La catalyse au cuivre de réactions de nitroaldolisations asymétriques

La réaction d'Henry ou de nitroaldolisation consiste en la formation d'une liaison carbone-carbone entre un nitroalcane et un composé carbonyle. Très utilisé en synthèse organique, cette réaction donne accès à des β -nitroalcools. Comme précédemment évoqué dans ce chapitre, les molécules possédant un groupement nitro peuvent être transformées en de nombreuses structures fonctionnalisées conférant à la réaction de Henry un rôle clé dans la synthèse de produits naturels et biologiquement actifs.¹⁷¹ Durant cette réaction, jusqu'à deux centres stéréogènes peuvent être formés simultanément. Depuis le début des années 1990, la recherche de méthodes catalytiques pour promouvoir stéréosélectivement la réaction de Henry a pris une importance considérable. Cela s'est illustré par le développement de nombreux complexes chiraux de lanthanide,¹⁷² de cobalt,^{173,174} de zinc¹⁷⁵ ou de chrome¹⁷⁶ ainsi que de nombreux organocatalyseurs.¹⁷⁷ Cependant la catalyse asymétrique de la réaction d'Henry via l'utilisation de complexe de cuivre chiraux reste aujourd'hui prépondérante¹⁷⁸ et la majorité des ligands utilisés pour coordiner le cuivre sont basés sur un motif diamine.¹⁷⁹

Selon leur symétrie, il est possible de classer les ligands chiraux dans deux grandes catégories : les molécules de symétrie C_2 et celles de symétrie C_1 . Une molécule est de symétrie C_2 lorsqu'elle possède un axe autour duquel sa rotation de 180° ($360^\circ/2$) donne une molécule identique. Autrement dit cette molécule possède un axe de symétrie d'ordre 2. Cette propriété est très recherchée lors de l'élaboration de ligands pour la catalyse asymétrique puisqu'elle permet de réduire le nombre d'approche compétitive des substrats et donc le nombre d'états de transition diastéréoisomères. En effet, dans le cas d'un catalyseur performant, si on utilise le modèle des quatre quadrants, deux quadrants sur quatre, symétriquement opposés, sont plus accessibles et conduisent à une stéréoinduction équivalente (Figure 18.a). Cette propriété permet donc d'obtenir plus facilement une bonne stéréosélectivité. En revanche une molécule est de symétrie C_1 lorsqu'elle possède un axe autour duquel sa rotation de 360° donne une molécule identique. Autrement dit cette molécule ne possède aucun élément de symétrie. Ce n'est pas pour autant qu'elle ne présente aucun intérêt en catalyse asymétrique. Au contraire, se libérer des contraintes de la symétrie permet d'envisager une diversité structurale et fonctionnelle plus importante, permettant dans l'idéal de limiter la réactivité à un unique quadrant.

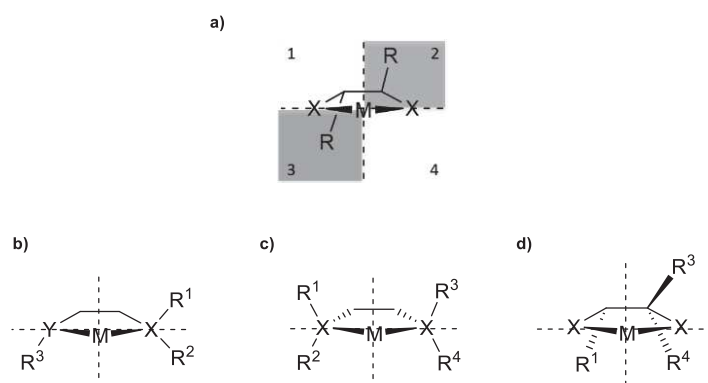


Figure 18: Représentation schématique des différents types de ligands chiraux : a) C_2 -symétrique b), c), et d) C_1 -symétrique

Trois facteurs de rupture de symétrie peuvent être distingués :

- un facteur de contrôle électronique via l'hétérogénéité des groupes coordinants permet un réglage fin de la réactivité du catalyseur (Figure 18.b);
- un facteur de contrôle stérique via l'hétérogénéité des substituants autour des atomes coordinants (Figure 18.c);

- et un facteur de contrôle stérique via l'hétérogénéité des substituants sur le squelette du ligand (Figure 18.d).

Ces différentes familles de ligands vont être illustrées ci-dessous par des exemples trouvés parmi les ligands basés sur un motif diamine utilisés dans la catalyse au cuivre de réactions de nitroaldolisation asymétriques. Il faut souligner cependant que les ligands à symétrie C_2 représentent la grande majorité des travaux décrits dans la littérature.

Le premier exemple de catalyse au cuivre d'une réaction de nitroaldolisation a été publié par le groupe de Jørgensen en 2002. L'utilisation du ligand bisoxazoline **L.82** de symétrie C_2 permet la catalyse énantiosélective au cuivre (II) de la réaction de Henry entre des α -cétoesters et le nitrométhane. Le groupe montre la nécessité d'utiliser une base de Brønsted telle que la triéthylamine pour permettre l'obtention de bons rendements et de hautes stéréosélectivités (Schéma 55).¹⁸⁰ Les travaux d'Evans quant à eux décrivent l'utilisation de la bisoxazoline **L.83** en tant que ligand dans la catalyse au cuivre (II) de réactions de Henry entre plusieurs aldéhydes et le nitrométhane (Schéma 55) ainsi qu'une discussion en profondeur autour d'éléments permettant de rationaliser l'induction asymétrique observée.¹⁸¹

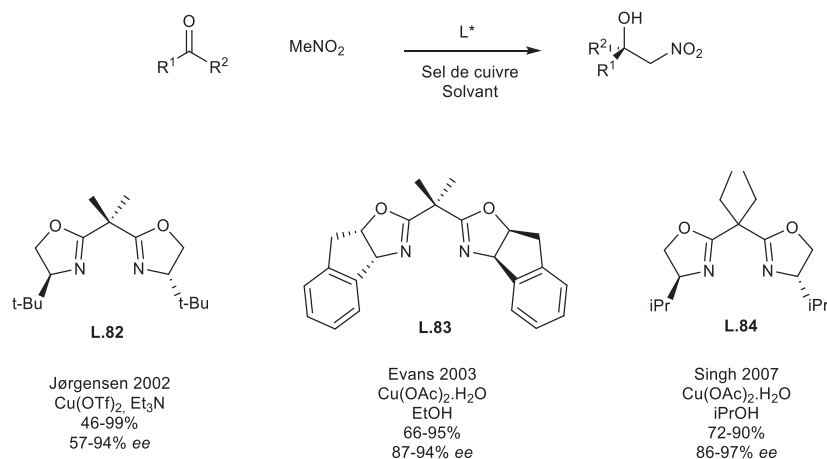


Schéma 55: Les bisoxazolines en catalyse au cuivre de réaction de Henry

En effet, tout en s'appuyant sur la structure cristalline du complexe de cuivre utilisé, les auteurs intègrent l'impact de l'effet de distorsion de Jahn-Teller dans l'état de transition octaédrique proposé autour de l'atome de cuivre. Cette distorsion implique la création de quatre sites à coordination forte dans le plan du ligand (en rouge sur Figure 19) et deux sites à coordination faible (en bleu sur Figure 19). Ainsi, les états de transition les plus réactifs placent le nucléophile perpendiculairement au plan du ligand (position axiale) tandis que

l'électrophile est placé dans le plan (position équatoriale) pour permettre une activation maximale (complexe **B**). Parmi les états de transition **B-1**, **B-2** et **C-1**, qui prédisent tous l'induction asymétrique observée, **B-1** est proposé par les auteurs comme étant le plus favorable en tenant compte à la fois des effets électroniques et stériques.¹⁸¹

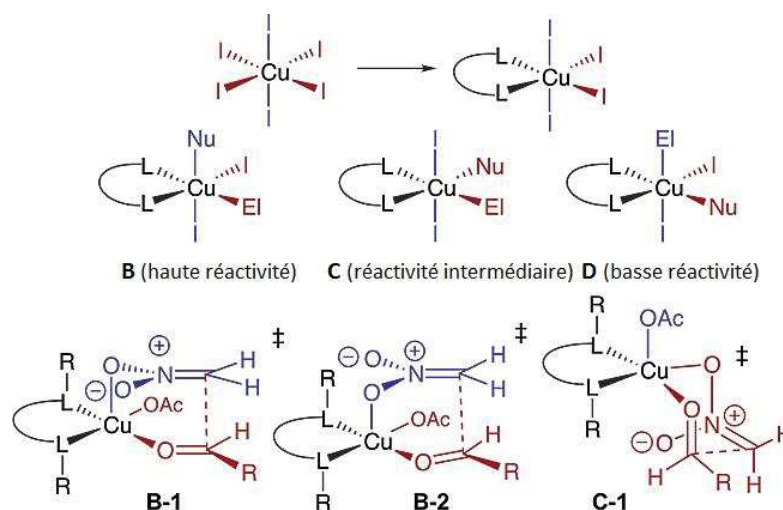


Figure 19: États de transition proposés par le groupe d'Evans

Le groupe de Singh a plus récemment obtenu une légère amélioration de la stéréosélectivité de la réaction grâce à l'utilisation de la bisoxazoline **L.84** et de l'isopropanol en tant que solvant. Les auteurs supposent l'impact important du solvant sur la stéréosélectivité de la réaction via une éventuelle coordination d'une molécule d'alcool sur le métal (Schéma 55).¹⁸²

Le motif *trans*-1,2-diaminocyclohexane est un squelette également très utilisé dans la construction de ligands C_2 -symétriques pour la catalyse asymétrique au cuivre de réactions de nitroaldolisation. Le groupe de Bandini a par exemple décrit l'utilisation du ligand **L.85** substitué par deux groupements dithiophènes (Figure 20). Ce composé permet l'obtention d'excellents excès énantiomériques avec une grande diversité d'électrophiles aromatiques, aliphatiques, ou α,β -insaturés même en réduisant la charge de catalyseur jusqu'à 0.1 mol%. L'obtention de la structure cristalline du complexe de cuivre a permis de confirmer la géométrie en plan carré de la complexation, identique à celle observée précédemment par le groupe d'Evans. Le même type d'état de transition peut donc être proposé dans ce cas.¹⁸³

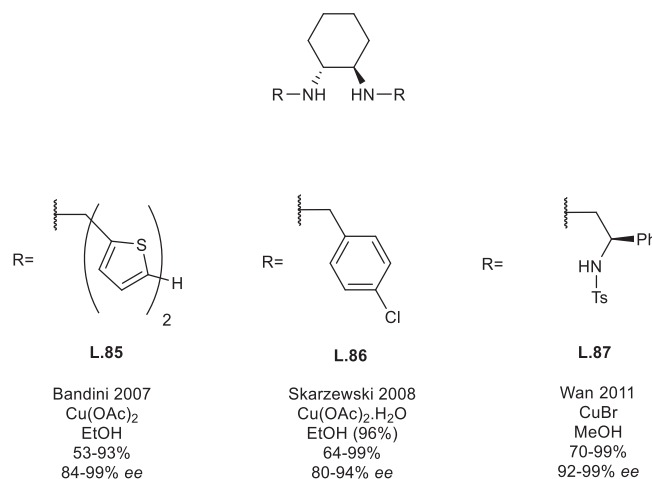


Figure 20: Ligands basés sur le *trans*-1,2-diaminocyclohexane

A la suite d'un important criblage de ligands basés sur le squelette *trans*-1,2-diaminocyclohexane, le groupe de Skarzewski a pu mettre en évidence l'activité catalytique du complexe formé par le ligand **L.86** et l'acétate de cuivre (II) (Figure 20). L'intérêt de la méthode développée ici est l'obtention de bons rendements et excès énantiomériques sans avoir à prendre de précautions expérimentales de séchage ou purification des réactifs.¹⁸⁴

Enfin, en 2011, le groupe de Wan a développé un nouveau ligand bis(sulfonamide)-diamine permettant la catalyse au cuivre (I) de réactions de Henry asymétriques. La catalyse de la réaction entre divers aldéhydes et le nitrométhane conduit dans tous les cas à une excellente énantiosélectivité. Les auteurs décrivent également la formation de deux centres stéréogènes contigus via l'utilisation du nitroéthane ou du nitropropane en tant que nucléophile. L'utilisation du ligand **L.87** permet l'obtention du produit *syn* avec une bonne diastéréosélectivité et d'excellents excès énantiomériques.^{185,186}

Les ligands tetrahydrosalen (ou salan) constituent un autre type de ligand à symétrie C₂ basé sur un motif diamine présentant une importante activité dans la catalyse au cuivre de réactions de nitroaldolisation. Ces ligands ont la particularité de conduire à des complexes de cuivre tétradentates présentant par conséquent d'importantes différences structurales par rapport aux exemples précédemment développés.

Le groupe de Feng développe par exemple le ligand **L.88** basé sur le squelette (1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethylènediamine (Figure 21). L'utilisation du complexe (CuOTf)₂·C₇H₈ en tant que source de cuivre (I) dans le méthanol en présence de tamis moléculaire conduit à la formation du produit de nitroaldolisation entre le nitrométhane et différents aldéhydes avec de bons

rendements et une haute stéréosélectivité. Des calculs conformationnels permettent de déterminer la géométrie préférentielle du complexe de cuivre tétradentate comme étant proche d'une structure tétraédrique. Les auteurs se basent sur cette structure pour proposer un état de transition expliquant l'induction de chiralité observée par des effets stériques liés aux cycles aromatiques pointant dans des directions opposées.¹⁸⁷

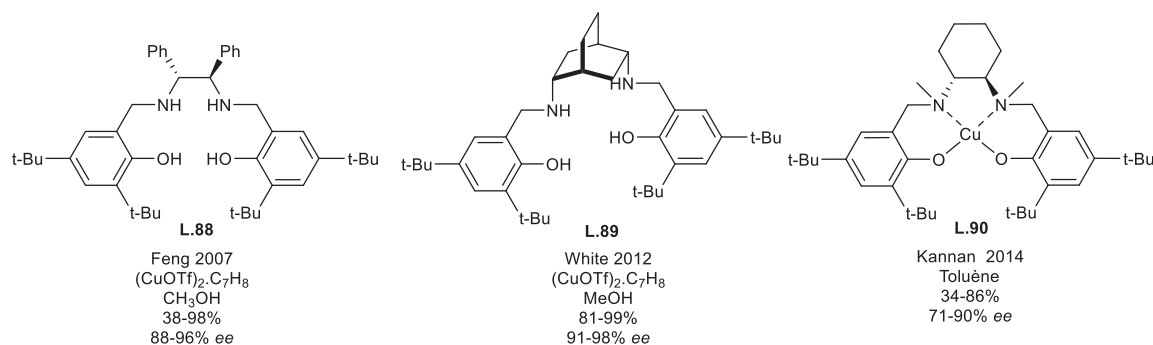


Figure 21: Ligands tétradentates de type tétrahydrosalen

Plus récemment, le groupe de White décrit un nouveau ligand tétradentate basé sur le squelette *cis*-2,5-diaminobicyclo[2.2.2]octane (Figure 21, **L.89**). Outre la contrainte conformationnelle apportée, ce squelette bicyclique présente la particularité de maintenir les deux groupements amines à une distance plus importante que dans les autres motifs diamines vicinaux généralement développés. Les auteurs comparent les excellents résultats obtenus avec le ligand **L.89** à ceux bien moins bons obtenus avec le dérivé salen (base de Schiff) du même ligand et proposent l'intervention clé de l'amine secondaire dans l'état de transition via la formation d'une liaison hydrogène avec le nitroalcane. Par ailleurs l'état de transition proposé repose sur la décomplexation partielle du cuivre par le ligand de façon à permettre la coordination des substrats (Figure 22).¹⁸⁸

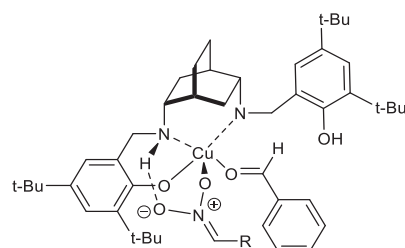


Figure 22: Etat de transition proposé par le groupe de White

En 2014, les travaux du groupe de Kannan révèlent l'activité catalytique du complexe **L.90** (Figure 21). L'originalité de ces travaux réside en le fait que le complexe de cuivre est préformé

et que dans ces conditions, le toluène se révèle comme étant le solvant optimal pour conduire à des résultats satisfaisants. Par ailleurs, le ligand donnant les meilleurs résultats présente un groupement diamine tertiaire tandis que les dérivés diimine (salen) ou amine secondaire (tetrahydrosalen) donnent des résultats bien moins intéressants. L'importance de la liaison hydrogène envisagée par White n'est donc pas confirmée dans ce cas. En revanche, la rigidité conformationnelle apportée par les ligands diimines ne semblent pas être compatibles avec une importante induction de chiralité dans le cas de la réaction de Henry.¹⁸⁹

Les ligands de symétrie C_1 n'ont été développés que plus récemment et sont donc un peu moins représentés dans la catalyse au cuivre de réactions de nitroaldolisation. Pourtant les quelques exemples présentés ci-dessous montrent qu'ils conduisent souvent à des résultats comparables à ceux obtenus dans le cas des ligands symétriques.

Comme évoqué plus haut, la rupture de la symétrie peut être causée par une hétérogénéité électronique des groupements coordinants. C'est le cas des ligands de Bolm¹⁹⁰ (**L.91**) et de Arai¹⁹¹ (**L.92**) présentant respectivement un site de coordination de type amine tertiaire-sulfonimidamide et amine tertiaire-sulfonamide (Figure 23).

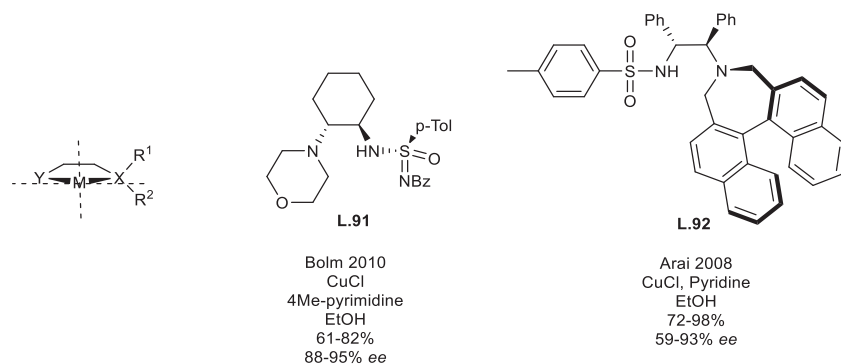


Figure 23: Ligands de symétrie C_1 présentant une hétérogénéité électronique

Les auteurs proposent que la présence d'un groupement chélatant plus électro attracteur permette d'augmenter l'acidité de Lewis du complexe de cuivre et ainsi de conduire à une activation d'autant plus importante de l'électrophile lors de la réaction. De plus l'hétérogénéité des groupements chélatants entraîne une différenciation électronique des sites de coordination en positions équatoriales du complexe, ce qui dans certains cas, a montré une amélioration de l'activité catalytique et de la stéréosélectivité.¹⁹² Par ailleurs

l'amine tertiaire participe à l'encombrement stérique autour du métal et donc au contrôle de la stéréosélectivité.

Les ligands présentant une hétérogénéité de substituants sur les groupements chélatants ont souvent pour objectif de limiter l'approche des substrats à un unique site réactionnel afin de complètement maîtriser l'induction de chiralité. C'est le cas du ligand **L.93** développé par le groupe d'Arai en 2007 (Figure 24). L'optimisation conformationnelle par calcul DFT démontre que le complexe formé entre le cuivre et ce ligand adopte une géométrie plan-carré. L'encombrement du métal par les noyaux aromatiques est très important et réduit la sphère de coordination à un seul quadrant sur quatre permettant l'obtention d'une excellente stéréosélectivité avec un grand nombre d'électrophile.¹⁹³

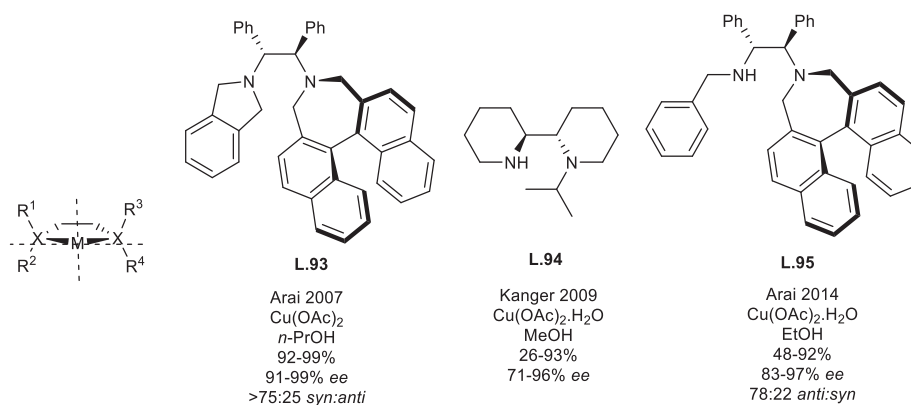


Figure 24: Ligands de symétrie C₁ présentant une hétérogénéité stérique au niveau des groupes chélatants

Le ligand dipiperidine **L.94** développé par le groupe de Kanger propose quant à lui un motif coordinant amine secondaire-amine tertiaire (Figure 24). Les calculs montrent que le complexe de cuivre ainsi formé comporte le groupement isopropyle et le proton de l'amine secondaire pointant dans des directions opposées dans un plan perpendiculaire au plan-carré de coordination du cuivre. Les auteurs proposent donc un état de transition faisant intervenir une liaison hydrogène entre l'amine secondaire du ligand et le nitroalcane afin d'expliquer la bonne induction de chiralité obtenue (Figure 25.a).¹⁹⁴

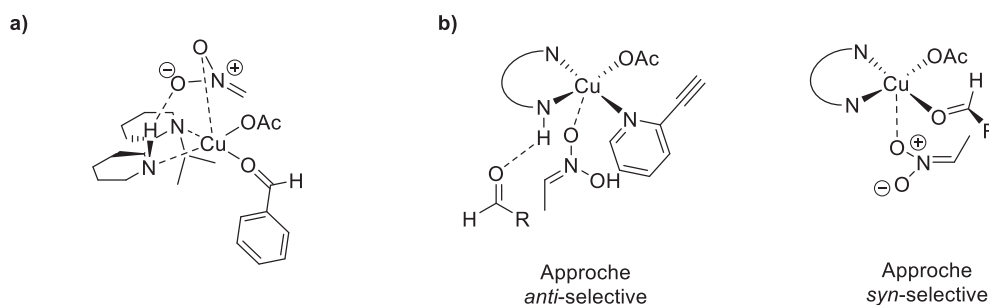


Figure 25: Etats de transition faisant intervenir une liaison hydrogène entre le ligand et les réactifs

Le groupe d'Arai arrive à des conclusions similaires concernant le nouveau ligand **L.95** développé pour la catalyse au cuivre de la réaction de Henry diastéréosélective entre le nitroéthane ou le nitropropane et différents aldéhydes (Figure 24). En effet si l'utilisation du ligand **L.93** conduit à une bonne sélectivité *syn*, le composé *anti* est majoritairement obtenu lorsque le composé **L.95** est utilisé. Les auteurs expliquent ce renversement de sélectivité par le fait que la coordination de l'aldéhyde ne se fait non plus sur l'atome de cuivre mais via la formation d'une liaison hydrogène avec l'amine secondaire orientant l'aldéhyde dans la position permettant l'obtention du produit *anti* (Figure 25.b). L'utilisation de la 2-éthynylpyridine permet, via coordination au cuivre, d'améliorer la sélectivité *anti* en empêchant la coordination de l'aldéhyde au métal.¹⁹⁵

Enfin les ligands de symétrie C_1 présentant une hétérogénéité au niveau du squelette portant les deux amines sont nettement moins représentés dans la catalyse au cuivre de réactions de Henry. Ils impliquent le plus souvent que l'une ou les deux fonctions amines soit *endo*-cyclique. Cela signifie que l'hétérogénéité se retrouve à la fois au niveau du squelette et des substituants portés par les amines (Figure 26). C'est le cas par exemple des ligands développés par Gong¹⁹⁶ et Pedro¹⁷⁹ basé sur l'*exo*-(-)-bornylamine (**L.96** et **L.97** Figure 26). Dans les deux cas de très bons résultats sont obtenus en catalyse au cuivre de la réaction de nitroaldolisation. La résolution de la structure cristalline du complexe **L.96**-Cu(OAc)₂ démontre une géométrie en tétraèdre invitant les auteurs à proposer un état de transition tétraédrique où les substrats prendraient la place des deux acétates. Les calculs effectués par le groupe de Pedro afin d'accéder à une géométrie optimisée du complexe **L.97**-Cu(OAc)₂ montre également une structure considérablement déviée du plan-carré attendu. Les auteurs proposent que l'hétérogénéité des ligands joue également un rôle électronique important

Chapitre 2 : Synthèse d'une nouvelle diamine bicyclique contrainte et applications en catalyse asymétrique

(amine secondaire/amine aromatique) tout en contrôlant les sites de coordination des substrats.

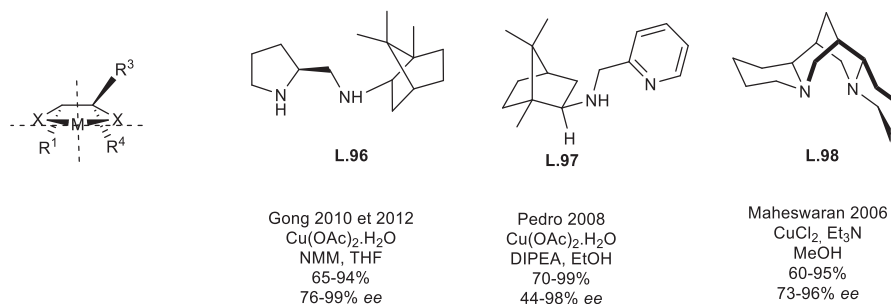


Figure 26: Ligands de symétrie C_1 présentant une hétérogénéité stérique au niveau du squelette

La (-)-spartéine **L.98**, alcaloïde naturel qui présente également une structure de symétrie C_1 est largement utilisée comme ligand en synthèse asymétrique. Si les deux atomes d'azote portent les mêmes substituants, ceux-ci diffèrent par leur configuration absolue et apporte ainsi la rupture de la symétrie. Le groupe de Maheswaran utilise par exemple ce ligand dans la catalyse au cuivre de réaction de Henry et démontre par l'analyse de structures cristallines que le complexe **L.98**-CuX₂ adopte une géométrie très contrainte due à la structure tétracyclique du ligand.¹⁹⁷

Ces multiples exemples confirment l'importance du motif diamine dans l'élaboration de nouveaux ligands pour la catalyse au cuivre de réactions de Henry asymétrique. Bien que les diamines de symétrie C_2 présentent les avantages décrits plus haut, les résultats obtenus avec les composés ne possédant pas de symétrie montrent que ces structures méritent encore d'être exploitées et diversifiées. Le contrôle de l'encombrement stérique autour des groupes chélatants ou sur le squelette carboné est notamment d'une importance capitale dans la conception de ligands efficaces.

2. Synthèse du 1,2-diaminobicyclo[2.2.2]octane (DABO) et de dérivés

Les rappels bibliographiques qui précèdent permettent de mettre en évidence l'intérêt récemment porté à la conception, la synthèse et l'utilisation de nouvelles diamines chirales.

Au cours de cette thèse, la synthèse du 1,2-diaminobicyclo[2.2.2]octane (DABO) énantiopur a été développée. La structure de cette diamine chirale est basée sur le squelette bicyclique déjà étudié au chapitre 1 à travers la synthèse et l'utilisation de l'acide 1-aminobicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylique (ABOC) (Schéma 56).

Cette diamine présente en effet plusieurs intérêts :

- A l'image de l'ABOC, sa structure bicyclique à géométrie contrainte permet de bloquer les deux fonctions amine en position synclinale ;
- Le pont du squelette carboné apporte un encombrement stérique supplémentaire par rapport notamment au *trans*-1,2-diaminocyclohexane, en particulier en position α d'une des fonction amine ;
- Enfin le DABO est un exemple rare de diamine vicinale exocyclique de symétrie C_1 reposant sur une hétérogénéité des substituants du squelette carboné.

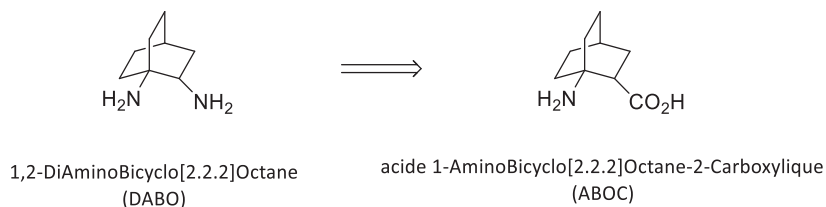


Schéma 56: Rétrosynthèse permettant d'accéder au DABO

L'un des objectifs de cette thèse était donc de synthétiser le DABO optiquement pur, ainsi que des dérivés présentant une protection orthogonale des deux fonctions amines.

2.1. Réarrangement de Curtius

Comme évoqué précédemment, le réarrangement de Curtius est une réaction très employée dans la synthèse de diamines. Elle permet la transformation d'un groupement acide carboxylique en un groupement amine via l'activation de l'acide en azoture d'acyle puis la formation d'un isocyanate. Celui-ci peut ensuite réagir avec un alcool pour donner un carbamate, une amine pour donner une urée ou être hydrolysé afin de conduire directement à une amine primaire. Cette stratégie permet donc la synthèse de diamines à partir d'acides

aminés ou de diacides, en un nombre limité d'étapes et avec rétention de configuration pour les composés chiraux.

Les travaux précédemment effectués à l'IBMM concernant la synthèse d'oligourées contenant le motif bicyclo[2.2.2]octane ont impliqué l'utilisation de l'intermédiaire succinimidyl carbamate **L.99**.^{75,198} La synthèse de cet intermédiaire s'est faite à partir du (*S*) ou (*R*)-Boc-ABOC-OH **10** via un réarrangement de Curtius en présence de *N*-hydroxysuccinimide (Schéma 57).

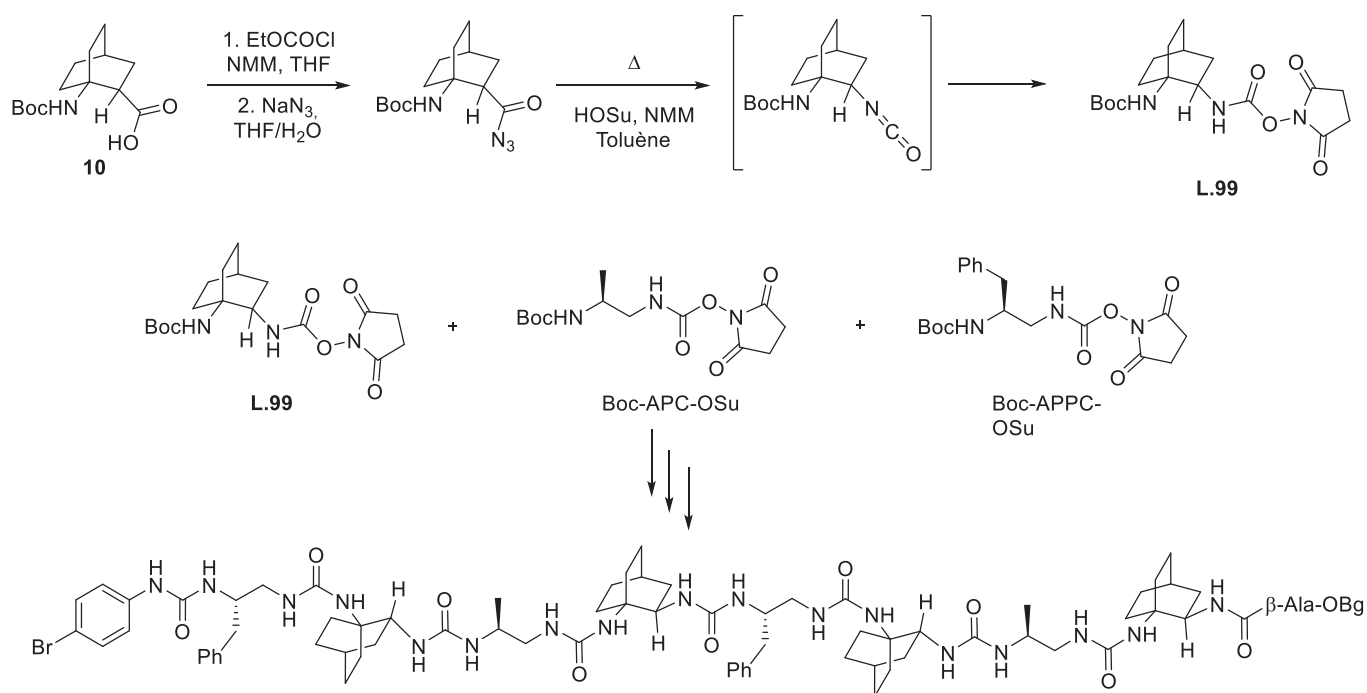


Schéma 57: Réarrangement de Curtius précédemment développé dans l'équipe

Le groupement *N*-succinimidyl carbamate n'est pas un groupement protecteur de l'amine, son rôle est ici d'activer la réactivité du groupe carbamoyl afin de permettre la formation d'urées via la réaction avec une fonction amine. Toutes les tentatives de réaction de ce groupement *N*-succinimidyl carbamate avec d'autres fonctions que les amines (alcool benzylique, eau) dans divers conditions (catalyse acide ou basique) ont échoué ou ont conduit à l'obtention d'un mélange complexe dans lequel seules des traces de produit ont été identifiées. Cette application restreinte du composé **L.99** n'est pas satisfaisante étant donné l'objectif de parvenir à la synthèse d'une diamine largement applicable en tant que telle dans de nombreux domaines.

Il est cependant possible de modifier les conditions de la transposition de Curtius afin de conduire à la synthèse du DABO N,N'-diprotégé de façon orthogonale. Les premiers tests ont été effectués sur le dérivé le plus accessible de l'ABOC, c'est-à-dire le mélange de stéréoisomère du composé **22** obtenu après saponification de l'ester méthylique **6**, lui-même produit de la cycloaddition de Diels-Alder non stéréosélective décrite au chapitre 1.* Le composé **22** soumis aux conditions de Curtius en présence de *tert*-butanol, en vue d'obtenir le dérivé orthogonalement protégé Z/Boc, a conduit à la formation quasi exclusive du produit **23**. Ce produit est issu de l'addition nucléophile intramoléculaire de l'amine en tête de pont sur l'isocyanate intermédiaire pour former une urée cyclique protégée sous forme de carbamate, aussi appelée allophanate cyclique.

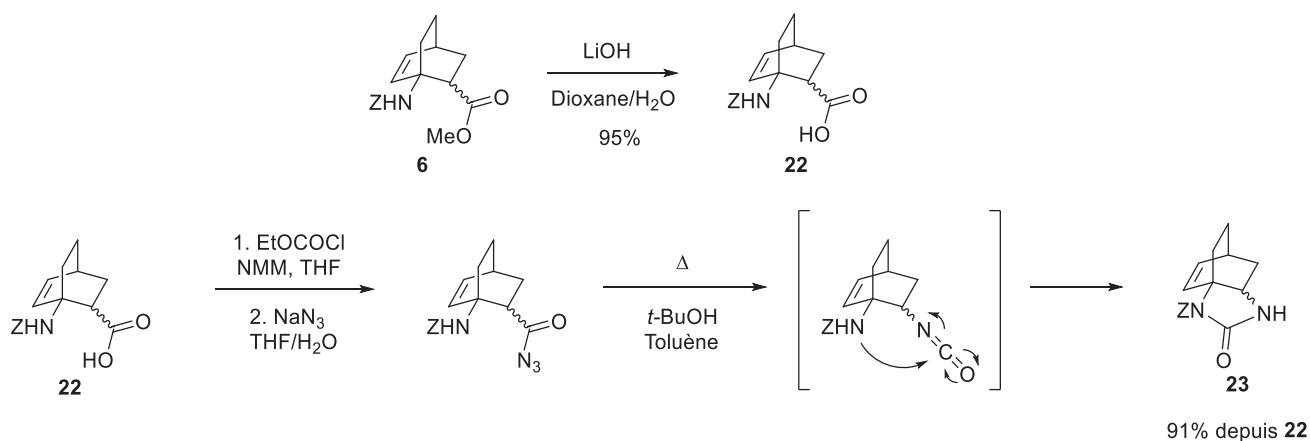


Schéma 58: Premier essai du réarrangement de Curtius

La structure du composé **23** a été confirmée plus tard par diffraction des rayons X par la structure cristalline du composé optiquement pur (1*R*,2*S*,4*S*)-**23** (Figure 27).

Comme précédemment décrit (voir 1.2.2.a), cette réaction secondaire a déjà été observée lors du réarrangement de Curtius de *cis*- β -aminoacides, en revanche pour les dérivés *trans* l'addition intramoléculaire conduisant à ce type d'allophanate n'est pas observée.⁹⁸ Dans le cas présent, la position synclinale des deux substituants du bicyclo, formant un angle d'environ 60°, semble les positionner dans une proximité suffisante pour que la réaction intramoléculaire soit privilégiée. Il faut préciser que ce type de sous-produit n'avait été que peu observé lors de la synthèse du composé **L.99** par réarrangement de Curtius (Schéma 57).

* Pour simplifier le manuscrit, lorsque la configuration absolue d'un produit dérivé de l'ABOC n'est pas précisée dans son identifiant, il s'agit du mélange de stéréoisomères issue de la cycloaddition de Diels-Alder non stéréosélective.

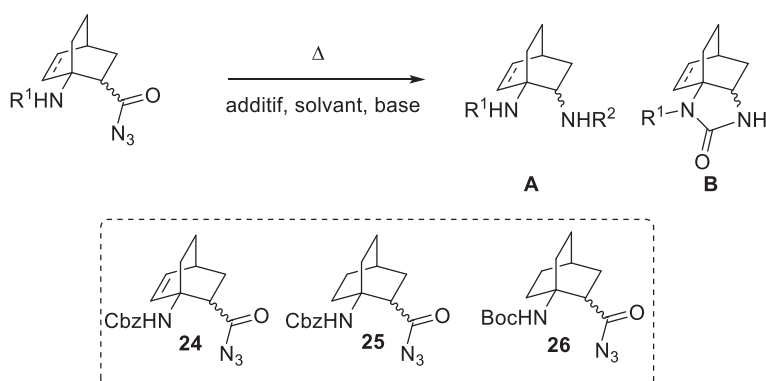


Figure 27: Structure cristalline de l'allophanate (1R,2S,4S)-**23** obtenue par diffraction aux rayons X

Un travail d'optimisation plus approfondi a donc été effectué autour de cette réaction (Tableau 4). Les azotures d'acyle **24**, **25** et **26** ont été respectivement obtenus à partir des composés **22**, **1** et **10** dans les conditions décrites dans le Schéma 58. La présence ou non d'une double liaison n'a aucun impact sur les résultats du réarrangement puisque les substrats **24** et **25** ne conduisent tout deux qu'à des traces du produit attendu **A** (Entrées 1 et 2 Tableau 4). Le composé **26**, dont l'amine en tête de pont est protégée sous forme de Boc, a été également soumis au réarrangement de Curtius en présence d'alcool benzylique afin d'obtenir ici encore une diamine orthogonalement protégée (entrée 3 Tableau 4). Dans ce cas, la diamine N,N'-diprotégée Boc/Cbz attendue est formée mais en quantité très minoritaire par rapport au produit **B**. Cependant, elle est formée en deux fois plus grandes quantités lorsqu'une quantité stoechiométrique de N-méthylmorpholine est ajoutée dans le milieu réactionnel (Entrée 4 Tableau 4). En effet, l'utilisation d'une amine tertiaire est connue pour catalyser la réaction d'un isocyanate avec une espèce possédant un hydrogène faiblement acide (ici alcool).¹⁹⁹

Synthèse du 1,2-diaminobicyclo[2.2.2]octane (DABO) et de dérivés

Tableau 4: Optimisation des conditions expérimentales du réarrangement de Curtius



| Entrée | Substrat | R ¹ | R ² | Additif | Base | Solvant | %A ^a |
|--------|----------|----------------|----------------|------------------|------|---------|-----------------|
| 1 | 24 | Cbz | Boc | <i>t</i> BuOH | X | Toluène | Traces |
| 2 | 25 | Cbz | Boc | <i>t</i> BuOH | X | Toluène | Traces |
| 3 | 26 | Boc | Cbz | BnOH | X | Toluène | 20 |
| 4 | 26 | Boc | Cbz | BnOH | NMM | Toluène | 40 |
| 5 | 26 | Boc | Cbz | BnOH | NMM | DMF | 20 |
| 6 | 24 | Cbz | Cbz | BnOH | X | Toluène | 8 |
| 7 | 24 | Cbz | Cbz | BnOH | NMM | Toluène | 30 |
| 8 | 24 | Cbz | Cbz | BnOH | NMM | DMF | Traces |
| 9 | 24 | Cbz | H | H ₂ O | X | DMF | Traces |

^a Valeurs qualitatives données à titre de comparaison et calculées par intégration du chromatogramme HPLC à 214 nm

Afin de déterminer si l'amélioration de ces résultats est due à la nature de l'alcool utilisé pour piéger l'isocyanate ou à la nature du groupement protecteur de l'amine en tête de pont, l'alcool benzylique a été utilisé lors du réarrangement de Curtius du composé **24**. Il est intéressant de noter que l'utilisation de l'alcool benzylique a conduit à des résultats très similaires à celle du *tert*-butanol, ce qui montre le faible impact de l'encombrement stérique de l'alcool utilisé pour piéger l'isocyanate (entrée 1 et 6, Tableau 4). Ici encore l'utilisation de N-méthylmorpholine conduit à une nette amélioration des résultats (Entrées 6 et 7, Tableau 4), cependant ces résultats restent inférieurs à ceux obtenus avec le substrat **26**. Enfin, le remplacement du toluène par du DMF ou encore l'utilisation d'eau en additif afin de permettre l'hydrolyse de l'isocyanate formé n'ont mené qu'à une diminution importante de la quantité de produit **A** formé.

Ces résultats montrent qu'il y a bien un effet du groupe protecteur de l'amine en tête de pont qui, lorsqu'il présente un encombrement stérique plus important (Boc par rapport au Cbz), semble favoriser la formation du produit désiré. L'utilisation de groupements encore plus volumineux pour protéger l'amine en cette position semble donc intéressante.

Malheureusement, toutes les tentatives de nouvelles protections par de tels groupements se sont soldées par un échec, l'amine en tête de pont étant difficile d'accès. Ainsi, les essais d'introduction d'un groupement fluorenylméthoxycarbonyl (Fmoc) pour conduire au Fmoc-ABOC-OH, n'ont conduit qu'à un faible rendement (10-30% maximum) quelles que soient les conditions expérimentales utilisées (FmocCl, FmocOSu).²⁰⁰ De la même façon, la double protection de cette fonction amine sous forme de Boc n'a pas été possible. En effet, après avoir formé l'ester méthylique de l'acide **10** par réaction avec du triméthylsilyldiazométhane, le traitement de l'ester méthylique **27** ainsi obtenu par du Boc₂O avec une quantité stoechiométrique de DMAP n'a pas permis la double protection. Même après 96 heures d'agitation à température ambiante, seul le composé **27** est observé dans le milieu réactionnel (Schéma 59).

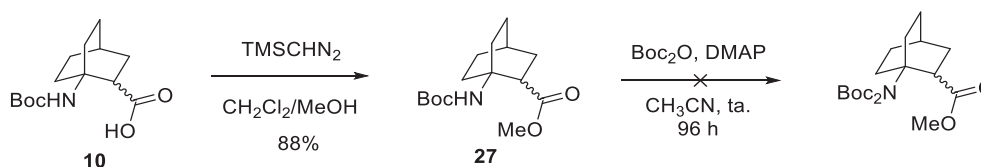


Schéma 59: Tentative de diprotection de l'amine en tête de pont

Etant donné que l'optimisation des conditions réactionnelles de la transposition de Curtius n'a pas donné de résultats satisfaisants, l'ouverture de l'allophanate **23** a été envisagée (Schéma 60). Le traitement de celui-ci par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (6 N) à température ambiante ou à reflux, tel que précédemment décrit dans la littérature²⁰¹ n'a abouti qu'à un mélange complexe et non identifiable de produits. Les tentatives d'ouverture de cycle par des alcools (BnOH, *tert*-BuOH, ou SuOH) en présence ou non de base de Brønsted, sous activation microonde ou sous chauffage convectif n'ont conduit qu'à la récupération du composé **23** inchangé ou à un mélange de produits de dégradation. Diverses amines ont été également testées dans l'ouverture de cet allophanate mais seule l'utilisation de la benzylamine à 75 °C dans le DMF a permis la conversion complète du composé **23** en benzylurée **28** avec un rendement isolé de 90% (Schéma 60).

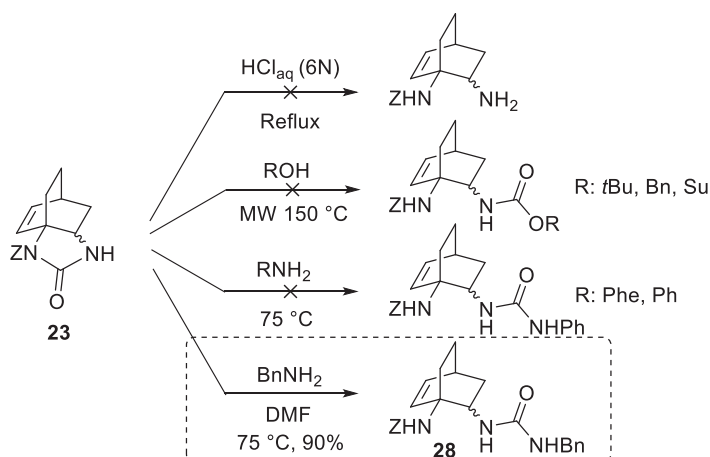


Schéma 60: Tentative d'ouverture de l'allophanate cyclique

Malheureusement aucune de ces expériences n'a conduit au développement d'une méthode satisfaisante pour la synthèse du DABO. Une autre stratégie a dû être envisagée.

2.2. Réarrangement d'Hofmann

Parmi les réactions permettant la préparation d'amines à partir d'acides carboxyliques, le réarrangement d'Hofmann est également une méthode très utilisée. Il implique la préparation du dérivé carboxamide du substrat et procède également via la formation d'un intermédiaire isocyanate. Cependant, les conditions expérimentales de la réaction sont généralement plus douces, à température ambiante, et ne nécessite pas forcément de piéger cet intermédiaire isocyanate. Ainsi, celles développées par le groupe de Loudon dans les années 1980 sont particulièrement attractives.^{202,203} En effet, l'utilisation de bis[(trifluoroacétoxy)iodo] benzène (BTIB) dans des conditions légèrement acides et dans un milieu organique/aqueux à température ambiante permet l'obtention directe de l'amine primaire protonée. Le mécanisme proposé par le groupe suppose la formation du complexe **L.100** entre l'amide et le BTIB via la formation d'une molécule d'acide trifluoroacétique. Le réarrangement a ensuite lieu, permettant la libération d'un deuxième équivalent de TFA, d'une molécule d'iodobenzène et du produit sous la forme d'isocyanate (Schéma 61). Cette méthode permet également un réarrangement avec rétention de configuration.

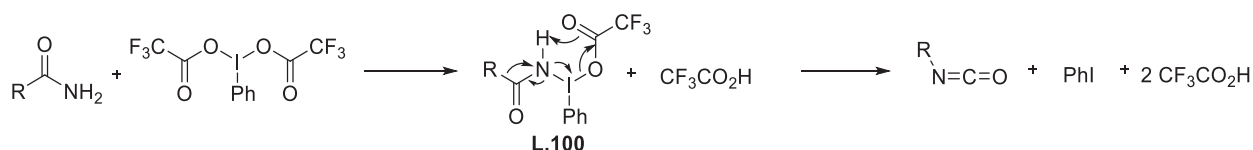


Schéma 61: Mécanisme admis du réarrangement d'Hofmann par le bis[(trifluoroacétoxy)iodo]benzène

Lorsque ces conditions sont utilisées, l'acide trifluoroacétique libéré en solution est supposé catalyser l'hydrolyse de l'isocyanate ce qui devait permettre de limiter la formation du produit d'addition intramoléculaire lors de la synthèse du DABO. Il faut signaler que ces conditions ont fait leurs preuves dans la conversion d'asparagines diversement protégées en position N-terminale en dérivés acide diaminopropionique tandis que les conditions de Curtius conduisaient majoritairement à la formation du produit d'addition intramoléculaire.^{204,205} Cependant le réarrangement d'Hofmann a également été utilisé dans le but d'obtenir des urées cycliques à partir d'asparagine ou de glutamine N-monoprotégé, en utilisant soit les conditions classiques (NaOCl/NaOH ou Br₂/NaOH)^{206,207}, soit des réactifs d'iode hypervalent dans des conditions modifiées.²⁰⁸

Comme dans le cas du réarrangement de Curtius, les premiers essais ont été effectués à partir du dérivé de l'ABOC le plus facilement accessible, c'est-à-dire le composé NHZ insaturé **22**. Dans une première étape l'amide **29** correspondant a été préparé. Pour cela la fonction acide est activée sous la forme d'un anhydride mixte puis de l'ammoniac anhydre gazeux est introduit dans la solution par un bulle à bulle régulier afin de former l'amide **29** avec 95% de rendement. A ce stade il est important de noter que l'utilisation d'une solution d'ammoniaque (NH₄OH) n'a jamais permis l'obtention d'une conversion complète vers l'amide **29** (Schéma 62).

Ce dérivé amide a ensuite été traité par le BTIB en présence de pyridine dans un mélange de DMF et d'eau conformément à la procédure décrite par le groupe de Waki.²⁰⁴ Il fut néanmoins nécessaire d'utiliser une quantité plus importante de DMF (3/1 au lieu de 1/1 DMF/H₂O) afin de permettre la dissolution complète du composé **29** dans le milieu réactionnel. Dans ces conditions, la disparition de l'amide **29** a été observée en 4 heures de réaction au profit de la diamine **30** et de l'allophanate **23** dans un ratio 9:1 (**30:23**) (Schéma 62 et entrée 1, Tableau 5).

Synthèse du 1,2-diaminobicyclo[2.2.2]octane (DABO) et de dérivés

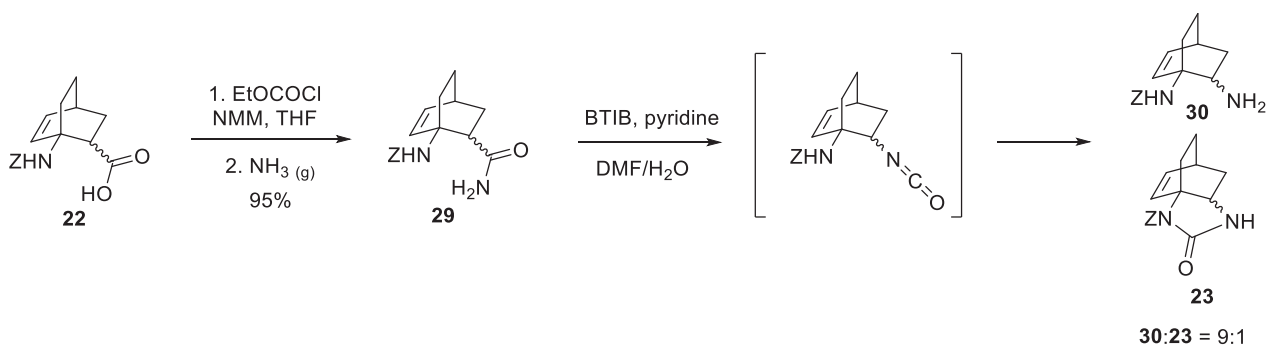
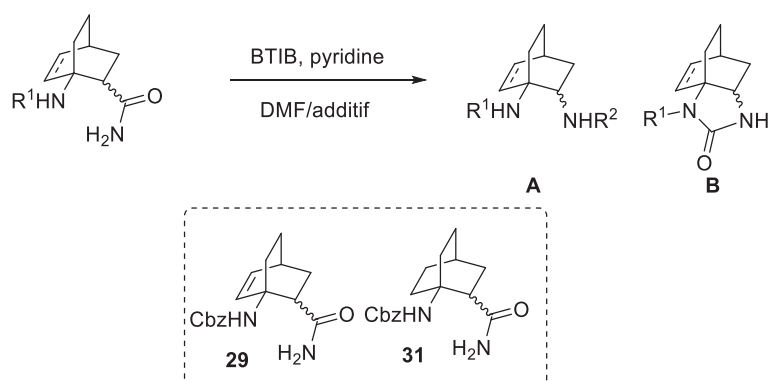


Schéma 62: Premier essai de réarrangement d'Hofmann

Ces premiers résultats très encourageants confirment l'intérêt des conditions développées par le groupe de Loudon dans le réarrangement d'Hofmann d'acides aminés. Cependant, le composé **22** n'avait pas été obtenu précédemment optiquement pur. La stratégie de dédoublement développée au chapitre 1 ne concerne que le Cbz-ABOC-OH **1** qui possède un squelette bicyclique saturé. Les conditions de réarrangement d'Hofmann précédemment utilisées avec succès pour l'amide **29** ont donc été appliquées à l'amide **31** obtenue par activation de la fonction acide du composé **1** sous forme d'anhydride mixte et traitement par l'ammoniac gazeux. Étonnamment, l'absence de double liaison dans le bicyclic modifie considérablement le comportement réactionnel du substrat lors du réarrangement. En effet dans ces conditions le produit cyclisé **B** est majoritairement formé à plus de 70% (entrée 2, Tableau 5). La présence de cette insaturation est donc cruciale pour obtenir un ratio satisfaisant de diamine **A**. Par ailleurs lorsque le réarrangement est effectué en l'absence de pyridine, la réaction est plus lente et conduit également à une formation plus importante de l'allophanate cyclique **B** avec les deux substrats **29** et **31** (entrée 3 et 4, Tableau 5).

Chapitre 2 : Synthèse d'une nouvelle diamine bicyclique contrainte et applications en catalyse asymétrique

Tableau 5: Optimisation des conditions expérimentales du réarrangement d'Hofmann



| Entrée | Substrat | R ¹ | R ² | Additif | Ratio DMF/Additif | Pyridine | %A ^a |
|--------|----------|----------------|----------------|------------------|-------------------|------------|-----------------|
| 1 | 29 | Cbz | H | H ₂ O | 3/1 | 1.2 equiv. | 89 |
| 2 | 31 | Cbz | H | H ₂ O | 3/1 | 1.2 equiv. | 27 |
| 3 | 29 | Cbz | H | H ₂ O | 3/1 | X | 71 |
| 4 | 31 | Cbz | H | H ₂ O | 3/1 | X | 23 |
| 5 | 29 | Cbz | Boc | <i>t</i> -BuOH | 2/1 | 1.2 equiv. | Traces |
| 6 | 31 | Cbz | Cbz | BnOH | 2/1 | 1.2 equiv. | Traces |

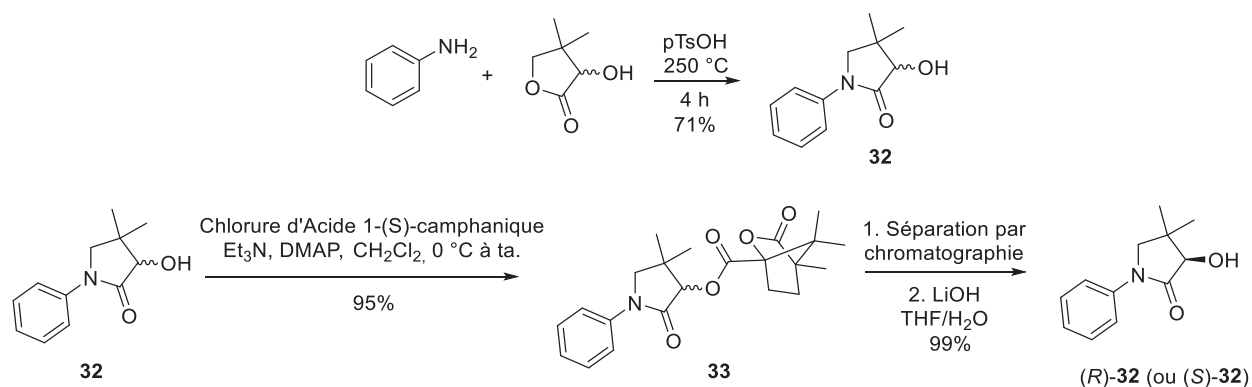
^a Valeurs déterminées par intégration du chromatogramme HPLC à 214 nm et corrigées via l'utilisation d'un facteur correctif calculé par comparaison des analyses RMN et HPLC d'un mélange connu de **A** et **B** (voir partie expérimentale)

Enfin le *tert*-butanol et l'alcool benzylique ont été utilisés en tant qu'additif à la place de l'eau afin d'accéder directement aux dérivés diprotégés de la diamine **A** à partir du substrat insaturé **29** (entrées 5 et 6, Tableau 5). Malheureusement ces tests n'ont mené qu'à la formation pratiquement exclusive de l'allophanate **B** montrant ainsi que ces conditions réactionnelles sont spécifiquement adaptées à l'hydrolyse de l'isocyanate en amine primaire.

Suite à ces résultats montrant le caractère essentiel de la double liaison contenue dans le squelette bicyclique, il est apparu nécessaire de trouver une méthode de séparation des stéréoisomères du composé **22**. L'auxiliaire chiral (*R*)-pantolactone qui s'est révélé être adapté au dédoublement des deux énantiomères du composé saturé **1**, ne permet pas une séparation efficace des quatre stéréoisomères du composé insaturé **22**. En revanche l'auxiliaire (*R*)-*N*-phenylpantolactame (*R*)-**32** [(*R*)-3-hydroxy-4,4-diméthyl-1-phenylpyrrolidin-2-one] a donné des résultats satisfaisants.

Cet auxiliaire chiral n'étant pas disponible commercialement, il a été synthétisé en trois étapes incluant un dédoublement de mélange racémique. Ainsi, la pantolactone racémique en présence d'un excès d'aniline et d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluène sulfonique a été chauffée à 250 °C en autoclave afin de provoquer la fusion des réactifs et

d'obtenir la N-phenylpantolactame racémique **32** avec un bon rendement. Les esters camphaniques **33** ont ensuite été synthétisés par traitement du composé **32** par du chlorure d'acide 1-(S)-camphanique commercial en présence de triéthylamine et de DMAP afin d'obtenir deux diastéréoisomères parfaitement séparables par chromatographie sur colonne de silice. Après saponification de chaque ester camphanique, les deux énantiomères de l'alcool chiral **32** ont été obtenus optiquement purs (Schéma 63). L'énantiomère (*R*)-**32** a été utilisé en tant qu'auxiliaire chiral dans les réactions suivantes.



L'ester de N-phenylpantolactame **34** a ensuite été synthétisé dans les mêmes conditions que celles développées pour la synthèse de l'ester de pantolactone **8** au chapitre 1 c'est-à-dire en utilisant l'EDC comme agent de couplage (Schéma 64). La chromatographie sur colonne de silice du composé **34** a permis la séparation des diastéréoisomères possédant un carbone 2 de configuration *R* (c'est-à-dire les stéréoisomères (1*R*,2*R*,4*S*,3'*R*)-**34** et (1*S*,2*R*,4*R*,3'*R*)-**34**) d'un côté et ceux possédant un carbone 2 de configuration *S* (c'est-à-dire les stéréoisomères (1*R*,2*S*,4*S*,3'*R*)-**34** et (1*S*,2*S*,4*R*,3'*R*)-**34**) de l'autre. Le fait que ces deux derniers diastéréoisomères ne soient pas séparables ne pose pas de problème car après réduction de la double liaison du mélange (toujours envisagée en fin de synthèse dans cette étude) un seul carbone asymétrique subsiste et seul l'énantiomère (2*S*) du DABO est obtenu. (Figure 28). Cette séparation se fait avec de très bons rendements et a été directement suivie d'une réaction de saponification par une solution aqueuse d'hydroxyde de lithium afin d'accéder aux mélanges de diastéréoisomères (1*S*,2*R*,4*R*)-**22** et (1*R*,2*R*,4*S*)-**22** d'un côté et (1*S*,2*S*,4*R*)-**22** et (1*R*,2*S*,4*S*)-**22** de l'autre.

Chapitre 2 : Synthèse d'une nouvelle diamine bicyclique contrainte et applications en catalyse asymétrique

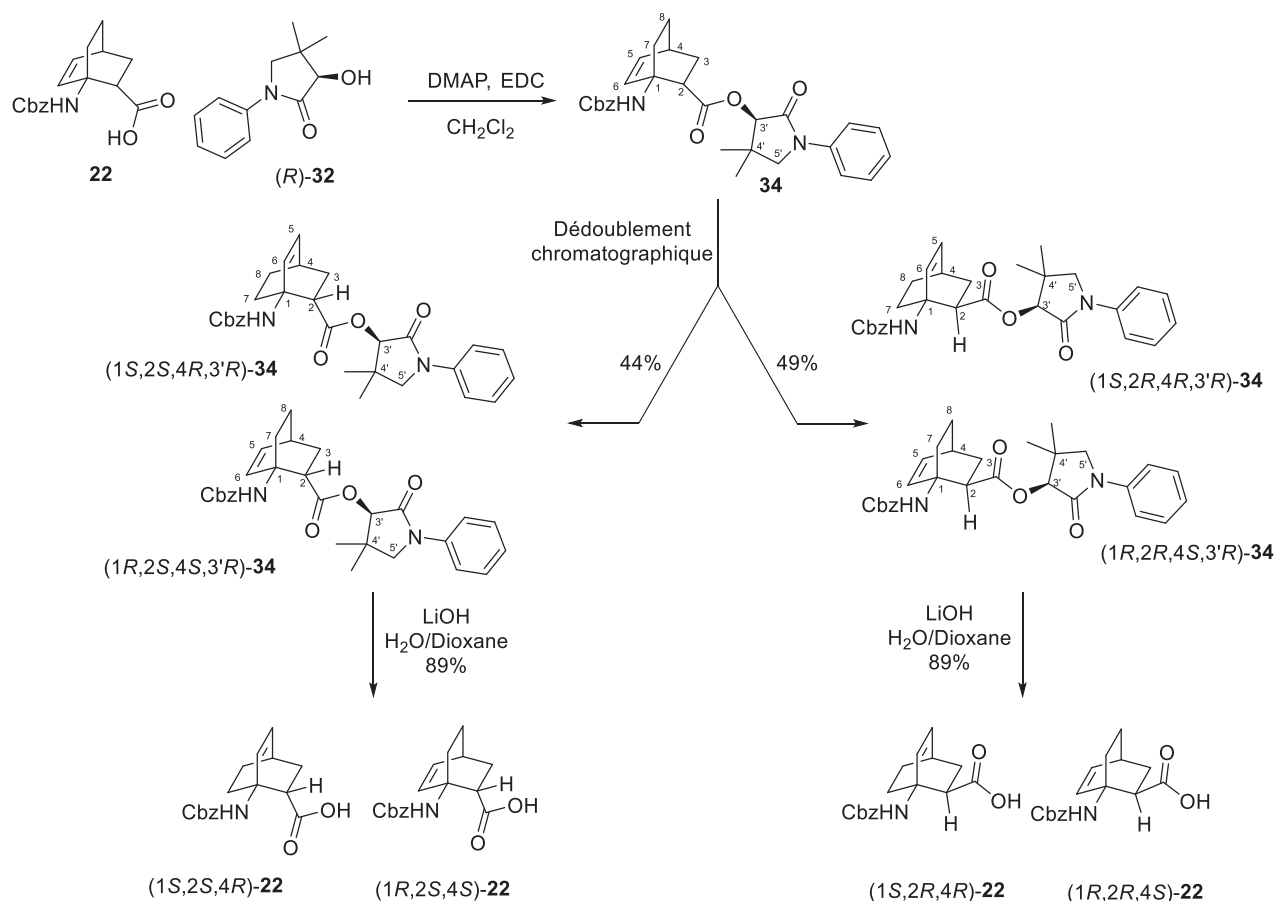


Schéma 64: Séparation des stéréoisomères de l'ABOC insaturé

Suite à cette saponification, un lavage de la phase aqueuse avant acidification a permis la récupération de l'auxiliaire chiral (*R*)-**32** intact en phase organique qui peut être recyclé. Ainsi le composé (*R*)-**32** n'a été synthétisé qu'une seule fois durant cette thèse.

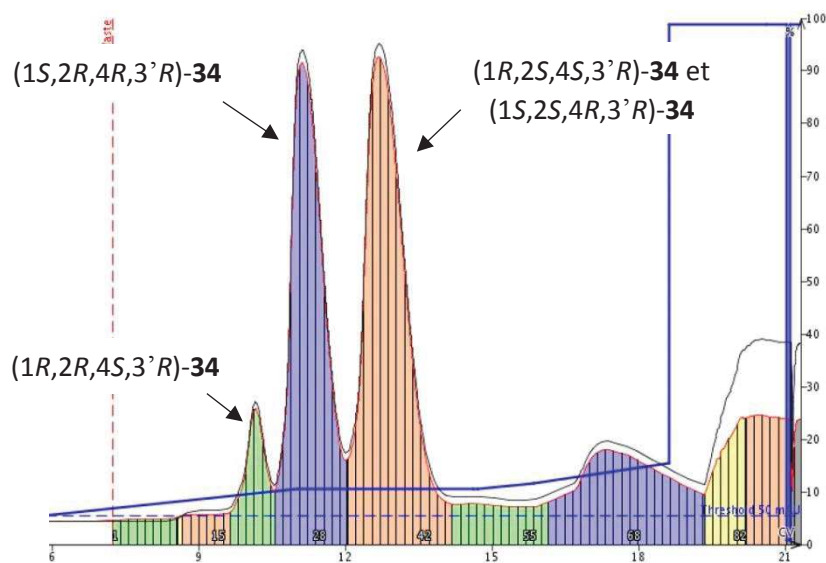


Figure 28: Chromatogramme de la séparation des diastéréoisomères du composé **34**

Pour simplifier la notation, le mélange des diastéréoisomères (1*S*,2*R*,4*R*)-**22** et (1*R*,2*R*,4*S*)-**22** sera dorénavant noté (2*R*)-**22** et le mélange (1*S*,2*S*,4*R*)-**22** et (1*R*,2*S*,4*S*)-**22** noté (2*S*)-**22**. Il est également important de noter que si la suite de cette partie traite exclusivement des composés de configuration (2*S*), des résultats identiques ont été obtenus avec les stéréoisomères de configuration (2*R*).

Les conditions de réarrangement d'Hofmann optimisées avec le mélange racémique ont donc été appliquées au composé (2*S*)-**22** via la formation de l'amide (2*S*)-**29** et l'obtention du mélange (2*S*)-**30**/(2*S*)-**23** dans les mêmes proportions que précédemment (89/11). Le traitement et la purification du brut réactionnel du réarrangement se sont révélés compliqués à cause de l'hydrosolubilité et la haute polarité de la diamine (2*S*)-**30**. La protection de l'amine primaire du composé (2*S*)-**30** a donc été entreprise par traitement direct du brut réactionnel concentré avec Boc₂O en présence de DIEA dans le THF (Schéma 65).

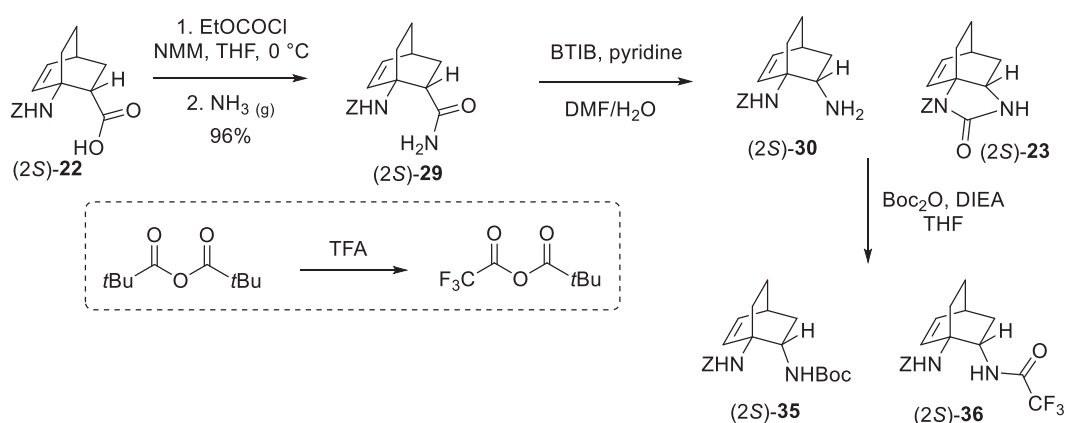


Schéma 65: Synthèse du DABO insaturé diprotégé de façon orthogonale

Cette dernière réaction s'est révélée être peu reproductible, conduisant souvent à un mélange du produit diamine protégé sous forme de Cbz/Boc (2*S*)-**35** et de celui protégé sous forme de Cbz/trifluoroacétamide (Cbz/Tfac) (2*S*)-**36**. Il est supposé qu'un résidu d'acide trifluoroacétique provenant du brut du réarrangement réagit avec le Boc₂O afin de former un anhydride mixte qui conduit à la formation partielle du produit (2*S*)-**36**.

Suite à ces résultats, le groupement trifluoroacétamide qui permet également la protection d'une fonction amine de façon orthogonale au groupement benzylcarbamate²⁰⁹, a été préféré au groupement Boc dans cette synthèse. Ainsi, le traitement du brut du

réarrangement par l'anhydride trifluoroacétique en présence de pyridine dans le dichlorométhane a permis la formation exclusive de la diamine N,N'-diprotégée Z/Tfac (2S)-**36**. Sous cette forme la purification du produit de la réaction d'Hofmann est facilitée et permet d'isoler le produit diaminé (2S)-**36** avec 73% de rendement sur les deux étapes (Schéma 66).

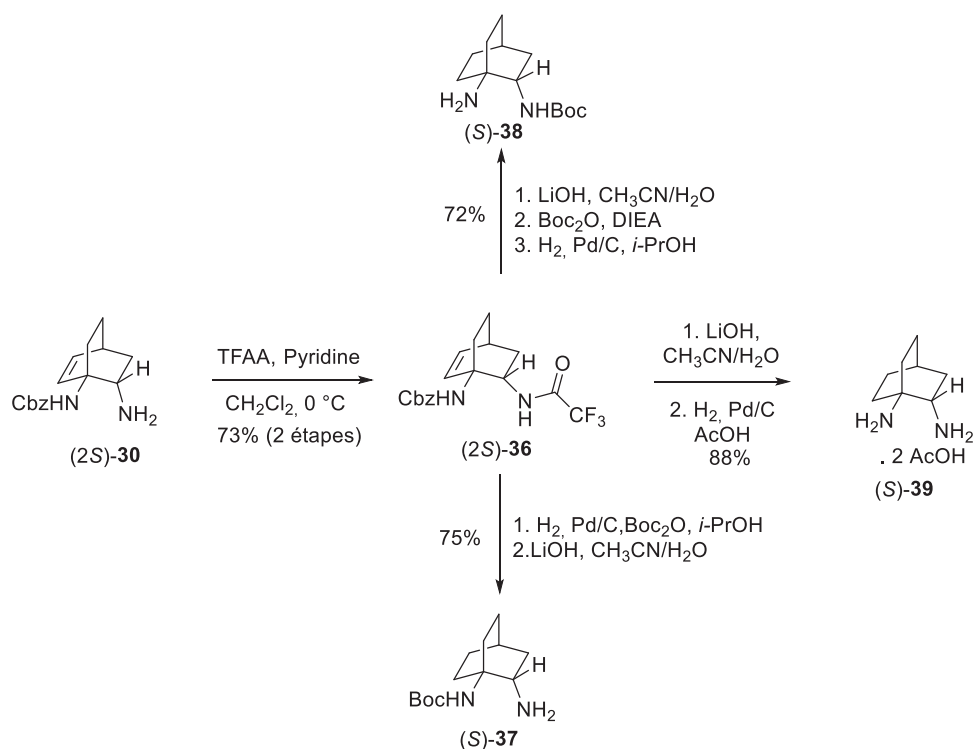


Schéma 66: Synthèse des dérivés du DABO **37**, **38** et **39**

Différents dérivés du DABO, ouvrant la voie à diverses applications, ont ensuite été synthétisés à partir du composé (2S)-**36**.

Le groupe protecteur Boc étant l'une des protections des fonctions amine les plus utilisés en synthèse organique, les diamines monoprotégées par un tel groupement soit en tête de pont ((S)-**37**) soit en position 2 ((S)-**38**) ont été synthétisées. L'hydrogénation/hydrogénéolyse du composé (2S)-**36** catalysée par du palladium sur charbon en présence de Boc₂O a permis la formation de l'intermédiaire N,N'-diprotégé Boc/Tfac qui a été directement soumis à une hydrolyse basique pour cliver le groupement trifluoroacétate et conduire à la formation du composé (S)-**37** avec un rendement global de 75% (Schéma 66).

Le composé (S)-**38** a été quant à lui formé avec 72% de rendement par remplacement de la protection Tfac par un groupement Boc suivi d'une l'hydrogénation/hydrogénéolyse dans l'isopropanol de respectivement la double liaison et le groupement Cbz.

Enfin la diamine libre sous forme de sel de diacétate (*S*)-**39** a également été synthétisé via déprotection du groupement trifluoroacétamide dans les mêmes conditions que précédemment, suivi d'une hydrogénation/hydrogénolyse ici dans l'acide acétique afin de former un sel organique du DABO. Le DABO, 2AcOH ainsi obtenu sous l'aspect d'une poudre blanche est plus facile à manipuler que l'huile incolore correspondant à la diamine libre de tout sel.

Les composés (*R*)-**37**, (*R*)-**38** et (*R*)-**39** ont également été obtenus en effectuant les mêmes transformations à partir du précurseur (*2R*)-**36**.

2.3. Etude de la divergence de réactivité par DFT

La synthèse décrite ci-dessus met en évidence une divergence de réactivité inédite dans le réarrangement d'Hofmann entre deux composés qui diffèrent uniquement par la présence ou l'absence d'une double liaison dans le squelette bicyclique carboné. Cette observation a fait l'objet d'une étude DFT approfondie afin de mieux comprendre l'impact de cette insaturation.

Dans un premier temps, les conformations les plus stables des intermédiaires isocyanates insaturé (*2S*)-**40** et saturé (*2S*)-**41** ont été obtenues et sont représentées sur la Figure 29. Outre la présence ou l'absence d'une double liaison, ces deux conformations sont superposables et aucune différence conformationnelle ne peut être observée.

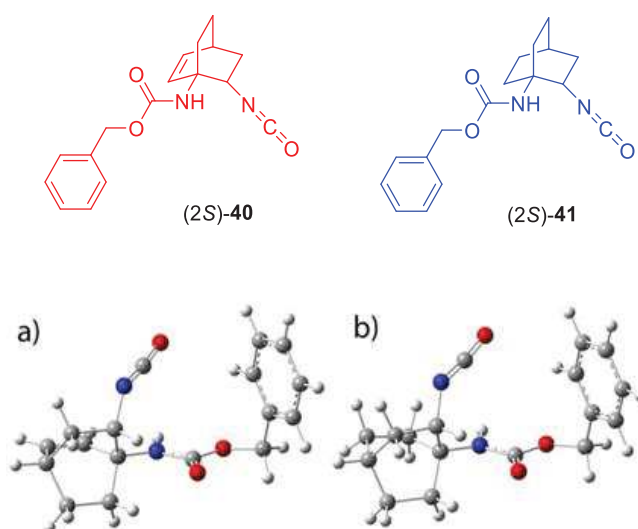


Figure 29: Conformation les plus stables des intermédiaires isocyanates a) insaturé et b) saturé

De plus, les charges partielles des atomes d'azote en tête de pont ont été calculées. Les résultats sont très similaires pour les deux composés (-1.113 pour (2S)-**40** et -1.114 pour (2S)-**41**) et ne permettent pas non plus d'expliquer une différence de réactivité.

En revanche la fonction de Fukui f^- , qui peut être considérée comme une mesure locale de la nucléophilie^{210,211}, a mis en évidence une différence intéressante. Les calculs réalisés sur l'atome d'azote en tête de pont donnent une fonction f^- plus positive dans le cas de l'isocyanate (2S)-**41** que dans le cas de l'isocyanate (2S)-**40**. Cela signifie que l'atome d'azote du composé saturé bénéficie d'une nucléophilie plus importante que celle de l'atome d'azote du composé insaturé. La représentation des isocontours de la fonction de Fukui présentée en Figure 30 illustre cette différence de nucléophilie entre le composé (2S)-**40** (Figure 30.a) et (2S)-**41** (Figure 30.b). Ces résultats vont dans le sens des observations expérimentales et pourraient expliquer la formation préférentielle de l'allophanate cyclique par addition intramoléculaire dans le cas du composé saturé (2S)-**41**.

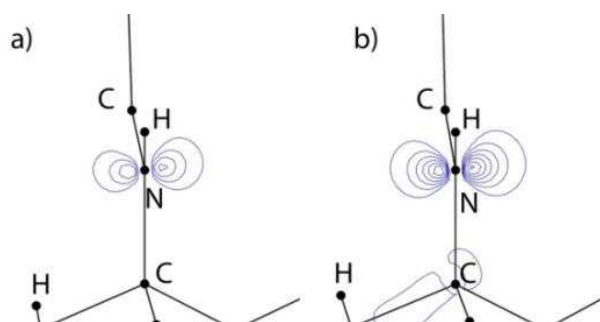


Figure 30: Isocontours ($0.005 e.a_0^{-3}$) de la fonction de Fukui f^- pour a) l'intermédiaire insaturé et b) l'intermédiaire saturé

Cependant ces derniers résultats se basent sur les propriétés intrinsèques des intermédiaires isocyanates or les résultats expérimentaux montrent l'impact important des conditions réactionnelles du réarrangement puisque par exemple les conditions de Curtius impliquent systématiquement la formation majoritaire du sous-produit cyclisé.

Afin d'acquérir plus d'informations sur cette réactivité, les mécanismes réactionnels de la formation de l'allophanate ainsi que de l'hydrolyse de l'isocyanate ont été étudié par DFT dans les conditions d'Hofmann utilisant le BTIB en milieu organique/aqueux. Afin d'alléger les calculs, cette étude s'est basée sur les dérivés légèrement modifiés (2S)-**40mod** et (2S)-**41mod** dans lesquels le groupement benzyle est remplacé par un groupement méthyle (Figure 31).

Synthèse du 1,2-diaminobicyclo[2.2.2]octane (DABO) et de dérivés

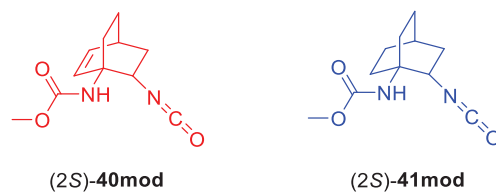


Figure 31: Structures simplifiées utilisées pour les calculs d'états de transitions

La formation de l'allophanate est supposée être assistée par un couple $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CF}_3\text{COO}^-$ interagissant avec l'atome d'azote de l'isocyanate d'une part et l'atome d'hydrogène du carbamate en tête de pont d'autre part (Figure 32). Dans le cas du composé saturé (2S)-41mod (en bleu sur la Figure 32), le produit allophanate est plus stable de $11.40 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ que l'isocyanate de départ et la barrière énergétique à franchir entre l'isocyanate et l'état de transition est relativement faible ($27.30 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Chapitre 2 : Synthèse d'une nouvelle diamine bicyclique contrainte et applications en catalyse asymétrique

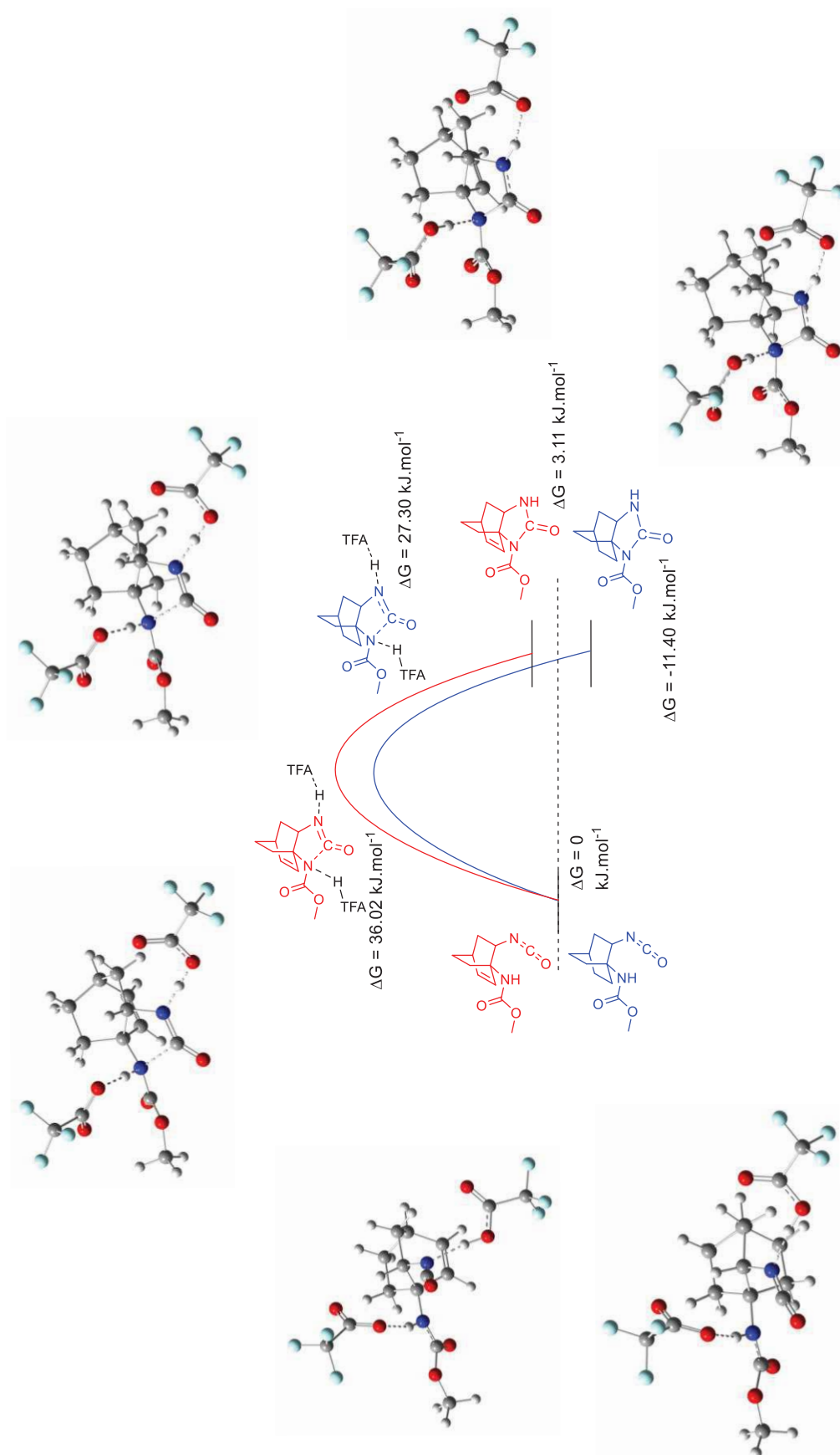


Figure 32: Etude du mécanisme de formation de l'allophanate cyclique par calculs DFT

Synthèse du 1,2-diaminobicyclo[2.2.2]octane (DABO) et de dérivés

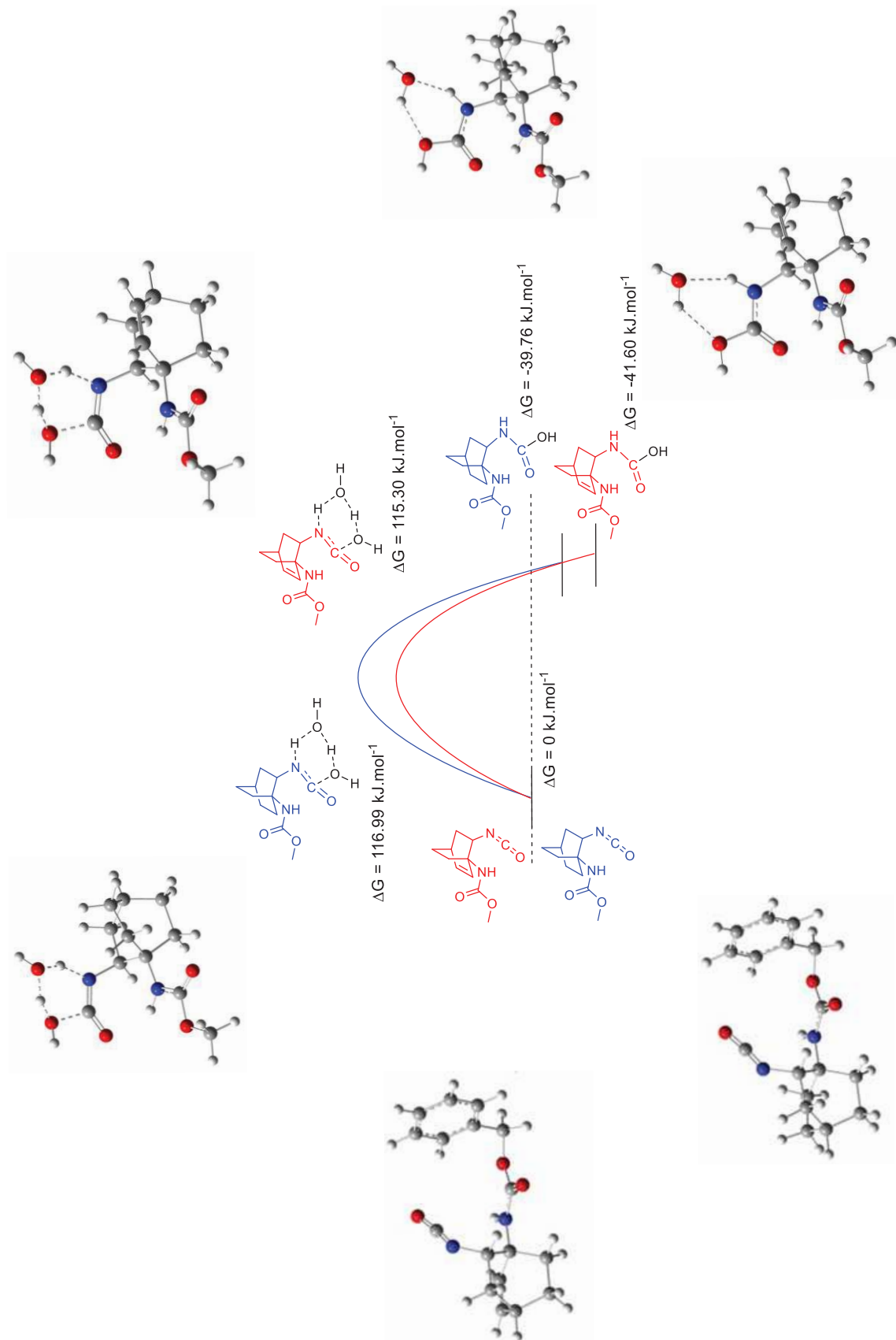


Figure 33: Etude du mécanisme d'hydrolyse des isocyanates par calcul DFT

En revanche, concernant le composé insaturé (2S)-**40mod** (en rouge sur la Figure 32), le produit allophanate présente une énergie supérieure de 3.11 kJ.mol^{-1} à l'isocyanate de départ et une barrière énergétique 32% plus importante que pour le composé (2S)-**41mod** dépourvu de double liaison endocyclique. Ces résultats montrent que dans les conditions expérimentales utilisées et dans le cadre des hypothèses de calculs considérées, la formation de l'allophanate cyclique est défavorisée par la présence d'une double liaison dans le squelette bicyclique de l'isocyanate (2S)-**40mod**.

De plus, l'hydrolyse de l'isocyanate a été étudiée pour les deux molécules (2S)-**40mod** et (2S)-**41mod** en considérant un mécanisme faisant intervenir deux molécules d'eau selon le modèle précédemment utilisé par le groupe de Muchall²¹² (Figure 33). Etant donné qu'aucune liaison hydrogène stable entre les isocyanates de départ et les molécules d'eau n'ont pu être trouvée pour caractériser l'état initial de l'hydrolyse, les calculs ont été effectués en considérant les isocyanates (2S)-**40mod** et (2S)-**41mod** isolés des molécules d'eau à l'état initial. Les résultats des calculs impliquant le composé insaturé (2S)-**40mod** (en rouge sur la Figure 33) montre l'obtention d'une barrière énergétique plus faible ($115.30 \text{ kJ.mol}^{-1}$) et une différence énergétique plus importante entre le réactif et le produit d'hydrolyse ($41.60 \text{ kJ.mol}^{-1}$) que dans le cas du composé saturé (2S)-**41mod** qui présente une barrière énergétique à $116.99 \text{ kJ.mol}^{-1}$ et un produit $39.76 \text{ kJ.mol}^{-1}$ plus stable que le réactif (en bleu sur la Figure 33).

En conclusion les études des deux mécanismes, formation de l'allophanate cyclique et d'hydrolyse de l'isocyanate, montrent que, dans le cadre des hypothèses de calcul proposées, la présence d'une double liaison dans le squelette bicyclique du substrat est défavorable à l'addition intramoléculaire formant le produit cyclisé et favorable à l'hydrolyse de l'isocyanate intermédiaire formant la diamine vicinale. Ces conclusions sont évidemment faites par comparaison avec les résultats obtenus dans le cas d'un squelette bicyclique saturé. Ces résultats théoriques sont en accord avec les observations expérimentales et offrent un modèle des différences de réactivités observées.

Dans cette partie le développement de la synthèse du 1,2-diaminobicyclo[2.2.2]octane **39** énantio pur ainsi que celles de ses deux dérivés monoprotégés sous forme de Boc, composés **37** et **38**, ouvre la voie à de nombreuses applications incluant la synthèse

d'organocatalyseur chiraux, de ligands chiraux pour la catalyse asymétrique (suite du chapitre 2) ou encore la synthèse d'oligourées susceptibles de se structurer (chapitre 3).

3. Application en organocatalyse : introduction du motif thiourée

L'importante rigidité du 1,2-diaminobicyclo[2.2.2]octane offre une structure privilégiée pour la conception d'organocatalyseurs bifonctionnels. La position des deux fonctions amines bloquées en position synclinale est supposée contraindre la position respective des deux sites catalytiques et donc induire une bonne stéréosélectivité. De plus, comme précédemment évoqué, le squelette bicyclique apporte un encombrement stérique bien spécifique par rapport aux squelettes chiraux généralement utilisés (*trans*-1,2-diaminocyclohexane, 1,2-diphenylethylènediamine ...).

Par ailleurs, l'étude dans la littérature d'organocatalyseurs bifonctionnels dérivant de diamines révèle le recours très fréquent au motif thiourée (voir 1.3.2 ci-dessus). Ce motif est un très bon donneur de liaisons hydrogène pouvant former jusqu'à deux de ces liaisons avec un substrat soit sous la forme d'une liaison bifide, soit via la formation de deux liaisons hydrogène indépendantes avec deux groupements accepteurs d'un substrat. Comme évoqué précédemment, les catalyseurs associant ce motif thiourée à une amine primaire, secondaire ou tertiaire, ont fait preuve d'une importante efficacité notamment dans la catalyse asymétrique d'addition de nitro-Michael (voir paragraphe 1.3.2 de ce chapitre). Cependant, l'utilisation de catalyseurs bifonctionnels amine secondaire-thiourée dans la catalyse asymétrique d'addition de nitro-Michael demeure aujourd'hui relativement peu décrite.

Dans ce contexte, le développement de ce type de molécules autour du motif bicyclique du DABO et l'évaluation de leur efficacité catalytique dans l'addition de nitro-Michael présentent un intérêt certain.

3.1. Synthèse de thiourées incorporant le motif bicyclique DABO

Plusieurs candidats organocatalyseurs incluant un motif thiourée ont donc été synthétisés à partir du DABO énantio pur. Ils contiennent de un à trois centres stéréogènes et afin d'aboutir à une étude la plus complète possible, tous les diastéréoisomères de ces molécules ont été synthétisés et testés.

Dans un premier temps les dérivés amine primaire-thiourée **45-47** ont été sélectionnés afin d'évaluer l'impact du squelette bicyclique du DABO sur la catalyse d'addition de nitro-Michael en comparaison avec les résultats décrits dans la littérature avec des dérivés similaires basés sur d'autres types de squelettes diamine.¹⁵⁰

Pour ce faire, le dérivé monoprotégé du DABO (*R*)-**38** a été traité par divers isothiocyanates dans le dichlorométhane à température ambiante. Quatre isothiocyanates différents ont été utilisés. Le 3,5-bis(trifluorométhyl)phénylisothiocyanate a permis la formation du composé (*R*)-**42** qui après déprotection du groupement Boc, a conduit à la formation du composé (*R*)-**45** sous la forme d'un sel de TFA. De la même façon, la réaction du phénylisothiocyanate a conduit au composé (*R*)-**43** puis au sel (*R*)-**46** après déprotection. Enfin les diastéréoisomères (*S,R*)-**44** et (*R,R*)-**44** ont pu être obtenu par réaction du composé (*R*)-**38** avec le (*S*)- α -methylbenzylisothiocyanate et le (*R*)- α -methylbenzylisothiocyanate respectivement. Ils ont également été traités par l'acide trifluoroacétique afin d'obtenir les molécules bifonctionnelles (*S,R*)-**47** et (*R,R*)-**47** possédant deux centres stéréogènes (Schéma 67).

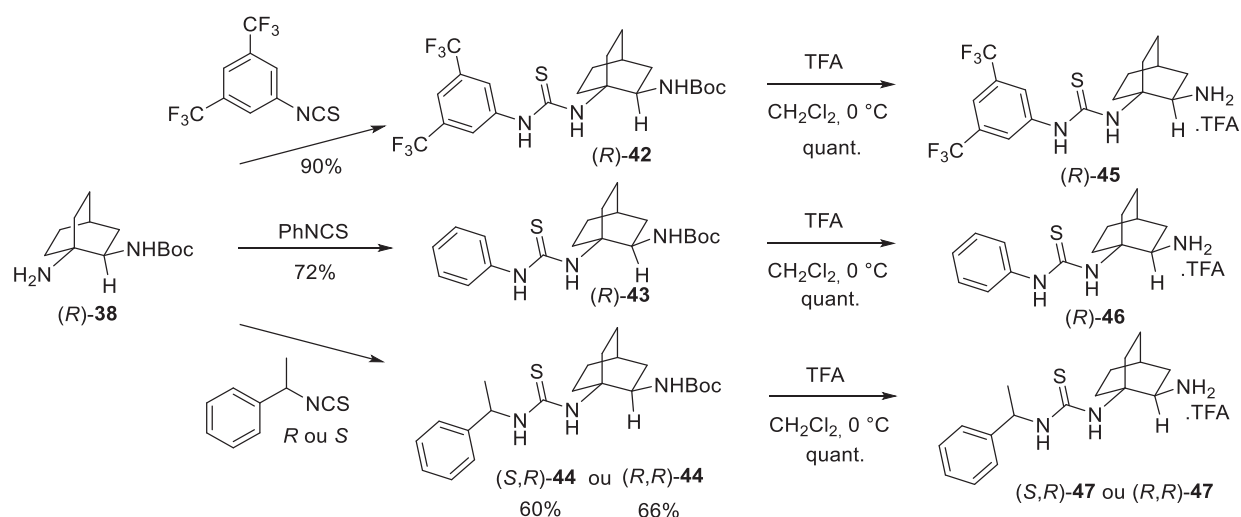


Schéma 67: Synthèse de dérivés amine primaire-thiourée

Dans un second temps, les dérivés amine secondaire-thiourée **53-55** contenant une (*R*) ou (*S*) proline sur l'amine en position 2 du DABO ont été préparés. Afin d'économiser deux étapes, le couplage du dérivé (*2R*)-**30** et de la (*R*) ou (*S*)-proline N-protégée par un groupement Boc a été effectué en utilisant directement le mélange brut issu du réarrangement d'Hofmann. L'utilisation de l'agents de couplage HBTU en présence de DIEA a permis l'obtention des produits (*2R,R*)-**48** et (*2R,S*)-**48** avec 65% de rendement sur deux étapes. Suite à la déprotection de l'amine en tête de pont, les composés (*R,R*)-**49** et (*R,S*)-**49** ont tous deux été traités par les quatre isothiocyanates précédemment évoqués et dans des conditions identiques. L'amine du groupement pyrrolidine de ces huit composés a ensuite été

Chapitre 2 : Synthèse d'une nouvelle diamine bicyclique contrainte et applications en catalyse asymétrique

déprotégée dans l'acide trifluoroacétique à 0 °C afin de conduire aux huit dérivés amine secondaire-thiourée **53-55** (Schéma 68).

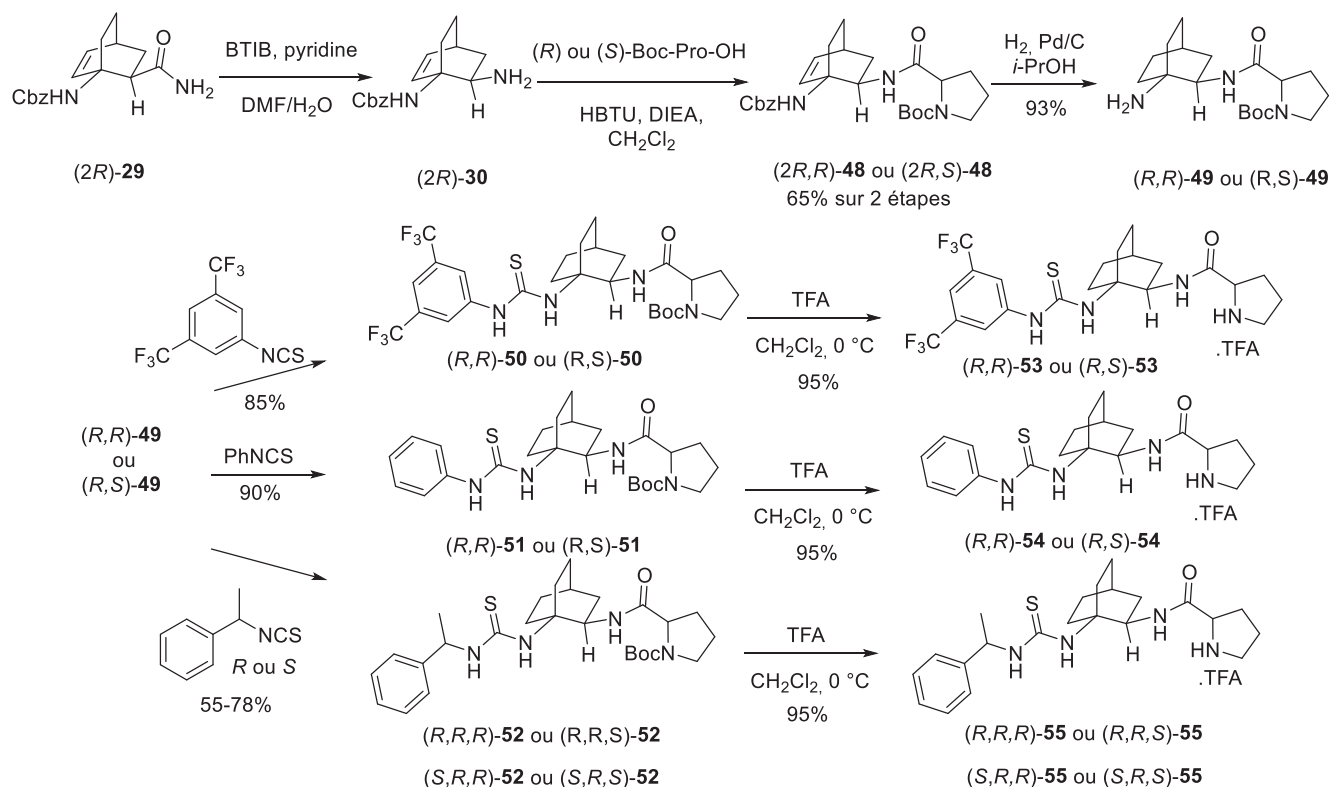


Schéma 68: Synthèse de dérivés amine secondaire-thiourée

Enfin, étant donné que le squelette diamine de ces composés est de symétrie C_1 , l'échange des substituants entre les deux groupements amine conduit à des molécules complètement différentes pouvant présenter des propriétés catalytiques également différentes. Ainsi les composés **60** et **61** ont été synthétisés sous toutes leurs formes diastéréoisomériques. Il a semblé approprié dans ce cas d'utiliser le composé (R) -**36** N,N'-diprotégé (Cbz/Tfac) comme point de départ de cette synthèse. En effet l'hydrogénation/hydrogénolyse de celui-ci suivi du couplage avec la (R) ou (S) -proline dans les mêmes conditions que précédemment, a permis directement l'obtention des composés (R,R) -**56** et (S,R) -**56** comportant des protections orthogonales sur les deux amines. Le clivage du groupement trifluoroacétamide a conduit à la formation des produits (R,R) -**57** et (S,R) -**57** qui ont été à leur tour traités par divers isothiocyanates afin de former les six thiourées correspondantes. L'amine du groupement pyrrolidine a ensuite été libérée du groupement protecteur Boc afin de former les six nouveaux dérivés amine secondaire-thiourée **60-61** sous forme de sel de TFA (Schéma 69).

Application en organocatalyse : introduction du motif thiourée

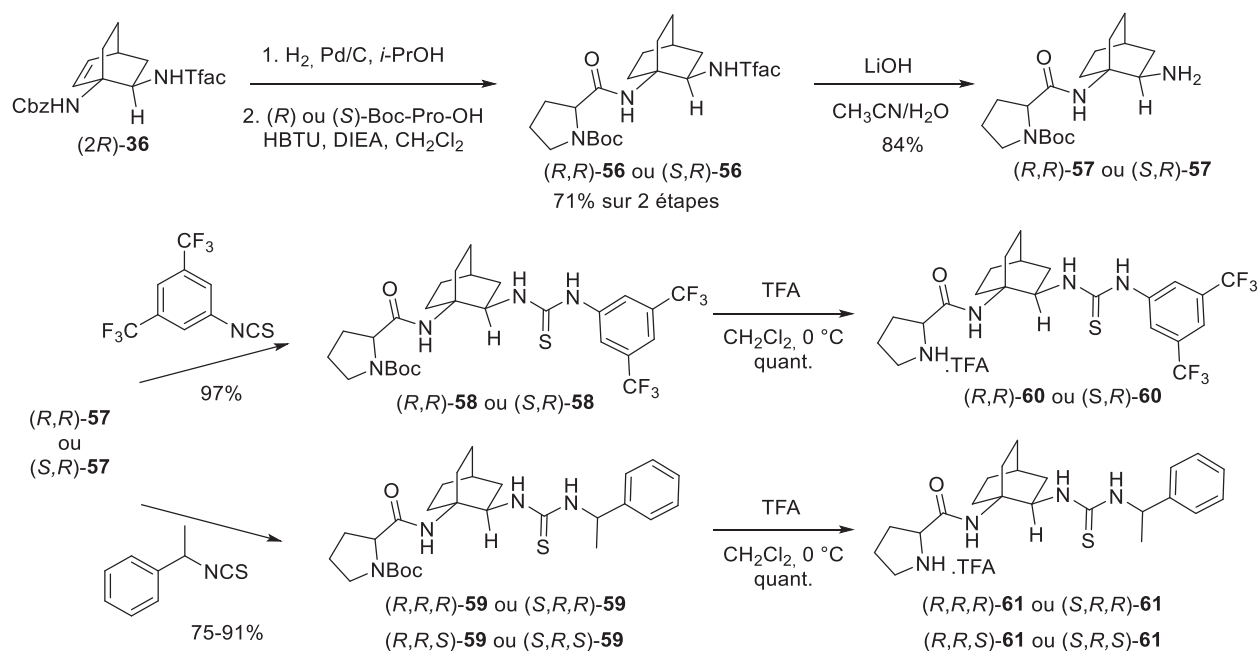


Schéma 69: Synthèse de dérivés amine secondaire-thiourée inversés

Dix-huit molécules bifonctionnelles amine-thiourée ont ainsi été préparées. Elles présentent une diversité fonctionnelle importante tant au niveau du substituant de la thiourée qu'au niveau de la nature de l'amine : primaire ou secondaire (Figure 34). Elles possèdent de un à trois centres asymétriques et tous les diastéréoisomères ont été préparés.

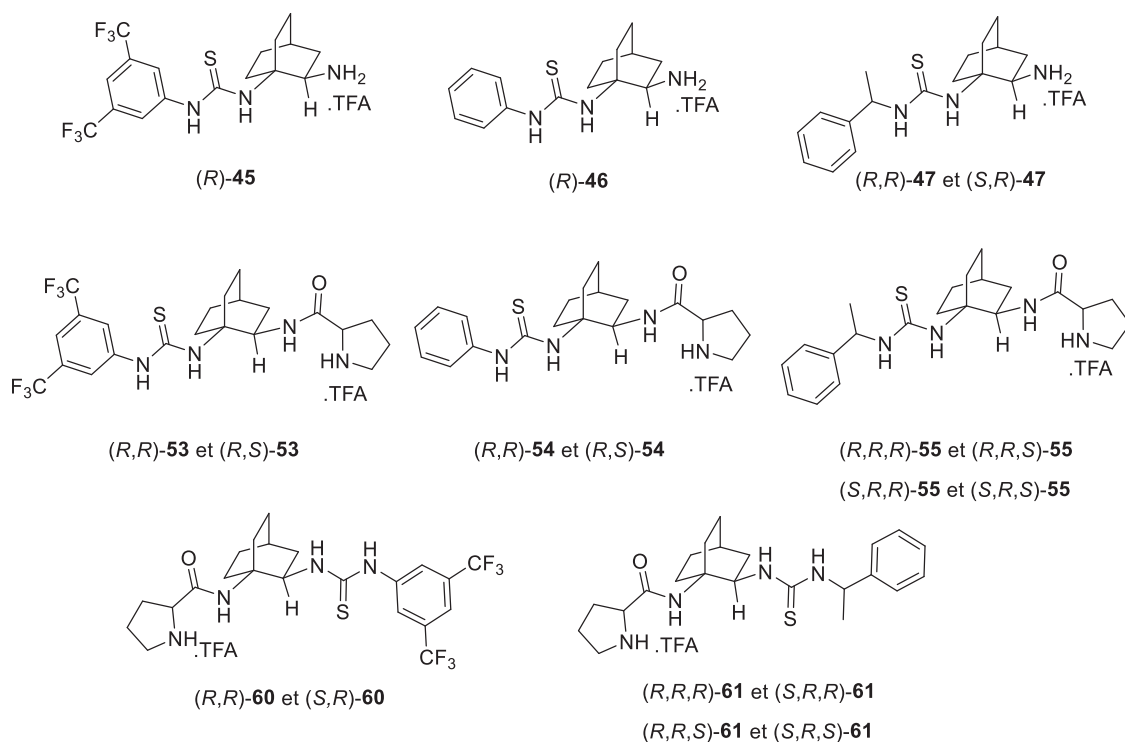


Figure 34 : Dix-huit candidats à l'organocatalyse bifonctionnelle de réaction de nitro-Michael

L'analyse des molécules **53-61** a révélé la présence de plusieurs conformères visibles en HPLC, LC/MS et en RMN dans le chloroforme et l'acétonitrile deutérés, conduisant notamment dans ces derniers cas à des spectres difficilement interprétables. La résolution des spectres RMN a pu être nettement améliorée par l'utilisation du DMSO-d₆ complété par des expériences de coalescence. Les résultats de ces analyses suggèrent la présence de liaisons faibles intramoléculaires, permettant de stabiliser plusieurs conformères en solution dans certains solvants et/ou également la présence de rotamères prévisibles en particulier autour de la liaison amide Pro-DABO. Cela résulte à priori à la fois de l'important caractère donneur de liaisons hydrogène du motif thiourée et de la contrainte apportée par le bicyclic du DABO.

3.2. Organocatalyse de réactions de nitro-Michael asymétriques

Les propriétés catalytiques de ces nouvelles molécules ont été évaluées dans la catalyse d'une addition de nitro-Michael asymétrique. Comme précédemment évoqué, ce type d'organocatalyseur s'adapte tout particulièrement à cette réaction puisque dans un grand nombre de cas, les états de transition proposés impliquent, en plus de la formation d'un intermédiaire énamine, l'existence de deux liaisons hydrogène entre les oxygènes du groupement nitro de l'électrophile et le motif thiourée.

Dans le cas présent, la réaction choisie est l'addition de la cyclohexanone sur le nitrostyrène. Les états de transition attendus sont proposés en Figure 35. S'inspirant de la majorité des propositions décrites dans la littérature (voir paragraphe 1.3.2 de ce chapitre), ils présentent l'activation du nucléophile par la formation d'une énamine avec l'amine primaire du squelette bicyclique ou l'amine secondaire du groupement pyrrolidine, et l'activation de l'accepteur de Michael via la formation de deux liaisons hydrogène avec le motif thiourée.

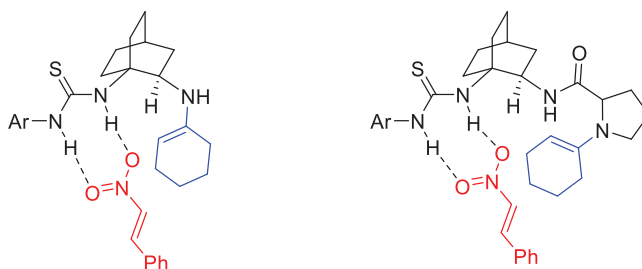
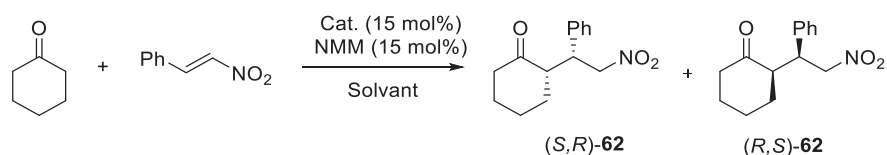


Figure 35: États de transition attendus

Dans un premier temps les dérivés amine primaire-thiourée **45-47** ont été appliqués à la catalyse de cette réaction (Tableau 6). De la N-méthylmorpholine a été utilisé dans les mêmes proportions que le catalyseur afin de neutraliser le sel de TFA *in situ*. D'une façon générale ces dérivés de type amine primaire-thiourée ont conduit à une réaction très lente, dont la progression a souvent été bloquée à des taux de conversion relativement bas même après 5 à 7 jours de réaction. L'utilisation du composé (*R*)-**45** dans le toluène a permis d'atteindre une conversion de 60% au bout de 7 jours de réaction. Bien que la stéréosélectivité *syn* soit importante, aucune énantiosélectivité n'a été observée dans ces conditions puisque le produit *syn* est présent sous forme racémique (énantiomères (*S,R*)-**62** et (*R,S*)-**62** en proportion identique) (entrée 1, Tableau 6). L'utilisation du dichlorométhane, solvant plus polaire, n'a eu que très peu d'effet sur les résultats de la réaction. En revanche, lorsque la cyclohexanone a été utilisée comme solvant, les résultats ont été légèrement améliorés puisqu'une conversion de 95% a été obtenue mais en 7 jours et sans pour autant impliquer l'obtention d'une stéréosélectivité (entrées 1 et 2, Tableau 6). Il a été montré que l'organocatalyse impliquant des amines primaires est souvent promu par l'utilisation d'additif acide de Brønsted ou d'eau.^{213,214} Dans le cas présent, l'ajout d'acide benzoïque ou d'eau au milieu réactionnel n'a eu pour effet qu'une diminution de la vitesse de réaction et de la diastéréosélectivité (entrées 4 et 5, Tableau 6). Lorsque les dérivés (*R*)-**46**, (*R,R*)-**47** et (*S,R*)-**47** ont été utilisés, les conversions atteintes au bout de 5 à 7 jours ont été bien plus faibles que lors de l'utilisation du composé (*R*)-**45**. Cela peut s'expliquer par le fait que l'effet électroattracteur des groupements trifluorométhyles augmente l'aptitude du motif thiourée à former des liaisons hydrogène et donc à activer l'électrophile de la réaction, ou encore que ce groupement apportent au niveau de l'état de transition un encombrement stérique plus favorable à une catalyse de la réaction.

Chapitre 2 : Synthèse d'une nouvelle diamine bicyclique contrainte et applications en catalyse asymétrique

Tableau 6: Evaluation des dérivés amine primaire-thiourée **45-47** en organocatalyse



| Entrée | Catalyseur | Solvant | Additif | Temps (j) | Conversion (%) ^a | dr ^a (syn:anti) | ee ^a (%) |
|--------|------------|---------------------------------|---------------------|-----------|-----------------------------|----------------------------|---------------------|
| 1 | (R)-45 | Toluène | X | 7 | 60 | 86:14 | 0 |
| 2 | (R)-45 | CH ₂ Cl ₂ | X | 7 | 62 | 89:11 | 0 |
| 3 | (R)-45 | X | X | 7 | 95 | 90:10 | 0 |
| 4 | (R)-45 | X | PhCO ₂ H | 7 | 86 | 86:14 | 0 |
| 5 | (R)-45 | X | H ₂ O | 7 | 83 | 78:22 | 0 |
| 6 | (R)-46 | X | X | 6 | 28 | 84:16 | 0 |
| 7 | (R)-46 | X | PhCO ₂ H | 6 | 13 | 91:9 | 0 |
| 8 | (R,R)-47 | X | X | 5 | 39 | 75:25 | 13 |
| 9 | (R,R)-47 | X | PhCO ₂ H | 5 | 17 | 88:12 | 35 |
| 10 | (S,R)-47 | X | X | 7 | 44 | 72:28 | 24 |

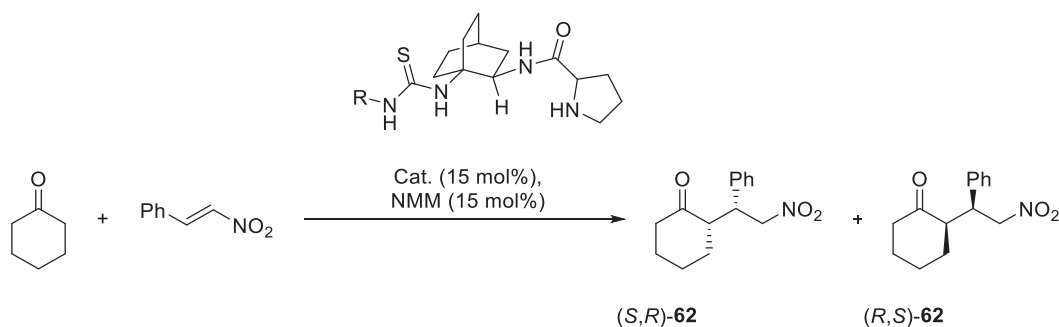
^a Mesuré par intégration du chromatogramme HPLC en phase normale chirale AS-H à 214 nm

L'effet néfaste sur le taux de conversion observé lors de l'utilisation de l'acide benzoïque en tant qu'additif avec le catalyseur (R)-45 a été retrouvé lors de son utilisation avec les molécules (R)-46 et (R,R)-47 (entrées 7 et 9, Tableau 6). Cependant, si l'utilisation du composé (R)-46 n'a conduit à aucune énantiosélectivité, les premiers excès énantiomériques non nuls ont été obtenus lors de l'utilisation des dérivés (R,R)-47 et (S,R)-47 (entrées 8 et 10, Tableau 6). Cela montre l'importance de la présence d'un second centre stéréogène dans la molécule. Une augmentation sensible de l'énantiosélectivité a d'ailleurs été constatée lors de l'utilisation du diastéréoisomère (S,R)-47 par rapport à (R,R)-47. De plus, l'excès énantiomérique obtenu a atteint 35% lors de l'addition d'acide benzoïque au milieu réactionnel. Ces résultats vont dans le sens de ceux précédemment obtenus par le groupe de Tsogoeva^{151,152} lors de l'utilisation de molécules similaires possédant un squelette *trans*-1,2-diaminocyclohexane ou 1,2-diphenylethylènediamine mais dans le cas présent, les conversions toujours très basses et les temps de réaction très long nuisent au développement de ces nouvelles molécules dans l'organocatalyse asymétrique de l'addition de nitro-Michael.

Cette étude s'est donc ensuite concentrée sur l'évaluation de l'activité catalytique des dérivés amine secondaire-thiourée **53** à **55**, c'est-à-dire les molécules possédant un motif thiourée en tête de pont du bicycle et un résidu proline sur l'amine opposée. Les conditions expérimentales utilisées sont identiques à celles optimisés précédemment, la N-méthylmorpholine permet de neutraliser le catalyseur et la cyclohexanone est utilisée en tant

que solvant (Tableau 7). L'introduction du groupement pyrrolidine dans le catalyseur a eu pour premier effet l'accélération considérable de la réaction puisque dans tous les cas une conversion complète a été obtenue après 5 à 6 heures de réaction. Une augmentation sensible de la stéréosélectivité *syn* a également pu être observée dans tous les cas.

Tableau 7: Evaluation des dérivés amine secondaire-thiourée **53-55** en organocatalyse



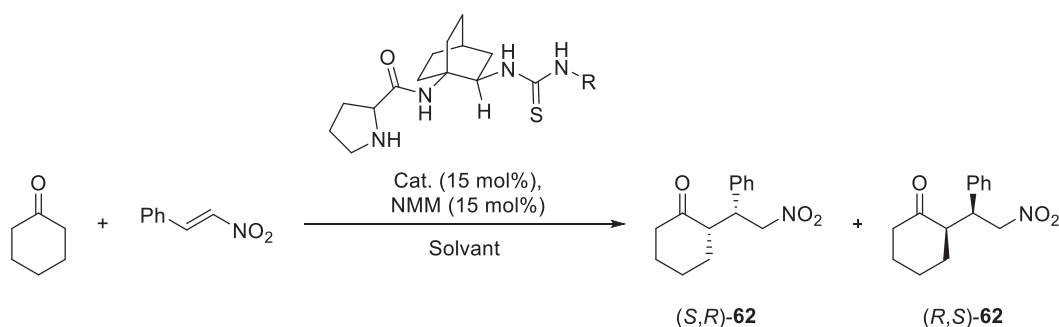
| Entrée | Catalyseur | Temps (h) (100% conv.) | dr ^a (<i>syn:anti</i>) | ee ^a (%) | Pdt maj. |
|--------|-------------|---------------------------|--|---------------------|----------|
| 1 | (R,R)-53 | 5 | 96:4 | 15 | (R,S)-62 |
| 2 | (R,S)-53 | 5 | 96:4 | 20 | (S,R)-62 |
| 3 | (R,R)-54 | 6 | 95:5 | 13 | (R,S)-62 |
| 4 | (R,S)-54 | 6 | 94:6 | 3 | (S,R)-62 |
| 5 | (R,R,R)-55 | 6 | 93:7 | 14 | (R,S)-62 |
| 6 | (R,R,S)-55 | 6 | 95:5 | 7 | (S,R)-62 |
| 7 | (S,R,R)-55 | 6 | 95:5 | 18 | (R,S)-62 |
| 8 | (S,R,S)-55 | 6 | 94:6 | 8 | (S,R)-62 |
| 9 | (S)-Proline | 3 | 93:7 | 23 | (S,R)-62 |

^a Mesuré par intégration du chromatogramme HPLC en phase normale chirale AS-H à 214 nm

Il est également important d'observer que la configuration absolue du produit majoritaire de nitro-Michael alterne d'un énantiomère à l'autre, uniquement en fonction de la configuration absolue du résidu proline contenu dans le catalyseur (Entrées 1 vs 2, 3 vs 4, 5 vs 6 et 7 vs 8, Tableau 7). C'est également lorsque le résidu proline change de configuration que la valeur des excès énantiomériques est impactée. En effet, la configuration du troisième centre chiral de la molécule **55** semble n'avoir que très peu d'effet sur les performances catalytiques de la molécule (Entrées 5 vs 7 et 6 vs 8, Tableau 7). En définitive, tout se passe comme si seul le résidu proline était impliqué dans le mécanisme catalytique. Cette hypothèse est renforcée par les résultats obtenus via l'utilisation de la (*S*)-proline seule dans la catalyse de cette réaction. En effet cela a abouti à l'obtention de ratio diastéréoisomérique très proche de ceux obtenus avec les molécules **53-55** mais également un légèrement meilleur excès énantiomérique.

L'hypothèse qui peut alors être formulée est que comme le motif thiourée est placé en tête de pont d'un squelette bicyclique encombrant, sa disponibilité pourrait ne pas être suffisante pour permettre une coordination avec l'électrophile via la formation de liaisons hydrogène. Ainsi, le catalyseur agirait comme un catalyseur monofonctionnel en formant un intermédiaire énamine entre la cyclohexanone et l'amine secondaire du groupe pyrrolidine et en contrôlant l'approche du nitro-styrène que par effet stérique.

Il était donc raisonnable de penser que l'utilisation des dérivés **60** et **61** présentant un motif thiourée fixé en position 2 du bicycle et donc moins impacté par l'encombrement du pont, pourrait améliorer les résultats en permettant au catalyseur d'agir via un mécanisme bifonctionnel. Ces molécules ont donc été testées dans les mêmes conditions que celles précédemment optimisées (Tableau 8). Ici encore la configuration de l'énantiomère du produit **62** obtenu majoritairement est intimement liée à la configuration absolue du résidu proline dans le catalyseur utilisé (entrées 1 vs 2, 3 vs 4, et 5 vs 6, Tableau 8). Les premiers résultats obtenus avec les dérivés (*R,R*)-**60** et (*S,R*)-**60** ont montré une diminution de la vitesse de réaction et des excès énantiomériques par rapport à ceux observés en utilisant son régioisomère **53** possédant la thiourée en tête de pont. Cependant, les résultats obtenus avec le dérivé **61** ont été plus encourageant. En effet, bien que ces résultats restent modestes, de meilleurs excès énantiomériques ont été obtenus (jusqu'à 39%) avec le diastéréoisomère homochiral (*R,R,R*)-**61**. Ces résultats sont donc légèrement supérieurs à ceux obtenus avec la (*S*)-proline seule et montrent qu'il existe, dans ce cas au moins, une influence de la partie DABO-thiourée du catalyseur sur la stéréosélectivité de la réaction.

Tableau 8: Evaluation des dérivés amine secondaire-thiourée **60** et **61** en organocatalyse

| Entrée | Catalyseur | Solvant | Temps (h) (100% conv.) | dr ^a (<i>syn:anti</i>) | ee ^a (%) | Pdt maj. |
|--------|--|---------------------------------|---------------------------|--|---------------------|---------------------------|
| 1 | (<i>R,R</i>)- 60 | X | 24 | 93:7 | 10 | (<i>R,S</i>)- 62 |
| 2 | (<i>S,R</i>)- 60 | X | 24 | 93:7 | 15 | (<i>S,R</i>)- 62 |
| 3 | (<i>S,R,S</i>)- 61 | X | 4 | 91:9 | 5 | (<i>S,R</i>)- 62 |
| 4 | (<i>R,R,S</i>)- 61 | X | 24 | 94:6 | 28 | (<i>R,S</i>)- 62 |
| 5 | (<i>S,R,R</i>)- 61 | X | 4 | 95:5 | 23 | (<i>S,R</i>)- 62 |
| 6 | (<i>R,R,R</i>)- 61 | X | 4 | 96:4 | 39 | (<i>R,S</i>)- 62 |
| 7 | (<i>R,R,R</i>)- 61 ^b | X | 48 | 94:6 | 13 | (<i>R,S</i>)- 62 |
| 8 | (<i>R,R,R</i>)- 61 | CH ₂ Cl ₂ | 24 | 92:8 | 32 | (<i>R,S</i>)- 62 |
| 9 | (<i>R,R,R</i>)- 61 | Toluène | 4 | 93:7 | 29 | (<i>R,S</i>)- 62 |
| 10 | (<i>R,R,R</i>)- 61 ^c | X | 30 | 96:4 | 23 | (<i>R,S</i>)- 62 |

^a Mesuré par intégration du chromatogramme HPLC en phase normale chirale AS-H à 214 nm ; ^b Sel de TFA neutralisé sur résine échangeuse d'ion avant la réaction ; ^c Réaction effectué à 0 °C

Cependant les excès énantiomériques obtenus sont encore très insuffisants. Un travail d'optimisation des conditions réactionnelles a donc été entrepris avec le catalyseur le plus performant (*R,R,R*)-**61**. Dans un premier temps, l'impact de la neutralisation *in situ* du sel de TFA du catalyseur sur les résultats de la catalyse a été évalué. Pour se faire le catalyseur (*R,R,R*)-**61** a été neutralisé sur résine échangeuse d'ion afin d'utiliser un catalyseur libre de tout sel dans la réaction. Cela n'a conduit qu'à une augmentation du temps de la réaction ainsi qu'à une diminution de l'excès énantiomérique (entrée 7, Tableau 8). L'utilisation du dichlorométhane ou du toluène, les solvants précédemment testés lors de l'utilisation de dérivés amine primaire-thiourée, n'a pas non plus conduit à une amélioration des résultats en catalyse (entrées 8 et 9, Tableau 8). Enfin la diminution de la température à 0 °C, a également été accompagnée d'une diminution de l'énantiosélectivité (entrée 10, Tableau 8) sans toutefois ralentir la réaction.

Les résultats obtenus, suite aux efforts déployés pour développer autour de la structure bicyclique contrainte du DABO de nouveaux organocatalyseurs bifonctionnels de type amine-thiourée, mettent en évidence l'incompatibilité de ce type de structure avec l'obtention d'une

haute activité catalytique dans la réaction de nitro-Michael asymétrique. Les résultats expérimentaux portent à croire que les molécules développées n'agissent pas ou que partiellement via un mécanisme bifonctionnel pour conduire dans le meilleur des cas à des résultats modestes.

Néanmoins, tenant compte des nombreux exemples de la littérature qui démontrent l'importance du motif diamine dans l'élaboration de nouveaux ligands pour la catalyse au cuivre et du fait que les ligands de symétrie C_1 sont relativement peu représentés (voir paragraphe 1.4.2 de ce chapitre), l'intérêt de la structure bicyclique particulière du DABO a été ensuite explorées dans la synthèse de nouveaux ligands pour la catalyse au cuivre de réactions de nitroaldolisation asymétriques. La partie de la thèse qui va suivre est consacrée à la présentation de ces résultats.

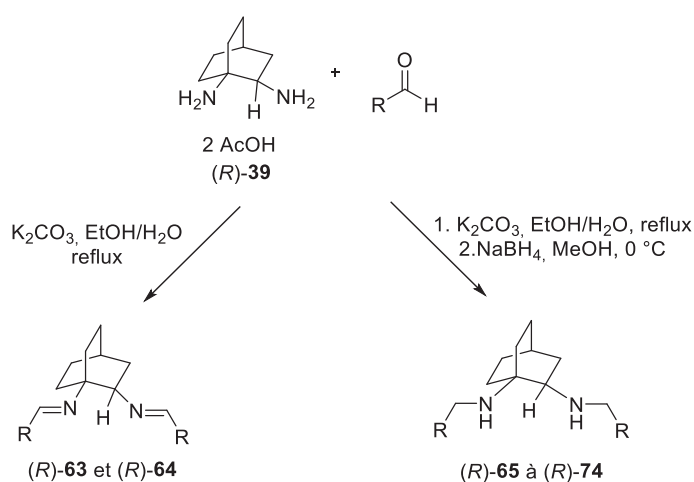
4. Application à la catalyse au cuivre : synthèse de ligands chiraux

Le 1,2-diaminobicyclo[2.2.2]octane (DABO) synthétisé lors de ces travaux de thèse présente la particularité d'être une diamine chirale de symétrie C_1 . De plus, contrairement à ce qui est le plus souvent décrit dans la littérature concernant les diamines de symétrie C_1 , l'absence de symétrie est ici due au squelette carboné portant les groupements amines et non le résultat d'une hétérogénéité des substituants des fonctions amines. L'originalité de cette structure et son intérêt dans la conception et la synthèse de nouveaux ligands chiraux pour la catalyse asymétrique découlent de ces caractéristiques. Le squelette bicyclique apporte lui-même un encombrement stérique qui devrait induire une approche stéréosélective tout en gardant une grande flexibilité quant au choix des substituants des groupements amines.

Cette nouvelle partie s'intéresse au développement de nouveaux ligands tétradentates de type salen et tétrahydrosalen (ou salan), ainsi que bidentates de type diamine, basés sur le DABO. Ces ligands ont ensuite été appliqués à la catalyse au cuivre de réactions de Henry asymétriques.

4.1. Synthèse de nouveaux ligands et complexes chiraux

Le composé (*R*)-DABO sous forme de sel de diacétate (*R*)-**39** a été directement utilisé comme précurseur dans la synthèse de ligands salen. Celui-ci a donc été traité par l'aldéhyde 3,5-di-*tert*-butylsalicylique ou l'aldéhyde salicylique afin de conduire respectivement à la formation des composés (*R*)-**63** et (*R*)-**64** (Schéma 70).



Les conditions réactionnelles utilisés sont celles décrites par le groupe de Jacobsen dans les années 1990²¹⁵ : le sel d'acétate est solubilisé dans un mélange eau/éthanol et neutralisé

par du carbonate de potassium. Il réagit ensuite à reflux avec l'aldéhyde correspondant pour former une base de Schiff. Dans le cas des composés (*R*)-**63** et (*R*)-**64**, ces bases de Schiff sont stabilisées par une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'atome d'azote et le groupement phénol comme le montrent les structures obtenues par diffraction des rayons X (Figure 36).

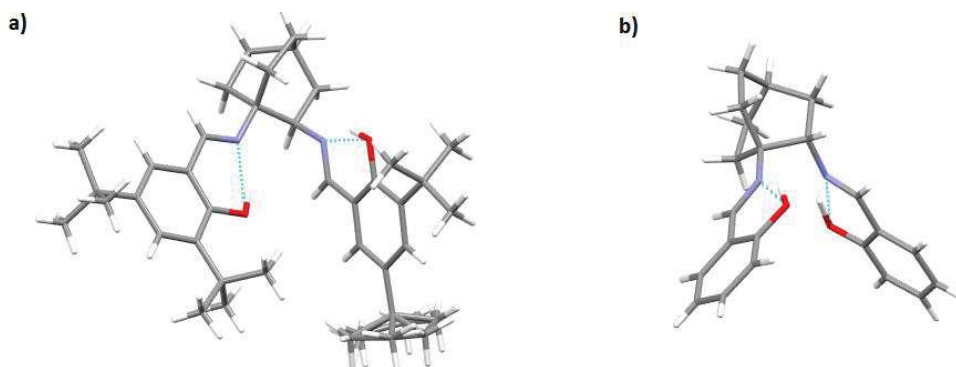


Figure 36: a) Structure du composé (*R*)-**63** et b) structure du composé (*S*)-**64** mettant en évidence dans les deux cas la formation de 2 liaisons hydrogène intramoléculaires

Elles ont été obtenues avec de très bons rendements après purification par recristallisation dans l'éthanol. Leurs dérivés salan, les composés (*R*)-**65** et (*R*)-**66** ont également été synthétisés par réduction des imines des composés (*R*)-**63** et (*R*)-**64** respectivement (Figure 37). Une comparaison de l'activité catalytique de ces deux types de composés était intéressante puisqu'il a souvent été observé dans la littérature que les ligands salen n'ont pas ou peu d'activité catalytique dans la catalyse au cuivre de réaction de Henry alors que leurs dérivés salan sont souvent plus performant.¹⁸⁷⁻¹⁸⁹

Par ailleurs lorsque les aldéhydes utilisés ne permettent pas la création de liaisons hydrogène intramoléculaires stabilisantes, les bases de Schiff synthétisées se dégradent rapidement sous l'effet de l'humidité et il est préférable d'effectuer la réduction des imines en amines secondaires rapidement (Schéma 70). Les ligands bidentates (*R*)-**67** à (*R*)-**74** ont ainsi été obtenus, sans chercher à isoler et caractériser l'imine correspondante, avec des rendements moyens à bons sur deux étapes (Figure 37). La recherche d'une importante diversité des propriétés structurales et électroniques de ces ligands bidentates a motivé l'introduction de groupements aromatiques variés. Ainsi des ligands *ortho*-, *meta*- et *para*-monosubstitués ont été synthétisés ((*R*)-**67**, (*R*)-**68**, (*R*)-**69** et (*R*)-**70**), à côté de ligands hétéroaromatiques ((*R*)-**71**) et aromatiques polycycliques ((*R*)-**72**, (*R*)-**73** et (*R*)-**74**).

Application à la catalyse au cuivre : synthèse de ligands chiraux

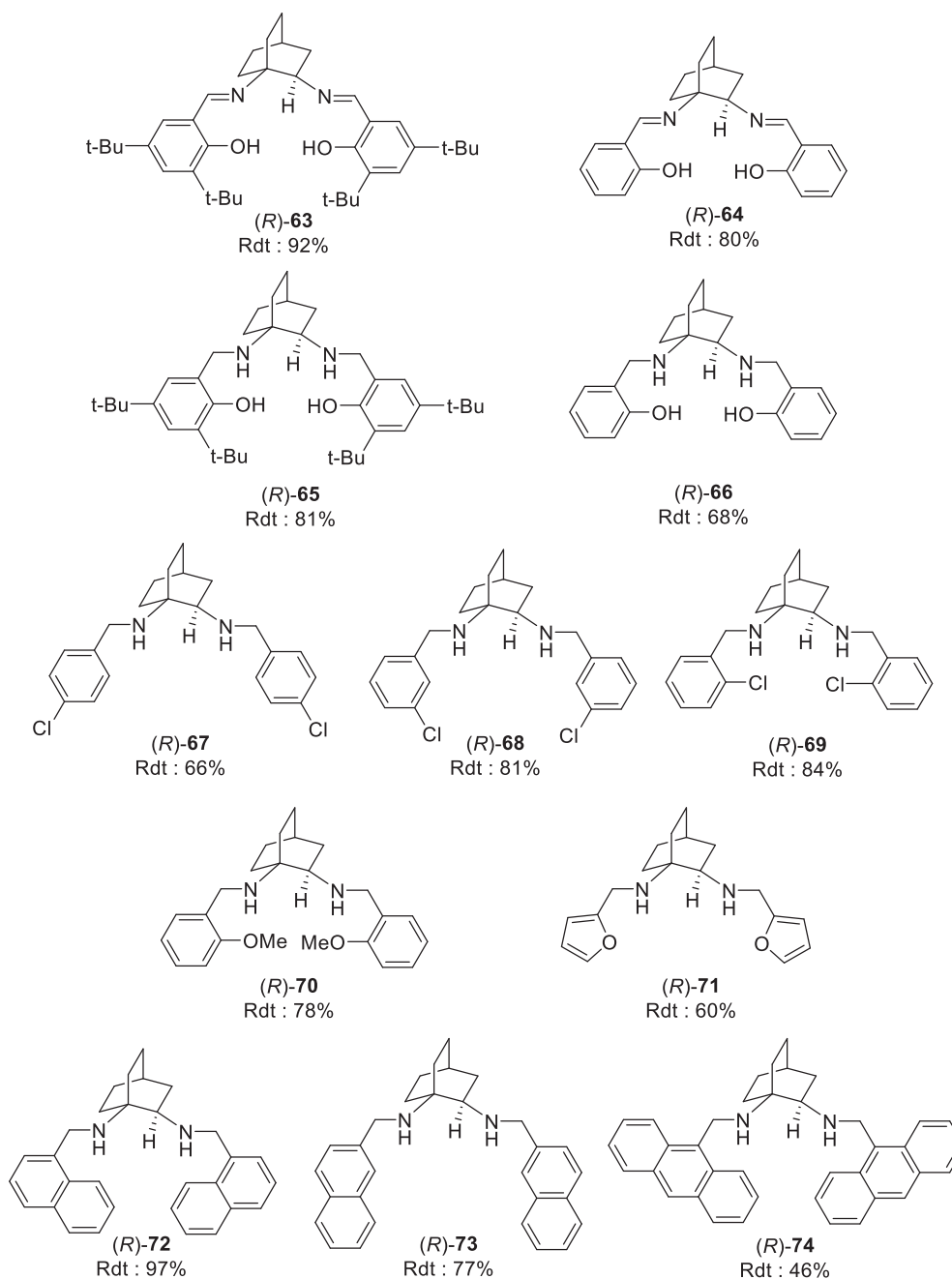


Figure 37: Douze nouveaux ligands chiraux pour la catalyse asymétrique

Bien que seuls les complexes de cuivre de tous ces ligands aient été préparés et testés pour la réaction d'Henry, d'autres complexes métalliques tétradentates ont été également synthétisés, isolés et caractérisés à partir du ligand (R)-63 (Schéma 71).

Six complexes métalliques ont donc été obtenus à partir du ligand salen (R)-63. Les complexes de chrome (III) (R)-75 et de manganèse (III) (R)-76 ont été obtenus avec de bons rendements en utilisant respectivement le trichlorure de chrome et l'acétate de manganèse (II) mais n'ont malheureusement pas pu être cristallisés. Ils ont été analysés par spectrométrie

de masse via l'utilisation d'une source d'ionisation ASAP (Atmospheric Solids Analysis Probe). Les complexes diamines de type salen-Cr et salen-Mn sont connus pour leurs importantes propriétés catalytiques en particulier dans la réaction d'allylation asymétrique de Nozaki-Hiyama-Kishi^{125,216} et l'époxydation asymétrique de Jacobsen⁹¹ respectivement. La synthèse et la caractérisation des nouveaux complexes (*R*)-**75** et (*R*)-**76** présentent donc un intérêt indéniable mais qui n'a pas été exploité dans cette thèse.

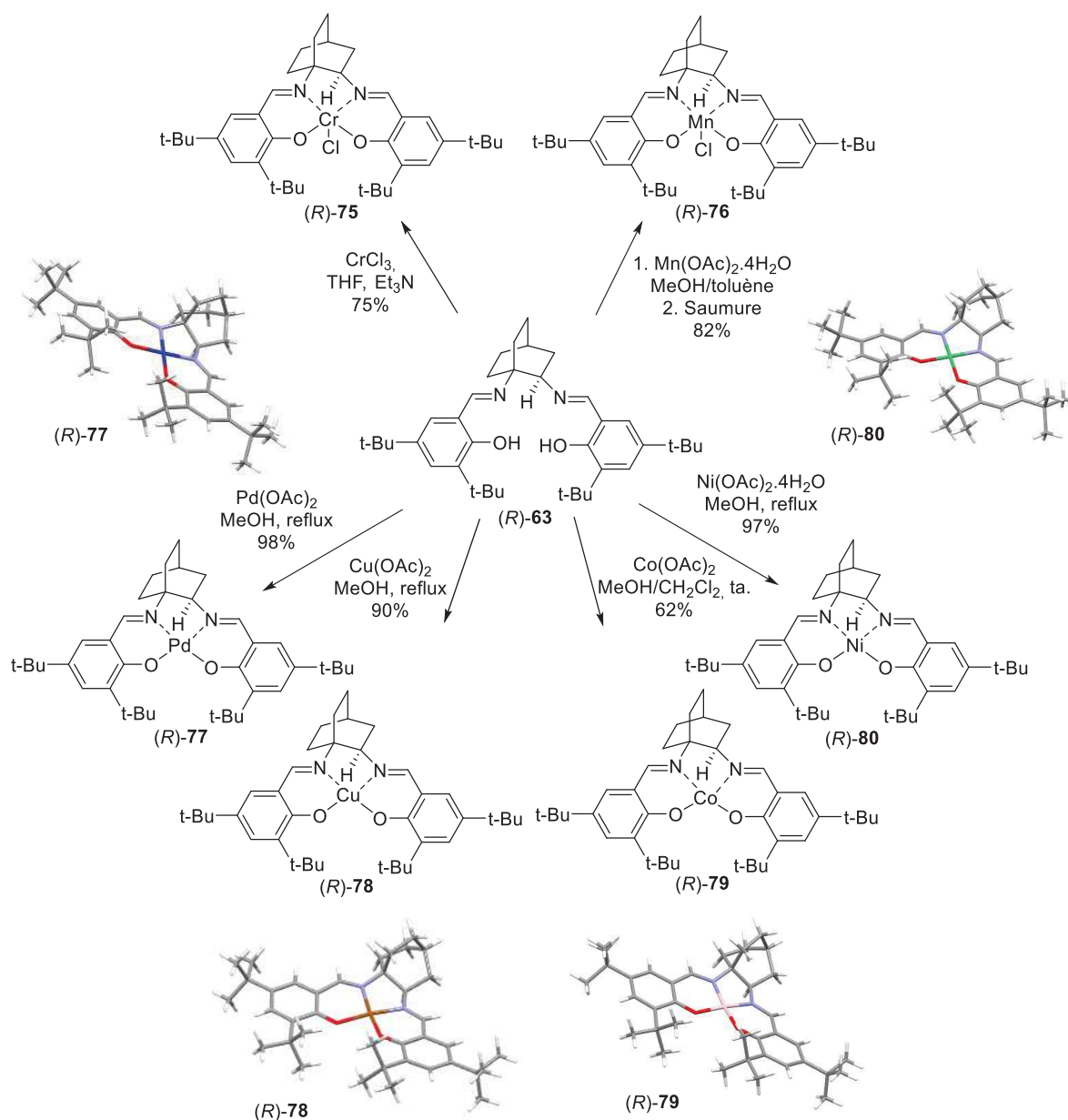


Schéma 71: Complexation de différents métaux par un nouveau ligand salen

Le ligand (*R*)-**63** a également permis la synthèse des complexes de palladium (II) (*R*)-**77**, de cuivre (II) (*R*)-**78**, de cobalt (II) (*R*)-**79** et de nickel (II) (*R*)-**80** avec des rendements bons à excellents après réaction avec respectivement les acétates de palladium, de cuivre, de cobalt

et de nickel. Ces quatre nouveaux complexes ont pu être cristallisés par ajout lent de méthanol dans une solution de complexe dans le dichlorométhane. Les structures obtenues par diffraction des rayons X par ces cristaux sont très similaires (Schéma 71). Les complexes présentent tous une coordination de géométrie plan-carré légèrement déformée et les noyaux aromatiques se situent systématiquement pratiquement dans le plan de coordination et ne semblent pas encombrer une face plus que l'autre. En revanche, le squelette bicyclique apporte un certain encombrement stérique d'une des faces du complexe, plus particulièrement autour de l'imine située en tête de pont.

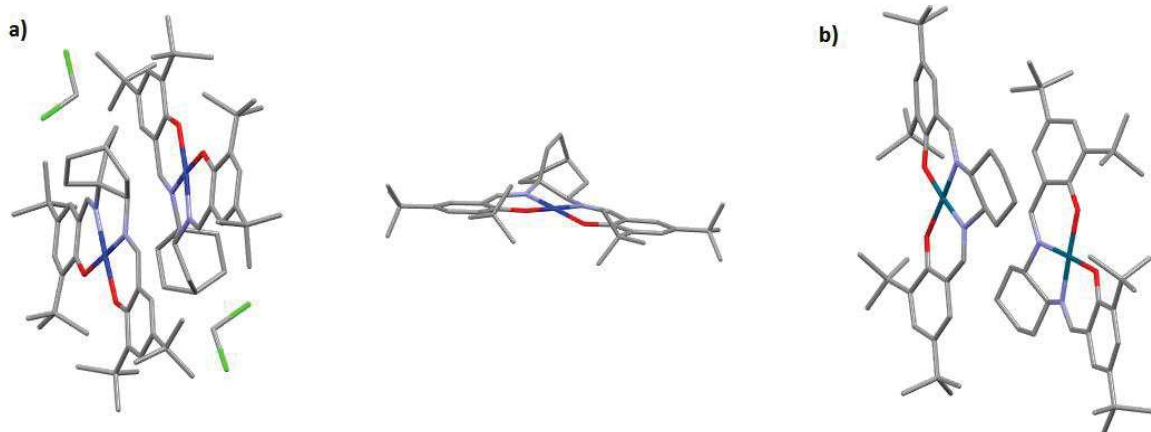


Figure 38: a) Unité asymétrique (dimère) des cristaux formés et vue dans le plan de coordination du complexe(R)-77 b) Unité symétrique (dimère) du complexe de palladium possédant un ligand salen basé sur le DACH²¹⁷

Il est enfin important de remarquer que l'unité asymétrique de chacun de ces cristaux est constituée de deux molécules de complexes métalliques entre lesquelles s'intercalent deux molécules de solvant (Figure 38.a). Ce phénomène a déjà été observé dans la structure cristalline de complexe utilisant un ligand similaire basé sur le *trans*-1,2- diaminocyclohexane bien que dans ce dernier cas, le solvant n'intervienne pas dans la stabilisation de la structure cristalline.²¹⁷ Il est enfin important de remarquer dans ce dernier exemple que la sphère de coordination est sensiblement déviée du plan observé dans la structure du composé (R)-77, impliquant par la même la déviation des noyaux aromatiques (Figure 38.b).

Pour les ligands (R)-64-66, seuls les complexes de cuivre ont été synthétisés en vue de leur application dans la catalyse de la réaction d'Henry. Ainsi, le ligand (R)-64, sans groupements *tert*-butyle sur les noyaux aromatiques, a conduit à la synthèse du complexe de cuivre (R)-81 présentant une alternative au complexe (R)-78 (Schéma 72). Ce complexe a été

caractérisé par spectrométrie de masse mais n'a pu être caractérisé par diffraction des rayons X.

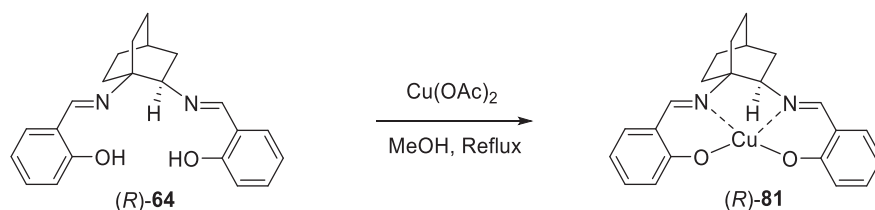


Schéma 72: Synthèse du complexe salen-cuivre (R)-81

Enfin les complexes (R)-82 et (R)-83 ont été synthétisés à partir des ligands (R)-65 et (R)-66 et de l'acétate de cuivre (II) (Schéma 73). Ils présentent une plus grande flexibilité conformationnelle due à la réduction des imines et c'est sans doute pour cette raison que toutes les tentatives de cristallisation de ces derniers complexes ont échoué.

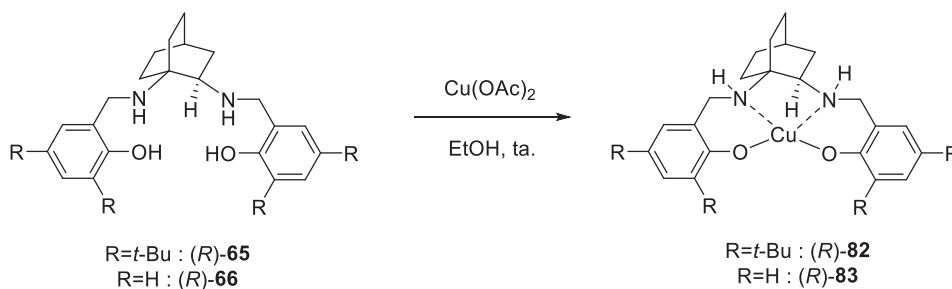


Schéma 73: Synthèse de complexe salen-cuivre

Néanmoins, l'identification de la conformation la plus stable du complexe (R)-82 par calcul DFT a permis de fournir des informations supplémentaires (Figure 39). En effet, contrairement aux structures cristallines des complexes de ligands salen précédemment décrites, les noyaux aromatiques du complexe (R)-82 ne sont pas coplanaires dans cette conformation et pointe dans des directions opposées afin de limiter la répulsion stérique entre les groupements *tert*-butyle. Ceci a pour effet de déformer la géométrie plan-carré de la sphère de coordination. Ces propriétés structurales peuvent être cruciales pour l'obtention d'une bonne induction de chiralité lors de l'utilisation de ce type de complexe en catalyse asymétrique.

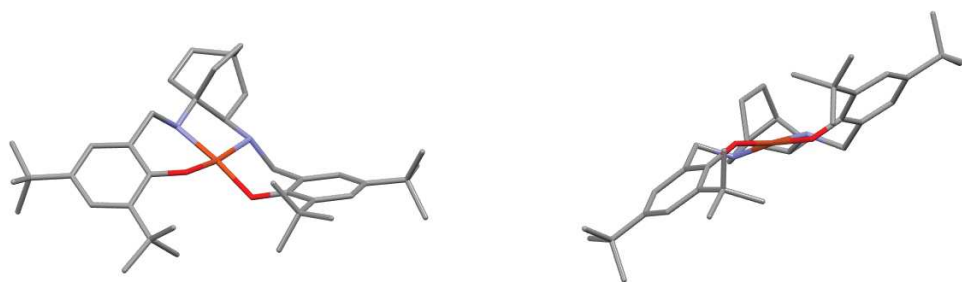


Figure 39: Conformation la plus stable du complexe (R)-82 obtenue par calculs DFT

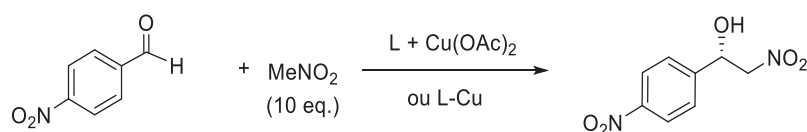
Pour finir, toutes les tentatives visant à cristalliser les complexes de cuivre formés à partir des ligands bidentates (R)-67 à (R)-74 et de l'acétate de cuivre se sont révélées infructueuses.

Ce sont donc au total 12 ligands qui ont été synthétisés à partir du (R)-DABO pour être évalués en catalyse asymétrique. Leur application dans la catalyse au cuivre de réactions de nitroaldolisation asymétriques est présentée dans le paragraphe suivant.

4.2. Evaluation de ces ligands dans la catalyse de nitroaldolisations asymétriques

L'activité catalytique des molécules précédemment décrites a été évaluée dans la réaction de nitroaldolisation entre le *para*-nitrobenzaldéhyde et le nitrométhane à température ambiante. Dans un premier temps les ligands tétradentates (R)-63 à (R)-66 ont été utilisés pour former le complexe de cuivre correspondant *in situ* en présence d'acétate de cuivre dans le méthanol. Les complexes de cuivre préformés (R)-77, et (R)-81 à (R)-83 ont également été utilisés dans le toluène (Tableau 9).

Tableau 9: Evaluation des ligands tétradentates dans la catalyse au cuivre de réactions de nitroaldolisation



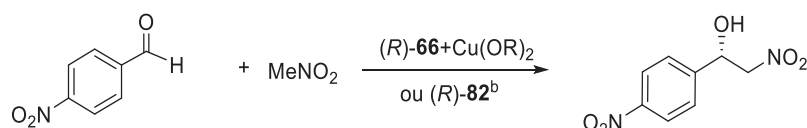
| Entrée | Catalyseur | Solvant | Temps (j) | Rendement (%) | ee ^a (%) |
|--------|-----------------------------|---------|-----------|---------------|---------------------|
| 1 | (R)-63+Cu(OAc) ₂ | MeOH | 10 | 13 | 0 |
| 2 | (R)-77 ^b | Toluène | 10 | 16 | 0 |
| 3 | (R)-64+Cu(OAc) ₂ | MeOH | 10 | 60 | 0 |
| 4 | (R)-81 ^b | Toluène | 10 | 58 | 0 |
| 5 | (R)-65+Cu(OAc) ₂ | MeOH | 5 | 68 | 0 |
| 6 | (R)-82 ^b | Toluène | 7 | 60 | 60 |
| 7 | (R)-66+Cu(OAc) ₂ | MeOH | 4 | 80 | 0 |
| 8 | (R)-83 ^b | Toluène | 6 | 78 | 5 |

^a Mesuré par intégration du chromatogramme HPLC en phase normale chirale OD-H à 214 nm ^b Le complexe de cuivre est préformé et isolé avant la réaction

Parmi les ligands tétradentates, l'utilisation de ligands salen que ce soit via la formation *in situ* des complexes de cuivre (entrée 1 et 3, Tableau 9) ou via l'utilisation de complexes préformés (entrée 2 et 4, Tableau 9) n'a jamais permis l'obtention d'une conversion complète même après 10 jours de réaction. De plus, le produit de la réaction est dans tous les cas obtenu sous forme d'un mélange racémique. En revanche, l'utilisation de ligands salan que ce soit via la formation *in situ* des complexes de cuivre (entrée 5 et 7, Tableau 9) ou via l'utilisation de complexes préformés (entrée 6 et 8, Tableau 9) a toujours conduit à une conversion complète après 4 à 7 jours de réaction. L'utilisation du complexe (*R*)-**82** préformé avant la réaction et présentant des groupements *tert*-butyle sur les noyaux aromatiques a permis l'obtention d'une énantiosélectivité acceptable dans le toluène après 7 jours de réaction (entrée 6, Tableau 9). La supériorité des ligands tétrahydrosalen sur les ligands salen correspondant a déjà été observée^{187–189} et peut être expliquée par l'augmentation de la basicité des atomes d'azote ainsi que par la flexibilité de la sphère de coordination autour du cuivre.

Les conditions réactionnelles ont ensuite été optimisées en utilisant le complexe le plus efficace (*R*)-**82**. L'utilisation de l'isopropanol au lieu du toluène a permis une augmentation de l'excès énantiomérique de la réaction sans pour autant l'accélérer (entrée 1, Tableau 10). L'augmentation de la température réactionnelle à 45 °C a provoqué l'accélération de la réaction mais est accompagnée d'une perte totale de stéréosélectivité (entrée 2, Tableau 10).

Tableau 10: Optimisation des conditions réactionnelles avec le ligand (*R*)-**65**



| Entrée | Catalyseur | Base (mol%) | Solvant | T (°C) | Temps (j) | Rendement (%) | ee ^a (%) |
|--------|--|-------------|----------------|--------|-----------|---------------|---------------------|
| 1 | (<i>R</i>)- 82 ^b | - | <i>i</i> -PrOH | ta. | 7 | 88 | 69 |
| 2 | (<i>R</i>)- 82 ^b | - | <i>i</i> -PrOH | 45 | 2 | 82 | 2 |
| 3 | (<i>R</i>)- 82 ^b | Py (0.1) | <i>i</i> -PrOH | ta. | 7 | 60 | 56 |
| 4 | (<i>R</i>)- 82 ^b | Py (1) | <i>i</i> -PrOH | ta. | 3 | 81 | 60 |
| 5 | (<i>R</i>)- 82 ^b | NMM (0.5) | <i>i</i> -PrOH | ta. | 4 | 73 | 70 |
| 6 | (<i>R</i>)- 65 +(CuOTf) ₂ .Tol | | <i>i</i> -PrOH | ta. | 14 | 25 | 60 |
| 7 | (<i>R</i>)- 65 +(CuOTf) ₂ .Tol | | MeOH | 45 | 14 | 17 | 60 |

^a Mesuré par intégration du chromatogramme HPLC en phase normale chirale OD-H à 214 nm ^b Le complexe de cuivre est préformé et isolé avant la réaction

La vitesse de la réaction a également pu être augmentée par l'addition d'une base de Brønsted dans le milieu réactionnel. Cependant l'utilisation de la pyridine a provoqué une

diminution de la stéréosélectivité (entrées 3 et 4, Tableau 10), et seule la N-méthymorpholine a permis la réduction du temps de réaction à 4 jours en préservant l'excès énantiomérique (entrée 5, Tableau 10).

Par ailleurs, alors que le triflate de cuivre (I) sous la forme d'un complexe de toluène s'est parfois précédemment révélé être la source de cuivre idéale dans la catalyse de réaction de Henry¹⁸⁸, dans le cas présent, son utilisation a conduit à l'obtention d'une très faible conversion après deux semaines de réaction sans pour autant améliorer la stéréosélectivité (entrées 6 et 7, Tableau 10).

Suite à l'obtention de ces résultats peu satisfaisants : excès moyens et durées de réaction très longues, des expériences d'optimisation supplémentaires, par effet de la température par exemple n'était pas envisageables. L'évaluation des ligands bidentates basés sur le (*R*)-DABO a donc été entreprise, toujours dans la catalyse au cuivre de la réaction de nitroaldolisation entre le *para*-nitrobenzaldéhyde et le nitrométhane. Il est important de rappeler qu'un certain nombre de travaux rapporte l'utilisation avec succès de ligands diamine bidentates dans la catalyse asymétrique de réactions de Henry.^{179,184,189,196} Les conditions réactionnelles utilisées dans un premier temps dans cette étude s'inspirent des conditions optimisées dans ces travaux. Les complexes de cuivre ont été formés *in situ* avec de l'acétate de cuivre anhydre dans l'isopropanol à température ambiante, puis la température a été abaissée à 0 °C avant d'ajouter les réactifs (Tableau 11).

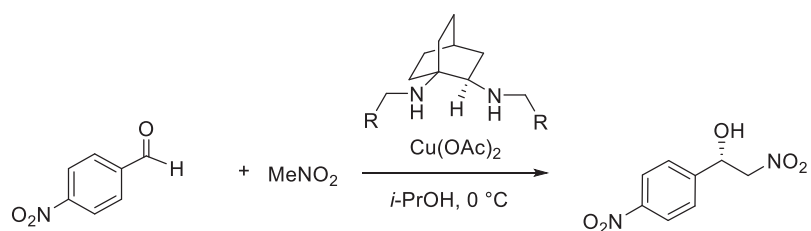
Ces complexes bidentates sont effectivement d'une façon générale de meilleurs catalyseurs que les complexes tétradentates précédemment évalués. Les tests effectués ont permis d'évaluer l'impact des substituants R de ces ligands dans l'activité catalytique des complexes de cuivre. Ainsi, la présence d'un atome de chlore en position *para* a permis une importante augmentation de la vitesse de réaction (entrée 1, Tableau 11), tandis que lorsque cet atome de chlore se trouve plus proche du cuivre, à la fois en position *meta* et *ortho* du groupement aromatique, augmentant ainsi l'encombrement stérique autour du métal, de meilleurs excès énantiomériques ont été obtenus bien qu'accompagnés d'un ralentissement de la réaction (entrées 2 et 3, Tableau 11). La comparaison des résultats obtenus avec les ligands (*R*)-**69** et (*R*)-**70** montre également qu'un groupement plus encombrant en position *ortho* des noyaux aromatiques du ligand conduit à une réaction encore plus lente sans pour

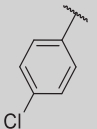
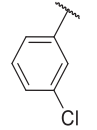
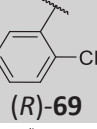
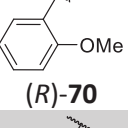
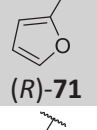
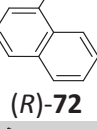
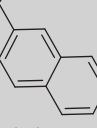
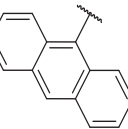
autant permettre une meilleure stéréosélectivité (entrée 3 et 4, Tableau 11). La présence de groupement hétéroaromatique permettant d'introduire deux hétéroatomes à proximité du métal sans augmenter la contrainte stérique, a abouti à l'obtention d'une conversion complète en 12 heures avec une augmentation notable de l'énantiosélectivité (entrée 5, Tableau 11).

En termes de stéréosélectivité, les meilleurs résultats ont été obtenus grâce à l'utilisation du ligand (*R*)-**72** (entrée 6, Tableau 11). Les groupements 1-naphtyle de ce ligand semblent jouer un rôle important dans la structuration de l'état de transition permettant l'obtention d'un excès énantiomérique élevé. En effet, lorsque le bicycle aromatique est positionné différemment (entrée 7, Tableau 11) ou lorsqu'il est remplacé par un groupement anthracyle (entrée 8, Tableau 11), cela implique une chute de l'énantiosélectivité.

Application à la catalyse au cuivre : synthèse de ligands chiraux

Tableau 11: Evaluation des ligands bidentates en catalyse au cuivre de réactions de nitroaldolisation



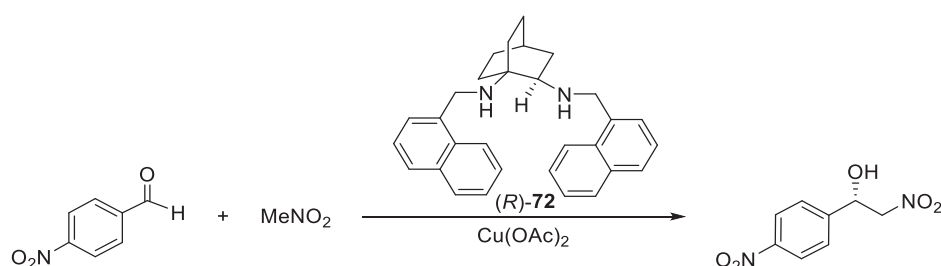
| Entrée | Ligand (R) | Temps (h) | Rendement (%) | ee ^a (%) |
|--------|---|-----------|---------------|---------------------|
| 1 |  (R)-67 | 7 | 66 | 50 |
| 2 |  (R)-68 | 48 | 50 | 56 |
| 3 |  (R)-69 | 60 | 78 | 64 |
| 4 |  (R)-70 | 240 | 72 | 64 |
| 5 |  (R)-71 | 12 | 77 | 72 |
| 6 |  (R)-72 | 72 | 95 | 80 |
| 7 |  (R)-73 | 60 | 74 | 64 |
| 8 |  (R)-74 | 48 | 66 | 30 |

^aMesuré par intégration du chromatogramme HPLC en phase normale chirale OD-H à 214 nm

Le ligand (R)-72 a donc été sélectionné pour optimiser les conditions réactionnelles et permettre l'obtention de meilleurs excès énantiomériques. D'une façon générale, l'utilisation de solvant polaire-protique (entrées 1 à 6, Tableau 12) permet l'obtention de meilleurs

rendements avec une vitesse de réaction plus importante que l'utilisation de solvant polaire-protique ou apolaire (entrées 7 à 11, Tableau 12). Parmi les alcools testés comme solvant, tous ont permis l'obtention d'excès énantiomérique similaire à température ambiante (entrées 1, 3 et 6, Tableau 12), tandis qu'à 0 °C, l'utilisation d'alcool linéaire a conduit à une diminution de la stéréosélectivité (entrées 2 et 5, Tableau 12). Il est également intéressant de noter que les solvants aprotiques oxygénés tels que le THF ou le diéthyléther ont permis l'obtention de stéréosélectivité se rapprochant de la valeur obtenue dans l'isopropanol sans pour autant la dépasser (entrées 9 et 11, Tableau 12).

Tableau 12: Recherche du solvant optimal avec le ligand (R)-72



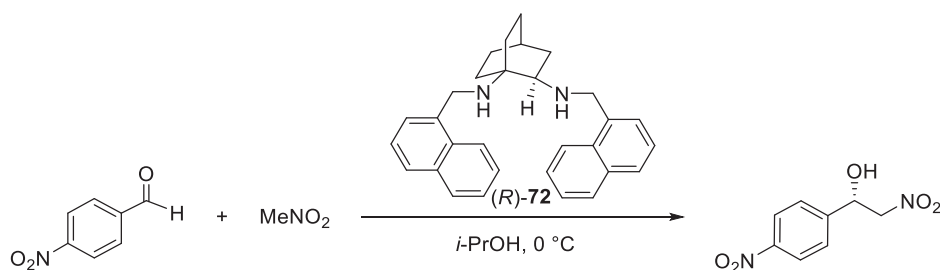
| Entrée | Solvant | T (°C) | Temps (h) | Rendement (%) | ee ^a (%) |
|--------|---------------------------------|--------|-----------|---------------|---------------------|
| 1 | EtOH | ta. | 1.5 | 81 | 60 |
| 2 | EtOH | 0 | 36 | 77 | 42 |
| 3 | <i>i</i> -PrOH | ta. | 12 | 90 | 68 |
| 4 | <i>i</i> -PrOH | 0 | 72 | 95 | 80 |
| 5 | <i>n</i> -BuOH | 0 | 24 | 67 | 33 |
| 6 | <i>t</i> -BuOH | ta. | 2 | 80 | 68 |
| 7 | Toluène | 0 | 72 | 70 | 52 |
| 8 | CH ₂ Cl ₂ | 0 | 96 | 72 | 50 |
| 9 | THF | 0 | 96 | 70 | 75 |
| 10 | CH ₃ CN | 0 | 96 | 60 | 42 |
| 11 | Et ₂ O | 0 | 168 | 20 | 70 |

^aMesuré par intégration du chromatogramme HPLC en phase normale chirale OD-H à 214 nm

Suite à l'optimisation des solvants et températures, les conditions dans l'isopropanol à 0 °C ont été retenues pour étudier l'impact de la source de cuivre utilisée (Tableau 13). L'utilisation d'acétate de cuivre monohydraté ainsi que d'acétylacétonate de cuivre a conduit à l'obtention de stéréosélectivités plus basses que celles précédemment observées avec l'acétate de cuivre anhydre (entrées 2 et 3, Tableau 13). Le triflate de cuivre (II) s'est avéré être complètement inefficace ne permettant l'obtention que de 5% de produit en 4 jours (entrée 4, Tableau 13). L'utilisation du chlorure de cuivre (II) dihydraté aboutit à l'amélioration de l'excès énantiomérique mais une faible conversion est observée après 4 jours de réaction

(entrée 6, Tableau 13). Enfin l'utilisation de source de cuivre (I) a toujours conduit à la formation d'un mélange racémique du produit de nitroaldolisation (entrées 6 et 7, Tableau 13). Cette dernière étude démontre l'importance cruciale du contre-ion du sel de cuivre utilisé dans la catalyse de la réaction de Henry. Le mécanisme généralement proposé pour la catalyse de la réaction de Henry par des complexes de cuivre bidentate révèle qu'une molécule de contre-ion reste coordonnée au métal dans l'état de transition alors que celle libérée dans le milieu participe à la formation de l'ion nitronate (Figure 19).¹⁸¹

Tableau 13: Recherche du sel de cuivre optimal avec le ligand (R)-73

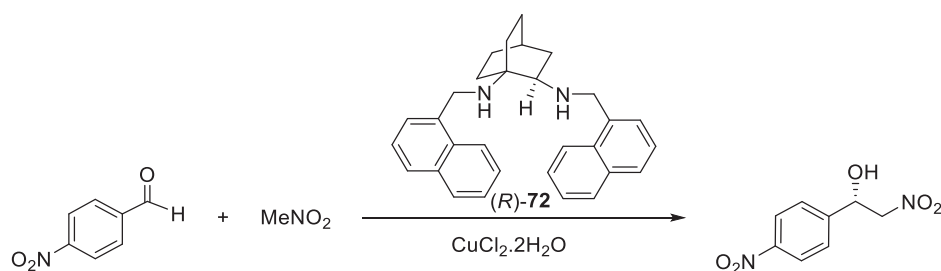


| Entrée | Sel de cuivre | Temps (h) | Rendement (%) | ee ^a (%) |
|--------|---|-----------|---------------|---------------------|
| 1 | Cu(OAc) ₂ | 72 | 95 | 80 |
| 2 | Cu(OAc) ₂ , H ₂ O | 96 | 95 | 72 |
| 3 | Cu(acac) ₂ | 96 | 91 | 60 |
| 4 | Cu(OTf) ₂ | 96 | 5 | nd |
| 5 | CuCl ₂ , 2H ₂ O | 96 | 33 | 88 |
| 6 | CuCl | 12 | 54 | 0 |
| 7 | (CuOTf) ₂ .Tol | 96 | 23 | 0 |

^aMesuré par intégration du chromatogramme HPLC en phase normale chirale OD-H à 214 nm

Etant donné la bonne énantiosélectivité résultante de l'utilisation du chlorure de cuivre (II), une optimisation plus poussée a été envisagée afin d'améliorer la conversion et la vitesse de réaction tout en conservant ou améliorant l'excès énantiomérique. L'utilisation d'autres solvants (entrées 1 et 2, Tableau 14), et l'ajout de bases telle que la pyridine (entrées 3 et 4, Tableau 14), la N-méthylmorpholine (entrées 5 à 7, Tableau 14) ou encore l'acétate de sodium (entrées 8 à 10, Tableau 14) permettant de se rapprocher des conditions obtenues lors de l'utilisation de l'acétate de cuivre, ont permis dans la plupart des cas l'obtention d'une conversion complète dans des temps raisonnables mais sans parvenir à maintenir la stéréosélectivité au niveau précédemment observé. Les meilleurs résultats après optimisation ont donc été obtenus par l'utilisation du ligand (R)-72 associé à l'acétate de cuivre (II) anhydre dans l'isopropanol et à 0 °C.

Tableau 14: Optimisation des conditions avec le $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$



| Entrée | Solvant | Base (mol%) | T (°C) | Temps (h) | Rendement (%) | ee ^a (%) |
|--------|----------------|---------------|--------|-----------|---------------|---------------------|
| 1 | EtOH | - | ta. | 96 | traces | nd |
| 2 | THF | - | ta. | 84 | 50 | 46 |
| 3 | <i>i</i> -PrOH | Pyridine (10) | ta. | 12 | 75 | 44 |
| 4 | <i>i</i> -PrOH | Pyridine (1) | ta. | 12 | 85 | 56 |
| 5 | <i>i</i> -PrOH | NMM (10) | ta. | 12 | 85 | 66 |
| 6 | <i>i</i> -PrOH | NMM (1) | ta. | 96 | 87 | 70 |
| 7 | <i>i</i> -PrOH | NMM (1) | 0 | 96 | 94 | 70 |
| 8 | <i>i</i> -PrOH | AcONa (20) | 0 | 48 | 91 | 71 |
| 9 | <i>i</i> -PrOH | AcONa (10) | 0 | 96 | 82 | 52 |
| 10 | <i>i</i> -PrOH | AcONa (1) | 0 | 240 | 38 | 68 |

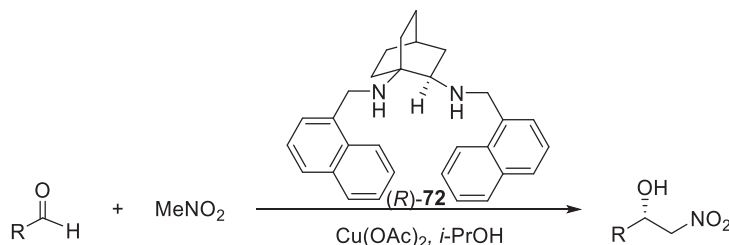
^aMesuré par intégration du chromatogramme HPLC en phase normale chirale OD-H à 214 nm

En utilisant ces conditions, le ligand (*R*)-**72** a été ensuite appliqué dans la catalyse asymétrique au cuivre de réaction de Henry entre plusieurs aldéhydes aromatiques, hétéroaromatiques et aliphatiques et le nitrométhane (Tableau 15).

Pour les différents aldéhydes aromatiques utilisés, les taux de conversion et excès énantiomériques ont d'une façon générale été dépendant des propriétés électroniques et stériques des substituants du noyau aromatique. Les benzaldéhydes possédant un groupement électroattracteur en position *ortho* ou *mé*ta ont réagi plus rapidement que ceux substitués en position *para* (entrées 2 et 4 vs 5 ; 6 et 7 vs 8, Tableau 15). En revanche en termes de stéréosélectivité, les résultats ont divergé en fonction de la nature et de la position des groupements électroattracteurs sur le noyau aromatique. Dans le cas des nitrobenzaldéhydes, les meilleurs excès ont été obtenus lorsque le groupement nitro est en position *ortho* ou *para* (entrées 2 et 5 vs 4, Tableau 15) alors que dans le cas du chlorobenzaldéhyde, ce sont les dérivés *mé*ta- et *para*-substitués qui ont donné les meilleurs résultats (entrées 7 et 8 vs 6, Tableau 15). L'utilisation du 4-trifluorométhylbenzaldéhyde a conduit à l'obtention d'une conversion complète plus rapidement que les substrats para-

substitués précédemment décrits mais avec un excès énantiomérique légèrement moins élevés (entrée 9, Tableau 15).

Tableau 15: Evaluation de la portée des conditions optimales sur différents aldéhydes



| Entrée | R | T (°C) | Temps (h) | Rendement (%) | ee ^a (%) |
|--------|---|--------|-----------|---------------|---------------------|
| 1 | C ₆ H ₅ | 0 | 96 | 50 | 60 |
| 2 | <i>o</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ | 0 | 24 | 78 | 82 |
| 3 | <i>o</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ | -20 | 60 | 85 | 74 |
| 4 | <i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ | 0 | 24 | 81 | 50 |
| 5 | <i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ | 0 | 72 | 95 | 80 |
| 6 | <i>o</i> -ClC ₆ H ₄ | 0 | 36 | 66 | 66 |
| 7 | <i>m</i> -ClC ₆ H ₄ | 0 | 36 | 70 | 84 |
| 8 | <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ | 0 | 96 | 73 | 86 |
| 9 | <i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄ | 0 | 24 | 82 | 75 |
| 10 | <i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄ | -20 | 60 | 74 | 48 |
| 11 | <i>o,p</i> -diClC ₆ H ₃ | 0 | 10 | 87 | 72 |
| 12 | <i>m,p</i> -diClC ₆ H ₃ | 0 | 10 | 87 | 72 |
| 13 | <i>o,p</i> -diMeOC ₆ H ₃ | 0 | 96 | 12 | 10 |
| 14 | <i>m,m</i> -diMeOC ₆ H ₃ | 0 | 96 | 50 | 66 |
| 15 | 1-naphtyl | 0 | 96 | 75 | 73 |
| 16 | 2-naphtyl | 0 | 96 | 75 | 69 |
| 17 | 2-furyl | 0 | 48 | 62 | 70 |
| 18 | <i>t</i> -Bu | 0 | 48 | 45 | 82 |
| 19 | <i>n</i> -hexyl | 0 | 48 | 23 | 80 |
| 20 | cyclohexyl | 0 | 48 | 75 | 80 |

^aMesuré par intégration du chromatogramme HPLC en phase normale chirale OD-H, AD-H ou OJ à 214 nm

Les substrats dichlorobenzaldéhyde n'ont montré aucune différence de réactivité suivant s'ils sont substitués en position *ortho/para* ou *méta/para* donnant des stéréosélectivités légèrement inférieures à celle obtenue avec le *para*-chlorobenzaldéhyde dans les mêmes conditions (entrées 11 et 12, Tableau 15). Par ailleurs, les aldéhydes aromatiques présentant deux groupements électrodonneur en position *ortho/para* (entrée 13, Tableau 15) et *méta/méta* (entrée 14, Tableau 15) ont conduit tous deux à une diminution importante du taux de conversion, qui demeure incomplet après 96 heures de réaction, ainsi qu'à une stéréosélectivité respectivement très basse et moyenne. Enfin les aldéhydes substitués par un groupement 1-naphtyle et 2-naphtyle ont conduit à une réactivité et stéréosélectivité similaire montrant ici la faible influence des effets stériques (entrées 16 et 17, Tableau 15).

Dans une volonté d'obtenir une stéréosélectivité toujours plus importante, les deux aldéhydes les plus réactifs, à savoir le 2-nitrobenzaldéhyde (entrée 2, Tableau 15) et le 4-trifluorométhylbenzaldéhyde (entrée 9, Tableau 15), conduisant tous deux à une conversion complète en 24 heures, ont été utilisés dans la même réaction de nitroaldolisation en diminuant la température à -20 °C (entrées 3 et 10, Tableau 15). Dans ces conditions, bien qu'une conversion complète soit obtenue dans les deux cas, un ralentissement de la réaction a été observé sans pour autant être accompagné d'une augmentation de la stéréosélectivité qui diminue même de façon considérable dans le cas du 4-trifluorométhylbenzaldéhyde (entrée 9, Tableau 15).

Enfin la réactivité de plusieurs aldéhydes hétéroaromatiques et aliphatiques avec le nitrométhane a été évalué dans les mêmes conditions que précédemment (entrées 17 à 20, Tableau 15). La formation des β -nitroalcools correspondant s'est faite avec une bonne stéréosélectivité bien que de faibles rendements aient été obtenus avec certains aldéhydes aliphatiques linéaires ou branchés (entrées 18 et 19, Tableau 15).

Il est important de noter que l'utilisation du ligand (*R*)-**72** conduit dans tous les cas majoritairement au produit de nitroaldolisation de configuration (*S*), démontrant que ce ligand favorise l'addition nucléophile du nitrométhane sur la face *Ré* des aldéhydes avec une stéréosélectivité allant jusqu'à 86% d'excès énantiomérique dans les conditions optimales.

4.3. Etude DFT : Etat de transition et induction de chiralité

Afin d'appuyer les résultats expérimentaux et de rationaliser la stéréoinduction observée, une étude DFT de la structure de l'état de transition de la réaction de Henry entre le *para*-nitrobenzaldéhyde et le nitrométhane catalysée par le complexe formé par le ligand (*R*)-**72** et l'acétate de cuivre (II) a été envisagée.

Dans un premier temps la structure du complexe (*R*)-**72**-Cu(OAc)₂ a été optimisée de façon à identifier sa conformation la plus basse en énergie. La géométrie de la sphère de coordination, contenant les deux atomes d'azote du ligand et deux des atomes d'oxygène des acétates, est légèrement déviée du plan carré et est stabilisée par la formation de deux liaisons hydrogène entre les oxygènes des acétates et les NH du ligand (Figure 40). Le squelette ponté encombre essentiellement un des deux côtés du pseudo-plan de coordination et plus particulièrement le côté de l'amine en tête de pont. Les groupements naphtyles montrent

quant à eux une tendance à être rejeté de part et d'autre du bicycle, encombrant essentiellement la face opposée à celle occupée par le pont carboné. Ainsi une schématisation de la structure de ce complexe en utilisant le modèle des quadrants montre qu'une unique zone semble être plus disponible pour accueillir les substrats et permettre la catalyse (Figure 40).

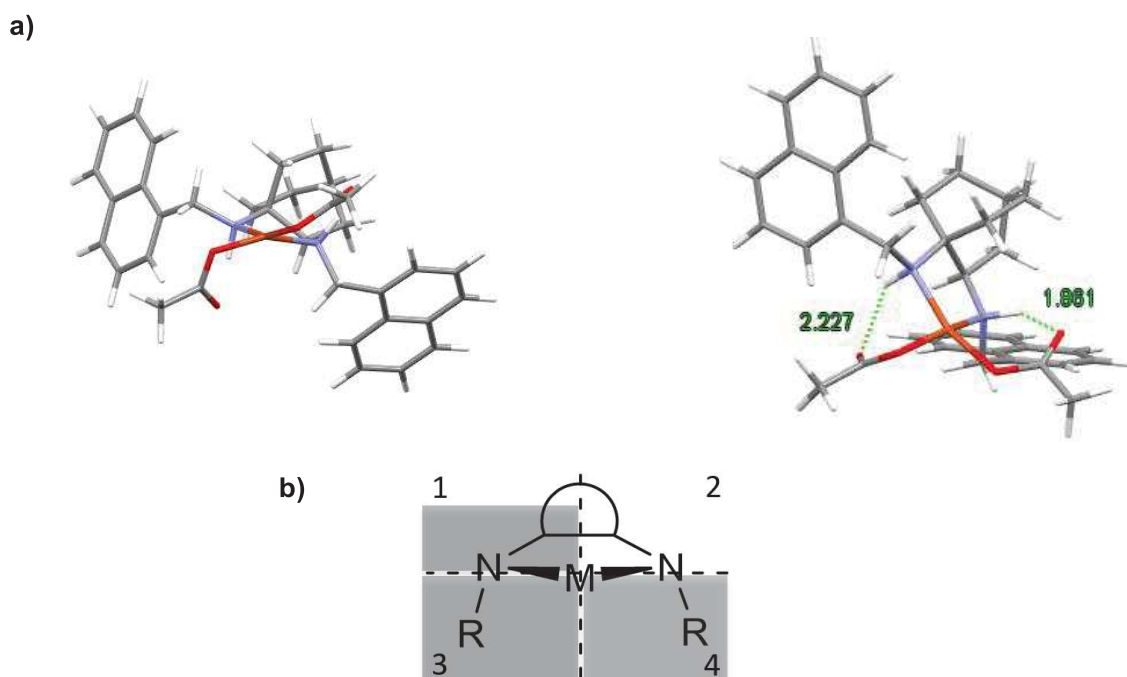


Figure 40 : a) deux vues de la conformation la plus stable du complexe (R)-72-Cu(OAc)₂ et b) schématisation par le modèle des quadrants

Dans un second temps, cette structure optimisée du complexe (R)-72-Cu(OAc)₂ a servi de point de départ pour l'étude de l'état de transition de la réaction. L'un ou l'autre des acétates a été remplacé par le couple *para*-nitrobenzaldéhyde/nitronate disposé l'un par rapport à l'autre de façon à privilégier une approche sur la face *Ré* ou sur la face *Si* de l'aldéhyde. Un nombre important d'états initiaux a donc été considéré en modifiant la position des substrats l'un par rapport à l'autre et par rapport au catalyseur. La structure de l'état de transition est ensuite, dans chaque cas, optimisée par calcul DFT et les énergies relatives (ΔG_{TS}) des 9 structures majoritairement obtenues suite à cette optimisation sont rapportées dans le Tableau 16. Les énergies relatives des réactifs en interactions (ΔG_{reac}) d'une part et des produits en interactions (ΔG_{prod}) d'autre part, ont ensuite été obtenues après optimisation à partir des 9 différentes structures des états de transition précédemment calculées. Ces calculs ont enfin permis dans chaque cas d'aboutir aux barrières énergétiques entre les réactifs en

interactions et l'état de transition ($\Delta G_{TS-reac}$), le produit en interactions et l'état de transition ($\Delta G_{prod-TS}$) et les réactifs et le produit en interactions ($\Delta G_{prod-reac}$) (Tableau 16). Les produits de nitroaldolisation ainsi obtenus par calcul sont suivant les cas soit de configuration *R* soit de configuration *S*.

Tableau 16 : Energies des différentes structures obtenues par calculs des états de transition (kJ.mol^{-1})

| Entrée | ΔG_{reac} | ΔG_{TS} | ΔG_{Prod} | $\Delta G_{TS-reac}$ | $\Delta G_{prod-TS}$ | $\Delta G_{prod-reac}$ | Config. ^a |
|--------|-------------------|-----------------|-------------------|----------------------|----------------------|------------------------|----------------------|
| 1 | 22,7 | 17,1 | 21,7 | 12,3 | -42,9 | -30,6 | S |
| 2 | 10,1 | 9,3 | 9,9 | 17,1 | -46,9 | -29,9 | S |
| 3 | 16,7 | 48,8 | 78,7 | 50,0 | -17,7 | 32,3 | R |
| 4 | 18,0 | 7,9 | 1,2 | 7,8 | -54,3 | -46,5 | S |
| 5 | 11,4 | 0,0 | 0,0 | 6,4 | -47,6 | -41,2 | S |
| 6 | 19,9 | 34,5 | 67,8 | 32,5 | -14,4 | 18,2 | R |
| 7 | 8,2 | 45,4 | 13,6 | 55,1 | -79,4 | -24,3 | R |
| 8 | 0,0 | 44,8 | 71,5 | 62,7 | -20,9 | 41,8 | R |
| 9 | 13,2 | 23,5 | 55,0 | 28,1 | -16,1 | 12,0 | R |

^a configuration absolue du produit de nitroaldolisation

Ces calculs montrent que les deux structures d'interactions des réactifs les plus stables (entrées 7 et 8) conduisent aux produits de nitroaldolisation de configuration *R*. Cependant, ces structures sont aussi associées à la plus forte barrière énergétique vers l'état de transition ($\Delta G_{TS-reac}$) et les structures d'interactions des produits formés sont soit déstabilisés (entrée 8) soit modérément stabilisés (entrée 7). Les deux structures d'interactions des réactifs suivantes de plus basse énergie (entrées 2 et 5) conduisent cette fois au produit de nitroaldolisation de configuration *S*. Un des cas (entrée 5) est de plus associé à l'état de transition le plus stable et à la structure d'interactions du produit la plus stable. Ainsi la barrière énergétique vers l'état de transition la plus basse est associée à l'obtention du produit de configuration *S*, en accord avec les résultats expérimentaux.

D'une façon générale toutes les structures transitoires conduisant au produit de configuration *S* (entrées 1, 2, 4 et 5) présentent une barrière énergétique vers l'état de transition inférieure à celle conduisant au produit de configuration *R*. Il est intéressant de noter que ces cas correspondent également aux états de transition dont l'énergie relative est la plus basse. Ces états de transition sont caractérisés par une distance $C_{aldéhyde} \cdots C_{nitronate}$ importante (2.2-2.3 Å) associée à une distance $O_{aldéhyde} \cdots Cu$ faible (1.99-2.02 Å) par rapport aux autres structures. De plus, dans ces 4 cas, la coordination de l'aldéhyde à l'atome de cuivre se fait en position équatoriale du plan de coordination tandis que le nitronate se lie au cuivre en

position axiale. Ces derniers résultats sont donc en accord avec le modèle proposé par Evans¹⁸¹ (précédemment évoqué au paragraphe 1.4.2 de ce chapitre), selon lequel l'électrophile est activé de façon optimale lorsqu'il est coordonné en position équatoriale. La distance cuivre-oxygène est ainsi d'autant plus courte que la coordination est forte et donc que l'activation est importante.

La structure de l'état de transition le plus stable correspondant à l'entrée 5 du Tableau 16 est représentée en Figure 41. Cette structure montre la présence de liaisons hydrogène impliquant les groupements NH du ligand (*R*)-**72** et les atomes d'oxygènes non coordonnés de l'acétate et du nitronate. Cette dernière liaison avec le groupement nitronate apparaît comme une caractéristique clé de la stabilisation de l'état de transition puisque parmi les 4 structures les moins stables, une seule présente une telle liaison hydrogène alors qu'elle est présente dans les 4 structures les plus stables.

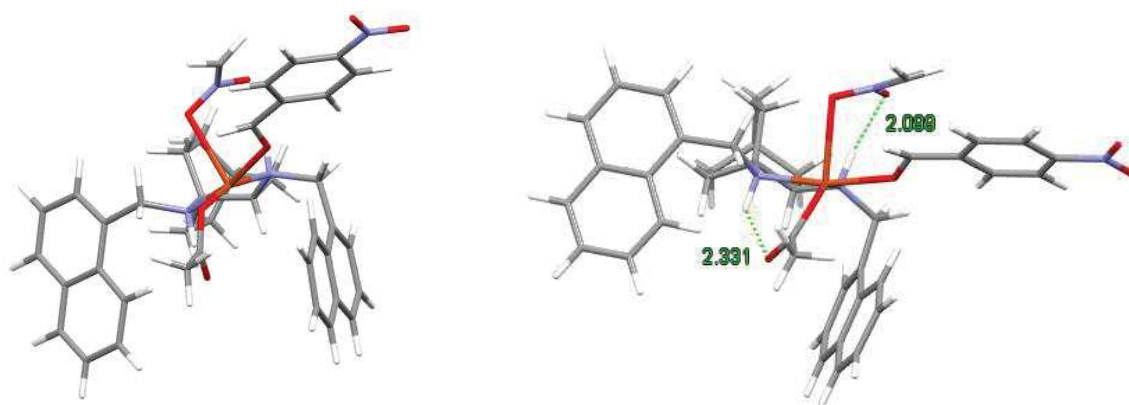


Figure 41 : Structure de l'état de transition le plus favorable en énergie (Tableau 16, entrée 5)

Ces derniers résultats montrent donc l'importance de la présence d'un atome d'hydrogène sur les groupements amine du ligand afin de participer à la stabilisation de l'état de transition.

5. Conclusion

Dans ce chapitre, la synthèse du dérivé diamine vicinale basé sur le squelette bicyclique de l'ABOC a été développée. Ce composé, baptisé DABO (pour 1,2-diaminobicyclo[2.2.2]octane) a pu être obtenu par réarrangement de l'acide carboxylique de l'ABOC en amine primaire. Alors que les conditions de Curtius, par ailleurs très utilisé dans la synthèse de diamine à partir d'acides β -aminés, ont ici révélé la formation d'un produit cyclisé issue d'une addition intramoléculaire de l'amine en tête de pont sur l'intermédiaire isocyanate, les conditions plus douces d'Hofmann ont finalement permis d'obtenir le produit désiré. L'optimisation de cette réaction a mis en évidence l'importance de la présence d'une insaturation endo-cyclique afin de limiter au maximum la formation du produit secondaire issue de la réaction intramoléculaire. Des calculs DFT ont montré que cette double liaison a à la fois un impact sur le risque d'addition intramoléculaire conduisant à l'allophanate cyclique et sur la vitesse d'hydrolyse de l'isocyanate intermédiaire formant la diamine vicinale. L'obtention de ce nouveau dérivé a permis d'élargir le champ des applications du motif bicyclo[2.2.2]octane 1,2-disubstitué en catalyse.

Dans un premier temps plusieurs molécules de type thiourée-amine ont été synthétisé autour de DABO afin d'être évalué dans l'organocatalyse de réaction de nitro-Michael asymétrique. Ce type de molécule incluant un motif thiourée donneur de liaison hydrogène a prouvé son efficacité en organocatalyse bifonctionnelle. Cependant, malgré les nombreux catalyseurs testés et l'optimisation des conditions réactionnelle, l'énantiosélectivité observé n'a jamais dépassé 39% d'excès énantiomérique. Selon toute vraisemblance, la contrainte stérique et conformationnelle induite par le motif bicyclique semble limiter ces molécules bifonctionnelles à un mécanisme de catalyse monofonctionnelle induisant une stéréosélectivité par simple effet stérique.

Dans un second temps, plusieurs ligands de type salen, salan (tétrahydrosalen) et diamine substituée ont été synthétisés à partir du DABO. Les ligands tétradentates salen et salan ont permis la synthèse et la caractérisation de complexes avec plusieurs métaux, et permettent d'envisager de nombreuses applications en catalyse. Ces ligands ont la particularité de présenter une géométrie de symétrie C_1 , une caractéristique peu commune parmi les ligands utilisés en catalyse asymétrique qui présentent le plus souvent une symétrie C_2 grâce à la présence d'un axe de symétrie. Cependant plusieurs exemples récents démontrent l'efficacité

de ligands basés sur une géométrie de symétrie C_1 et notamment dans la catalyse au cuivre de réaction de Henry permettant l'accès à des β -nitroalcools chiraux, intermédiaire versatile de nombreuses molécules d'intérêt. L'évaluation de l'activité catalytique des nouveaux ligands dérivant du DABO a donc été effectuée sur cette réaction de Henry entre différents aldéhydes et le nitrométhane, catalysée au cuivre. Les ligands bidentates de type diamine N,N'-disubstituée ont montré les meilleurs résultats en termes de rendement et d'excès énantiomériques. Après optimisation des conditions, le ligand disubstitué par des groupements 1-naphtyle a permis l'obtention de plusieurs β -nitroalcools chiraux avec jusqu'à 95% de rendement et 86% d'excès énantiomérique. Une étude DFT approfondie des différents états énergétiques des structures transitoires a permis de rationaliser la stéréosélectivité observée et de proposer un état de transition en accord avec les résultats expérimentaux.

Chapitre 3

Synthèse et étude structurale d'oligourées mixtes

1. Rappels bibliographiques

La composition chimique et les fonctionnalités du vivant reposent sur un nombre limité d'unités moléculaires, comme par exemple les 22 acides aminés dans les protéines, ou les 4 bases nucléiques dans l'ADN, capable de donner lieu à des processus biologiques d'une très grande diversité et complexité. Ces processus reposent en particulier sur l'arrangement secondaire précis qu'adopte la plupart des biopolymères présent dans la nature. En effet le repliement de ces macromolécules constitue l'élément clé du stockage et de la duplication de l'information génétique, de la catalyse enzymatique, ou encore de la structure cellulaire du vivant. Afin de mieux comprendre et maîtriser ces processus de repliement, le chimiste s'est en particulier attaché à synthétiser des oligomères non-naturels ayant la particularité de se replier spontanément dans une conformation ordonnée en solution. Ces structures chimiques baptisées foldamères, sont stabilisées par la présence d'interactions non covalentes entre unités monomériques non adjacentes.^{218,219}

Outre la compréhension de la structuration des molécules du vivant, la chimie des foldamères offre de nombreuses applications. Le contrôle du repliement de ces oligomères a permis par exemple leur utilisation en tant que récepteur de petites molécules organiques ou d'ions par reconnaissance moléculaire permettant d'envisager, par exemple, des applications en chimie des matériaux ou en vectorisation de médicaments.²²⁰ De plus, les foldamères imitant la structure secondaire des molécules naturelles, ont l'intérêt de pouvoir présenter une activité biologique similaire tout en augmentant leur biodisponibilité car ils sont moins susceptibles d'être dégradés *in vivo*. Ainsi plusieurs foldamères essentiellement bio inspirés ont montré des propriétés antimicrobiennes, ou d'inhibition d'interactions entre les protéines.²²¹⁻²²³

Les travaux de cette thèse dans ce domaine se limitent à la synthèse et l'étude d'oligomères peptidomimétiques c'est-à-dire construit à partir de dérivés d'acides aminés, et plus particulièrement la synthèse de nouvelles oligourées. Cette partie présente quelques rappels bibliographiques concernant les différents types de foldamères peptidomimétiques précédemment décrit avant de se concentrer sur les travaux traitant des oligourées structurées.

1.1. Les foldamères peptidomimétiques

La chimie peptidomimétique autour des foldamères consiste en l'étude de molécule imitant la structure d' α -peptides naturels bien que comportant essentiellement des résidus non-naturels dérivés d'acides aminés. Les peptides naturels sont composés d'acides α -aminés et adoptent souvent une (ou plusieurs) structure secondaire bien définie en coude, feuillet β ou en hélice. L'hélice est le type de structure secondaire le plus abondant dans les protéines du vivant et la forme la plus commune est l'hélice- α de Pauling et Corey²²⁴ décrite dans les années 1950. Les hélices se caractérisent par un nombre de résidus d'acide aminé par tour (n), un sens d'enroulement droite (P : plus) ou gauche (M : minus), un pas (h) en Ångström, et un nombre d'atomes X composant un pseudocycle formé par une liaison hydrogène intramoléculaire (C_x). Les principaux types d'hélice obtenus jusqu'à présent grâce à la synthèse de foldamères peptidomimétiques sont présentés succinctement ci-dessous dans la Figure 42. La nomenclature proposée par Gellman²²⁵ (hélice-X) a été utilisée ici afin de simplifier la notation.

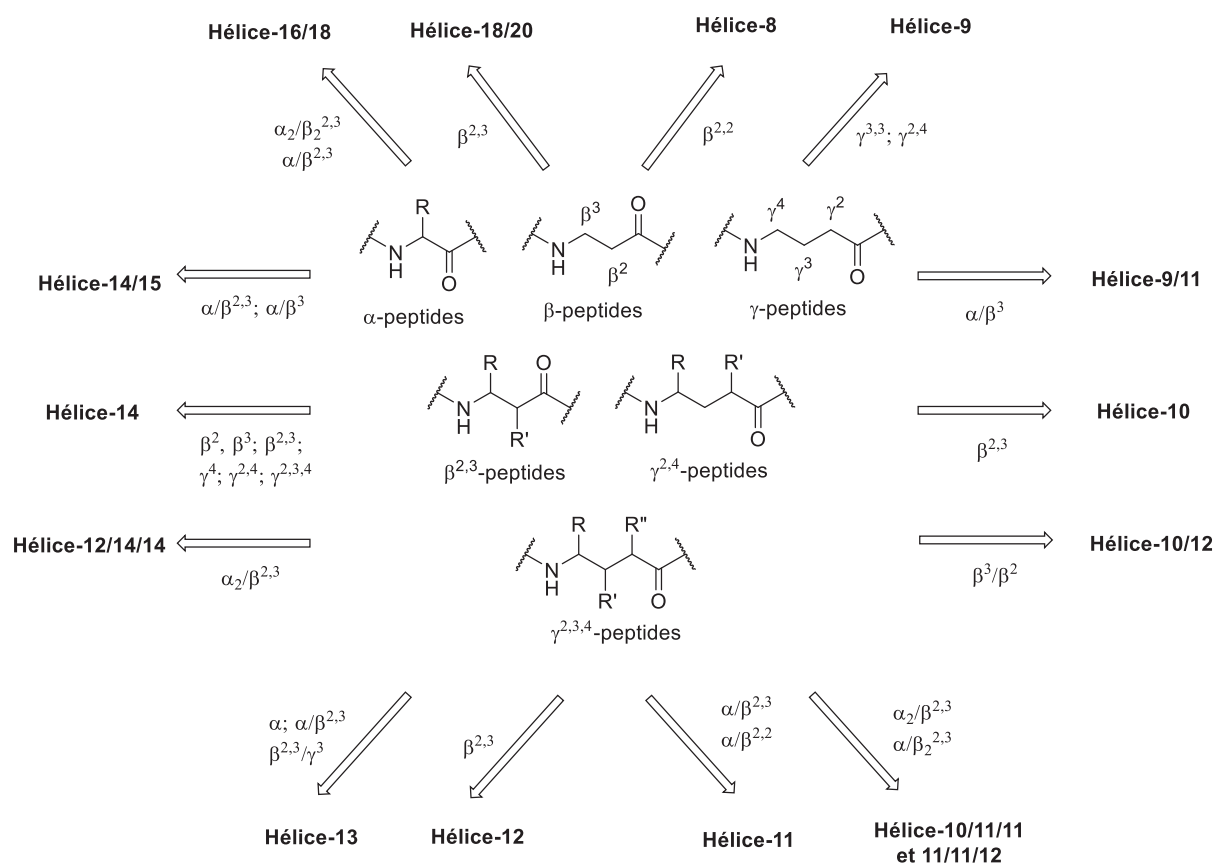


Figure 42: Principaux types d'oligomères peptidomimétiques et leur préférence structurale^{219,226–228}

La majorité des foldamères peptidomimétiques diffère des α -peptides par l'ajout d'un ou plusieurs atomes de carbone dans le squelette peptidique, c'est-à-dire l'utilisation d'acides β - ou γ -aminés. Les β -peptides ont été étudiés dans un premier temps par Gellman²²⁵ et Seebach²²⁹ qui ont indépendamment développé des oligomères courts pouvant se replier en une structure secondaire hélicoïdale. Cette étude a montré que la substitution des résidus en C(α) (β^2) ou/et en C(β) (β^3) favorise l'adoption d'une conformation (+) ou (-)-synclinale autour de la liaison C(α)-C(β) qui permet d'induire un repliement hélicoïdal. La majorité des β -peptides décrits dans la littérature se replie en hélice 14 (Figure 42). C'est le cas notamment des β^2 -, β^3 - et de certains $\beta^{2,3}$ -oligomères.²³⁰ Cependant, selon le type de substituant et leur position les β -peptides peuvent adopter diverses structures hélicoïdales.²²⁸ Certains $\beta^{2,2}$ oligomères présentent ainsi une structure en hélice-8,²³¹ tandis que parmi les $\beta^{2,3}$ -peptides, la nature des substituants, acycliques ou cycliques, permet une structuration en hélice-10,^{232,233} hélice-12²³⁴⁻²³⁶ ou hélice-14²²⁵. Les oligomères formés par l'alternance de résidus acides β^2 - et β^3 -aminés forment une hélice-10/12, c'est-à-dire caractérisée par la formation d'un réseau alterné de pseudocycles à 10 et 12 chaînons créés par des liaisons hydrogène intramoléculaires.²³⁷

La double homologation d'acides α -aminés conduit à la formation d'acides γ -aminés. Bien que l'allongement de la chaîne carbonée augmente le nombre de conformations possibles et diminue le nombre de liaisons hydrogène pour un oligomère d'une longueur donnée, les γ -peptides ont montré une capacité à adopter une structure hélicoïdale stable. Ici encore la majorité de ces oligomères adopte une structure en hélice-14. C'est le cas des γ^4 -,²³⁸ $\gamma^{2,4}$ -,²³⁹ et $\gamma^{2,3,4}$ -peptides²⁴⁰ par exemple. Cependant, quelques cas particuliers tels que les $\gamma^{3,3}$ -peptides²⁴¹ ou les $\gamma^{2,4}$ -peptides²⁴² contenant des monomères cycliques ont montré une structuration originale stabilisée en ruban ou hélice-9.

La diversité de ces structures hélicoïdales a été considérablement élargit par la conception de foldamères à squelettes hétérogènes, c'est-à-dire alternant de façon régulière des résidus acides α -, β - et/ou γ -aminés. Les oligomères à alternance α/β (1/1) ont conduit par exemple à une structuration en hélice-11, -9/11, ou -14/15 en fonction de la contrainte apporté à la liaison C(α)-C(β) du résidu β , et la nature des différents substituants.²⁴³ D'autres combinaisons de type $\alpha\alpha/\beta$, $\alpha/\beta\beta$, α/γ ou β/γ ont conduit à de nouveaux types d'hélices stabilisées par des liaisons hydrogène intramoléculaires formant des pseudocycles de diverses

tailles en fonction de la séquence et de la nature des résidus.^{226,244,245} Il en résulte une spectaculaire diversité de structures hélicoïdales différemment substituées, permettant d'envisager de nombreuses applications.

D'autres types d'oligomères dérivant d'acides aminés ont également été développés. Il s'agit de molécules basées sur des résidus dérivés d'acides α , β , ou γ -aminés dont le C(α), C(β) ou C(γ) a été substitué par un hétéroatome, ou encore de dérivés N-substitués. Quelques exemples de ces oligomères pseudopeptidiques sont présentés en Figure 43.

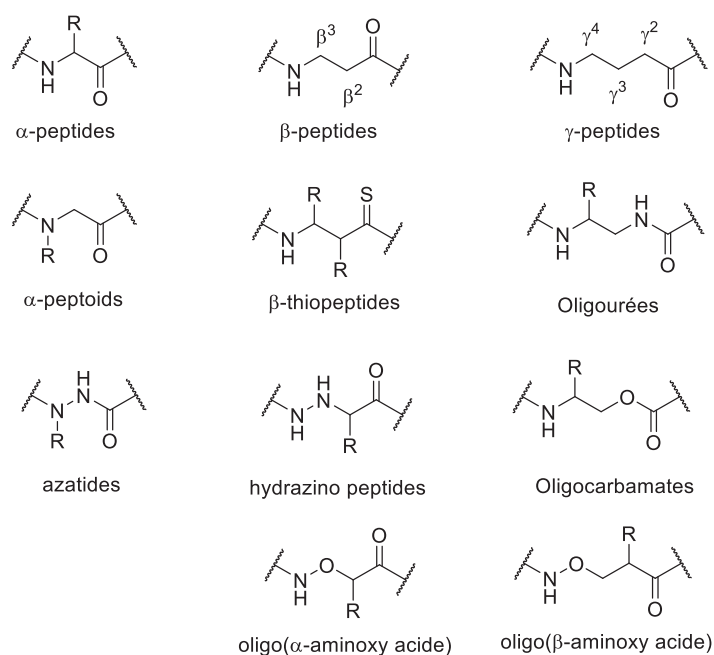


Figure 43: Différents types d'oligomères pseudopeptidiques

Parmi ces oligomères, le remplacement du C(α) par un atome d'azote dans chaque résidu d'un γ -peptide conduit à l'obtention d'oligourées. La synthèse, l'étude et les applications de ces dernières molécules qui constituent le sujet d'étude de ce chapitre sont brièvement décrites ci-dessous.

1.2. Les oligourées

Les oligourées présentent de nombreux points communs avec les γ -peptides. Outre la taille des résidus, les motifs urée et amide partagent des caractéristiques importantes telles que la capacité à former des liaisons hydrogène, ainsi que la planéité et la rigidité du groupement. Cependant la présence d'un groupe NH supplémentaire implique l'augmentation du nombre de liaisons hydrogène intramoléculaires possibles au sein d'un

oligomère. De plus le moment dipolaire des urées est supérieur à celui des amides tout comme la flexibilité de la liaison CO-NH. L'ensemble de ces différences suggèrent une modification significative de la structuration et des caractéristiques de repliement des oligourées par rapport aux γ -peptides.

Le groupe de Guichard s'est largement consacré à l'étude de ces oligourées depuis le début des années 2000. Les travaux effectués démontrent par exemple que ce type d'oligomère adopte une structure hélicoïdale très similaire à celle des γ -peptides bien que le réseau intramoléculaire de liaisons hydrogène présente une plus grande complexité. En effet, l'étude du composé **L.101** par exemple a mis en évidence la structuration en hélice stabilisée par la présence simultanée de pseudocycles à 12 et 14 chaîons fermés par des liaisons hydrogène intramoléculaires $C=O_i \cdots HN'_{i+2}$ et $C=O_i \cdots HN_{i+3}$ (Figure 44). Cependant, la longueur de ces liaisons hydrogène n'est pas identique et une étude statistique suggère la présence prédominante du pseudocycle à 14 chaîons équivalent à celui obtenu avec des γ^4 -peptides.²⁴⁶

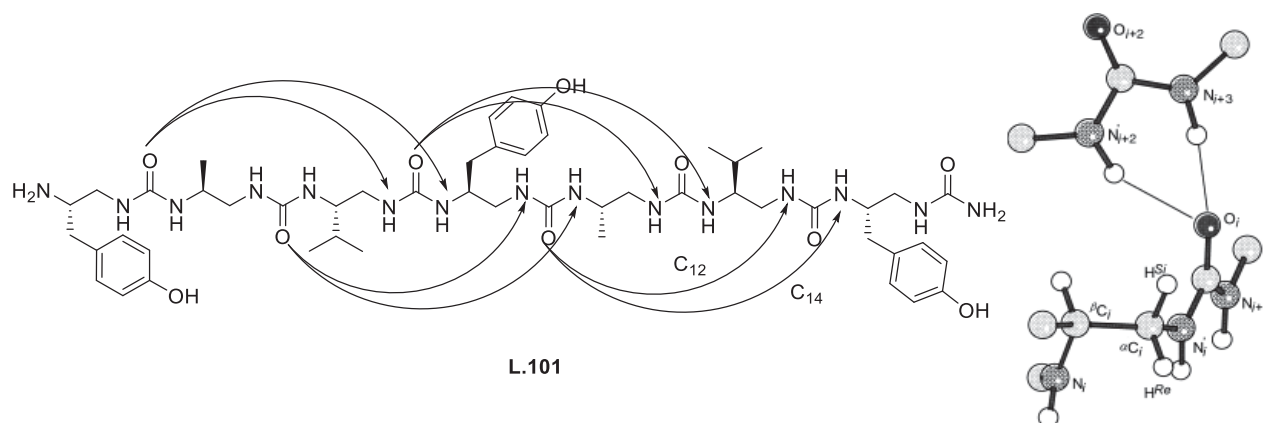


Figure 44: Oligourée se structurant en hélice-12/14 (ici heptamère)

Une synthèse originale de ces oligourées est présentée par le groupe de Guichard. Elle implique l'utilisation de monomères activés de type **L.102** synthétisés à partir d'acides β^3 -aminés via le réarrangement de Curtius du groupement acide carboxylique et la réaction de l'isocyanate formé avec l'hydroxysuccinimide (Schéma 74). La croissance de l'oligomère se fait ensuite sur support solide.²⁴⁷

Rappels bibliographiques

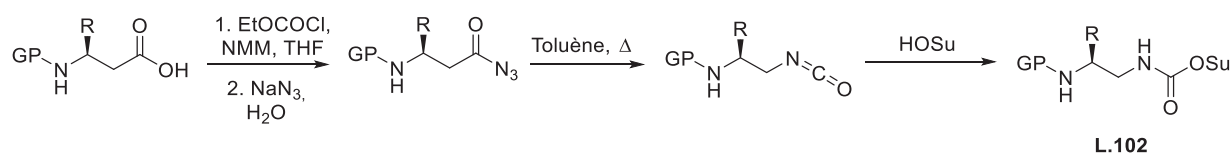


Schéma 74: Synthèse de monomères actives pour la synthèse d'oligourées

L'association de plusieurs techniques d'analyses permet de déterminer sans ambiguïté la structure de ces oligomères. Les expériences multidimensionnelles de résonance magnétiques nucléaires et notamment l'observation des NOE (« Nuclear Overhauser Effect ») permettent d'obtenir une structure tridimensionnelle de la molécule par modélisation sous contraintes RMN. Le dichroïsme circulaire (CD) est aussi une méthode utile pour étudier le repliement des oligourées. En effet, les oligourées structurées se caractérisent par une signature dichroïque possédant un maximum d'intensité autour de 203 nm dans le méthanol ou le trifluoroéthanol (TFE). Enfin, l'obtention de la structure cristalline de ces oligomères permet de compléter/confirmer les deux analyses précédentes en donnant des informations sur le repliement des molécules à l'état solide.²⁴⁸

Ces analyses appliquées à l'oligomère **L.101**, et à ses dérivés à 4, 5, 6 et 9 résidus, ont révélé des informations intéressantes.²⁴⁹ Les expériences RMN, effectuées à l'origine dans la pyridine-*d*₅, ont montré une structuration des oligomères en une hélices-12/14 stable. Cependant, lorsque le méthanol-*d*₃ est utilisé, plusieurs populations conformationnelles coexistent, en plus de l'hélice majoritaire. L'étude en profondeur des expériences NOE a permis de mettre en évidence des interactions qui suggèrent une isomérisation *trans,cis* de certains groupements urée dans le méthanol (Schéma 75). En supposant que cet équilibre existe pour plusieurs motifs urée des oligomères, cela peut expliquer la coexistence d'un grand nombre de conformations.

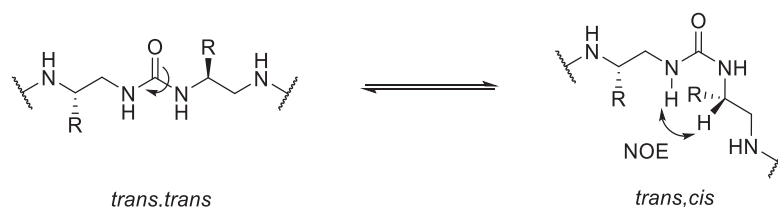


Schéma 75: Equilibre *cis,trans* du motif urée observé dans le méthanol

Par ailleurs, il a également été démontré dans ces travaux que l'acylation des extrémités d'une oligourée a pour effet de stabiliser la structure hélicoïdale de la molécule grâce à la

suppression d'interactions électrostatiques non favorables, ainsi qu'à l'ajout d'un donneur de liaisons hydrogène supplémentaire. Des études de dichroïsme circulaire ont également montré que la signature dichroïque témoignant de la structuration hélicoïdale de l'oligourée est observée à partir du pentamère. En dessous de 5 unités d'urée, il semble que des liaisons hydrogène intermoléculaires soient favorisées, conduisant à une structuration en feuillets. Enfin, l'obtention quelques années plus tard de structures cristallines de ce type d'oligomère a permis de mettre en évidence la complémentarité des techniques d'analyse puisque la caractérisation par diffraction des rayons-X a confirmé les résultats obtenus en solution dans la pyridine. Il est important de souligner qu'à l'état solide, une seule structure hélicoïdale est observée et qu'elle a pu être obtenue à partir de quatre résidus (tétramère) seulement.²⁵⁰

Bien que la synthèse des oligourées via les monomères activés décrits sur le Schéma 74 soit majoritairement utilisée dans ses travaux, le groupe de Guichard a développé d'autres stratégies de synthèse du lien urée. Ainsi plutôt que d'avoir recours au réarrangement de Curtius d'acides β -aminés, l'utilisation de diamines vicinales N-monoprotégées a été envisagée via l'activation de l'amine primaire avec le N,N'-disuccinimidyl carbonate (DSC) (Figure 46). Cette stratégie permet l'accès à des monomères possédant une chaîne latérale d'acides aminés protéinogéniques lorsque l'acide β -aminé est moins accessible que la 1,2-diamine correspondante.²⁵¹ Cette stratégie a également été utilisée dans la synthèse d'oligourée par fragment. Cependant l'utilisation du réactif DSC sur un fragment oligourée a conduit à la formation d'une importante quantité d'un biuret cyclique (Figure 45, **B**) via une réaction intramoléculaire du groupement urée voisin sur le carbamate activé. L'introduction d'un motif pyrrolidine en position terminale du fragment activé a permis d'éviter cette réaction secondaire sans observer d'impact sur la structuration hélicoïdale de la molécule (Figure 45.b).²⁵²

Rappels bibliographiques

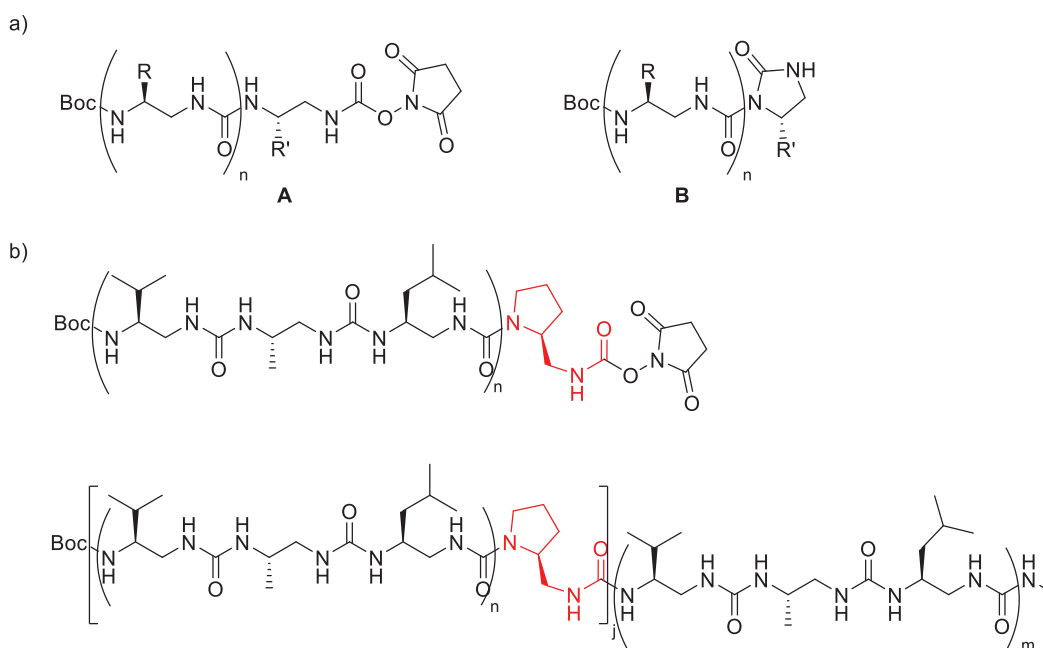


Figure 45: Synthèse d'oligourées par fragment ²⁵²

Parmi les techniques décrites visant à créer un lien urée entre deux amines, il est également important d'évoquer les travaux pionniers présentant la synthèse d'oligourées sur support solide. Le groupe de Burgess décrit par exemple l'utilisation du triphosgène (Figure 46) afin d'activer l'amine et de fournir le groupement carbonyle nécessaire à la formation du lien urée.²⁵³ Les groupes de Schultz²⁵⁴ et Liskamp²⁵⁵ choisissent quant à eux d'utiliser le 4-nitrobenzyl chloroformate (Figure 46) toujours dans le but d'activer une diamine vicinale afin de procéder à la formation d'oligourées sur support solide.

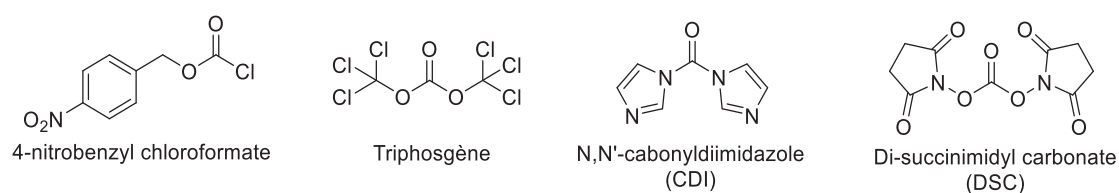


Figure 46: Différents réactifs permettant la synthèse de lien urée entre deux groupements amines

Le N,N'-carbonyldiimidazole (CDI) (Figure 46), souvent utilisé dans la promotion de couplages peptidiques, peut également permettre la synthèse d'oligourées.²⁵⁶ L'intérêt de ce dernier réactif est qu'il ne produit comme déchets que deux équivalents d'imidazole, peu toxique et facilement éliminé par lavage aqueux.

Durant cette thèse, plusieurs nouvelles oligourées ont été synthétisées à partir du 1,2-diaminobicyclo[2.2.2]octane (DABO) afin d'étudier leur repliement dans l'espace. Ce projet

s'inscrit dans la suite des travaux du Dr. Christophe André qui a consacré sa thèse à la synthèse et l'étude structurale d'oligomères synthétisés à partir de l'acide 1-aminobicyclo[2.2.2]octane 2-carboxylique (ABOC). Il est donc important de rappeler certains de ses résultats afin de replacer le projet dans son contexte.

2. Travaux antérieurs de l'équipe sur les oligourées incorporant le résidu BAC

La structure particulièrement contrainte du motif ABOC a donc été précédemment exploitée au sein du laboratoire dans la conception de nouveaux oligomères. Comme précédemment évoqué, l'utilisation d'acides β -aminés cycliques contraints dans la synthèse d'oligoamides ainsi que celle de dérivés d'acide β -aminés acycliques dans la synthèse d'oligourées ont été rapportées comme induisant une importante structuration au sein des oligomères. La combinaison de l'importante restriction conformationnelle de la structure de l'ABOC et de la formation d'un réseau de liaisons hydrogène bifides associé aux liens urée a donc motivé le développement d'oligourées constituées d'unités Bicyclic Amino Carbamoyl (BAC). L'introduction de l'unité BAC au sein d'un oligomère a nécessité la préparation du précurseur Boc-BAC-OSu via l'utilisation de la méthode de Guichard précédemment évoquée.²⁴⁷

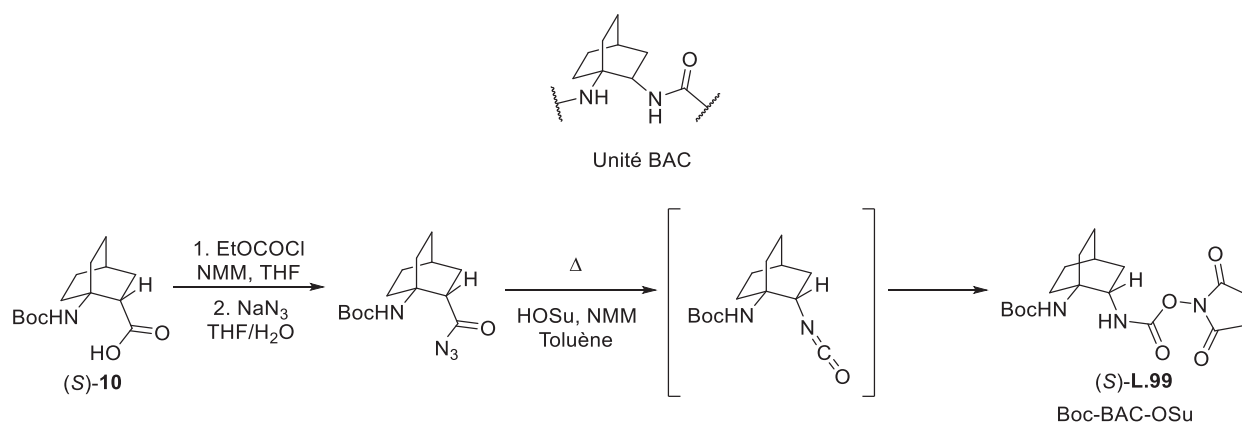


Schéma 76 : Synthèse du précurseur de l'unité BAC pour la synthèse d'oligourées

Le réarrangement de Curtius du Boc-ABOC-OH (S)-10 a permis la formation d'un intermédiaire isocyanate qui a conduit au dérivé activé sous forme de succinimidyl carbamate (S)-L.99 via la réaction avec l'hydroxysuccinimide (Schéma 76).

Différents types d'oligourées ont pu être synthétisées grâce à ce précurseur. Dans un premier temps des homo-oligourées ont été synthétisées permettant l'analyse structurale d'oligomères contenant uniquement des unités BAC. Dans un second temps, des oligourées mixtes intercalant une unité BAC et différents dérivés d'acides β^3 -aminés ont été construites dans une volonté de fonctionnaliser les oligomères afin de leur conférer à terme des propriétés biologiques.

2.1. Les homo-oligourées dérivant du (S)-ABOC⁷⁵

La synthèse des homo-oligourées dimère (**L.103**), tétramère (**L.104**) et hexamère (**L.105**) a donc été effectuée pas à pas, en solution en utilisant une stratégie Boc. Une β -alanine protégée par un groupement benzydrylglycolamide (Bg) orthogonal à la protection Boc et excellent chromophore a été placé à l'extrémité C-terminale de ces oligomères, tandis que l'extrémité N-terminale contient un groupement *para*-bromophényle afin de faciliter la cristallisation des oligomères.

Dans un premier temps l'amine de la Boc- β -Ala-OBg a été déprotégée afin de permettre le couplage avec un équivalent du composé activé (S)-**L.99**. L'élongation des oligourées a ensuite été effectuée par une succession de réaction déprotection du Boc, neutralisation du sel de TFA et réaction de couplage avec le composé (S)-**L.99**. L'amine primaire déprotégée en position N-terminale de chaque oligomère a enfin été piégée par un équivalent de 4-bromophényle isocyanate afin de conduire aux composés **L.103**, **L.104** et **L.105** (Schéma 77).

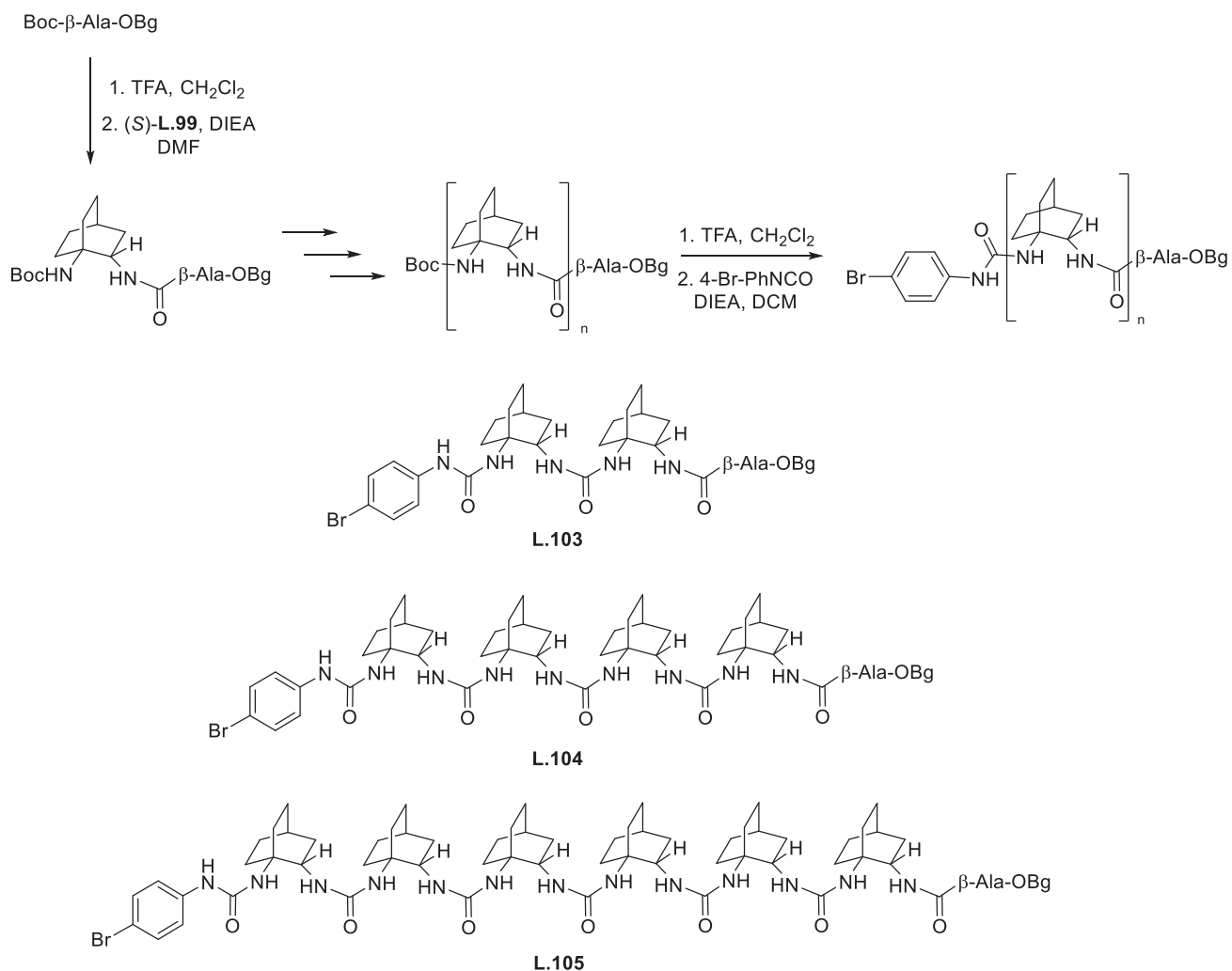


Schéma 77 : Voie de synthèse des homo-oligourées dérivant du (S)-ABOC

Ces trois homo-oligomères ont été analysés par des expériences de RMN multidimensionnelles, de diffraction des rayons X ainsi que par l'obtention de spectre de dichroïsme circulaire afin de rendre compte de l'état de structuration de ces molécules. Toutes ces analyses témoignent d'une très grande rigidité structurale quelle que soit la longueur de l'oligomère. Les signaux RMN obtenus dans le méthanol sont dans tous les cas bien dispersés, permettant leur attribution sans ambiguïté dans le cas des spectres ¹H, ¹³C et ¹⁵N. La modélisation sous contrainte RMN de ces trois oligomères a été effectuée grâce à l'observation de NOE caractéristiques. Des contraintes de distances dérivant de l'intensité de ces signaux NOE ont été introduites afin d'obtenir une modélisation tridimensionnelle des molécules (Figure 47). Ces structures mettent en évidence la formation d'une hélice-12/14 dans le cas des tétramère et hexamère, stabilisé par des liaisons hydrogène C=O...HN orientées du C- vers le N-terminal (Figure 48). La polarité de la structure est donc inversée par

rapport aux oligourées dérivant de d'acides β^3 -aminés acycliques formant également une hélice-12/14 stabilisée par des liaisons hydrogène orientées cette fois du N- vers le C-terminal.²⁵⁰ De plus, alors que l'analyse des NOE a pu mettre en évidence une isomérisation *trans,cis* des liens urées dans le cas d'oligourées dérivant d'acides β^3 -aminés acycliques, aucun résultat de ce type n'a été observé lors de l'analyse des homo-oligourées contenant le motif BAC. Cela suggère une grande rigidité de la séquence poly-BAC sans doute due à la contrainte introduite par le motif bicyclique. Il est important de noter que même si le dimère **L.103** n'a pas une séquence assez longue pour permettre un tour d'hélice, les analyses attestent d'une importante rigidité structurale.

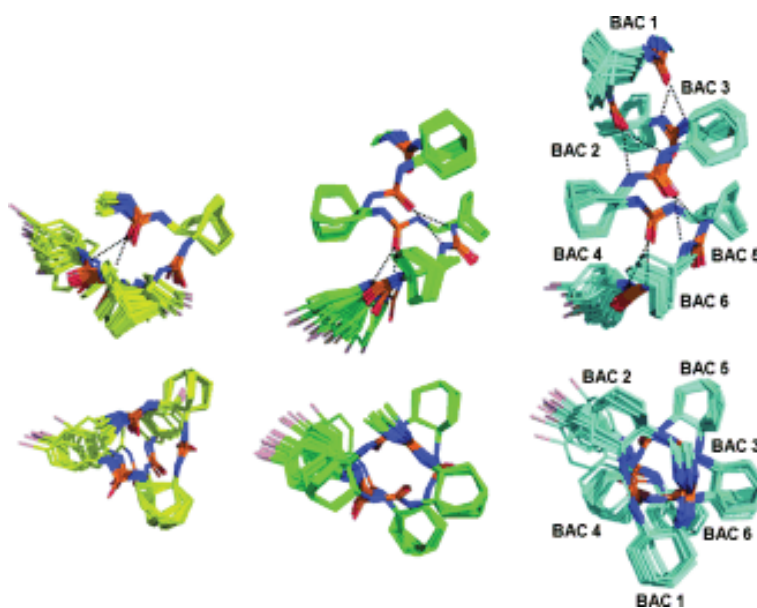


Figure 47 : Etude structurale sous contrainte RMN : modélisation du dimère **L.103** (jaune), du tétramère **L.104** (vert) et de l'hexamère **L.105** (bleu).

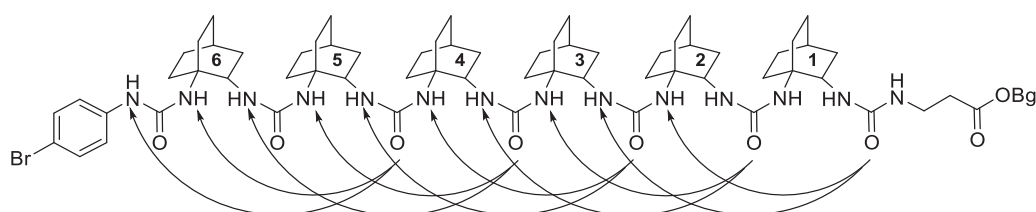


Figure 48 : Réseau de liaisons hydrogène stabilisant la structure hélicoïdale

L'intérêt du motif bicyclique de l'ABOC dans la structuration d'oligourées a donc été démontré par ces dernières études. L'objectif suivant a été la synthèse d'oligomères fonctionnalisés se structurant également en hélice dans le but de présenter une éventuelle activité biologique. La fonctionnalisation du bicyclic de l'unité BAC qui implique une révision de toute la voie de synthèse de l'ABOC n'a pas été envisagé dans ce travail. La construction

d'oligourées fonctionnalisées a donc été entreprise via l'insertion alternée de dérivés d'acide β^3 -aminés et d'unité BAC.

2.2. Oligourées mixtes dérivant de (S)-acides- β^3 -aminés/(S ou R)-ABOC⁷⁶

Afin de réaliser les synthèses de ces nouvelles oligourées alternées, les précurseurs dérivant de la β^3 -homoalanine (**L.106**) et de la β^3 -homophénylalanine (**L.107**) ont été préparés. Comme pour la synthèse du précurseur **L.99** dérivant de l'ABOC, les acides β^3 -aminés protégés sous forme de Boc en position N-terminale ont été soumis au réarrangement de Curtius. L'intermédiaire isocyanate a ensuite été piégé par l'hydroxysuccinimide afin de former les dérivés succinimidyl carbamates du N-(2-aminopropyl)carbamoyle (Boc-(S)-APC-OSu **L.106**) et du N-(2-amino-3-phénylpropyl)carbamoyle (Boc-(S)-APPC-OSu **L.107**) (Schéma 78).

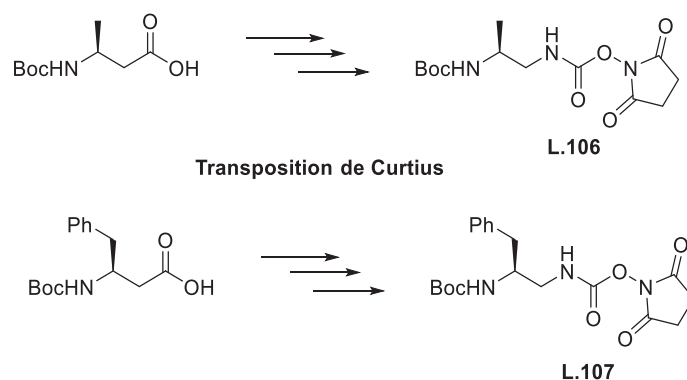


Schéma 78 : Synthèse de précurseurs dérivés d'acides β^3 -aminés

Le précurseur (R)-**L.99** a également été obtenu via la synthèse décrite sur le Schéma 76 en partant du composé (R)-**10** permettant ainsi la synthèse des oligomères mixtes hétérochiraux alternant l'unité (R)-BAC, (S)-APC et (S)-APPC.

Une fois ces précurseurs obtenus, la synthèse des différents oligomères a été faite pas à pas en solution de la même façon que précédemment décrit sur le Schéma 77 en alternant les unités monomériques. L'extrémité C-terminale sous forme de β -Ala-OBg ainsi que l'extrémité N-terminal sous forme de 4-bromophényle urée précédemment utilisées ont été conservées au sein de ces nouvelles molécules. Ainsi les oligomères homochiraux **L.108** à **L.111** ont été obtenus en utilisant le précurseur (S)-**L.99** (Figure 49) tandis que les oligomères hétérochiraux **L.112** à **L.115** ont été synthétisés grâce à l'utilisation du précurseur (R)-**L.99** (Figure 50).

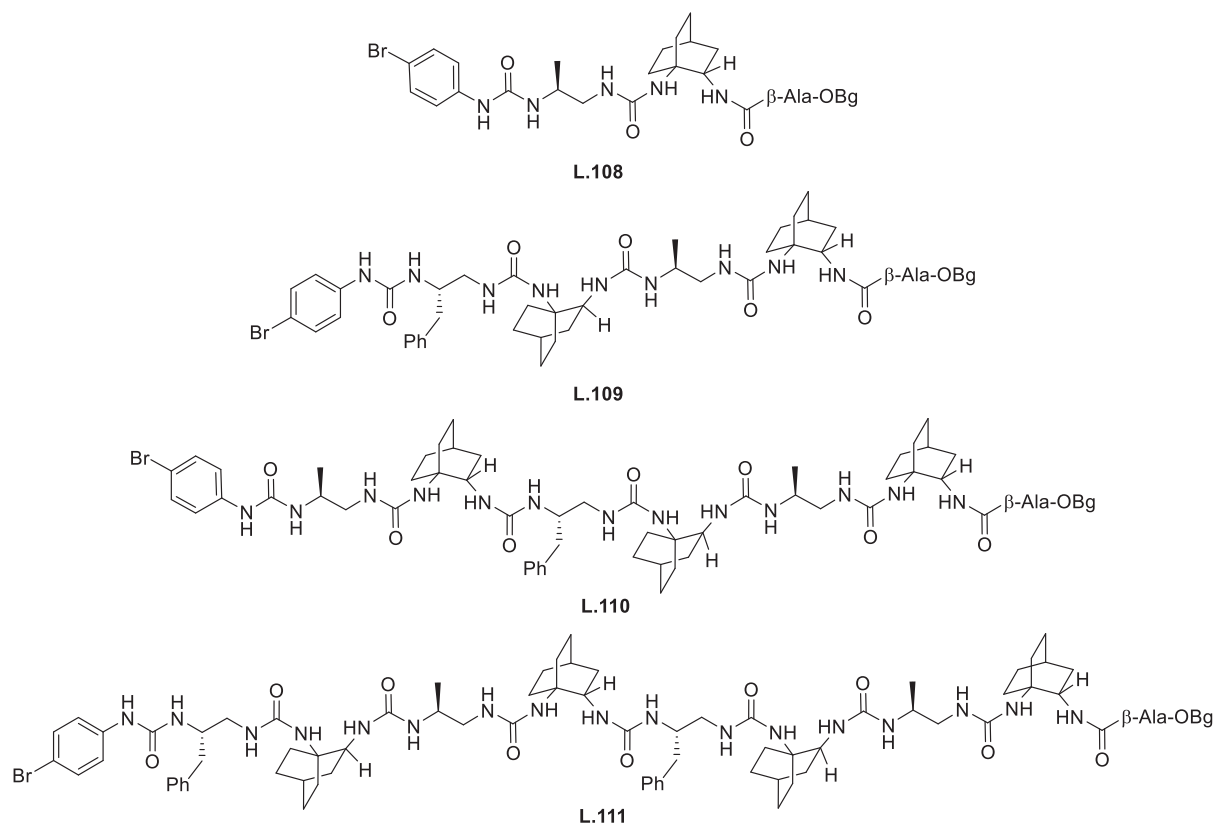


Figure 49 : Oligourées mixtes homochirales synthétisées

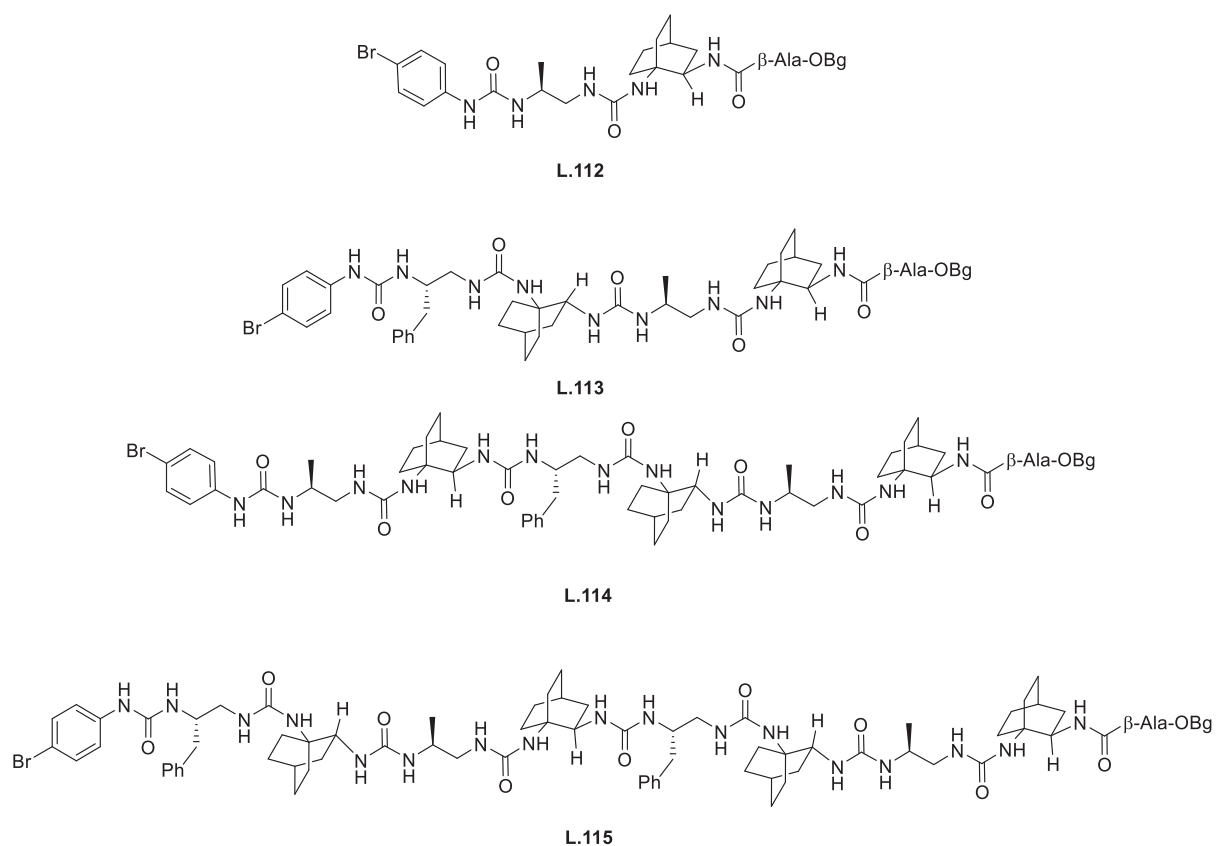


Figure 50 : Oligourées mixtes hétérochirales synthétisées

Les analyses CD de ces 8 nouvelles molécules ont été mesurées dans le méthanol et ont mis en évidence d'importantes différences de structuration entre les séquences homo et hétérochirales. En effet, alors que la signature dichroïque typique des oligourées présentant une structuration hélicoïdale présente un extremum autour de 203 nm, les 4 oligomères homochiraux **L.108** à **L.111** présentent un spectre de faible intensité, sans extrema clairement définis ce qui signifie que ces molécules n'ont pas de structure caractéristique dans le méthanol (Figure 51.a). En revanche, l'analyse des 4 oligomères hétérochiraux **L.112** à **L.115** présente un minimum autour de 205 nm, révélant la signature typique d'oligourées structurées en hélices gauche dès la séquence à 4 résidus **L.113** (Figure 51.b).

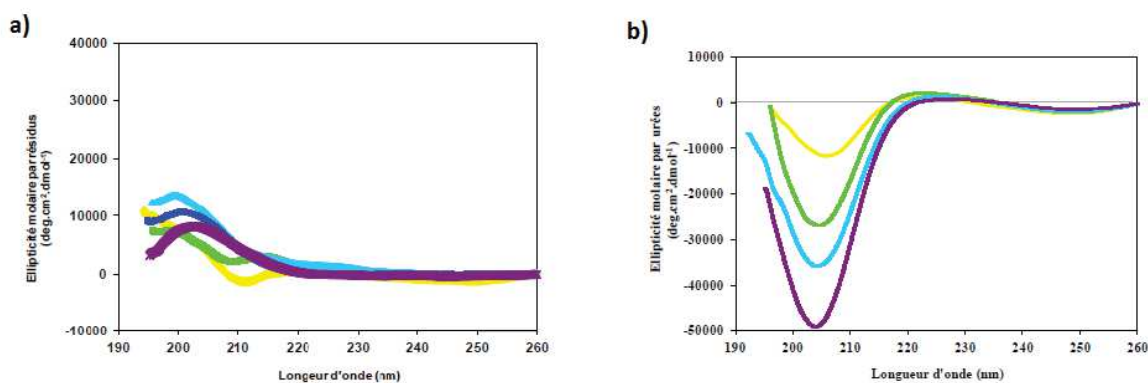


Figure 51 : Spectre de dichroïsme circulaire : a) séquences homochirales, b) séquences hétérochirales, dimère (jaune), tétramère (vert), hexamère (bleu), octamère (violet)

Les analyses RMN des 8 oligourées confirment les résultats obtenus par dichroïsme circulaire puisque dans le cas des séquences homochirales **L.108** à **L.111** une très faible dispersion des raies a compliqué l'attribution des signaux et l'absence de NOE longue distance confirme l'absence de structure tridimensionnelle au sein de ces molécules. Il en est tout autre lors de l'analyse RMN des séquences hétérochirales **L.112** à **L.115** puisque l'obtention de NOE longues distances caractéristiques a permis la modélisation sous contraintes RMN et l'obtention de structures qui convergent vers la formation d'une hélice-12/14 gauche dès le tétramère **L.113** (Figure 52). L'étude approfondie de ces structures ainsi que celle de la structure RX de l'octamère **L.115** montre que le motif bicyclique impose, par ces contraintes, une conformation (-)-synclinale aux résidus acycliques qui étaient auparavant toujours observés dans une conformation (+)-synclinale stériquement plus favorable.²⁵⁷ Ces résultats ont démontré encore une fois la forte aptitude du bicycle à induire une conformation hélicoïdale au sein cette fois-ci d'un oligomère mixte.

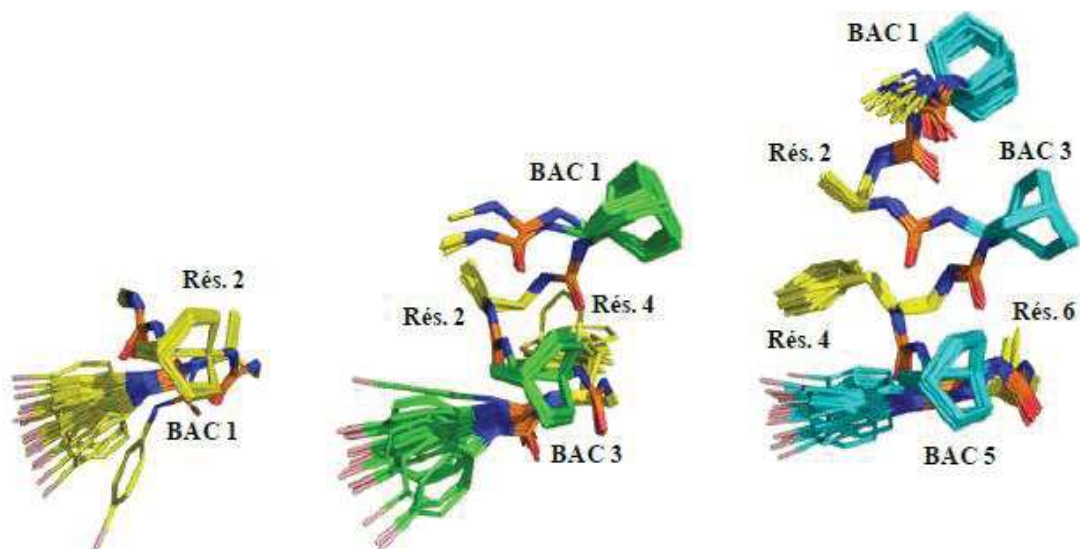


Figure 52 : Etude structurale sous contrainte RMN : modélisation du dimère **L.112** (jaune), du tétramère **L.113** (vert) et de l'héxamère **L.114** (bleu).

Une explication plausible de l'importante différence de structuration entre les séquences homo et hétérochirale a été proposée sur la base de la structure hélicoïdale typique des oligourées (Figure 53). En effet, il apparait dans ce modèle qu'une chaîne latérale en position pro-*S* d'un acide β^3 -aminé (cas d'une séquence homochirale) se retrouverait dans une grande proximité avec la liaison hydrogène bifide adjacente (2.8 Å), empêchant la formation de celle-ci et donc la structuration de la molécule. En revanche, une chaîne latérale en position pro-*R* (cas d'une séquence hétérochirale) peut se positionner à bonne distance de cette liaison hydrogène (4.1 Å), permettant la structuration de la molécule.

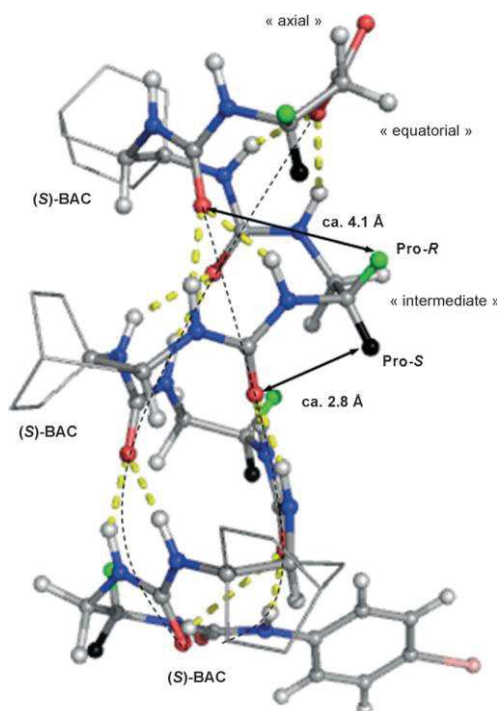


Figure 53 : Illustration de la gêne stérique pouvant expliquer l'absence de structuration en séquence homochirale

De plus, l'étude des angles caractéristiques de la chaîne principale de la structure cristalline de l'oligomères **L.115** (ϕ , θ_1 et θ_2) montre une importante compatibilité de la valeur et du signe de ces angles entre les différents résidus (résidus acycliques et résidus (R)-BAC) (Figure 54.a). En revanche les angles des résidus (S)-BAC de l'homo-oligourée **L.104** ont la même valeur absolue mais sont tous de signe opposé à ceux des résidus de l'oligomère **L.115** (Figure 54.b). Ce problème d'homogénéité des signes des angles des résidus (S)-BAC d'un côté et APC/APPC de l'autre, peut être également à l'origine de l'absence de structuration des oligomères mixtes homochiraux **L.108** à **L.111**. Cependant, comme précédemment évoqué, l'angle θ_1 des résidus acycliques semble particulièrement flexible puisque ces résidus adoptent une conformation (-)-synclinale ($\theta_1 \approx -60^\circ$) au sein des oligourées **L.112** à **L.115** alors que cette conformation est (+)-synclinale ($\theta_1 \approx 60^\circ$) au sein de l'oligourée décrite par Guichard²⁴⁹. Le rôle des angles ϕ et θ_2 semble donc d'une importance primordiale, et l'homogénéité de leur signe entre les résidus d'une oligourée mixte semble être un prérequis à la structuration hélicoïdale.

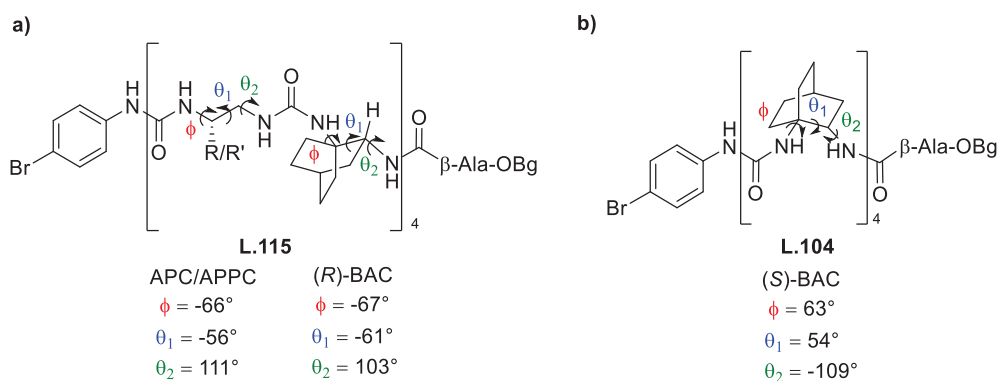


Figure 54 : Angles caractéristiques des chaînes principales des oligourées **L.115** (a) et **L.104** (b).

Pour compléter cette étude, il a alors semblé intéressant de synthétiser de nouvelles oligourées en modifiant la position des substituants des résidus. Par exemples, en alternant le résidu BAC et des dérivés d'acides β^2 -aminés, c'est-à-dire des résidus possédant une chaîne latérale non plus sur le carbone 3 mais sur le carbone 2 de la chaîne principale. Il est dans ce cas supposé que la gêne exercée par ces chaînes latérales sur le réseau de liaison hydrogène stabilisant la formation de l'hélice serait amoindrie et permettrait la structuration d'une séquence homochirale en hélice droite. Cependant les acides β^2 -aminés sont plus difficilement accessibles que leur homologues β^3 et lorsqu'ils sont commercialement disponibles, c'est à des prix très élevés.

En revanche, le 1,2-diaminobicyclo[2.2.2]octane (DABO) développée au chapitre 2 permet d'envisager la construction de ces nouvelles oligourées mixtes homochirales en inversant la position des chaînes latérales du bicyclic dans la molécule finale via l'activation du DABO en tête de pont plutôt qu'en position 2 tout en conservant l'alternance avec des dérivés d'acides β^3 -aminés. En excluant les terminaisons des chaînes, les molécules ainsi obtenues seront en tous points équivalentes à celles qui auraient pu être obtenues via l'utilisation du résidu BAC en alternance avec des acides β^2 -aminés. De plus, les valeurs et signes des angles ϕ et θ_2 devraient être alors logiquement inversés, permettant une homogénéité des signes avec ces mêmes angles dans les résidus dérivant d'acides β^3 -aminés et donc de conduire à la structuration des oligomères mixtes homochiraux.

3. Synthèse d'oligourées mixtes inverses homochirales

La synthèse de ces nouvelles oligourées alternant des dérivés d'acides β^3 -aminés et le motif (S)-rBAC (pour « reverse Bicyclic Amino Carbamoyl »), en remplacement de l'unité BAC précédemment utilisée (Figure 55), a impliqué la modification de la stratégie de synthèse des oligomères.

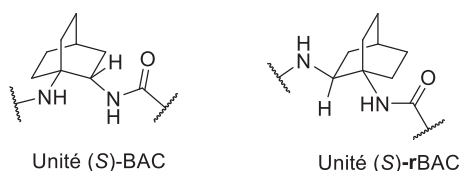
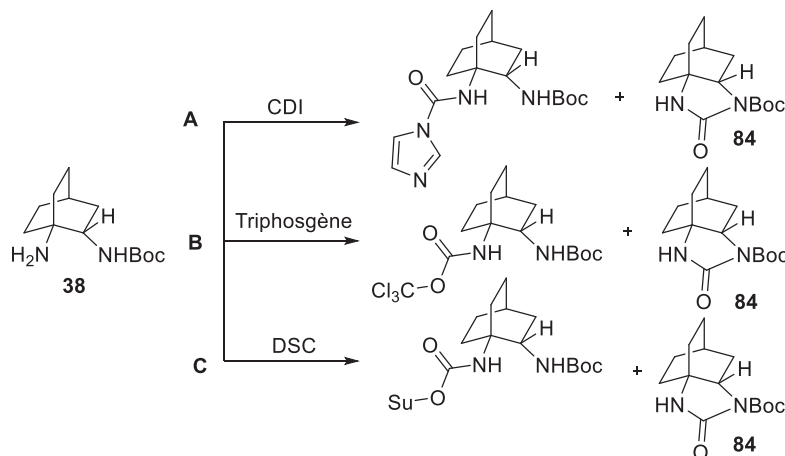


Figure 55 : Illustration du motif rBAC en comparaison avec le motif BAC

En effet, il a été nécessaire d'activer l'amine en tête de pont du DABO afin de permettre le renversement du bicyclic au sein des molécules finales. Plusieurs conditions sont possibles afin de préparer un précurseur permettant de former un lien urée par réaction avec une amine (voir Figure 46). Le traitement du composé monoprotégé **38** par du CDI, du triphosgène ou du DSC a dans tous les cas permis la formation du précurseur activé correspondant. Cependant, comme précédemment observé lors de la synthèse du DABO, l'espèce activée formée a une forte tendance à réagir de façon intramoléculaire afin de former l'urée cyclique **84**. La formation spontanée de ce produit secondaire qui a été observée quel que soit le réactif utilisé lors de l'activation, empêche l'isolation et la conservation de ces précurseurs. La quantité de produit secondaire **84** formée a pu être déterminée relativement à la quantité de produit activé formée grâce à l'intégration du chromatogramme HPLC. Plusieurs expériences ont été ensuite réalisées afin de permettre une évaluation rapide de l'impact des conditions réactionnelles sur la formation du composé **84** (Tableau 17). Il apparaît que l'utilisation de disuccinimidyl carbonate comme agent activant limite légèrement la formation du composé **84** par rapport à l'utilisation du CDI ou du triphosgène dans des conditions similaires (Tableau 17, entrées 1, 2 et 3). Par ailleurs l'utilisation d'une base de type amine tertiaire a pour effet d'accélérer la réaction mais également la formation du produit secondaire. Ainsi, celle-ci diminue légèrement lorsqu'aucune base n'est utilisée, bien que 12 heures de réaction soit nécessaire pour obtenir une conversion complète (Tableau 17, entrée 4). Enfin, le remplacement de l'acétonitrile par du DMF, en tant que solvant de la réaction, a également

permis de diminuer la formation de produit secondaire bien que celui-ci reste présent en grande quantité dans le milieu réactionnel (Tableau 17, entrée 5).

Tableau 17 : Optimisation des conditions d'activation du DABO



| Entrée | Voie | Temps | Base | Solvant | 84 ^a (%) |
|--------|------|-------|------|--------------------|---------------------|
| 1 | A | 1 h | TEA | CH ₃ CN | 70 |
| 2 | B | 1 h | DIEA | CH ₃ CN | 70 |
| 3 | C | 1 h | DIEA | CH ₃ CN | 60 |
| 4 | C | 12 h | - | CH ₃ CN | 55 |
| 5 | C | 12 h | - | DMF | 45 |

^a Pourcentage relatif obtenu par intégration du chromatogramme HPLC du milieu réactionnel

Suite à l'obtention de ces résultats il a semblé cohérent de tenter la double protection sous forme de di-Boc de l'amine en position 2 du bicycle afin d'empêcher toute réaction intramoléculaire. Alors que la di-protection de la fonction amine en tête de pont n'avait pas pu aboutir sans doute du fait de l'importante gêne stérique entourant cet atome d'azote, l'amine en position 2 semble être plus accessible. Cependant ici encore, l'application des conditions classiques de double protection utilisant notamment un excès de Boc₂O et de DMAP, n'a abouti qu'à la formation du composé monoprotégé sans trace du produit désiré (Schéma 79).

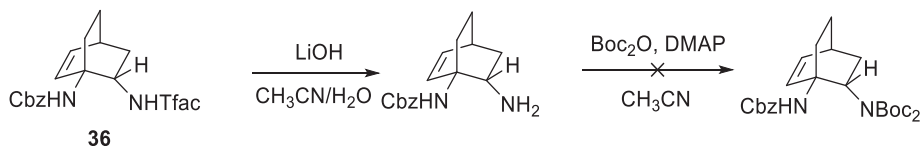


Schéma 79 : Tentative de double protection de l'amine en position 2

Par la suite et étant donné que les objectifs de ce projet concernaient prioritairement l'obtention et l'analyse structurale des molécules finales, il a semblé raisonnable dans le cadre de cette thèse de ne pas consacrer d'avantage d'effort à l'optimisation des conditions

réactionnelles. Ainsi, l'utilisation du composé (S)-**38** activé par le disuccinimidyl carbonate dans le DMF ont été les conditions d'activation du DABO utilisées pour ces synthèses bien que n'étant pas totalement satisfaisantes.

La stratégie de synthèse mise en œuvre est décrite sur le Schéma 81. La β -alanine a été utilisée comme résidu terminal sous la forme d'ester benzylique, une protection orthogonale à la protection Boc et permettant à la molécule en croissance d'être facilement visible sous un rayonnement UV. L'ester benzylique a été cette fois-ci préféré à l'ester benzydrylglcolamide (OBg) précédemment utilisé, car ce dernier s'est révélé parfois sensible à la transestérification lors de tentatives de cristallisation des oligomères dans le méthanol. Pour former le premier lien urée et afin d'éviter toute formation du sous-produit **84**, c'est l'amine primaire de la β -alanine qui a été activée sous forme de succinimidyl carbamate pour réagir avec l'amine en tête de pont du composé (S)-**38**. Pour la suite de la synthèse, les précurseurs **L.106** et **L.107**, synthétisés comme décrit sur le Schéma 78, ont été mis en réaction de façon alternée avec l'amine déprotégée en position 2 du bicycle situé sur l'oligourée en croissance (couplages **[2]**, **[4]**, **[6]** et **[8]**). Les couplages **[3]**, **[5]** et **[7]** (Schéma 81) correspondant à l'introduction d'un nouveau motif bicyclique ont été plus problématiques. Alors que l'activation de la β -Ala-OBn lors du premier couplage avait permis de contourner le problème de réactivité intramoléculaire du DABO activé, l'activation par le DSC après déprotection de la fonction amine terminale de la chaîne en croissance a conduit, comme précédemment observé par le groupe de Guichard (voir Figure 45.a),²⁵² à la formation d'un biuret cyclique via de nouveau une réaction intramoléculaire (Schéma 80).

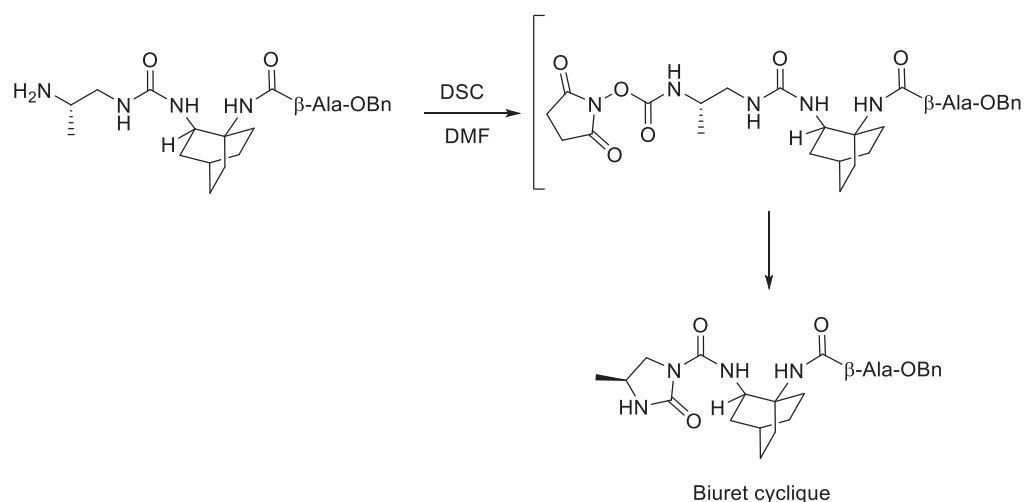


Schéma 80 : Formation d'un biuret cyclique par activation de la chaîne en croissance avec le DSC.

Il a donc été nécessaire d'activer le composé (S)-**38** dans les conditions précédemment identifiées comme limitant partiellement la formation de sous-produit cyclisé. Ainsi, suite à la déprotection de l'amine à l'extrémité de la chaîne en croissance, le sel de TFA correspondant a été neutralisé par de la DIEA puis le composé (S)-**38** fraîchement activé en présence de DSC dans le DMF a été ajouté par portion de 0.5 équivalent toute les 30 minutes permettant ainsi de limiter la perte de produit par cyclisation intramoléculaire. Ces ajouts ont été répétés jusqu'à obtenir une conversion complète, pouvant nécessiter jusqu'à 3 équivalents du composé (S)-**38**. De plus, afin de limiter la formation du composé **84** lors de l'activation, celle-ci n'a pas été prolongée au-delà de 3 heures. La proportion de DABO n'ayant pas réagi a pu être en partie récupérée par chromatographie en phase inverse du brut réactionnel et réutilisée dans un autre couplage.

Synthèse d'oligourées mixtes inverses homochirales

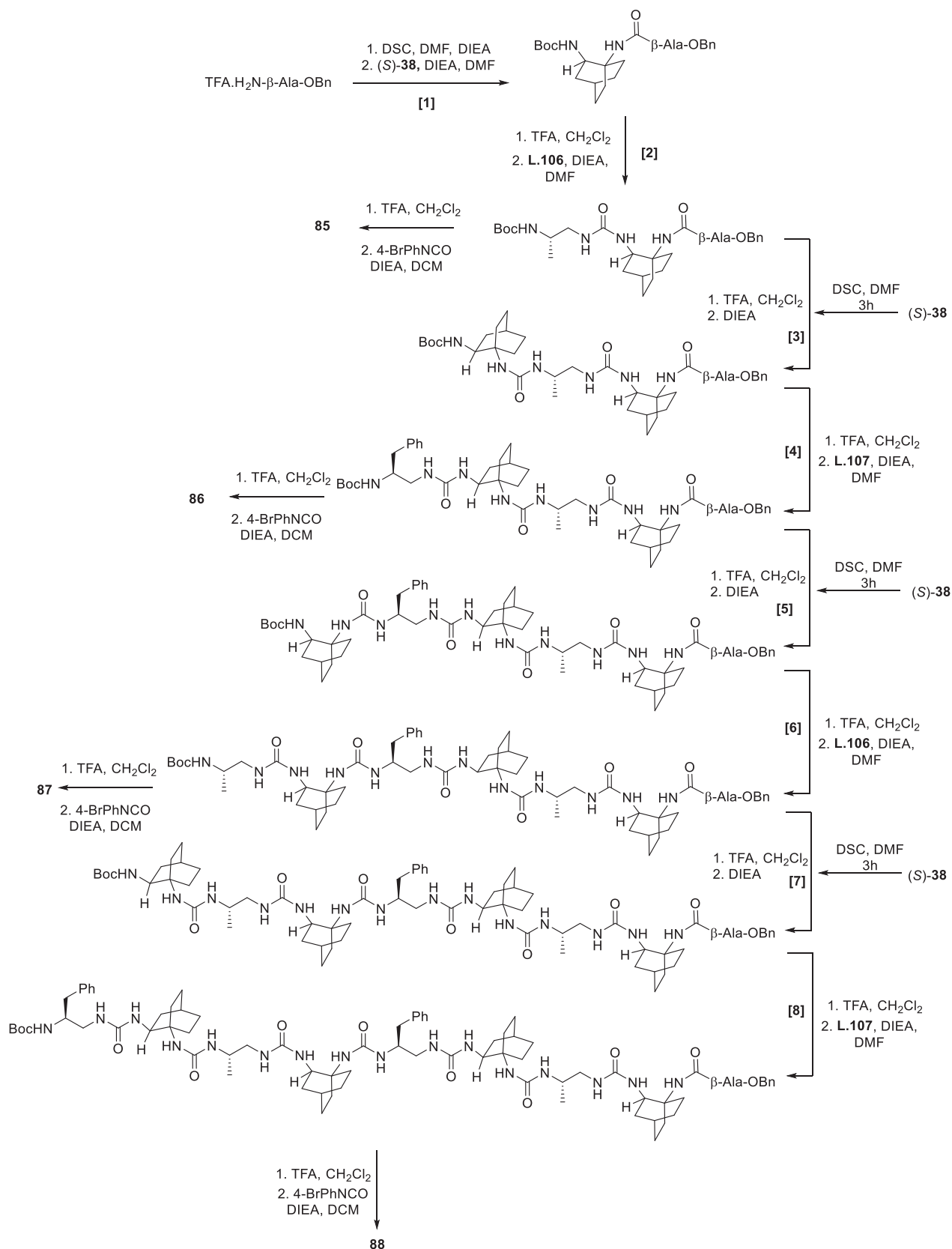


Schéma 81 : Stratégie de synthèse des oligourées mixtes inverses homochirales

A la suite des couplages [2], [4], [6] et [8], une portion de l'oligomère en croissance a été isolée et engagée dans la réaction permettant d'introduire l'extrémité bromophényle. La déprotection du Boc suivie de la réaction avec du 4-bromophénylisocyanate a permis d'isoler les molécules finales **85** à **88** afin d'analyser leur structuration (Figure 56).

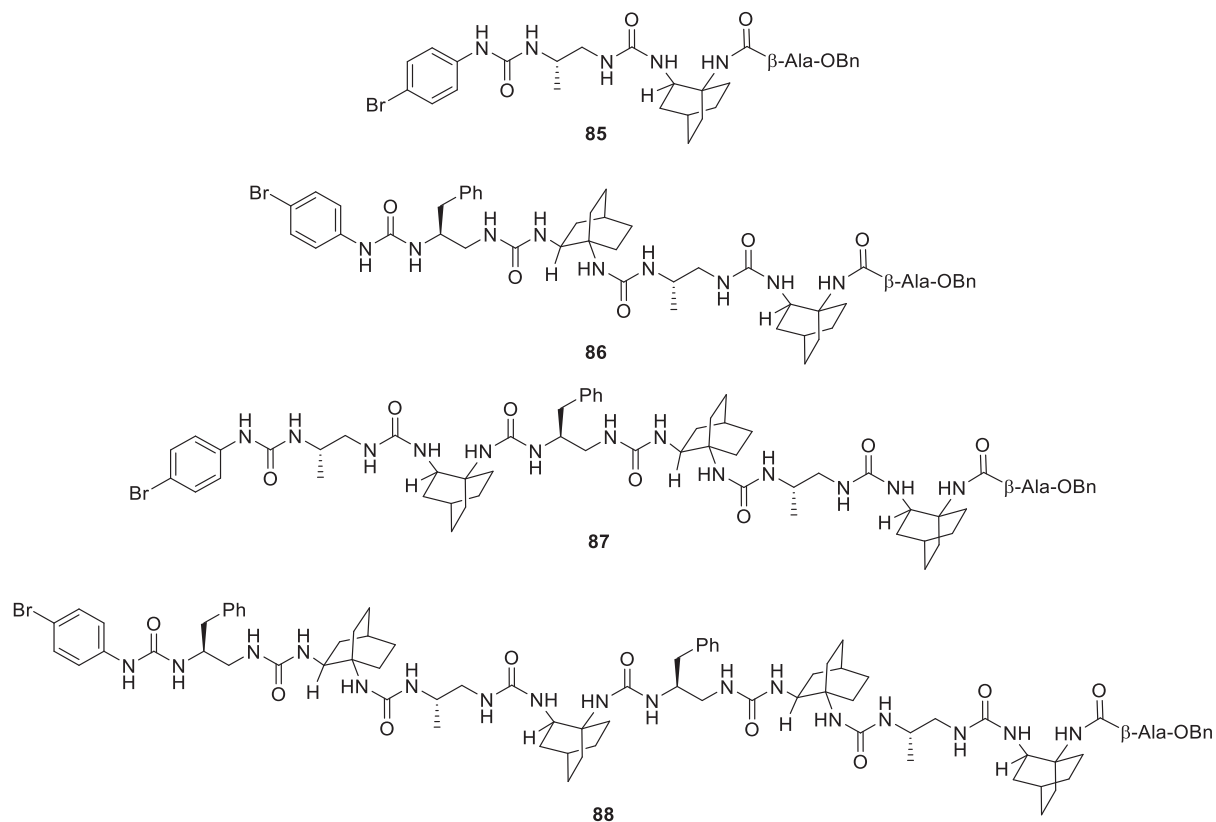


Figure 56 : Oligourées mixtes inverses homochirales obtenues

4. Analyses structurales

Les nouvelles oligourées mixtes **85** à **88** ainsi synthétisées ont donc été analysées afin d'identifier leurs repliements dans l'espace. Dans un premier temps l'enregistrement des spectres dichroïques de chacune des oligourées a permis une rapide évaluation de leur structuration. Ensuite, les tétra, hexa et octamère ont pu être cristallisés et analysés par diffraction des rayons X. Enfin, l'analyse RMN multidimensionnelle de ces composés a été effectuée dans plusieurs solvants afin d'étudier leur structuration en solution.

4.1. Dichroïsme circulaire

Les spectres de dichroïsme circulaire ont été enregistrés pour les quatre nouveaux oligomères dans le méthanol à une concentration de 200 μM , à 20 °C (Figure 57.a, trait plein) , à 55 °C (Figure 57.a, pointillé) puis une nouvelle fois à 20 °C (Figure 57.a, trait plein clair). Une signature dichroïque caractéristique a été observée dès le dimère avec un maximum d'absorption autour de 205 nm. Cette valeur correspond à celle des extrema observés lors de l'analyse des homo-oligomères (*S*)-BAC **L.103** à **L.105** ainsi que des oligomères mixtes hétérochiraux **L.113** à **L.115** et suggère ainsi une structuration similaire pour les nouveaux oligomères **86** à **88**. Les mesures à 55 °C montrent une légère diminution de l'ellipticité molaire dans tous les cas. Cependant le retour à 20 °C permet l'obtention d'un spectre identique au spectre initial, montrant ainsi la réversibilité thermique des structures en solution dans le méthanol. L'octamère **88** ayant montré une faible solubilité dans le méthanol, la solution initiale à 200 μM a été dans ce cas diluée à 100 μM afin de confirmer l'exactitude de l'analyse. Le spectre ainsi obtenu présente une intensité rigoureusement deux fois inférieure à celle observée dans le spectre initial, confirmant qu'à cette concentration la solubilité de l'oligomère **88** dans le méthanol est totale.

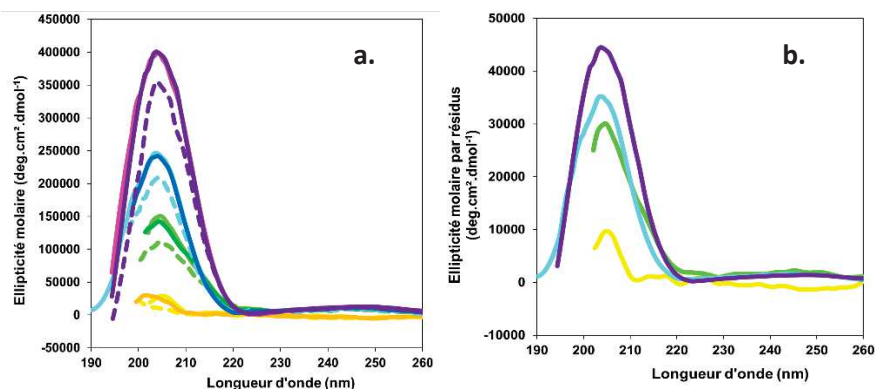


Figure 57 : a. Spectres CD enregistrés à 20 °C (trait plein) et 55 °C (pointillé) et retour à 20 °C (trait plein clair); et b. spectres CD rapportés à une unité d'urée ; dimère 85, tétramère 86, hexamère 87 et octamère 88.

L'ellipticité molaire est fonction à la fois de la structuration intrinsèque de la molécule et du nombre de liens urée qu'elle contient. Ainsi, un spectre de dichroïsme circulaire peut être ramené à l'ellipticité molaire par résidu afin de ne tenir compte que de la structuration intrinsèque de la molécule. Dans le cas des oligomères **85** à **88** (Figure 57.b), la valeur maximale de l'ellipticité molaire par résidu croît avec la longueur de la chaîne, ce qui traduit une structuration croissante de l'hélice avec l'élongation des séquences. Par ailleurs, la valeur absolue de cet extremum d'ellipticité molaire par résidu est du même ordre de grandeur quelle que soit l'oligourée étudiée jusqu'à présent à l'exception du dimère **L.103**. Ce dernier, dont la valeur de l'extremum est particulièrement élevée, est beaucoup plus rigide/structuré que les dimères contenant un résidu acyclique (**L.112** et **85**) puisque composé de deux résidus (S)-BAC (Tableau 18).

Tableau 18 : Comparaison de la valeur de l'ellipticité molaire par résidu des oligomères contenant le motif BAC ou rBAC (deg.cm².dmol⁻¹)

| Nbre de résidus | Poly-(S)-BAC L.103-L.105 | Mixte hétérochiral L.112-L.115 | Mixte homochiral 85-88 |
|-----------------|-----------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| 2 | 17800 | -11400 | 10000 |
| 4 | 26300 | -26400 | 30000 |
| 6 | 34900 | -35500 | 35700 |
| 8 | - | -49000 | 44300 |

Toutes les informations acquises grâce à ces analyses de dichroïsme circulaire convergent vers l'existence d'une structuration des nouvelles molécules **85** à **88** en une hélice comparable à celles précédemment obtenues avec les oligourées incorporant des résidus BAC. Cependant, ces analyses ne suffisent pas pour déterminer sans ambiguïté la structure de ces molécules.

L'obtention de monocristaux a permis d'obtenir leurs structures hautes résolutions à l'état solide par diffraction des rayons X.

4.2. Diffraction des rayons X

Des cristaux du tétramère **86**, de l'hexamère **87** et de l'octamère **88** ont été obtenus par recristallisation dans le méthanol et ont pu être analysés par DRX. Les structures ainsi obtenues sont présentées en Figure 58.

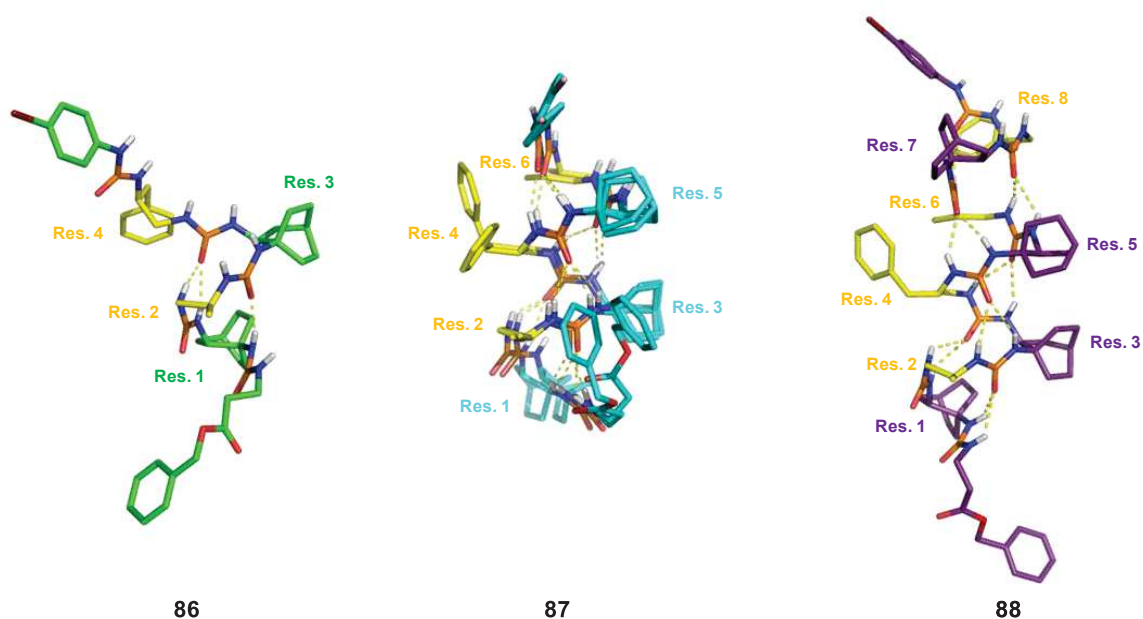


Figure 58 : Structures obtenues par diffraction des rayons X par les composés **86**, **87** (superposition des deux conformations présentes dans le cristal) et **88**

Les trois molécules présentent une structuration en hélices droites stabilisés par des liaisons hydrogène formant des pseudo-cycles à 12 et 14 atomes. Ces hélices présentent 2.5 résidus par tour et un pas de 5.1 Å. Ces caractéristiques sont identiques à celles observées lors de l'analyse de la structure cristalline de l'homo-oligourée du (S)-BAC **L.104** ainsi que celle de l'hélice **L.116** constituée d'acides β^3 -aminés (Figure 59) décrite par le groupe de Guichard²⁵⁰.

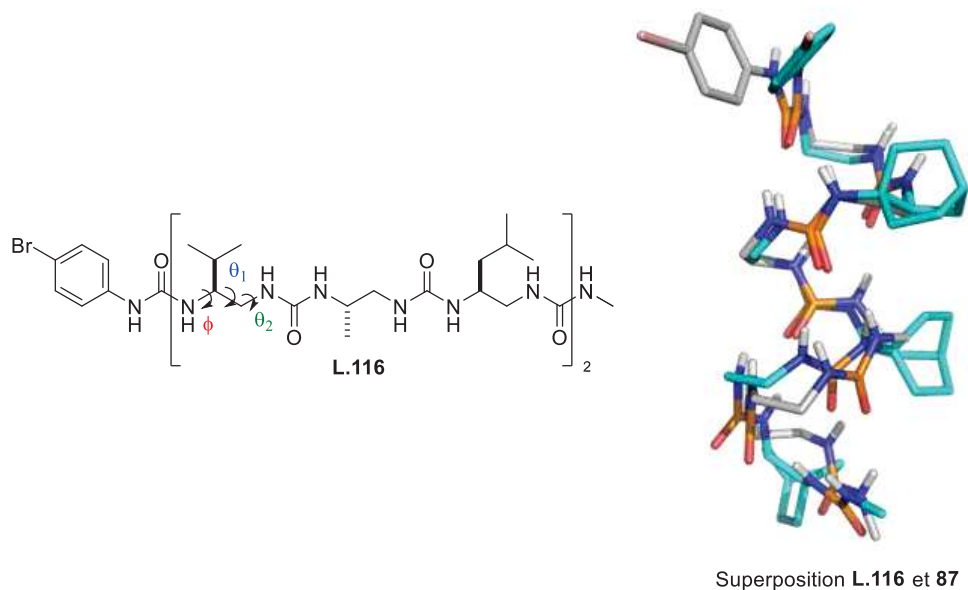


Figure 59 : Superposition de la structure RX de l'hexamère **87** et de celle de l'hélice **L.116**

La superposition de cette dernière structure avec celle de l'hexamère **87** confirme un repliement identique à l'exception de deux résidus à l'extrémité de l'hélice du composé **L.116** qui dévient de l'axe de l'hélice. Les auteurs expliquent cette déviation par l'insertion de molécules de solvant en bout de chaîne. Ce phénomène n'a pas été observé dans les structures des oligomères **86** à **88**. Néanmoins, l'analyse par DRX de l'hexamère **87** a permis d'observer deux conformations différentes au sein de la maille cristalline. La superposition de ces deux conformations a permis d'identifier des différences uniquement au niveau de la position de la chaîne latérale du résidu APPC et de l'extrémité β -Ala-OBn. Les chaînes principales de l'hélice dans les deux conformations se superposent parfaitement ce qui souligne la stabilité de l'édifice (Figure 58).

Afin de décrire précisément la structure de ces nouveaux composés et de la comparer aux structures hélicoïdales précédemment évoquées, les angles dièdres θ_1 , θ_2 et ϕ ont été examinés (Figure 60 et Tableau 19). La structure du tétramère **86** qui présente une importante flexibilité en position N-terminale a été délibérément exclue de cette étude.

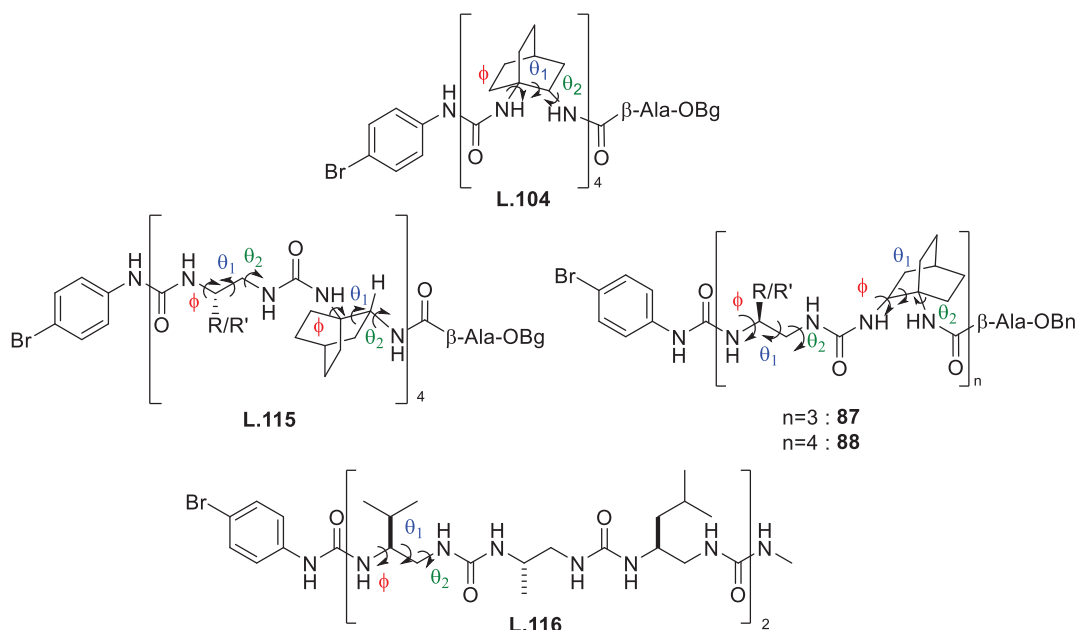


Figure 60 : Représentation des différents angles étudiés pour les différents oligomères comparés

Les angles dièdres des résidus de l'hexamère **87** et de l'octamère **88** ont des valeurs et signes similaires, très proches également des angles des résidus acycliques de l'oligomère **L.116**. La comparaison des angles des résidus (S)-BAC dans **L.104** et (S)-rBAC dans **87** et **88** confirme l'inversion du signe et de la valeur des angles θ_2 et ϕ , induite par l'utilisation du DABO dans la synthèse des oligomères. Cette inversion permet de rendre ces angles parfaitement homogènes avec ceux des résidus acycliques mesurés au sein de l'oligomère **L.116**.

Tableau 19 : Valeurs moyennes des angles dièdres mesurées sur la structure cristalline des oligomères **L.104**, **L.115**, **L.116**, **87** et **88**.

| | Angles | L.104 (S)-BAC | L.116 | L.115 (R)-BAC | 87 (S)-rBAC | 88 (S)-rBAC |
|---------------------|------------|------------------|---------------|------------------|----------------|----------------|
| Résidus bicycliques | θ_2 | -109 ± 21 | | 103 ± 4 | 65 ± 4 | 72 ± 5 |
| | θ_1 | 54 ± 9 | | -61 ± 3 | 52 ± 10 | 56 ± 4 |
| | ϕ | 63 ± 6 | | -67 ± 4 | -97 ± 8 | -97 ± 5 |
| Résidus acycliques | θ_2 | | 80 ± 7 | 111 ± 8 | 88 ± 4 | 81 ± 3 |
| | θ_1 | | 57 ± 5 | -56 ± 4 | 54 ± 3 | 58 ± 1 |
| | ϕ | | -103 ± 11 | -66 ± 3 | -105 ± 9 | -106 ± 6 |
| Hélice | | Droite | Droite | Gauche | Droite | Droite |

Les valeurs moyennes des angles sont calculées en excluant les angles aux extrémités des chaînes ainsi que les aberrations dues à l'insertion de molécules de solvant dans la chaîne du composé **L.115**.

Ainsi des oligomères structurés ont pu être obtenus par l'alternance homochirale de résidus (S)-rBAC et de résidus acycliques (S)-APC et (S)-APPC (composés **86** à **88**) alors qu'aucune structure stable n'avait été obtenue par l'alternance homochirale de résidus (S)-BAC et ces mêmes résidus acycliques (composés **L.108** à **L.111**). Cela souligne l'importance de

la compatibilité des signes des angles θ_2 et ϕ de chaque résidu afin d'obtenir une structuration. En effet, dans l'hypothèse d'une structuration des oligomères homochiraux **L.108** à **L.111**, les résidus acycliques seraient forcés à adopter des angles θ_2 négatifs et ϕ positifs afin d'être homogènes avec les angles du résidu (S)-BAC. Il semble que dans ce cas les contraintes stériques induites entraînent un surcoût énergétique supérieur au gain apporté par la création de l'hélice ce qui rend l'état déstructuré plus stable. Cependant, le résidu bicyclique peut imposer sa combinaison d'angles aux résidus acyclique afin de former des édifices organisés stables pour peu que les signes de θ_2 et ϕ requis soit énergiquement favorable (cas des oligourées hétérochirales mixtes **L.112** à **L.115**). En effet, l'observation de la structure de la séquence hétérochirale **L.115** révèle que les résidus (R)-BAC imposent aux résidus acycliques de prendre des valeurs d'angle θ_2 et ϕ relativement éloignées de celles mesurées sur l'oligomère **L.116**, ainsi qu'une valeur de l'angle θ_1 opposée à celle précédemment observée. Cela confirme une fois de plus le rôle important du motif bicyclique dans l'induction d'une structuration. Le bicycle se révèle également inducteur du sens de l'hélice puisque, celui-ci est directement lié au signe de l'angle θ_1 et donc à la configuration absolue du résidu bicyclique utilisé.

L'utilisation du motif bicyclo[2.2.2]octane dans la synthèse d'oligourées mixtes permet donc d'accéder à des structures hélicoïdales droite (**88**) ou gauche (**L.115**) en fonction de la configuration absolue du bicycle. Outre leur sens, d'autres différences notables ont été observées lors de la comparaison de la structure cristalline de ces deux hélices (Figure 61).

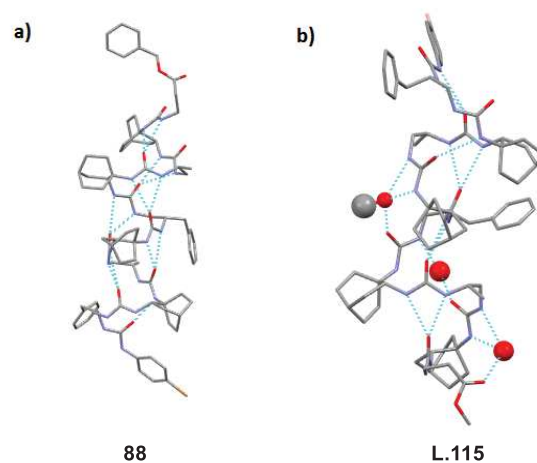


Figure 61 : Comparaison des structures RX de l'octamère **88** homochiral et de l'octamère **L.115** hétérochiral.

La structure de l'hélice droite de l'oligomère **88** (Figure 61.a) est parfaitement régulière et ne présente que des liaisons hydrogène bifides entre les motifs urée. En revanche, la structure de l'hélice gauche de l'oligomère **L.115** (Figure 61.b) présente des molécules de solvant (méthanol et eau) insérées dans le réseau de liaisons hydrogène et provoquant une distortion de l'hélice. Cette insertion peut s'expliquer par le fait que la formation de l'hélice est forcée par la contrainte induite par les motifs bicycliques. L'angle θ_1 des résidus acycliques ne prend pas spontanément une valeur négative, qui est même stériquement moins favorable qu'un angle θ_1 positif.²⁵⁷ Les motifs (R)-BAC imposent cette conformation et l'hélice ainsi formée nécessite des interactions supplémentaires avec des molécules de solvant pour compléter le réseau de liaisons hydrogène. Dans le cas de l'oligomère **88**, tous les résidus adoptent plus facilement une conformation favorable à la structuration en hélice. La structure est donc plus régulière grâce à l'absence de contrainte stérique incompatible et aucune insertion de molécule de solvant n'est observée.

Afin de confirmer les résultats obtenus à l'état solide par l'analyse DRX, la structuration des nouvelles oligourées **85** à **88** a ensuite été étudiée en solution par analyses RMN multidimensionnelles.

4.3. Analyses RMN

Les oligomères **85** à **88** ont été caractérisés par RMN grâce à des expériences ^1H , ^{13}C et ^{15}N , complétées par des analyses bidimensionnelles TOCSY, ROESY et HSQC qui ont permis d'attribuer la quasi-totalité des signaux sans ambiguïté. La faible solubilité du tétramère **86** et de l'octamère **88** dans le méthanol a compliqué l'analyse RMN de ces deux molécules dans CD_3OH mais les expériences dans le $\text{DMSO}-d_6$ ont permis d'obtenir des signaux bien dispersés et attribuables sans ambiguïté en RMN du proton. L'hexamère **87** n'a en revanche montré aucun problème de solubilité et a donc été choisi pour effectuer l'analyse complète des NOEs dans différents solvants afin d'étudier sa structuration en solution. L'étude a été menée dans un solvant polaire/protique (CD_3OH), polaire-aprotique (pyridine- d_5) et polaire-chaotropique ($\text{DMSO}-d_6$). Un solvant chaotropique a tendance à interférer avec des interactions intramoléculaires faibles comme les liaisons hydrogène et à déstructurer les macromolécules. L'utilisation du DMSO permet donc de sonder la rigidité de la structuration des oligomères.

Les constantes de couplage $^3J(\text{NH},^\alpha\text{CH})$ des résidus rBAC et $^3J(\text{NH},^\beta\text{CH})$ des résidus acycliques dans l'oligomère **87** ont été mesurées et comparées à celles précédemment calculées pour l'oligomère [(S)-BAC]₆ **L.105** adoptant une structure hélicoïdale et l'hexamère [(S)-BAC/(S)-APC/(S)-APPC] **L.110** non structuré (Tableau 20). Ces valeurs ont été mesurées à la fois dans le méthanol-*d*₃ et dans le DMSO-*d*₆ mais n'ont pas pu être mesurées dans la pyridine-*d*₅ du fait de la largeur importante des signaux. Elles sont voisines de 9 Hz, valeurs proches de celles mesurées précédemment pour l'oligomère **L.105**, témoignant d'un arrangement antipériplanaire des deux protons couplés et d'une structuration de l'hexamère **87** dans les deux solvants. A titre de comparaison, des constantes de couplage bien plus faibles (autour de 7.5 Hz) avaient été mesurées pour l'oligomère non structuré **L.110**. Ces dernières valeurs n'évoquent aucun arrangement précis des deux protons l'un par rapport à l'autre et sont liées à l'absence de structuration.

Tableau 20 : Comparaison des constantes de couplage $^3J(\text{NH},^\alpha\text{CH})$ et $^3J(\text{NH},^\beta\text{CH})$

| | | Rés.1 | Rés.2 | Rés.3 | Rés.4 | Rés.5 | Rés.6 |
|--|-----------------------------------|---------|---------|---------|--------|--------|--------|
| 87 dans CD₃OH | $^3J(\text{NH},^\alpha\text{CH})$ | 8.3 Hz | | 9.8 Hz | | 9.9 Hz | |
| | $^3J(\text{NH},^\beta\text{CH})$ | | 10.0 Hz | | 9.9 Hz | | 9.1 Hz |
| 87 dans DMSO-<i>d</i>₆ | $^3J(\text{NH},^\alpha\text{CH})$ | 8.6 Hz | | 10.3 Hz | | 9.8 Hz | |
| | $^3J(\text{NH},^\beta\text{CH})$ | | 9.4 Hz | | 9.6 Hz | | 9.5 Hz |
| L.105 | $^3J(\text{NH},^\alpha\text{CH})$ | 10.5 Hz | 9.4 Hz | 9.9 Hz | / | 9.9 Hz | 8.0 Hz |
| | $^3J(\text{NH},^\beta\text{CH})$ | 7.6 Hz | | 7.4 Hz | | / | |
| L.110 | $^3J(\text{NH},^\alpha\text{CH})$ | | | | | | |
| | $^3J(\text{NH},^\beta\text{CH})$ | | 7.5 Hz | | / | | 7.5 Hz |

Une autre façon de déterminer la structuration des oligomères par RMN est d'observer la différence de déplacement chimique des deux protons diastéréotopiques des résidus acycliques ($^\alpha\text{CH}_2$). Dans le cas de l'hexamère **87**, cette différence est le plus souvent proche de 1 ppm, à l'exception du résidu (S)-APC en bout de chaîne, plus flexible que ceux du cœur de la molécule. Cela indique que ces deux protons sont figés dans un environnement chimique particulièrement différent et donc témoigne du haut degré de structuration de la molécule (Tableau 21).

Tableau 21 : Comparaison des $\Delta\delta$ ppm des $^{\alpha}\text{CH}_2$ des résidues acycliques des oligourées **88**, **L.114** et **L.110**. (ppm)

| | Solvant | APC 1 | APPC | APC 2 |
|--------------|-------------------------|-------|------|-------|
| 87 | CD ₃ OH | 1.02 | 1.27 | 0.89 |
| | DMSO-d ₆ | 1.06 | 1.12 | 0.35 |
| | Pyridine-d ₅ | 1.70 | 1.50 | 1.15 |
| L.114 | CD ₃ OH | 1.21 | 1.28 | 1.05 |
| L.110 | DMSO-d ₆ | 0.09 | 0.11 | 0 |

Il est intéressant de noter qu'un écart de déplacement chimique supérieur à 1 ppm avait été également obtenu avec l'hexamère [(*R*)-BAC/(*S*)-APC/(*S*)-APPC] **L.114** se structurant en hélice gauche. En revanche cet écart est presque nul pour l'oligourée mixte homochirale **L.110** (Tableau 21). Ces premières observations permettent de confirmer la structuration du composé **87** en solution dans les trois solvants choisis.

L'analyse des NOEs longues distances dans chacun des trois solvants vient renforcer les résultats déjà apportés par la RMN du proton (Figure 62). Des signaux caractéristiques existant entre les résidus *i*, *i*-2 et *i*, *i*-3 ont été attribués sans ambiguïté dans le DMSO-*d*₆ et dans le méthanol-*d*₃. Le DMSO se révèle être le solvant qui permet l'identification d'un plus grand nombre de NOEs longues distances témoignant une importante structuration de l'oligomère dans ce solvant. Les analyses dans la pyridine-*d*₅ permettent également d'identifier certains signaux suggérant une structuration hélicoïdale du composé **87** mais certaines de ces corrélations sont ambiguës à cause de la superposition de certains signaux.

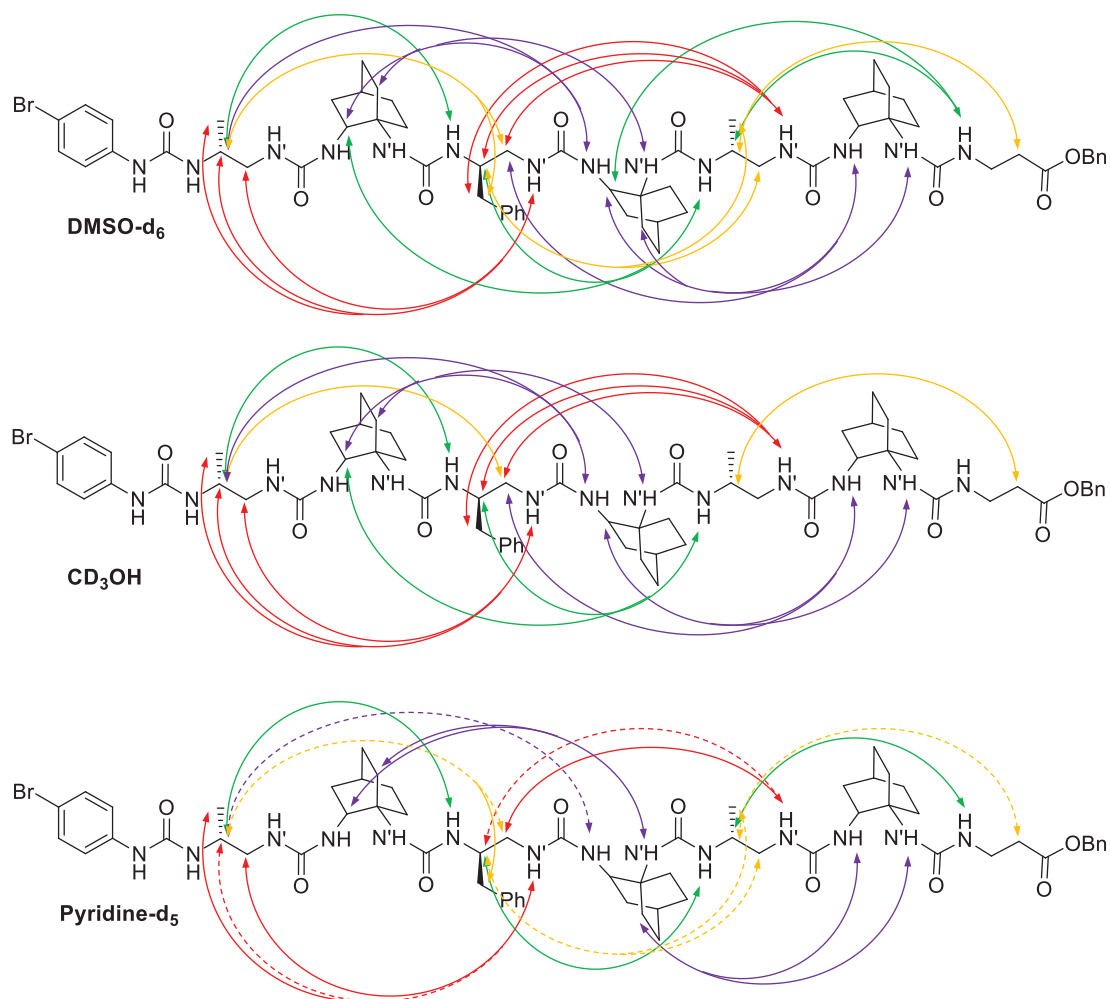


Figure 62 : Comparaison des NOEs longues distances identifiés dans les trois solvants étudiés. Les NOEs ambiguës sont représentés en pointillés. ($NH_i-H\beta_{i-2}$, $NH_i-H\beta_{i-3}$, $NH_i-H\beta_{i-2}$, $N'H_i-H\beta_{i-2}$, $NH_i-H\alpha_{i-3}$, $N'H_i-H\gamma_{i-2}$, $NH_i-H\gamma_{i-2}$, $N'H_i-H\alpha_{i-2}$, $N'H_i-H\beta_{i-2}$, $N'H_i-H\gamma_{i-2}$, $H\beta_i-H\alpha_{i+2}$, $H\beta_i-H\gamma_{i+2}$)

Certains NOEs $N'H_i-H\beta_{i-1}$ ont été également identifiés dans le DMSO- d_6 et le méthanol- d_3 . Ces corrélations témoignent de l'existence d'un équilibre entre les rotamères *trans-trans* et les rotamères *trans-cis* de certains liens urées de l'oligomère **87** (Schéma 82).

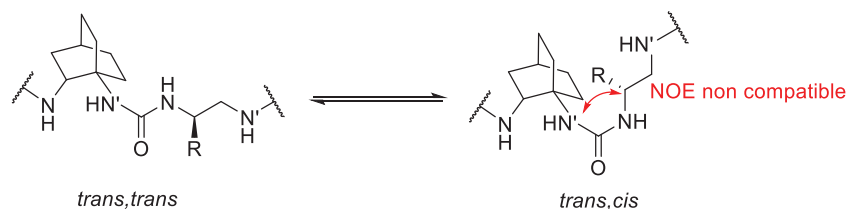


Schéma 82 : Equilibre entre les isomères *trans,trans* et *trans,cis* de certains liens urée intervenant dans le CD₃OH et le DMSO- d_6

Néanmoins ces NOEs, non compatibles avec une structuration hélicoïdale régulière, sont absents de l'analyse dans la pyridine- d_5 révélant une différence de comportement de

l'oligomère en fonction du solvant. Cette isomérisation a déjà été observée pour des oligomères dérivant d'acides β^3 -aminés, caractérisées dans le méthanol par le groupe de Guichard qui avait également noté l'absence de cet équilibre dans la pyridine- d_5 .^{246,249}

Les NOEs identifiés dans le DMSO- d_6 ont été utilisés comme contrainte de distance afin de modéliser la structure de l'hexamère **87**. Les 15 structures de plus basse énergie ont été superposées et sont représentées en Figure 63.

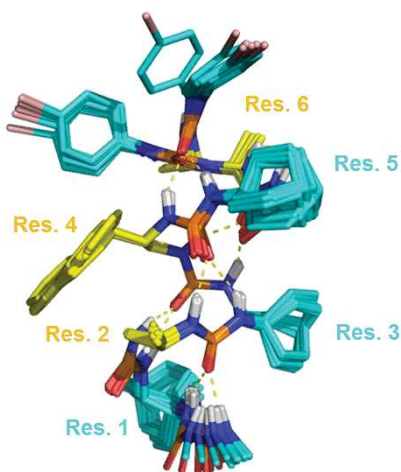


Figure 63 : Modélisation sous contrainte RMN de l'hexamère **87** : superposition des 15 structures de plus basse énergie

Toutes ces structures adoptent une conformation hélicoïdale conforme à celle observée dans la structure cristalline. Les extrémités C- et N-terminales montrent une flexibilité plus importante que celle du cœur de la chaîne qui est stabilisée par le réseau de liaisons hydrogène intramoléculaires.

Tableau 22 : Comparaison des angles moyens obtenus dans les structures modélisées et dans la structure RX

| | Angles | 87 DRX | 87 Calcul |
|----------------------------|--------------|------------------|---------------------|
| Résidus bicycliques | θ_2^a | 65 ± 4 | 68 ± 5 |
| | θ_1 | 52 ± 10 | 51 ± 4 |
| | ϕ^a | -97 ± 8 | -100 ± 11 |
| Résidus acycliques | θ_2^a | 88 ± 4 | 92 ± 10 |
| | θ_1 | 54 ± 3 | 53 ± 2 |
| | ϕ^a | -105 ± 9 | -102 ± 10 |

^aLes angles des résidus situés en bout de chaîne sont exclus du calcul

La moyenne des angles θ_1 , θ_2 , ϕ a été calculée pour ces structures modélisées en excluant les angles des résidus situés aux extrémités de la chaîne (Tableau 22). Ces angles se sont

révélés très proches de ceux mesurés dans la structure cristalline, ce qui montre que cet oligomère adopte une structure hélicoïdale stable et identique à l'état solide et en solution.

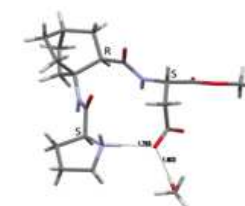
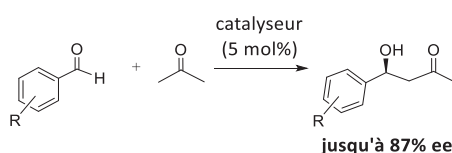
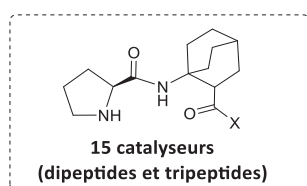
5. Conclusion

Dans ce chapitre la synthèse du DABO a permis d'envisager la construction de nouvelles oligourées mixtes homochirales en inversant la position des chaînes latérales des résidus bicycliques dans la structure finale. Alors que l'utilisation de l'ABOC dans la synthèse d'oligourées mixtes avait précédemment permis la structuration de molécules uniquement en séquences hétérochirales permettant l'obtention d'hélices gauches, l'utilisation du DABO a permis la structuration de séquences homochirales en hélices droites. Bien que la voie de synthèse de ces nouveaux oligomères mérite d'être d'avantage optimisée, les premières études structurales ont permis de mettre en évidence l'importance de l'homogénéité des angles caractéristiques de chacun des résidus dans la structuration de la molécule en hélice stable. Ces analyses révèlent également le rôle crucial du motif bicyclique dans l'induction du sens de l'hélice, indépendamment des résidus acycliques choisis. Des études sont encore en cours afin d'enrichir les résultats, via notamment l'analyse RMN du tétramère **86** et de l'octamère **88**. Il est également envisagé d'entreprendre des calculs DFT afin d'analyser les valeurs des angles ϕ et θ_2 les plus énergiquement favorables et de lier ces valeurs à une éventuelle structuration, ainsi que de tenter de situer et d'analyser l'isomérisation partielle de certains liens urée observées dans certains solvants.

Conclusion générale et perspectives

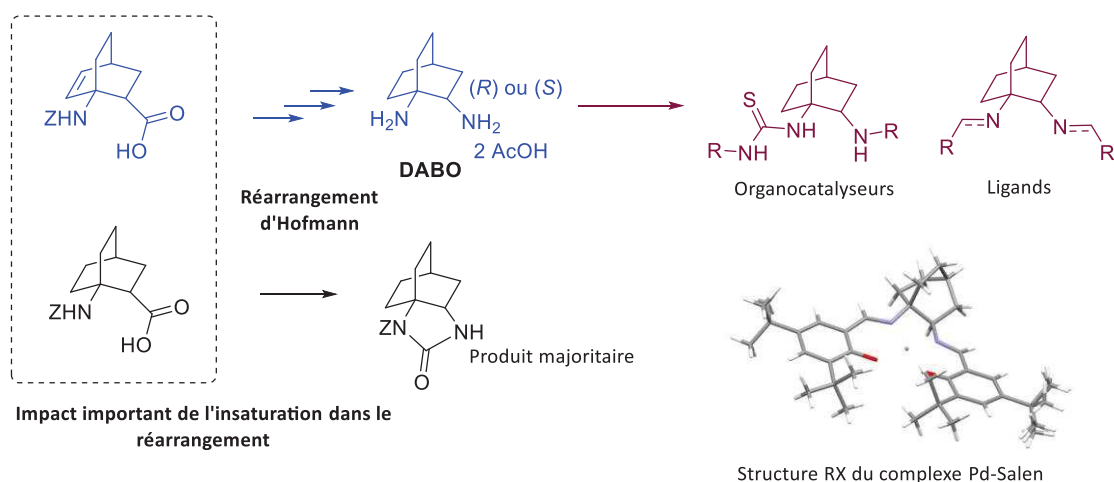
Les travaux de recherches développés dans cette thèse ont eu pour objectif la valorisation d'une structure bicyclique bifonctionnelle à géométrie contrainte (celle de l'acide 2-aminobicyclo[2.2.2]octane 1-carboxylique ou ABOC, composé antérieurement développé au laboratoire) par la synthèse d'organocatalyseurs et de ligands chiraux et leur application en catalyse asymétrique ainsi que par la synthèse de nouveaux oligomères capables d'adopter une conformation hélicoïdale (foldamères).

Dans un premier temps, plusieurs peptides contenant en particulier un résidu ABOC ainsi qu'un résidu proline en position N-terminale ont été synthétisés afin de tester leur activité catalytique sur la réaction d'aldolisation asymétrique entre l'acétone et différents aldéhydes aromatiques. Les expériences ont montré que les dipeptides ne bénéficient pas d'une structure permettant d'intervenir dans un mécanisme bifonctionnel (amine/acide carboxylique) et n'ont conduit qu'à une stéréosélectivité modérée. Les tripeptides composés d'un troisième résidu achiral (Gly ou Aib) ont également conduit à de faibles excès énantiomériques, démontrant la nécessité d'un troisième centre asymétrique. Le tripeptide H-Pro-(R)-ABOC-Asp-OMe a conduit aux meilleurs résultats, permettant dans les conditions optimisées, l'obtention d'excès énantiomériques élevés (jusqu'à 87%). L'absence de fonction acide carboxylique au sein du catalyseur a provoqué une chute importante de l'activité catalytique, démontrant ainsi l'existence d'un mécanisme de catalyse bifonctionnelle. La structure obtenue par DRX ainsi que les calculs conformationnels (DFT) effectués sur le catalyseur le plus efficace ont mis en évidence le rôle crucial de l'ABOC. Il permet la formation d'un coude au sein de la molécule et positionne les deux sites catalytiques (NH de la proline et CO₂H de la chaîne latérale) dans une proximité optimale pour induire une catalyse efficace. L'importante modification des résultats provoquée par le changement de configuration absolue du résidu ABOC a également permis de confirmer le rôle primordial du bicyclic dans l'activité du catalyseur.



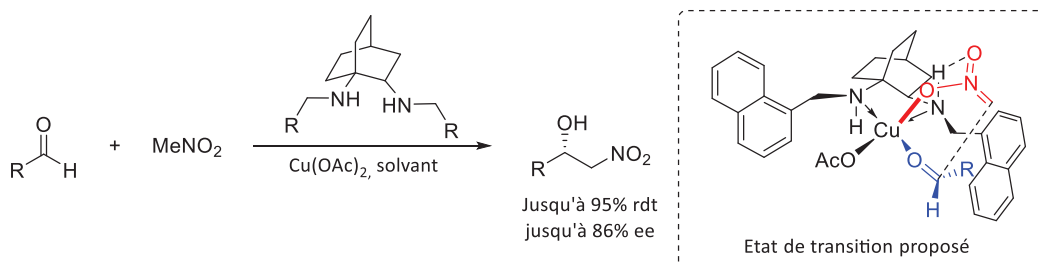
Structure cristalline du meilleur catalyseur peptidique

Dans un second temps et dans le but d'élargir le champ des applications de cette structure bicyclique, la synthèse du dérivé 1,2-diaminé de l'ABOC, le 1,2-DiAminoBicyclo[2.2.2]Octane (ou DABO) a été entreprise. Partant de l'ABOC N-protégé ou de son précurseur insaturé, le réarrangement d'Hoffman de l'acide carboxylique en amine primaire a permis de mettre en évidence l'importance de la double liaison endo-cyclique. En effet sa présence permet de limiter la formation d'un allophanate cyclique issu d'une réaction intramoléculaire non désirée de l'intermédiaire isocyanate. Des calculs DFT ont montré que cette double liaison a à la fois un impact sur le risque d'addition intramoléculaire conduisant à l'allophanate cyclique et sur la vitesse d'hydrolyse de l'isocyanate intermédiaire formant la diamine vicinale. L'obtention du DABO a permis le développement de nouvelles molécules de type thiourée-amine construites autour de ce squelette bicyclique. Leur évaluation dans l'organocatalyse de réaction de nitro-Michael asymétrique n'a malheureusement pas conduit à la stéréosélectivité espérée et cela malgré le criblage de nombreux catalyseurs (18 composés) dans plusieurs conditions réactionnelles. En effet l'énantiosélectivité observée n'a jamais dépassé 39% d'excès énantiomérique. Il est supposé que dans ce cas, l'importante contrainte conformationnelle du motif bicyclique empêche les organocatalyseurs d'agir via un mécanisme bifonctionnel, limitant ainsi leur activité catalytique.



Par ailleurs plusieurs ligands de type salen, salan (tétrahydrosalen) ou diamine N,N'-disubstituée ont été synthétisés à partir du DABO. Ces ligands ont la particularité d'avoir une géométrie de symétrie C₁, beaucoup moins répandus en catalyse asymétrique que les ligands possédant un axe de symétrie (symétrie C₂). Des complexes métalliques ont pu être formés avec certains de ces ligands et ont été analysés par diffraction des rayons X. La diversité des

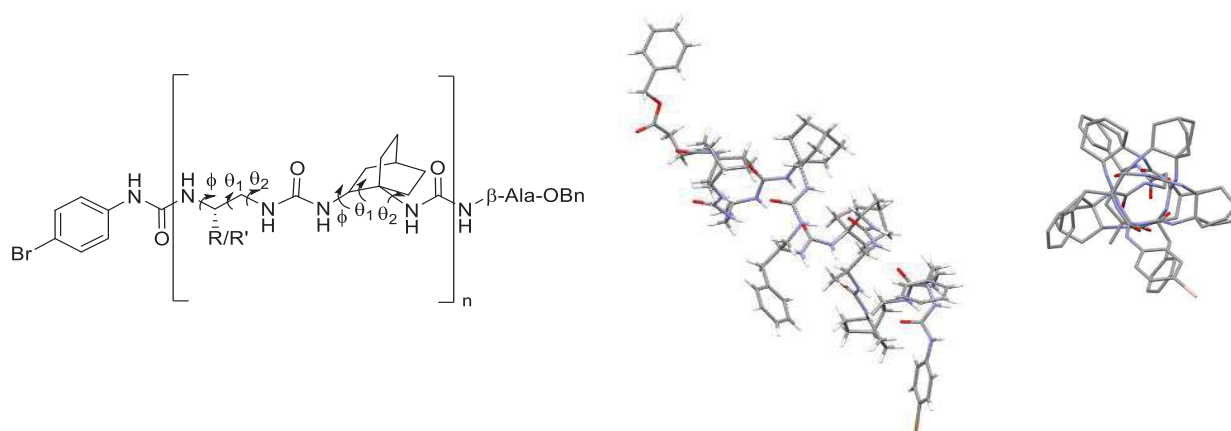
métaux « complexables » par ces ligands ouvre le champ des applications possibles en catalyse. Dans cette thèse, ces ligands ont été utilisés dans la catalyse au cuivre de réaction de Henry permettant l'obtention de β -nitroalcools chiraux qui peuvent conduire à la synthèse d'un nombre important de molécule d'intérêt grâce à la haute versatilité du groupement nitro. Parmi les ligands évalués dans cette réaction, les plus efficace ont été les ligands bidentates de type diamine N,N'-disubstituée. Plus particulièrement, l'utilisation de substituants 1-naphtyle sur le ligand a conduit à l'obtention de β -nitroalcools chiraux avec jusqu'à 95% de rendement et 86% d'excès énantiomérique. L'état de transition proposé se base sur une étude DFT approfondie des différents états énergétiques, c'est-à-dire la recherche des structures privilégiées de l'état de transition et celles des réactifs et produits en interaction avec le catalyseur. Il permet de rationaliser la stéréosélectivité observée.



L'efficacité de ces ligands malgré l'absence de symétrie C₂, bien souvent jugée comme propriété indispensable des ligands en catalyse asymétrique, permet d'envisager un grand nombre d'autres applications. S'affranchir de la nécessité d'une symétrie permet en effet d'imaginer des ligands substitués de façon hétérogène sur les deux amines apportant ainsi une modification des propriétés électroniques et/ou stériques autour de la sphère de coordination.

L'obtention du DABO a enfin permis d'envisager la synthèse de nouvelles oligourées afin de compléter un projet précédemment développé au laboratoire. Le fait d'avoir accès au 1,2-diaminobicyclo[2.2.2]octane énantio pur a permis d'envisager l'inversion de la position des chaînes latérales du bicycle dans les oligomères. Pour cela la stratégie de synthèse des oligomères a été modifiée et un début d'optimisation a été effectuée afin de limiter le plus possible la réaction intramoléculaire du précurseur activé du DABO. Alors qu'aucune structuration n'avait été observée lors de l'étude d'oligourées mixtes homochirales synthétisées à partir de l'ABOC, l'utilisation du DABO toujours en séquences mixtes

homochirale a abouti à l'obtention d'une structuration en hélice-12/14 caractéristique des oligourées.



L'analyse structurale de ces oligourées a permis de confirmer l'importance de l'harmonisation des angles θ_1 , θ_2 et ϕ des différents résidus utilisés pour obtenir une structuration hélicoïdale. Cette analyse confirme également le rôle primordial du bicyclic dans l'induction du sens de l'hélice formée par les oligomères le contenant. L'analyse RMN a permis de constater la structuration de ces nouvelles molécules en solution dans différent solvant incluant le DMSO- d_6 , connu pour ces propriétés chaotropiques. L'analyse des NOEs a également mis en évidence l'existence d'une isomérisation partielle de certains liens urées en configuration *trans,cis* dans deux des trois solvants utilisés. Des études complémentaires sont prévues afin de tenter de mieux comprendre ce phénomène.

Ces nouvelles molécules enrichissent la variété des foldamères basés sur l'ABOC et ses dérivés. Ces foldamères ont pour vocation de servir de base pour la conception d'oligomères plus fonctionnalisés pouvant ensuite être testés pour leurs propriétés biologiques notamment dans l'interaction avec des macromolécules biologiques. Les résidus bicycliques présentent à eux seuls le pouvoir d'induire le sens de l'hélice de l'oligomère qu'ils composent. L'intérêt serait maintenant de déterminer le nombre minimum de résidus bicycliques nécessaire au sein d'un oligomère afin de conserver cette propriété tout en augmentant la proportion de chaînes latérales fonctionnalisées.

Les travaux de cette thèse concernant la catalyse ont fait jusqu'à présent l'objet de deux publications (*Tetrahedron* **2016**, 72(13), 1706 et *J. Org. Chem.* **2017**, 82(6), 3144) et une

Conclusion générale et perspectives

troisième est actuellement soumise (*Chem. Eur. J.*). Les résultats obtenus dans le domaine des foldamères devraient également conduire à une publication. Trois communications orales et une présentation de poster ont été faites jusqu'à présent dans des congrès internationaux.

Partie expérimentale

Materials and methods

All reagents were used as purchased from commercial suppliers without further purification except benzaldehyde, p-trifluoromethylbenzaldehyde and furfuraldehyde that were distilled under argon atmosphere prior to use. Dry acetone has been employed in the catalytic reactions. Solvents were purchased puriss p.a. from commercial suppliers or dried and purified by conventional methods prior to use. Reactions were monitored by TLC performed on silica gel (60F-254) (detection by irradiation with UV light and/or by treatment with a solution of phosphomolybdic acid), and/or by HPLC.

Purification: An automated flash purification system was used for the flash chromatography on silica gel and the TLC compound retention data were used to select an isocratic or a linear gradient elution system.

Melting points: Melting points were determined with a Büchi 510 Melting Point.

Optical rotation: Optical rotations were measured with a Perkin Elmer 341 polarimeter.

FT-IR: Middle-infrared experiments (400-5000 cm^{-1}) were recorded in the transmission mode. The measurements were carried out on a Bruker tensor 27 spectrometer. The spectral resolution was 4 cm^{-1} , and 128 scans were co-added for each spectrum. Spectra were measured with the neat solid samples.

NMR analysis: ^1H or $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra (DEPT, $^1\text{H}/^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ 2D-correlations) were recorded at 300, 400 or 600 MHz using the solvent as internal reference. Data are reported as follows: chemical shifts (δ) in parts per million, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, br = broad, m = multiplet), coupling constants (J) in hertz (Hz). When two diastereomers were observed in a spectrum, "maj" was used to refer to the major one and "min" was used to refer to the minor one.

Circular dichroism: CD experiments were carried out using a Jasco J815 spectropolarimeter. The spectra were obtained in MeOH using a 1 mm path length CD cuvette, at 20–55 °C, over a wavelength range of 190–260 nm. Continuous scanning mode was used, with a response of 1.0 s with 0.2 nm steps and a bandwidth of 2 nm. The signal-to-noise ratio was improved by acquiring each spectrum over an average of three scans. The baseline was corrected by subtracting the background from the sample spectrum. The samples were dissolved in a spectrophotometric grade MeOH at 100–200 nm.

HPLC analysis:

- column A, Phenomenex® Onyx Monolithic HD-C₁₈, 2 μ , (50 x 4.6 mm), flow 3 ml/min, H₂O (0.1% TFA)/CH₃CN (0.1% TFA),
 - gradient A, 0% (30 s), 0→100% (3 min) and 100% (1 min)
 - gradient B, 0% (30 s), 0 →100% (18.5 min) and 100% (1 min);
- column B, Chromolith SpeedROD RP-18, 2 μm (50 x 4.6 mm), flow 3 mL/min, H₂O (0.1% TFA)/CH₃CN (0.1% TFA), gradient 0 → 0% (30 s), 0 →100% (4 min) and 100% (1 min);
- Column C, Nucleosil C₁₈, 3.5 μ , (50 x 4.6 nm), flow 1 mL/min, H₂O (0.1% TFA)/CH₃CN (0.1% TFA), gradient 0 →100% (15 min) and 100% (4 min);

ESI/MS analysis: Electrospray Ionisation mass spectra were recorded with a platform II quadrupole mass spectrometer fitted with an electrospray source.

ASAP/MS analysis: Atmospheric solid probe analysis (ASAP) mass spectra were recorded on a Synapt G2-S (Waters), in positive mode.

HRMS analysis: High Resolution Mass Spectra were recorded in positive mode using NBA (3-nitrobenzylalcohol) or GT (Glycerol/thioglycerol) as matrix.

DFT calculations:

- *Chapter 1*

Conformational searches for tripeptide (*S,S,S*)-**17** and (*S,R,S*)-**17** were performed using the Replica Exchange Molecular Dynamic method with AMBER14 software. The proline amino group was considered protonated at the expense of the carboxylate group. The AM1- BCC force field was used and for each compound the 500 lowest energy conformations were saved and clustered according to geometry similarity calculated through RMSD (CPPTRAJ software). These representative molecular structures were then optimized using Density Functional Theory [B97D3 functional including dispersion corrections; 6-31G(d,p) basis set] with Gaussian09 software. Solvent effects (N,N-Dimethylformamide) were taken into account by using a polarizable continuum model and frequency calculations were performed in order (i) to check that true energy minima were obtained and (ii) to calculate Gibbs free energies.

- *Chapter 2 (part 2.3.)*

Theoretical calculations were performed with Gaussian09 software, using the Density Functional Theory. The B3LYP functional was used, together with Grimme D3 dispersion correction. Molecular geometrical optimizations were performed in the gas phase using the 6-311++G(d,p) basis set employing diffuse functions on all atoms. Frequency calculations were then performed to check that energy minima were attained.

Integrated topological Bader charges were obtained by integration of the computed electron density over the atomic basin using the AIMAll software.

The Fukui function $f^- = \rho_N - \rho_{N-1}$ was evaluated for each molecule as the difference between the electron densities of the molecule itself ρ_N and that of the same system but composed of N-1 electrons ρ_{N-1} (with unperturbed molecular geometry).

Reaction mechanisms for the formation of the allophanate, and for the hydrolysis of the isocyanate were performed at the B3LYP-D3 6-31++G(d,p) level of theory.

- *Chapter 2 (part 4.3.)*

The molecular structures of complexes (*R*)-**66**-Cu and (*R*)-**73**-Cu(OAc)₂ were optimized at the DFT level of theory by employing the B3LYP functional completed with Grimme D3 dispersion correction and the 6-311G(d,p) basis set. Frequency calculations showed that true energy minima were obtained (no imaginary frequency).

The molecular structures of transition states were optimized by employing the previously described set. The solvent effects (*i*-PrOH) were considered through the PCM model. Frequency calculations confirmed the nature of the transition state which was characterized with only one imaginary frequency, and then reactants and products were fully optimized starting from the transition state geometry (slightly deformed according to the imaginary frequency normal mode). Frequency calculations on these last fully optimized geometries proved that true energy minima were obtained.

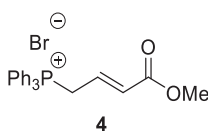
X-ray diffraction: X-ray data were collected at 100K with a Rigaku Diffraction Xcalibur 2 diffractometer equipped with a copper micro-source X-ray tube (CuK α , λ = 1.5418 Å) or with an Agilent SuperNova-Dual diffractometer using a molybdenum microsource (MoK α , λ = 0.71073 Å). Data were processed using CrysAlis RED. X-ray structures were solved with SIR2004. The crystallographic refinements were conducted with SHELXL using graphical user interface ShelXle.

Structure calculation: ¹H, ¹⁵N, and ¹³C chemical shifts were assigned according to classical procedures. NOE cross-peaks were integrated and assigned within the NMRView software. The volumes of NOE peaks between methylene pair protons were used as reference of 1.8 Å. The lower bound for all restraints was fixed at 1.8 Å and upper bounds at 2.7, 3.3, and 5.0 Å, for strong, medium, and weak correlations, respectively. Pseudo-atoms corrections of the upper bounds were applied for unresolved aromatic, methylene and methyl protons signals. Structure calculations were performed with AMBER 10 in two stages: cooking, simulated annealing in vacuum. The cooking stage was performed at 1000 K to generate 100 initial random structures. SA calculations were carried during 20 ps (20000 steps, 1 fs long) as described elsewhere. First, the temperature was risen quickly and was maintained at 1000 K for the first 5000 steps, then the system was cooled gradually from 1000 K to 100 K from step 5001 to 18000 and finally the temperature was brought to 0 K during the 2000 remaining steps. For

Partie expérimentale

the 3000 first steps, the force constant of the distance restraints was increased gradually from 2.0 to 20 kcal.mol⁻¹.Å. For the rest of the simulation (step 3001 to 20000), the force constant was kept at 20 kcal.mol⁻¹.Å. The 15 lowest-energy structures with no violations >0.3 Å were considered as representative of the compound structure. The representation and quantitative analysis were carried out using Ptraj, MOLMOL and PyMOL

**Procedures concerning molecules of the
Chapter 1**

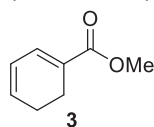


• **Procedure for the synthesis of (3-Methoxycarbonylallyl)-triphenylphosphonium bromide 4**

Triphenylphosphine (55 g, 0.21 mol, 1.1 equiv.) was dissolved in toluene (300 mL), and 4-bromobut-2-enoic acid methyl ester 90% (25 mL, 0.19 mol, 1.0 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 2 days. The precipitate was isolated by filtration, washed with toluene and ether, and dried under vacuum, affording a white solid (82.8 g, 0.19 mol, 99%).

t_R (HPLC) column C = 8.85 min

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.65 (s, 3H, CH₃), 5.23 (dd, *J* = 16.4 Hz, 7.6 Hz, 2H, CH₂CH=), 6.46 (dd, *J* = 15.4 Hz, 5.0 Hz, 1H, COCH=), 6.72 (m, 1H, CH₂CH=), 7.88-7.65 (m, 15H, CH-arom.).



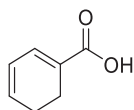
• **Procedure for the synthesis of cyclohexa-1,3-dienecarboxylic acid methyl ester 3**

The compound **4** (50.0 g, 0.12 mol, 1.0 equiv.) was dissolved in CH₂Cl₂ (880 mL). Saturated sodium bicarbonate (700 mL) and acrolein 90% (9.2 mL, 0.12 mmol, 1.1 equiv.) were added. The reaction mixture was stirred under a nitrogen atmosphere for 24 hours. The phases were separated, and the organic phase was concentrated by rotary evaporation. The residue was dissolved in CH₂Cl₂, evaporated on silica gel and then filtered through a plug of silica gel eluting with CH₂Cl₂ to give 10.6 g of clear oil (0.076 mol, 64%).

t_R (HPLC) column C = 10.48 min

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.15-2.45 (m, 4H, CH₂), 3.72 (s, 3H, CH₃), 6.02-6.09 (m, 1H, CH₂CH=CH), 6.11-6.17 (m, 1H, CH₂CH=CH), 6.99 (dd, *J* = 5.2 Hz, 1.2 Hz, 1H, COC=CH).

¹³C{¹H}NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 20.7 (CH₂), 22.8 (CH₂), 51.6 (CH₃), 123.9, 127.0, 133.2, 133.5 (CH=), 167.9 (CO).



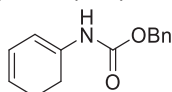
• **Procedure for the synthesis of cyclohexa-1,3-dienecarboxylic acid 5**

The compound **3** (17.7 g, 0.12 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in MeOH (180 mL), and a solution of LiOH (10.7 g, 0.25 mol, 2.0 equiv.) in 100 mL was added dropwise. The reaction was stirred at room temperature for 3 h. The aqueous phase was washed once with petroleum ether, acidified with concentrated aqueous 1N HCl, and extracted four times with CH₂Cl₂. The organic phase was dried with anhydrous MgSO₄ and concentrated by rotary evaporation, and the residue gave yellow crystals (13.3 g, 0.10 mol, 84%).

t_R (HPLC) column C = 8.93 min

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.15-2.45 (m, 4H, CH₂), 5.95-6.15 (m, 2H, CH=), 6.95 (m, 1H, CH=).

¹³C{¹H}NMR (75 Hz, CDCl₃): δ (ppm) = 21.9 (CH₂), 24.0 (CH₂), 125.2, 128.8, 134.7, 134.7 (CH=), 170.9 (CO).



• **Procedure for the synthesis of 1-(benzyloxycarbonylamino)cyclohexa-1,3-diene 2**

N,N-Diisopropylethylamine (22.3 mL, 0.128 mol, 1.2 equiv.) was added dropwise to a stirred solution of **5** (13.3 g, 0.106 mol, 1.0 equiv.) in anhydrous acetone (70 mL) at room temperature under argon. After stirring for 10 min at -5 °C, a solution of ethyl chloroformate (13.3 mL, 0.139 mol, 1.3 equiv.) in anhydrous acetone (35 mL) was added over 30 min whilst maintaining the temperature below -5 °C. Stirring was continued for an additional 30 min at -5 °C and a solution of sodium azide (16.7 g, 0.256 mol, 2.4 equiv.) in water (40 mL) was added in several

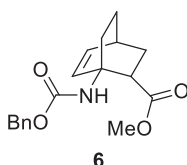
Partie expérimentale

portions over 20 min whilst maintaining the temperature below -5 °C. Stirring was continued for an additional 20 min at -5 °C and the reaction mixture was diluted with ice/water (50 mL). The acyl azide was isolated by extraction with toluene (6 x 40 mL). The combined toluene extracts were dried with anhydrous magnesium sulfate and concentrated to a volume of 25 mL. This acyl azide solution was then added over 20 min to a stirred solution of benzyl alcohol (10.5 mL, 0.100 mol, 0.9 equiv.) in refluxing dry toluene (40 mL). After refluxing for an additional 30 min, the toluene was removed in vacuo to afford a yellow oily residue. This was purified by chromatography on silica gel by using cyclohexane/acetone (9:1) as eluent to yield the pale yellow semi-solid diene **2** (14.5 g, 0.063 mol, 60 %).

t_R (HPLC) column B = 2.18 min, column C = 8.3 min.

1H NMR (300 MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 2.15–2.35 (m, 4H, CH_2), 5.12 (s, 2H, OCH_2), 5.53– 5.58 (dt, J = 9.3 Hz, 2.9 Hz, 1H, 4-H), 5.92–5.97 (ddt, J = 9.3 Hz, 5.9 Hz, 1.7 Hz, 1H, 3-H), 6.20 (d, J = 5.9 Hz, 1H, 2-H), 7.10 (s, 1H, NH), 7.30–7.50 (m, 5H, H-arom.).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 22.6 (C-5), 25.7 (C-6), 65.7 (OCH_2), 104.2 (C-2), 120.1 (C-4), 124.5 (C-3), 127.8, 128.0, 128.5 (CH-arom.), 134.0 (C-1), 136.6 (C-arom.), 152.7 (CO).



- Procedure for the synthesis of 1-Benzoyloxycarbonylamino-bicyclo[2.2.2]oct-5-ene-2-carboxylic methyl ester 6**

A mixture of 1-(benzyloxycarbonylamino)cyclohexa-1,3-diene **2** (7.74 g, 33.8 mmol, 1.0 equiv.), methyl acrylate (6 ml, 67.6 mmol, 2.0 equiv.) and catalytic amount of hydroquinone was heated by microwave irradiation at 150°C for 1 h (the temperature was measured with an IR sensor on the outer surface of the reaction vial). After cooling to room temperature, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the crude was purified by automated flash chromatography on silica gel using EtOAc/cyclohexane as eluent. The expected compound **6** was obtained as a colorless oil (6.32 g, 20.0 mmol, 60% yield).

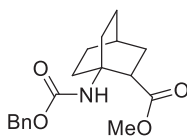
t_R (HPLC) column A, gradient B = 7.62 and 7.89 min (maj/min);

MS (ESI): m/z = 316.2 [(M+H)⁺], 338.3 [(M+Na)⁺];

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.36-1.44 (m, 1H, 8-H), 1.58-1.77 (m, 3H, 3-H, 7-H and 8-H), 1.84-1.90 (m, 1H, 3-H), 2.03-2.09 (m, 1H, 7-H), 2.58 and 2.62 (2 m (min/maj), 1H, 4-H), 3.06 and 3.14 (2 dd (min/maj), J = 4.9 Hz, 1H, 2-H), 3.57 and 3.61 (2 s (maj/min), 3H, CH_3), 5.09 and 5.15 (2 AB systems (maj/min), J = 12.3 Hz, 2H, $ArCH_2O$), 5.43 (br. s, 1H, NH), 6.06 and 6.45 (2 d (maj/min), J = 8.5 Hz, 1H, 6-H), 6.25 and 6.32 (2 dd (min/maj), J = 6.7 and 8.5 Hz, 1H, 5-H), 7.28-7.37 (m, 5H, ArH);

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 25.1 and 25.7 (C-8), 29.2 and 29.4 (C-4), 30.74 (C-7), 31.1 (C-3), 44.2 and 45.92 (C-2), 51.8 (CH_3), 56.0 (C-1), 66.3 (CH_2O), 128.1, 128.1 and 128.5 (CH-arom), 132.8 and 136.8 (C-6), 132.8 and 133.5 (C-5), 136.7 (C-arom), 155.0 (CONH), 174.4 (CO_2CH_3);

HRMS (ESI-TOF) m/z : [M+H]⁺ Calcd. for $C_{18}H_{22}NO_4$ 316.1549, Found 316.1544.



- Procedure for the synthesis of (RS)-1-Benzoyloxycarbonylamino-bicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic methyl ester 7**

To a solution of (RS)-1-benzoyloxycarbonylamino-bicyclo[2.2.2]oct-5-ene-2-carboxylic methyl ester **6** (2.21 g, 7.0 mmol, 1 equiv.) in MeOH (20 mL) under argon atmosphere was added Wilkinson catalyst [(PPh₃)₃RhCl] (0.32 mg, 0.35 mmol, 0.05 equiv.). The mixture was stirred vigorously under hydrogen atmosphere for 15 h at room temperature, and was concentrated under reduced pressure. Diethyl ether was added and the resulting mixture was filtered through celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the crude was purified by flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc as eluent to give the expected compound **7** (2.16 g, 6.8 mmol, 97% yield) as a yellow oil.

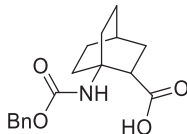
t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.76 min;

MS (ESI): m/z = 318.2 [(M+H)⁺], 340.1 [(M+Na)⁺], 657.2 [(2M+Na)⁺];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.59-2.00 (m, 10H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, 7-H and 8-H), 2.29-2.36 (m, 1H, 6-H or 7-H), 3.28-3.32 (m, 1H, 2-H), 3.57 (s, 3H, CH₃), 4.76 (br. s, 1H, NH), 5.05 (AB system, *J* = 12.3 Hz, 2H, ArCH₂O), 7.28-7.35 (m, 5H, ArH);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 23.73 (C-4), 25.70, 25.83, 27.60, 29.89 and 30.41 (C-3, C-5, C-6, C-7, and C-8), 43.66 (C-2), 51.57 (CH₃), 51.89 (C-1), 66.06 (CH₂), 128.01, 128.12 and 128.47 (CH-arom), 136.81 (C-arom), 154.53 (CONH), 175.28 (CO₂CH₃);

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd. for C₁₈H₂₃NO₄Na 340.1525, found 340.1526.



1

• **Procedure for the synthesis of (RS)-1-Benzyloxycarbonylaminobicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid 1.**

A solution of LiOH (326 mg, 13.6 mmol, 2.0 equiv.) in H₂O (30 mL) was added dropwise to a solution of (RS)-1-benzyloxycarbonylaminobicyclo[2.2.2]oct-5-ene-2-carboxylic acid **7** (2.16 g, 6.8 mmol, 1.0 equiv.) in dioxane (30 mL). The mixture was stirred overnight at room temperature. Then, the organic solvent was removed under reduced pressure, water was added and the mixture was washed with EtOAc. The aqueous phase was acidified with HCl (pH = 2) and extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure affording the expected compound **1** (1.96 g, 95 %).

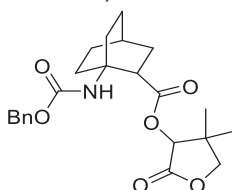
t_R (HPLC), column C = 9.3 min;

MS (ESI) *m/z* 304.0 [(M + H)⁺];

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 1.50–80 (m, 7H, 4-H, 7-H, 2CH₂, HCH), 1.82–2.00 (m, 3H, CH₂, HCH), 2.28–2.38 (m, 1H, 7-H), 3.36 (ddd, *J* = 10.5 Hz, 6.2 Hz and 2.0 Hz, 1H, 2-H), 4.99 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, OHCHC₆H₅), 5.07 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, OHCHC₆H₅), 5.50 (s, 1H, NH) 7.30–7.42 (m, 5H, H-arom);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 23.8 (4-C), 25.4, 25.5, 27.1, 29.7, 30.3 (3-C, 5-C, 6-C, 7-C, 8-C), 42.8 (2-C), 51.5 (1-C), 65.3 (OCH₂), 127.5, 127.7, 128.4 (CH-arom), 137.6 (C-arom), 154.9, 175.5 (CO);

HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd. for C₁₇H₂₂NO₄ 304.1549, found 305.1550.



(2*R*,3'*R*) and (2*S*,3'*R*)-**8**

• **Procedure for the synthesis of (R and S)-1-(Benzyloxycarbonylamino)bicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid (R)-4,4-Dimethyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl Ester (2*R*,3'*R*) and (2*S*,3'*R*)-**8****

A mixture of 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (51.2 mg, 0.33 mmol, 1 equiv.), dimethylaminopyridine (88.6 mg, 0.66 mmol, 2 equiv.) and (RS)-1-(benzyloxycarbonylamino)bicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid (100 mg, 0.33 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (3 mL) was stirred at 0°C for 10 min. (*R*)-pantolactone (43 mg, 0.33 mmol, 1 equiv.) was added and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for an additional hour. After washing with 1N HCl, 1N NaHCO₃ and brine, the organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Automated flash chromatography using a 0-20% acetone/cyclohexane gradient as eluent allowed the separation of the esters (2*S*,3'*R*)-**8** (65 mg, 48%) and (2*R*,3'*R*)-**8** (55 mg, 40%).

(*R,R*)-**8**

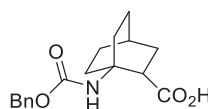
Mp 102 °C

t_R (HPLC), column A, gradient A = 3.093 min;

MS (ESI) *m/z* = 416.2[(M + H)⁺];

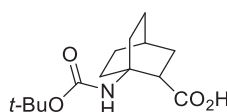
¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 1.00 (s, 3H, CH₃), 1.17 (s, 3H, CH₃), 1.57-1.84 (m, 10H, 4 CH₂, 4-CH, 3-HCH), 2.12 (m, 1H, 3-HCH), 3.59 (m, 1H, 2-H), 3.99 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H, 5'-CH₂), 4.89 (d, *J* = 12.4, 1H, OHCHPh), 5.08 (s, 1H, H-N), 5.10 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, OHCHPh), 5.40 (s, 1H, 3'-H), 7.27-7.31 (m, 5H, H-Ar);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 19.9 (CH₃), 22.9 (CH₃), 23.8 (4-CH), 25.5 (CH₂), 26.0 (CH₂), 28.3 (CH₂), 29.4 (3-CH₂), 30.6 (CH₂), 39.9 (4'-C), 43.0 (2-CH), 52.1 (1-C), 66.0 (OCH₂Ph), 75.5 (3'-CH), 76.5 (5'-CH₂), 127.9 (Ar-CH), 128.5 (Ar-CH), 136.8 (Ar-C), 155.0, 172.7 and 174.4 (C=O);

(S,R)-8**Mp** 85 °C**t_R (HPLC)**, column A, gradient A = 3.026 min;**MS (ESI)** m/z = 416.2 [(M + H)⁺];**¹H NMR** (400 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 1.06 (s, 3H, CH₃), 1.11 (s, 3H, CH₃), 1.61-1.03 (m, 10H, 4 CH₂, 4-CH, 3-HCH), 2.39 (m, 1H, 3-HCH), 3.53 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H, 2-H), 3.99 (d, *J* = 4 Hz, 2H, 5'-CH₂), 4.84 (s, 1H, H-N), 4.96 (d, *J* = 12.2, 1H, OHCHPh), 5.07 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, OHCHPh), 5.33 (s, 1H, 3'-H), 7.28-7.32 (m, 5H, H-Ar);**¹³C{¹H}NMR** (100 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 20.0 (CH₃), 23.0 (CH₃), 23.8 (4-CH), 25.8 (CH₂), 25.9 (CH₂), 27.9 (CH₂), 30.4 (3-CH₂), 30.6 (CH₂), 40.1 (4'-C), 43.7 (2-CH), 52.0 (1-C), 66.3 (OCH₂Ph), 75.1 (3'-CH), 76.3 (5'-CH₂), 128.1 (Ar-CH), 128.6 (Ar-CH), 136.6 (Ar-C), 154.6, 172.4 and 173.6 (C=O);*(R)* or *(S)*-1

- Procedure for the synthesis of *(R)* or *(S)*-1-Benzoyloxycarbonylaminobicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid (*R* or *S*)-1.**

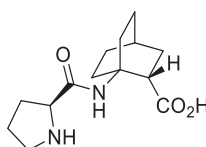
To a solution of *(R)* or *(S)*-8 (2.84 g, 5.8 mmol, 1 equiv.) in THF (40 mL) was added dropwise a solution of LiOH (168 mg, 7 mmol, 1.2 equiv.) in water (10 mL) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hours. THF was evaporated and the aqueous solution was washed with ethyl acetate (2 x 20 mL), acidified with 3N HCl and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated to yield *(R)* or *(S)*-1 as a colourless oil (1.54 g, 89%). HPLC, MS (ESI) analysis and NMR spectroscopic data were consistent with that previously reported for the racemate **1**.

*(R)* or *(S)*-10

- Procedure for the synthesis of *(R)* or *(S)*-1-aminobicyclo[2.2.2]octane-2 carboxylic acid (*R*) or *(S)*-10**

A catalytic amount of Pd/C (10%) was added to a solution of compound *(R)* or *(S)*-1 (3.0 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv.) in degassed methanol (250 mL). This mixture was stirred vigorously under 1 atm. of H₂ for 15 h at room temperature. The suspension was filtered through Celite and concentrated in vacuo. The resulting solid was dissolved in acetonitrile (300 mL) followed by trimethylammonium hydroxide (TMAH) (2.3 g, 12 mmol, 1.2 equiv.). After stirring for 2–3 h at room temperature (until a homogeneous mixture was obtained) the di-tert-butylidicarbonate (6.5 g, 30 mmol, 3.0 equiv.) was added. Stirring was continued for an additional 12 h at room temperature and acetonitrile was eliminated at reduce pressure. The residue was diluted with water (100 mL) and the aqueous layer was washed with ethyl acetate (50 mL), acidified to pH 3 and extracted with dichloromethane (3 x 50 mL). The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The expected pure compound *(R)* or *(S)*-10 obtained as a white solid (1.9 g, 7.1 mmol, 71%), was used without further purification.

Mp 124°C**[α]_D²⁰** = + 42 (c = 1.1, DCM);**MS (ESI)**: m/z = 270.2 [(M+H)⁺]**¹H NMR** (CDCl₃): δ (ppm) = 1.42–1.55 (m, 10H, *t*Bu and HCH), 1.60–1.70 (m, 5H, 2CH₂ and HCH), 1.72–1.82 (m, 2H, CH₂), 1.88–2.12 (m, 2H, CH₂), 2.34–2.50 (m, 1H, 7-H), 3.28–3.44 (m, 1H, 2-H), 6.27 (br s, 1H, NH) 9.37 (br s, 1H, OH).**¹³C{¹H}NMR** (CDCl₃): δ (ppm) = 23.6 (4-C), 25.7, 25.8 and 27.8 (3CH₂), 28.3(*t*Bu), 29.6 (CH₂), 30.4 (7-C), 43.2 (2-C), 51.9 (1-C), 80.9 (C-*t*Bu), 178.9 (CO).**HRMS (FAB)** m/z [M+H]⁺ calcd. for C₁₄H₂₄NO₄ 270.1705, found 270.1702.



H-Pro-(S)-ABOC-OH

(S,S)-11

• **Procedure for the synthesis of the dipeptide H-Pro-(S)-ABOC-OH, (S,S)-11**

A solution of Boc-(S)-ABOC-OH (S)-10 (150 mg, 0.56 mmol, 1.0 equiv.) and of trimethylsilyl chloride (TMSCl) (0.31 mL, 2.80 mmol, 5.0 equiv.) in dry MeOH (0.2 M) was stirred at room temperature overnight and then concentrated under reduced pressure. The expected H-(S)-ABOC-OCH₃, HCl was isolated as a white solid by filtration after precipitation using diethyl ether. This (S)-amino ester was then added to a solution of the pre-activated benzyloxycarbonyl proline (Z-Pro-OH) (1.0 equiv.) in DMF [pre-activation using DIEA (6 equiv.) and HBTU (1.0 equiv.)]. The reaction mixture was activated by microwaves irradiations at 85°C for 30 min (HPLC monitoring, column A). DMF was removed under reduced pressure and the crude product, diluted with EtOAc, was washed with KHSO₄ (1 M), NaHCO₃ (1 M) and brine. The organic phase was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford, after automated flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc as eluent, the intermediate protected dipeptide Z-Pro-(S)-ABOC-OCH₃. The following demethylation was performed in a THF/H₂O mixture (2/1) (0.1 M) at room temperature for 12h using 1.1 equivalents of LiOH·H₂O. Then, THF was removed under reduced pressure and the aqueous phase was acidified with 1N HCl and extracted with EtOAc. The organic phase was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the intermediate compound Z-Pro-(S)-ABOC-OH. The last Z-deprotection step was carried out by using a catalytic amount of Pd/C 10% in MeOH (0.1 M) under 1 atm of H₂. After stirring vigorously for 12 h at room temperature, the reaction mixture was filtered through celite and concentrated under reduced pressure to give as a white powder the expected dipeptide H-Pro-(S)-ABOC-OH **1** (97 mg, 0.35 mmol, 65%).

Mp 168-169°C;

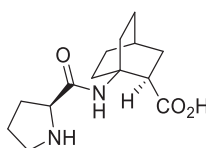
t_R (HPLC) column A, gradient A = 1.81 min;

MS (ESI): m/z = 267.2 [(M+H)⁺];

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.51 (m, 1H, 4-H), 1.53 (m, 4H, 5-H and 8-H), 1.55 (m, 2H, 3'-H), 1.59 (m, 3H, 3-H and 6-H or 7-H), 1.64 (m, 1H, 2'-H), 1.87 (m, 1H, 2'-H), 2.08 (m, 1H, 3-H), 2.31 (m, 2H, 6-H or 7-H), 2.44 (m, 1H, 2-H), 2.79 (m, 2H, 4'-H), 3.39 (dd, J = 5.7 and 8.4 Hz, 1H, 1'-H), 8.77 (s, 1H, NH (ABOC));

¹³C{¹H}NMR (150 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 24.0 (C-4), 26.5 (C-5 and C-8), 26.7 (C-3'), 30.3 (C-6 and C-7), 30.6 (C-3), 30.9 (C-2'), 47.0 (C-4'), 47.4 (C-2), 51.2 (C-1), 61.4 (C-1'), 173.4 (CONH), 177.1 (CO₂H);

HRMS (ESI) Calcd for C₁₄H₂₃N₂O₃ (MH⁺) 267.1709, found 267.1708.



H-Pro-(R)-ABOC-OH

(S,R)-11

• **Procedure for the synthesis of the dipeptide H-Pro-(R)-ABOC-OH (S,R)-11**

H-Pro-(R)-ABOC-OH (S,R)-11 was synthesized as described for dipeptide (S,S)-11 starting from compound (R)-10. It was obtained as a white powder (86 mg, 0.32 mmol, 58%).

Mp 206-207°C;

t_R (HPLC) column A, gradient A = 1.71 min;

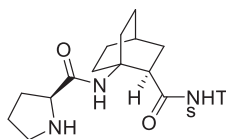
MS (ESI): m/z = 267.2 [(M+H)⁺];

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.13 (m, 1H, 3-H), 1.42 (m, 1H, 5-H or 8-H), 1.43 (m, 1H, 6-H or 7-H), 1.47 (m, 1H, 4-H), 1.51 (m, 1H, 6-H or 7-H), 1.52 (m, 2H, 3'-H), 1.55 (m, 1H, 2'-H), 1.58 (m, 1H, 5-H or 8-H), 1.59 (m, 1H, 5-H or 8-H), 1.68 (m, 1H, 5-H or 8-H), 1.89 (m, 1H, 2'-H), 2.10 (dd, J = 5.3 and 10.4 Hz, 1H, 2-H), 2.21 (m, 2H, 4'-H and 6-H or 7-H), 2.25 (m, 1H, 6-H or 7-H), 2.74 (dd, J = 4.9 and 9.5 Hz, 1H, 1'-H), 2.78 (ddd, J = 1.2, 5.3 and 12.8 Hz, 1H, 3-H), 3.62 (ddd, J = 2.0, 6.5 and 9.2 Hz, 1H, 4'-H), 9.32 (s, 1H, NH (ABOC));

Partie expérimentale

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 24.1 (C-5 or C-8), 24.2 (C-4), 24.3 (C-6 or C-7), 26.4 (C-5 or C-8), 26.8 (C-3'), 30.2 (C-3), 30.5 (C-6 or C-7), 30.6 (C-2'), 48.9 (C-2), 51.0 (C-1), 53.3 (C-4'), 66.5 (C-1'), 173.6 (CONH), 177.6 (CO₂H);

HRMS (ESI) Calcd for C₁₄H₂₃N₂O₃ (MH⁺) 267.1709, found 267.1707.



H-Pro-(*R*)-ABOC-NHTs

(*S,R*)-**12**

- **Procedure for the synthesis of the dipeptide H-Pro-(*R*)-ABOC-NHTs (*S,R*)-**12****

A solution of Boc-(*R*)-ABOC-OH (*R*)-**10** (50 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv.), DMAP (5 mg, 0.04 mmol, 0.2 equiv.), EDCI (36 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-Toluenesulfonamide (11 mg, 0.19 mmol, 1 equiv.) in DMF (0.1 M) (2 ml) was stirred 12h at room temperature (HPLC monitoring, column A). DMF was removed under reduced pressure and the residue diluted with EtOAc was washed with KHSO₄ (1 M), NaHCO₃ (1 M) and brine. The organic phase was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the crude Boc-(*R*)-ABOC-NHiPr. The Boc-deprotection was carried out at room temperature for 30 min using a solution of TFA (1 mL) in CH₂Cl₂ (1 mL). The organic solvent and excess of TFA were then removed under reduced pressure and the residue diluted in DMF (0.1 M) was then added to a solution of the pre-activated benzyloxycarbonyl proline (Z-Pro-OH) (1.0 equiv.) in DMF [pre-activation using DIEA (6 equiv.) and HBTU (1.0 equiv.)]. The reaction mixture was activated by microwaves irradiations at 85°C for 30 min (HPLC monitoring, column A). DMF was removed under reduced pressure and the crude product, diluted with EtOAc, was washed with KHSO₄ (1 M), NaHCO₃ (1 M) and brine. The organic phase was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford, after automated flash chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc as eluent, the intermediate protected dipeptide Z-Pro-(*R*)-ABOC-NHTs. The last Z-deprotection step was carried out by using a catalytic amount of Pd/C 10% in MeOH (0.1 M) under 1 atm of H₂. After stirring vigorously for 12 h at room temperature, the reaction mixture was filtered through celite and concentrated under reduced pressure to give as a white powder the expected dipeptide H-Pro-(*R*)-ABOC-NHTs (*S,R*)-**12** (33 mg, 0.11 mmol, 58%).

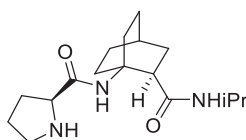
Mp 175-176 °C;

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.16 min;

MS (ESI): m/z = 249.1 [(M-NHTs)⁺], 420.3[(M+H)⁺];

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.44 (m, 1H, 8-*H*), 1.51 (m, 2H, 3-*H* and 4-*H*), 1.52 (m, 1H, 8-*H*), 1.53 (m, 2H, 5-*H*), 1.62 and 1.75 (2 m, 2H, 7-*H*), 1.79 (m, 4H, 2'-*H*, 3'-*H* and 6-*H*), 1.90 (m, 1H, 3-*H*), 2.12 (m, 1H, 6-*H*), 2.13 (m, 1H, 2'-*H*), 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.64 (dd, J = 5.5 and 10.1 Hz, 1H, 2-*H*), 3.10 and 3.14 (2 dt, J = 6.9 and 11.1 Hz, 2H, 4'-*H*), 3.85 (dd, J = 6.6 and 8.2 Hz, 1H, 1'-*H*), 7.20 and 7.65 (2 d, J = 8 Hz, 4H, *H*-arom), 8.86 (s, 1H, NH(ABOC));

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 20.9 (CH₃), 23.5 (C-4), 23.9 (C-3'), 25.3 (C-7), 25.5 (C-8), 25.8 (C-5), 28.8 (C-3), 29.4 (C-2'), 29.6 (C-6), 45.6 (C-4'), 46.2 (C-2), 52.2 (C-1), 60.0 (C-1'), 126.8 and 128.2 (C-arom), 140.1 (SO₂C-arom), 142.3 (CH₃C-arom), 167.2 (C=O (Pro)), 176.0 (CONHTs); HRMS (ESI) Calcd for C₂₁H₃₀N₃O₄S (MH⁺) 420.1957, found 420.1956.



H-Pro-(*R*)-ABOC-NHiPr
(*S,R*)-13

• **Procedure for the synthesis of the dipeptide H-Pro-(*R*)-ABOC-NHiPr (*S,R*)-13**

The procedure is similar to that used for the dipeptide (*S,R*)-12 starting from isopropylamine. White powder (39 mg, 0.09 mmol, 50).

Mp 105-106 °C;

t_R (HPLC) column A, gradient A = 1.66 min;

MS (ESI): m/z = 249.1 [(M-NHiPr)⁺], 308.2 [(M+H)⁺];

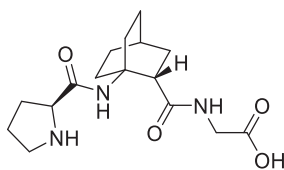
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.00 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH₃), 1.01 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH₃), 1.53 (m, 4H, 5-*H*, 7-*H* and 8-*H*), 1.57 (m, 1H, 4-*H*), 1.59 (m, 1H, 8-*H*), 1.64 (m, 1H, 2'-*H*), 1.66 (m, 1H, 6-*H*), 1.67 (m, 3H, 3'-*H* and 3-*H*), 1.73 (ddt, *J* = 7.5, 8.9 and 12.5 Hz, 1H, 3-*H*), 1.89 (ddt, *J* = 7.5, 8.9 and 12.5 Hz, 1H, 2'-*H*), 2.08 (td, *J* = 2.8 and 11.5 Hz, 1H, 6-*H*), 2.13 (m, 1H, 7-*H*), 2.67 and 2.83 (2 dt, *J* = 6.7 and 10.3 Hz, 2H, 4'-*H*), 3.02 (dd, *J* = 7.0 and 10.6 Hz, 1H, 2-*H*), 3.41 (dd, *J* = 5.2 and 8.9 Hz, 1H, 1'-*H*), 3.78 (dsept, *J* = 6.5 and 7.5 Hz, 1H, CHCH₃), 7.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, NHiPr), 7.58 (s, 1H, NH (ABOC));

¹³C{¹H}NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 22.3 (CH₃), 23.7 (C-4), 25.5 (C-8), 25.6 (C-3'), 25.7 (C-5), 26.1 (C-7), 29.7 (C-3), 29.9 (C-6), 30.3 (C-2'), 40.2 (CHCH₃), 43.8 (C-2), 46.6 (C-4'), 51.3 (C-1), 60.5 (C-1'), 172.2 (CONHiPr), 174.1 (C=O (Pro));

HRMS (ESI) Calcd for C₁₇H₃₀N₃O₂ (MH⁺) 308.2338, found 308.2343.

• **General procedure for the synthesis of the tripeptides H-Pro-[(*R*) or (*S*)]-ABOC-Xaa-OH, (*S,R*)-14, (*S,S*)-14, (*S,R*)-18, and (*S,S*)-18**

To a solution of the pre-activated Boc-[(*R*) or (*S*)]-ABOC-OH (*R* or *S*)-10 (100 mg, 0.37 mmol, 1.0 equiv.) in DMF (0.1 M), [pre-activation using DIEA (0.38 mL, 2.22 mmol, 6.0 equiv.) and HBTU (140 mg, 0.37 mmol, 1.0 equiv.)] was added 1.0 equivalent of the H-Xaa-OBn salt. The reaction mixture was activated by microwaves irradiations at 85°C for 30 min (HPLC monitoring, column A). DMF was removed under reduced pressure and the crude product, diluted with EtOAc, was washed with KHSO₄ (1 M), NaHCO₃ (1 M) and brine. The organic phase was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the intermediate protected dipeptide Boc-[(*R*) or (*S*)]-ABOC-Xaa-OBn. A new cycle of Boc-deprotection and coupling reaction using the pre-activated Z-Pro-OH is then directly carried out affording after automated flash chromatography using cyclohexane/EtOAc as eluent the protected tripeptide Z-Pro-[(*R*) or (*S*)]-ABOC-Xaa-OBn. The last Z-deprotection step was carried out by using a catalytic amount of Pd/C 10% in MeOH (0.1 M) under 1 atm of H₂. After stirring vigorously for 12 h at room temperature, the reaction mixture was filtered through celite and concentrated under reduced pressure to give the expected tripeptide (*S,R*)-14, (*S,S*)-14, (*S,R*)-18, or (*S,S*)-18.



H-Pro-(*S*)-ABOC-Gly-OH
(*S,S*)-14

H-Pro-(*S*)-ABOC-Gly-OH (*S,S*)-14 was synthesized according to the general procedure using H-Gly-OBn, pTsOH (125 mg, 0.37 mmol) and Boc-(*S*)-ABOC-OH (*S*)-10. The expected compound was obtained as a white powder (82 mg, 0.25 mmol, 67%).

Mp 179 °C;

t_R (HPLC) column A, gradient A = 1.77 min;

MS (ESI): m/z = 249.1 [(b₂)⁺], 324.2 [(M+H)⁺];

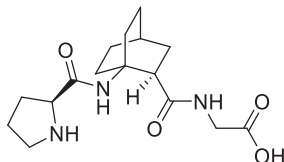
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.31 (m, 1H, 7-*H*), 1.37 (m, 1H, 6-*H*), 1.55 (m, 1H, 8-*H*), 1.57 (m, 2H, 5-*H*), 1.59 (m, 1H, 4-*H*), 1.63 (m, 1H, 3-*H*), 1.66 (m, 1H, 8-*H*), 1.76 (m, 1H, 2'-*H*), 1.77 (m, 1H, 3'-*H*), 1.86 (m, 1H, 3-*H*), 1.91 (m, 1H, 3'-*H*), 2.05 (m, 1H, 7-*H*), 2.11 (m, 1H, 2'-*H*), 2.34 (m, 1H, 6-*H*), 3.19 (dd, *J* = 2.6 and 17.3 Hz, 1H,

Partie expérimentale

$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 3.23 (m, 2H, 4'-H), 3.36 (m, 1H, 2-H), 3.74 (dd, $J = 6.4$ and 17.3 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 4.09 (dd, $J = 5.3$ and 8.6 Hz, 1H, 1'-H), 6.85 (dd, $J = 2.6$ and 6.4 Hz, 1H, NHCH_2), 8.14 (s, 1H, $\text{NH}(\text{ABOC})$);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 23.4 (C-4), 23.7 (C-3'), 25.4 (C-5 and C-8), 26.6 (C-7), 29.0 (C-3), 29.1 (C-6), 29.7 (C-2'), 43.0 (C-2), 43.4 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 45.5 (C-4'), 52.7 (C-1), 58.0 (C-1'), 170.4 (C=O(Pro)), 172.1 (C=O(ABOC)), 172.9 (CO_2H);

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$ (MH^+) 324.1923, found 324.1926.



H-Pro-(*R*)-ABOC-Gly-OH
(*S,R*)-**14**

H-Pro-(*R*)-ABOC-Gly-OH (*S,R*)-14 was synthesized according to the general procedure using H-Gly-OBn, pTsOH (125 mg, 0.37 mmol) and Boc-(*R*)-ABOC-OH (*R*)-**10**. The expected compound was obtained as a white powder (78 mg, 0.23 mmol, 62%).

Mp 154-155°C;

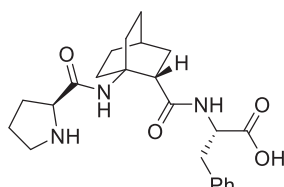
t_R (HPLC) column A, gradient A = 1.61 min;

MS (ESI): $m/z = 249.1$ [$(b_2)^+$], 324.2 [$(\text{M}+\text{H})^+$], 647.2 [$(2\text{M}+\text{H})^+$];

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.54 - 1.66 (m, 4H, 5-*H* and 8-*H*), 1.58 (m, 1H, 4-*H*), 1.60 (m, 1H, 7-*H*), 1.68 (m, 1H, 3-*H*), 1.71 (m, 1H, 2'-*H*), 1.73 (m, 2H, 3'-*H*), 1.80 (m, 1H, 3-*H*), 1.91 and 2.00 (2 m, 2H, 6-*H*), 2.10 (m, 1H, 7-*H*), 2.13 (m, 1H, 2'-*H*), 2.98 (m, 1H, 4'-*H*), 3.01 (m, 1H, 2-*H*), 3.06 (m, 1H, 4'-*H*), 3.32 (dd, $J = 4.5$ and 17.1 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 3.67 (dd, $J = 6.3$ and 17.1 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 4.01 (dd, $J = 6.9$ and 8.1 Hz, 1H, 1'-*H*), 7.49 (dd, $J = 4.5$ and 6.3 Hz, 1H, NHCH_2), 7.97 (s, 1H, $\text{NH}(\text{ABOC})$);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 23.4 (C-4), 24.0 (C-3'), 25.5 (C-5 and C-8), 26.6 (C-7), 29.4 (C-3), 29.6 (C-2'), 29.9 (C-6), 42.7 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 44.1 (C-2), 45.4 (C-4'), 52.8 (C-1), 59.5 (C-1'), 169.9 (C=O (Pro)), 172.3 (C=O (ABOC)), 172.6 (CO_2H);

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$ (MH^+) 324.1923, found 324.1928.



H-Pro-(*S*)-ABOC-Phe-OH
(*S,S,S*)-**18**

H-Pro-(*S*)-ABOC-Phe-OH (*S,S,S*)-18 was synthesized according to the general procedure with H-Phe-OBn, HCl (108 mg, 0.37 mmol) and Boc-(*S*)-ABOC-OH (*S*)-**10**. The expected compound was obtained as a white powder (110 mg, 0.27 mmol, 72%).

Mp 174 °C;

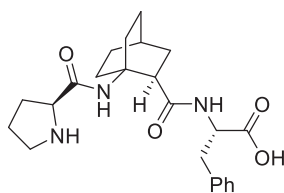
t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.12 min;

MS (ESI): $m/z = 249.1$ [$(b_2)^+$], 414.2 [$(\text{M}+\text{H})^+$];

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.26 (m, 2H, 6-*H* and 7-*H*), 1.57 (m, 2H, 5-*H*), 1.59 (m, 1H, 4-*H*), 1.62 (m, 1H, 3-*H*), 1.66 (m, 2H, 8-*H*), 1.74 (m, 1H, 2'-*H*), 1.75 (m, 1H, 3'-*H*), 1.87 (m, 1H, 3-*H*), 1.88 (m, 1H, 3'-*H*), 2.05 (m, 1H, 7-*H*), 2.14 (m, 1H, 2'-*H*), 2.36 (m, 1H, 6-*H*), 2.90 and 2.94 (2 dd, $J = 5.3$ and 13.2 Hz, 2H, CH_2Ar), 3.08 (ddd, $J = 5.4$, 6.6 and 11.2 Hz, 1H, 4'-*H*), 3.12 (dt, $J = 7.7$ and 11.2 Hz, 1H, 4'-*H*), 3.33 (dd, $J = 6.3$ and 9.7 Hz, 1H, 2-*H*), 4.12 (dd, $J = 4.8$ and 8.6 Hz, 1H, 1'-*H*), 4.18 (td, $J = 5.3$ and 6.8 Hz, 1H, CHCO_2H), 6.68 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, NHCHCO_2H), 7.01 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, *H*-ortho), 7.13 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, *H*-para), 7.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, *H*-meta), 8.14 (s, 1H, $\text{NH}(\text{ABOC})$);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 23.4 (C-3' and C-4), 25.4 (C-5 and C-8), 26.8 (C-7), 28.8 (C-6), 28.9 (C-3), 29.7 (C-2'), 37.5 (CH_2Ar), 43.1 (C-2), 45.2 (C-4'), 52.7 (C-1), 54.8 (CHCO_2H), 57.7 (C-1'), 125.8 (CH-para), 127.6 (CH-meta), 129.4 (CH-ortho), 138.4 (C-arom), 170.2 (C=O (Pro)), 171.5 (C=O (ABOC)), 174.4 (CO_2H);

HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4$ (MH^+) 414.2393, found 414.2397.



H-Pro-(*R*)-ABOC-Phe-OH
(*S,R,S*)-**18**

H-Pro-(*R*)-ABOC-Phe-OH (*S,R,S*)-18 was synthesized according to the general procedure using H-Phe-OBn, HCl (108 mg, 0.37 mmol) and Boc-(*R*)-ABOC-OH (*R*)-**10**. The expected compound was obtained as a white powder (84 mg, 0.20 mmol, 55%).

Mp 146-148°C;

t_R (HPLC) column A, gradient A = 1.85 min;

MS (ESI): *m/z* = 249.1 [(b₂)⁺], 414.2 [(M+H)⁺];

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.47 (m, 1H, 7-*H*), 1.50 (m, 1H, 6-*H*), 1.55 (m, 1H, 2'-*H*), 1.56 (m, 3H, 3'-*H* and 5-*H*), 1.59 (m, 1H, 4-*H*), 1.63 (m, 1H, 3'-*H*), 1.65 (m, 2H, 8-*H*), 1.69 and 1.78 (2 m, 2H, 3-*H*), 1.92 (m, 1H, 2'-*H*), 2.24 (m, 1H, 7-*H*), 2.27 (m, 1H, 6-*H*), 2.92 (m, 1H, CH₂Ar), 2.94 (m, 1H, 4'-*H*), 2.97 (m, 1H, CH₂Ar), 2.99 (m, 1H, 4'-*H*), 3.23 (m, 1H, 2-*H*), 3.75 (dd, *J* = 5.4 and 8.1 Hz, 1H, 1'-*H*), 4.18 (m, 1H, CHCO₂H), 7.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, *H*-para), 7.21 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, *H*-ortho), 7.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, *H*-meta), 7.55 (br s, 1H, NHCHCO₂H), 7.79 (s, 1H, NH (ABOC));

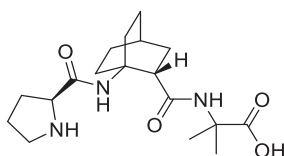
¹³C{¹H}NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 23.6 (C-4), 24.1 (C-3'), 25.5 (C-5 and C-8), 26.6 (C-7), 29.8 (C-2'), 30.2 (C-3 and C-6), 37.2 (CH₂Ar), 42.6 (C-2), 46.0 (C-4'), 52.1 (C-1), 54.9 (CHCO₂H), 59.4 (C-1'), 126.1 (CH-para), 128.0 (CH-meta), 129.1 (CH-ortho), 138.5 (C-arom), 169.6 (C=O (Pro)), 173.4 (C=O (ABOC)), 173.9 (CO₂H);

HRMS (ESI) Calcd for C₂₃H₃₂N₃O₄ (MH⁺) 414.2393, found 414.2400.

- **General procedure for the synthesis of the tripeptides H-Pro-[(*R*) or (*S*)]-ABOC-Xaa-OH (*S,R*)-**15**, (*S,S*)-**15**, (*S,R,S*)-**16**, and (*S,S,S*)-**16****

To a solution of the pre-activated Boc-Xaa-OH (1.0 equiv.) in DMF (0.2M) [pre-activation using DIEA (2 equiv.) and HBTU (1.0 equiv.)] was added dropwise benzyl alcohol (1.0 equiv.). After stirring at room temperature for 12h (HPLC monitoring, column A), the DMF was removed under reduced pressure and the crude product, diluted with EtOAc, was washed with KHSO₄ (1 M), NaHCO₃ (1 M) and brine. The organic phase was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The Boc-deprotection was carried out at room temperature for 30 min using a solution of TFA (1 mL) in CH₂Cl₂ (1 mL). The organic solvent and excess of TFA were then removed under reduced pressure and the residue diluted in DMF (0.1 M) was directly added to the pre-activated Boc-[(*R*) or (*S*)]-ABOC-OH (*R*) or (*S*)-**10** (1.0 equiv.) in DMF, [pre-activation using DIEA (6.0 equiv.) and HBTU (1.0 equiv.)]. The reaction mixture was activated by microwaves irradiations at 85°C for 30 min (HPLC monitoring, column A). DMF was removed under reduced pressure and the crude product, diluted with EtOAc, was washed with KHSO₄ (1 M), NaHCO₃ (1 M) and brine. The organic phase was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the intermediate protected dipeptide Boc-[(*R*) or (*S*)]-ABOC-Xaa-OBn. A new cycle of Boc-deprotection and coupling reaction using the pre-activated Z-Pro-OH is then directly carried out affording after automated flash chromatography using cyclohexane/EtOAc as eluent the intermediate protected tripeptide Z-Pro-[(*R*) or (*S*)]-ABOC-Xaa-OBn. The last Z-deprotection step was carried out by using a catalytic amount of Pd/C 10% in MeOH (0.1 M) under 1 atm of H₂. After stirring vigorously for 12 h at room temperature, the reaction mixture was filtered through celite and concentrated under reduced pressure to give the expected tripeptide (*S,R*)-**15**, (*S,S*)-**15**, (*S,R,S*)-**16**, or (*S,S,S*)-**16**

Partie expérimentale



H-Pro-(S)-ABOC-Aib-OH
(S,S)-15

H-Pro-(S)-ABOC-Aib-OH (S,S)-15 was synthesized according to the general procedure using Boc-Aib-OH (75 mg, 0.37 mmol) and Boc-(S)-ABOC-OH (S)-10 (100 mg, 0.37 mmol). The expected compound was obtained as a white powder (52 mg, 0.15 mmol, 40%).

Mp >220 °C (dec);

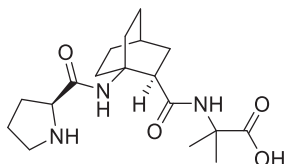
t_R (HPLC) column A, gradient A = 1.71 min ;

MS (ESI): m/z = 249.1 [(b₂)⁺], 352.2 [(M+H)⁺];

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.26 (m, 1H, 6-H), 1.27 (m, 1H, 7-H), 1.35 (s, 6H, CH₃), 1.55 (m, 3H, 3-H and 5-H), 1.57 (m, 2H, 4-H and 8-H), 1.65 (m, 1H, 8-H), 1.76 (m, 1H, 3'-H), 1.80 (m, 1H, 2'-H), 1.91 (m, 1H, 7-H), 1.92 (m, 1H, 3-H), 1.98 (m, 1H, 3'-H), 2.14 (m, 1H, 2'-H), 2.41 (m, 1H, 6-H), 3.22 (td, J = 7.7 and 10.6 Hz, 1H, 4'-H), 3.38 (m, 1H, 2-H), 3.42 (ddd, J = 5.7, 6.9 and 10.6 Hz, 1H, 4'-H), 4.17 (dd, J = 4.9 and 8.2 Hz, 1H, 1'-H), 7.39 (s, 1H, NHCCO₂H), 8.19 (s, 1H, NH(ABOC));

¹³C{¹H}NMR (150 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 23.5 (C-4), 23.8 (CH₃), 24.1 (C-3'), 25.3 (C-5), 25.5 (C-8), 26.9 (C-7), 28.4 (C-3), 29.0 (C-6), 30.1 (C-2'), 42.9 (C-2), 45.7 (C-4'), 52.6 (C-1), 56.9 (CCO₂H), 57.4 (C-1'), 170.5 (C=O(Pro)), 171.1 (C=O(ABOC)), 179.7 (CO₂H);

HRMS (ESI) Calcd for C₁₈H₃₀N₃O₄ (MH⁺) 352.2236, found 352.2240.



H-Pro-(R)-ABOC-Aib-OH
(S,R)-15

H-Pro-(R)-ABOC-Aib-OH (S,R)-15 was synthesized according to the general procedure using Boc-Aib-OH (75 mg, 0.37 mmol) and Boc-(R)-ABOC-OH (R)-10 (100 mg, 0.37 mmol). The expected compound was obtained as a white powder (30 mg, 0.09 mmol, 23%).

Mp 190 °C (dec);

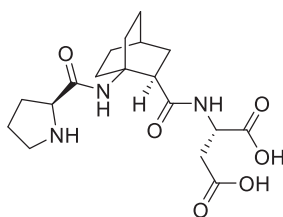
t_R (HPLC) column A, gradient A = 1.62 min;

MS (ESI): m/z = 249.1 [(b₂)⁺], 352.2 [(M+H)⁺];

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.28 (s, 3H, CH₃), 1.35 (s, 3H, CH₃), 1.51 (m, 1H, 7-H), 1.56 (m, 1H, 4-H), 1.57 (m, 3H, 5-H and 8-H), 1.63 (m, 2H, 3-H and 6-H), 1.64 (m, 1H, 8-H), 1.70 (m, 2H, 3'-H), 1.75 (m, 1H, 2'-H), 1.78 (m, 1H, 3-H), 2.04 (m, 1H, 7-H), 2.07 (m, 1H, 6-H), 2.09 (m, 1H, 2'-H), 2.96 (m, 2H, 4'-H), 3.07 (m, 1H, 2-H), 3.92 (m, 1H, 1'-H), 7.58 (s, 1H, NHCCO₂H), 7.91 (s, 1H, NH (ABOC));

¹³C{¹H}NMR (150 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 23.5 (C-4), 24.4 (C-3'), 24.5 and 25.3 (CH₃), 25.6 (C-5 and C-8), 26.1 (C-7), 29.4 (C-3), 29.6 (C-6), 30.0 (C-2'), 43.7 (C-2), 45.5 (C-4'), 52.6 (C-1), 56.1 (CCO₂H), 59.7 (C-1'), 170.4 (C=O (Pro)), 172.1 (C=O (ABOC)), 177.3 (CO₂H);

HRMS (ESI) Calcd for C₁₈H₃₀N₃O₄ (MH⁺) 352.2236, found 352.2240.



H-Pro-(*R*)-ABOC-Asp-OH
(*S,R,S*)-16

H-Pro-(*R*)-ABOC-Asp-OH (*S,R,S*)-16 was synthesized according to the general procedure using Boc-Asp(OBn)-OH (150 mg, 0.46 mmol) and Boc-(*R*)-ABOC-OH (*R*)-**10** (125 mg, 0.46 mmol). The expected compound was obtained as a white powder (108 mg, 0.28 mmol, 61%).

Mp 190 °C (dec);

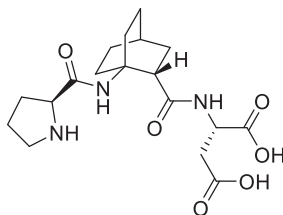
t_R (HPLC) column A, gradient A = 1.60 min;

MS (ESI): m/z = 249.1 [(b₂)⁺], 382.2 [(M+H)⁺];

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.46 (m, 1H, 6-*H*), 1.49 (m, 1H, 7-*H*), 1.55 - 1.59 (m, 4H, 5-*H* and 8-*H*), 1.59 (m, 1H, 4-*H*), 1.75 (m, 1H, 2'-*H*), 1.78 (m, 2H, 3-*H*), 1.81 (m, 2H, 3'-*H*), 2.11 (m, 1H, 7-*H*), 2.14 (m, 1H, 2'-*H*), 2.31 (m, 1H, 6-*H*), 2.42 (dd, *J* = 9.4 and 15.4 Hz, 1H, CH₂CO₂H), 2.47 (dd, *J* = 3.6 and 15.4 Hz, 1H, CH₂CO₂H), 3.11 and 3.16 (2 m, 2H, 4'-*H*), 3.25 (dd, *J* = 5.7 and 10.6 Hz, 1H, 2-*H*), 3.96 (dd, *J* = 6.6 and 8.4 Hz, 1H, 1'-*H*), 4.07 (ddd, *J* = 3.6, 5.7 and 9.4 Hz, 1H, CHCO₂H), 7.18 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, NHCHCO₂H), 7.93 (s, 1H, NH (ABOC));

¹³C{¹H}NMR (150 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 23.4 (C-4), 23.6 (C-3'), 25.4 (C-5 and C-8), 26.7 (C-7), 29.5 (C-6), 29.6 (C-2' and C-3), 39.3 (CH₂CO₂H), 43.1 (C-2), 45.7 (C-4'), 49.1 (CHCO₂H), 52.7 (C-1), 59.4 (C-1'), 168.3 (C=O (Pro)), 172.4 (C=O (ABOC)), 172.5 (CH₂CO₂H), 173.2 (CHCO₂H);

HRMS (ESI) Calcd for C₁₈H₂₈N₃O₆ (MH⁺) 382.1978, found 382.1983.



H-Pro-(*S*)-ABOC-Asp-OH
(*S,S,S*)-16

H-Pro-(*S*)-ABOC-Asp-OH (*S,S,S*)-16 was Synthesized according to the general procedure using Boc-Asp(OBn)-OH (150 mg, 0.46 mmol) and Boc-(*S*)-ABOC-OH (*S*)-**10** (125 mg, 0.46 mmol). The expected compound was obtained as a white powder (116 mg, 0.30 mmol, 66%).

Mp 186-188 °C;

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.31min ;

MS (ESI): m/z = 249.1 [(b₂)⁺], 382.0 [(M+H)⁺], 763.2 [(2M+H)⁺];

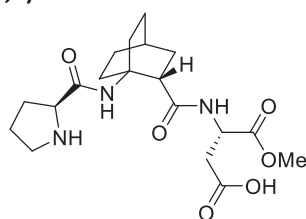
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.32 (m, 1H, 7-*H*), 1.36 (m, 1H, 6-*H*), 1.60 (m, 3H, 4-*H* and 5-*H*), 1.64 (m, 1H, 3-*H*), 1.68 (m, 2H, 8-*H*), 1.72 (m, 1H, 2'-*H*), 1.85 (m, 2H, 3'-*H*), 1.90 (m, 1H, 3-*H*), 1.97 (m, 1H, 7-*H*), 2.17 (m, 1H, 2'-*H*), 2.35 (dd, *J* = 2.9 and 15.6 Hz, 1H, CH₂CO₂H), 2.38 (m, 1H, 6-*H*), 2.53 (dd, *J* = 10 and 15.6 Hz, 1H, CH₂CO₂H), 3.21 (m, 2H, 4'-*H*), 3.36 (dd, *J* = 6.6 and 10.5 Hz, 1H, 2-*H*), 4.10 (dd, *J* = 6.6 and 8.4 Hz, 1H, 1'-*H*), 4.21 (ddd, *J* = 2.9, 6.8 and 10.0 Hz, 1H, CHCO₂H), 6.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, NHCHCO₂H), 8.08 (s, 1H, NH(ABOC));

¹³C{¹H}NMR (150 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 23.4 (C-4), 23.6 (C-3'), 25.4 (C-5 and C-8), 26.8 (C-7), 28.9 (C-3), 29.1 (C-6), 29.6 (C-2'), 39.8 (CH₂CO₂H), 43.0 (C-2), 45.9 (C-4'), 49.2 (CHCO₂H), 52.8 (C-1), 59.2 (C-1'), 169.6 (C=O(Pro)), 171.9 (CH₂CO₂H), 172.2 (C=O(ABOC)), 174.2 (CHCO₂H);

HRMS (ESI) Calcd for C₁₈H₂₈N₃O₆ (MH⁺) 382.1978, found 382.1983

• **General procedure for the synthesis of the tripeptides H-Pro-[(R) or (S)]-ABOC-Asp-OCH₃ (S,S,S)-17, (S,R,S)-17**

A solution of Boc-Asp(OBn)-OH (1 equiv.), DBU (1 equiv.) and CH₃I (5 equiv.) in CH₃CN (0.4 M) was refluxed for 4h. CH₃CN was removed under reduced pressure and the residue, diluted with EtOAc, was washed with saturated sodium bicarbonate and brine. The organic phase was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the Boc-Asp(OBn)-OCH₃. The Boc-deprotection was carried out at room temperature for 30 min using a solution of TFA (1 mL) in CH₂Cl₂ (1 mL). The organic solvent and excess of TFA were then removed under reduced pressure and the residue diluted in DMF (0.1 M) was added to a solution of the pre-activated Boc-(R) or (S)-ABOC-OH (R or S)-**10** (1.0 equiv.) in DMF [pre-activation using DIEA (6 equiv.) and HBTU (1.0 equiv.)]. The reaction mixture was activated by microwaves irradiations at 85°C for 30 min (HPLC monitoring, column A). DMF was removed under reduced pressure and the crude product, diluted with EtOAc, was washed with KHSO₄ (1 M), NaHCO₃ (1 M) and brine. The organic phase was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the intermediate protected dipeptide Boc-[(R) or (S)]-ABOC-Asp(OBn)-OCH₃. A new cycle of Boc-deprotection and reaction coupling using the pre-activated Z-Pro-OH is then directly carried out affording after automated flash chromatography using cyclohexane/EtOAc as eluent the intermediate protected tripeptide Z-Pro-[(R) or (S)]-ABOC-Asp(OBn)-OCH₃. The last Z-deprotection step was carried out by using a catalytic amount of Pd/C 10% in MeOH (0.1 M) under 1 atm of H₂. After stirring vigorously for 12 h at room temperature, the reaction mixture was filtered through celite and concentrated under reduced pressure to give the expected tripeptides (S,S,S)-**17** or (S,R,S)-**17**.



H-Pro-(S)-ABOC-Asp-OMe
(S,S,S)-**17**

H-Pro-(S)-ABOC-Asp-OMe (S,S,S)-17 was synthesized according to the general procedure using Boc-Asp(OBn)-OH (220 mg, 0.67 mmol) and Boc-(S)-ABOC-OH (S)-**10** (180 mg, 0.67 mmol). The expected compound was obtained as a white powder (141 mg, 0.31 mmol, 46%).

Mp 220 °C (dec);

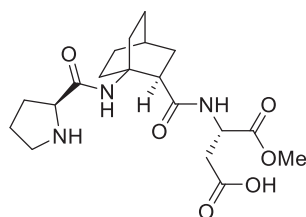
t_R (HPLC) column A, gradient A = 1.76 min;

MS (ESI): m/z = 249.1 [(b₂)⁺], 396.2 [(M+H)⁺];

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) (presence of two rotamers): rotamer 1 (54 %): 1.30 - 2.40 (m, 6H, 2'-H, 3-H and 7-H), 1.35 and 1.91 (2 m, 3H, 5-H, 6-H and 8-H), 1.57 and 1.66 (2 m, 3H, 5-H, 6-H and 8-H), 1.57 (m, 1H, 4-H), 1.64 and 1.88 (2 m, 2H, 3'-H), 2.36-2.50 (m + dd, J = 6.3 and 15.9 Hz, 2H, CH₂CO₂H), 3.14 (m, 2H, 4'-H), 3.18 (m, 1H, 2-H), 3.55 (s, 3H, CH₃), 3.96 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 1'-H), 4.38 (q, J = 6.9 Hz, 1H, CHCO₂CH₃), 7.84 (s, 1H, NH (ABOC)), 7.98 (d, J = 6.9 Hz, 1H, NHCHCO₂CH₃); rotamer 2 (46 %): 1.30 - 2.40 (m, 6H, 2'-H, 3-H and 7-H), 1.35 and 1.91 (2 m, 3H, 5-H, 6-H and 8-H), 1.57 and 1.66 (2 m, 3H, 5-H, 6-H and 8-H), 1.57 (m, 1H, 4-H), 1.64 and 1.88 (2 m, 2H, 3'-H), 2.27-2.11 (2 dd, J = 4.6 and 9.2 Hz, 2H, CH₂CO₂H), 3.14 (m, 2H, 4'-H), 3.18 (m, 1H, 2-H), 3.59 (s, 3H, CH₃), 3.96 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 1'-H), 4.22 (dt, J = 4.6 and 7.5 Hz, 1H, CHCO₂CH₃), 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H, NHCHCO₂CH₃), 7.84 (s, 1H, NH (ABOC));

¹³C{¹H}NMR (150 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) (presence of two rotamers): rotamer 1 (54 %): 23.4 (C-3'), 23.6 (C-4), 25.5 and 26.8 (C-5, C-6 and C-8), 29.0-30.5 (C-2', C-3 and C-7), 38.2 (CH₂CO₂H), 42.3 and 43.0 (C-2), 44.9 (C-4'), 49.6 (CHCO₂CH₃), 51.6 (CH₃), 52.6 (C-1), 58.8 (C-1'), 170.7-173.4 (C=O (Pro), C=O (ABOC), CO₂H and CO₂CH₃); rotamer 2 (46 %): 23.4 (C-3'), 23.6 (C-4), 25.5 and 26.8 (C-5, C-6 and C-8), 29.0-30.5 (C-2', C-3 and C-7), 38.2 (CH₂CO₂H), 49.8 (CHCO₂CH₃), 51.7 (CH₃), 52.6 (C-1), 58.8 (C-1'), 170.7-173.4 (C=O (Pro), C=O (ABOC), CO₂H and CO₂CH₃);

HRMS (ESI) Calcd for C₁₉H₃₀N₃O₆ (MH⁺) 396.2135, found 396.2132.



H-Pro-(*R*)-ABOC-Asp-OMe
(*S,R,S*)-**17**

H-Pro-(*R*)-ABOC-Asp-OMe (*S,R,S*)-17**** was synthesized according to the general procedure using Boc-Asp(OBn)-OH (220 mg, 0.67 mmol) and Boc-(*R*)-ABOC-OH (*R*)-**10** (180 mg, 0.67 mmol). The expected compound was obtained as a white powder (198 mg, 0.50 mmol, 74%).

Mp 182-184 °C ;

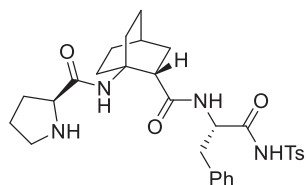
t_R (HPLC) column A, gradient A = 1.63 min;

MS (ESI): *m/z* = 249.1 [(b₂)⁺], 396.2 [(M+H)⁺], 791.6 [(2M+H)⁺];

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.50 (m, 1H, 5-*H*), 1.58 (m, 1H, 4-*H*), 1.59 (m, 2H, 8-*H*), 1.61 (m, 1H, 7-*H*), 1.65 (m, 1H, 3-*H*), 1.67 (m, 1H, 2'-*H*), 1.69 (m, 1H, 5-*H*), 1.74 (m, 1H, 6-*H*), 1.76 and 1.80 (2 m, 2H, 3'-*H*), 1.84 (m, 1H, 3-*H*), 1.94 (m, 1H, 7-*H*), 2.06 (m, 1H, 6-*H*), 2.08 (m, 1H, 2'-*H*), 2.40 (dd, *J* = 5.1 and 15.6 Hz, 1H, CH₂CO₂H), 2.43 (dd, *J* = 6.9 and 15.6 Hz, 1H, CH₂CO₂H), 2.98 (ddd, *J* = 6.5, 8.4 and 10.7 Hz, 1H, 4'-*H*), 3.02 (m, 1H, 2-*H*), 3.07 (ddd, *J* = 6.2, 7.6 and 10.7 Hz, 1H, 4'-*H*), 3.59 (s, 3H, CH₃), 3.77 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H, 1'-*H*), 4.47 (dt, *J* = 5.1 and 6.9 Hz, 1H, CHCO₂CH₃), 7.43 (s, 1H, NH(ABOC)), 7.70 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, NHCHCO₂CH₃);

¹³C{¹H}NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 23.3 (C-4), 24.0 (C-3'), 25.4 (C-5), 25.6 (C-6 and C-8), 28.4 (C-2'), 29.2 (C-3), 30.8 (C-7), 38.2 (CH₂CO₂H), 44.3 (C-2), 44.4 (C-4'), 50.0 (CHCO₂CH₃), 51.7 (CH₃), 52.7 (C-1), 60.5 (C-1'), 169.3 (C=O (Pro)), 172.2 (CO₂CH₃), 172.6 (C=O (ABOC)), 173.0 (CO₂H);

HRMS (ESI) Calcd for C₁₉H₃₀N₃O₆ (MH⁺) 396.2135, found 396.2135.



H-Pro-(*S*)-ABOC-Phe-NHTs
(*S,S,S*)-**19**

- **Procedure for the synthesis of the tripeptide H-Pro-(*S*)-ABOC-Phe-NHTs (*S,S,S*)-**19****

A solution of Boc-Phe-OH (100 mg, 0.38 mmol, 1.0 equiv.), DMAP (9 mg, 0.08 mmol, 0.2 equiv.), EDCI (73 mg, 0.38 mmol, 1.0 equiv.) and *p*-Toluenesulfonamide (65 mg, 0.38 mmol, 1 equiv.) in DMF (0.1 M) (4 ml) was stirred at room temperature until completion of the reaction (HPLC monitoring, column A). DMF was removed under reduced pressure and the residue diluted with EtOAc was washed with KHSO₄ (1 M), NaHCO₃ (1 M) and brine. The organic phase was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the crude Boc-Phe-NHiPr. The Boc-deprotection was carried out at room temperature for 30 min using a solution of TFA (1 mL) in CH₂Cl₂ (1 mL). The organic solvent and excess of TFA were then removed under reduced pressure and the residue diluted in DMF (0.1 M) was then added to a solution of the pre-activated Boc-(*S*)-ABOC-OH (*S*)-**10** (1.0 equiv.) in DMF [pre-activation using DIEA (6 equiv.) and HBTU (1.0 equiv.)]. The reaction mixture was activated by microwaves irradiations at 85°C for 30 min (HPLC monitoring, column A). DMF was removed under reduced pressure and the crude product, diluted with EtOAc, was washed with KHSO₄ (1 M), NaHCO₃ (1 M) and brine. The organic phase was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the intermediate protected dipeptide Boc-(*S*)-ABOC-Phe-NHTs. A new cycle of Boc-deprotection and coupling reaction using the pre-activated Z-Pro-OH is then directly carried out affording after automated flash chromatography using cyclohexane/EtOAc as eluent the intermediate protected tripeptide Z-Pro-(*S*)-ABOC-Phe-NHTs. The last Z-deprotection step was carried out by using a catalytic amount of Pd/C 10% in MeOH (0.1 M) under 1 atm of H₂. After stirring vigorously for 12 h at room temperature, the reaction mixture was filtered through celite and concentrated under reduced pressure to give the expected tripeptide Z-Pro-(*S*)-ABOC-Phe-NHTs (*S,S,S*)-**19** as a white powder 45 mg, 0.08 mmol, 21%).

Mp 186-187 °C;

Partie expérimentale

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.47 min ;

MS (ESI): $m/z = 567.3 [(M+H)^+]$;

1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.26 (m, 1H, 7-H), 1.31 (m, 1H, 6-H), 1.55 (m, 2H, 5-H), 1.57 (m, 1H, 4-H), 1.58 (m, 1H, 2'-H), 1.60 (m, 1H, 3-H), 1.64 (m, 2H, 8-H), 1.76 (m, 1H, 3-H), 1.79 (m, 2H, 3'-H), 2.10 (m, 1H, 7-H), 2.14 (m, 1H, 2'-H), 2.38 (s, 3H, CH_3), 2.46 (m, 1H, 6-H), 2.67 (dd, $J = 6.0$ and 13.4 Hz, 1H, CH_2Ar), 2.82 (dd, $J = 5.7$ and 13.4 Hz, 1H, CH_2Ar), 3.13 (m, 2H, 4'-H), 3.19 (dd, $J = 6.5$ and 9.5 Hz, 1H, 2-H), 3.77 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H, 1'-H'), 4.35 (dt, $J = 6.0$ and 7.8 Hz, 1H, $CHCH_2Ar$), 6.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, $NHCHCH_2Ar$), 6.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, *H*-ortho(Phe)), 7.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, *H*-meta(Phe)), 7.07 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, *H*-para(Phe)), 7.26 and 7.61 (2 d, $J = 8.2$ Hz, 4H, *H*-arom(Ts)), 8.01 (s, 1H, *NH* (ABOC));

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 20.9 (CH_3), 23.4 (C-4), 24.3 (C-3'), 25.3 (C-8), 25.4 (C-5), 26.7 (C-7), 28.9 (C-6), 29.0 (C-3), 29.3 (C-2'), 38.6 (CH_2Ar), 43.2 (C-2), 45.7 (C-4'), 52.6 (C-1), 55.1 ($CHCH_2Ar$), 59.9 (C-1'), 125.7 (CH-para(Phe)), 126.5 (CH-arom(Ts)), 127.5 (CH-meta(Phe)), 128.4 (CH-arom(Ts)), 129.3 (CH-ortho(Phe)), 137.4 (C-arom(Phe)), 140.3 (CCH_3), 141.9 (SO_2C -arom), 169.2 (C=O (Pro)), 171.6 (C=O (ABOC)), 176.5 ($CONHSO_2$);

HRMS (ESI) Calcd for $C_{30}H_{39}N_4O_5S$ (MH^+) 567.2641, found 567.2649.

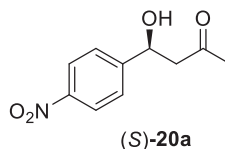
• Aldol addition procedures

a) General procedure for monitoring the aldol reactions by chiral HPLC

A solution of the aldehyde (0.05 mmol) and of the selected peptide-catalyst (0.0025 or 0.01 mmol, 5 or 20%) in a mixture of dry acetone and the selected solvent (1/2) (0.9 ml) or in dry acetone alone (0.9 ml) was stirred at the indicated temperature. At intervals, aliquots were withdrawn and prepared for chiral HPLC analysis. For that, a mixture of AcOEt and water (1/1) (1 ml) was added to the aliquot, the organic phase was concentrated under reduce pressure and the residue was dissolved in 2-propanol for HPLC analysis. Conversion, aldolisation/crotonisation ratio and enantioselectivity of all samples were determined by using a Diacel chiralpak AS-H column with an isocratic mixture of *n*-hexane and 2-propanol as eluents.

b) General procedure for aldol reactions catalyzed by the tripeptide H-Pro-(R)-ABOC-Asp-OCH₃

A solution of the aldehyde (0.2 mmol) and of the tripeptide H-Pro-(R)-ABOC-Asp-OCH₃ (0.01 or 0.04 mmol, 5 or 20%) in a mixture of dry acetone and DMF (1/2) (3.6 ml) was stirred at the -20°C for 8-72 h (Table 3). After completion of the reaction, the reaction mixture was worked up as described above and the crude product was purified by column chromatography on silica gel using cyclohexane/AcOEt as eluent to afford the corresponding pure product.



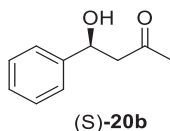
(S)-4-Hydroxy-4-(4-nitrophenyl)butan-2-one (S)-20a was obtained in 88% yield and 85% ee, following the general procedure.

MS (ESI): $m/z = 210.1 [(M+H)^+]$, 232.1 [($M+Na$)⁺];

HPLC (chiralcel AS-H, hexane/*i*PrOH, 80:20, 1 mL/min, 30 °C, UV 214 nm) t_{R1} (R) = 10.52 min, t_{R2} (S) = 11.95 min,

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 2.22 (s, 3H, CH_3), 2.85(d, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-CH), 3.59 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H-CH), 5.27 (dd, $J = 2.9, 3.3$ Hz, 1H, H-COH), 7.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 8.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Ar-H).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 30.6, 51.4, 68.8, 123.7, 126.3, 147.3, 149.9, 208.2.



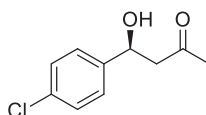
(S)-4-Hydroxy-4-phenylbutan-2-one (S)-20b was obtained in 82% yield and 86% ee, following the general procedure

MS (ESI): $m/z = 165.1 [(M+H)^+]$, 187.1 [($M+Na$)⁺];

HPLC (chiralcel AS-H, hexane/*i*PrOH, 90:10, 0.8 mL/min, 30 °C, UV 214 nm) t_{R1} (R) = 17.42 min, t_{R2} (S) = 21.12 min,

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 2.16 (s, 3H, CH_3), 2.77 (dd, $J = 17.3, 3.4$ Hz, 1H, H-CH), 2.87 (dd, $J = 17.3, 9.1$ Hz, 1H, H-CH), 5.12 (dd, $J = 9.1, 3.4$ Hz, 1H, H-COH), 7.22-7.38 (m, 5H, Ar-H);

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 29.6, 51.3, 68.9, 124.9, 126.6, 127.6, 142.8, 207.8.



(S)-20c

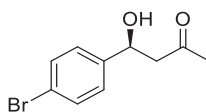
(S)-4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxybutan-2-one (S)-20c was obtained in 84% yield and 87% ee, following the general procedure

MS (ESI): $m/z = 199.1 [(M+H)^+]$, $221.1 [(M+Na)^+]$;

HPLC (chiralcel AS-H, hexane/*i*PrOH, 90:10, 0.8 mL/min, 30 °C, UV 214 nm) t_{R1} (*R*) = 17.42 min, t_{R2} (*S*) = 21.12 min;

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 2.23 (s, 3H, CH_3), 2.69 (dd, $J = 5.5, 4.2$ Hz, 1H, H-CH), 3.00 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-CH), 5.51 (dd, $J = 4.4$ Hz, 1H, H-COH), 7.36-7.32 (m, 4H, Ar-H);

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 31.3, 50.7, 67.4, 128.0, 130.1, 131.9, 140.9, 210.0.



(S)-20d

(S)-4-(4-Bromophenyl)-4-hydroxybutan-2-one (S)-20d was obtained in 85% yield and 86% ee, following the general procedure

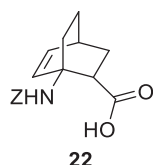
MS (ESI): $m/z = 243.0 [(M+H)^+]$, $265.0 [(M+Na)^+]$

HPLC (chiralcel AS-H, hexane/*i*PrOH, 90:10, 0.8 mL/min, 30 °C, UV 214 nm) t_{R1} (*R*) = 16.02 min, t_{R2} (*S*) = 20.6 min;

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 2.20 (s, 3H, CH_3), 2.82 (m, 1H, H-CH), 3.40 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-CH), 5.12 (m, 1H, H-COH), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar-H).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 30.7, 51.7, 69.2, 121.4, 127.3., 131.6, 141.7, 208.8.

Procedures concerning molecules of the Chapter 2

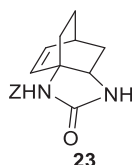


- **Procedure for the synthesis of 1-Benzoyloxycarbonylaminobicyclo[2.2.2]oct-5-ene-2-carboxylic acid **22****

To a solution of 1-benzoyloxycarbonylaminobicyclo[2.2.2]oct-5-ene-2-carboxylic methyl ester **6** (3.52 g, 11.2 mmol, 1 equiv.) in dioxane (20 mL) was added dropwise a solution of LiOH (0.32 g, 13.4 mmol, 1.2 equiv.) in water (20 mL) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hours. Dioxane was evaporated and the aqueous solution was washed with ethyl acetate (2 x 20 mL) and acidified (pH = 2) with concentrated hydrochloric acid. The resulting precipitate was filtered and dried under reduced pressure to yield the free carboxylic acid **22** as a white powder (3.1 g, 92%). HPLC, MS (ESI) analysis and NMR spectroscopic data were consistent with that of a mixture of the two previously described racemic endo and exo stereoisomers that were isolated in this study in a 86/14 ratio.

- **Typical procedure for the Curtius rearrangement of ABOC derivatives (example with **22** as starting material)**

To a stirred solution of **22** (100 mg, 0.33 mmol, 1 equiv.) in THF (2 mL) at 0 °C were added ethyl chloroformate (0.37 mmol, 0.035 mL, 1.1 eq.) and N-methylmorpholine (0.37 mmol, 0.04 mL, 1.1 eq.). After 10 min, an aqueous solution of sodium azide (0.83 mmol, 53 mg, 2.5 eq. in 0.5 mL of water) was added dropwise, and the reaction mixture was stirred for 40 min at 0 °C. The formed acyl azide was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and filtered. Toluene (3 mL) was added to the solution and ethyl acetate was evaporated under reduced pressure. The remaining solution was slowly added to tert-butanol (3 mL) heating at reflux and the resulting mixture was stirred overnight at reflux. After removing all the solvent, the residue containing almost exclusively **23** was analysed by HPLC and LCMS. Starting from (1*R*,2*S*,4*S*)-**22**, (1*R*,2*S*,4*S*)-**23** was obtained and fully characterized.



(1*R*,2*S*,4*S*)-3-(Benzoyloxycarbonyl)-3*a*,6,7,7*a*-tetrahydro-3*a*,6-ethanobenzo[d]imidazolidin-2-one (1*R*,2*S*,4*S*)-**23**.

Mp 155 °C;

[α]_D²⁰ = + 32 (c = 1.1, CHCl₃);

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.43 min;

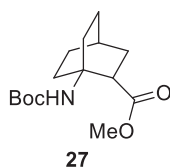
MS (ESI): m/z = 299.1 [(M+H)⁺], 597.1 [(2M+H)⁺], 619.1 [(2M+Na)⁺];

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ (ppm) 1.09 (m, 1H, 7-H), 1.40 (m, 1H, 9-H), 1.63 (m, 1H, 9-H), 1.73 (m, 1H, 8-H), 2.02-1.98 (m, 2H, 7-H and 8-H), 2.58 (m, 1H, 6-H), 3.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H, 7a-H), 5.25 (AB-system, J = 12.6 Hz, 2H, CH₂O), 5.74 (s, 1H, NH), 6.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 4-H), 6.43 (dd, J = 6.6 Hz and 8.4 Hz, 1H, 5-H), 7.34-7.46 (m, 5H, H-arom);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, CD₃CN) δ (ppm) 22.3 (C-9), 29.2 (C-6), 32.8 (C-7), 30.9 (C-8), 53.2 (C-7a), 63.3 (C-3a), 67.1 (CH₂O), 127.9, 128.1 and 128.5 (CH-arom), 131.7 (C-4), 135.4 (C-5), 136.3 (C-arom), 156.9 and 152.2 (CO);

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ Calcd. for C₁₇H₁₉N₂O₃ 299.1396, Found 299.1395.

Partie expérimentale



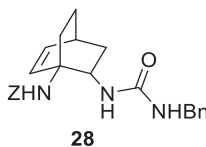
• Procedure for the synthesis of Boc-ABOC-OMe 27

To a solution of Boc-ABOC-OH **10** (60 mg, 0.22 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added methanol (70 μL) and trimethylsilyldiazomethane (0.55 mL, 1.11 mmol, 5 equiv.) dropwise under argon. The mixture was stirred at room temperature under argon for 4 hours. The conversion was monitored by TLC (AcOEt:Chex 1:4). Volatiles were removed under reduced pressure and the crude was purified by chromatography on silica gel (elution AcOEt:Chex 1:10). The fractions containing the pure product were gathered and concentrated under reduced pressure to yield the title product as a colorless oil (55 mg, 88%).

MS (ESI): $m/z = 284.4 [(M+H)^+]$;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃): δ (ppm) = 1.40–1.57 (m, 10H, tBu and HCH), 1.60–1.70 (m, 5H, 2CH₂ and HCH), 1.82–2.32 (m, 5H, 2 CH₂, HCH), 2.85 (m, 1H, 2-H), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 6.59 (br s, 1H, NH);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{NMR}$ (CDCl₃): δ (ppm) = 23.6 (4-C), 25.7, 25.8 and 27.8 (3 CH₂), 28.3 (tBu), 29.6 (CH₂), 30.4 (7-C), 43.2 (2-C), 51.9 (1-C), 52.2 (OCH₃), 80.9 (C-tBu), 178.9 (CO).



• Procedure for the synthesis of urea 28

The allophanate **23** (120 mg, 0.4 mmol, 1 equiv.) was dissolved in DMF (3 mL) in a microwave glass reactor sealed carefully. Benzylamine (44 μL , 0.4 mmol, 1 equiv.) was added to the solution and the mixture was heated under microwave irradiation for 3 hours at 150 °C. Solvent was then removed under reduced pressure and the crude was purified by flash chromatography (elution AcOEt 0 to 50% in Chex in 15 column volume). The concentration of the fractions containing the pure product led to the title product as a white powder (105 mg, 63%).

Mp 132 °C;

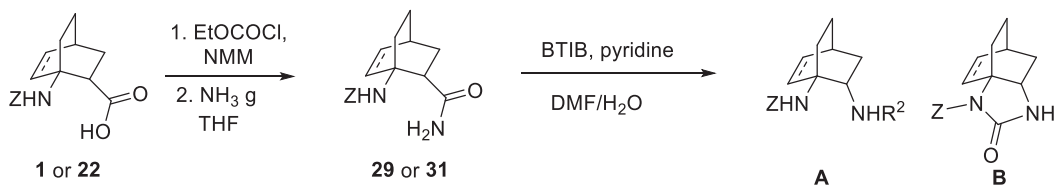
t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.28 min;

MS (ESI): $m/z = 406.2 [(M+H)^+]$;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO): δ (ppm) = 0.92 (m, 1H, 3-H), 1.22 (m, 1H, H-CH), 1.43 (m, 1H, H-CH), 1.53 (m, 1H, H-CH), 1.83 (m, 1H, H-CH), 2.10 (m, 1H, 3-H), 2.50 (m, 1H, 4-H), 3.87 (m, 1H, 2-H), 4.19 (m, 2H, CH₂-NH), 4.99 (m, 2H, CH₂-O), 5.75 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, HN-CH), 6.16 (m, 1H, HC=C), 6.29 (m, 1H, C=CH), 6.35 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, HN-CH₂), 7.20-7.36 (m, 10H, Ar-H), 7.48 (s, 1H, HN-COObn);

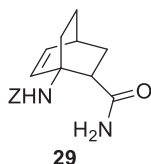
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{NMR}$ (DMSO): δ (ppm) = 25.7 (CH₂), 27.6 (CH₂), 29.1 (4-CH), 35.8 (3-CH₂), 42.9 (CH₂-NH), 51.7 (2-CH), 58.1 (1-C), 64.9 (CH₂-O), 126.6, 127.0, 127.7, 128.2 and 128.4 (Ar-CH), 132.8 and 133.6 (HC=CH), 137.2 and 140.5 (Ar-C), 154.7 and 159.2 (C=O).

Procedures concerning molecules of the Chapter 2



- Typical procedure for the Hofmann rearrangement of ABOC derivatives (example with **22** as starting material)

N-Methylmorpholine (0.185 mL, 2 mmol, 1.2 equiv.) and ethyl chloroformate (0.154 mL, 2 mmol, 1.2 equiv.) were added dropwise at 0°C under argon atmosphere to a stirred solution of **22** (500 mg, 1.7 mmol, 1 equiv.) dissolved in THF (5 mL). After 10 min reaction, anhydrous ammonia was slowly bubbled into the solution at 0°C for 40 min. The reaction medium was then evaporated to dryness and dissolved in THF (14 mL). The same reaction was then duplicated using 0.12 equivalent of N-methylmorpholine and ethyl chloroformate. The reaction mixture was then quenched with 1M KHSO₄, and the volatiles were evaporated under reduced pressure. The crude was extracted with CH₂Cl₂, and the combined organic layers were washed with 1M NaHCO₃, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to yield the amide **29** as a colorless oil (480 mg, 96%).



t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.29 and 2.36 min (maj/min);

MS (ESI) *m/z* = 283.90 [(M-NH₂)⁺], 301.1 [(M+H)⁺], 323.1 [(M+Na)⁺];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.29-1.44 (m, 2H, 7-H and 8-H), 1.52-1.63 (m, 2H, 3-H and 8-H), 1.86 (m, 1H, 3-H), 2.18 and 2.27 (2 m (min/maj), 1H, 7-H), 2.57 and 2.62 (2 br. m (min/maj), 1H, 4-H), 3.11 and 3.24 (2 br. s (min/maj), 1H, 2-H), 5.05 (AB system, *J* = 12.1 Hz, 2H, ArCH₂O), 5.50-5.80 (3 br. s, 3H, COONH and NH₂), 6.02 and 6.35 (2 d (maj/min), *J* = 8.5 Hz, 1H, 6-H), 6.22 and 6.35 (2 dd (min/maj), *J* = 7.0 and 8.5 Hz, 1H, 5-H), 7.28-7.38 (m, 5H, ArH);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 24.8 and 25.6 (C-8), 26.9 and 31.2 (C-7), 29.7 and 32.4 (C-3), 29.8 (C-4), 44.9 and 46.0 (C-2), 55.9 and 56.6 (C-1), 66.6 and 66.7 (CH₂O), 128.2, 128.3 and 128.6 (CH-arom), 132.7 and 137.1 (C-6), 133.2 and 134.0 (C-5), 136.5 (C-arom), 155.8 (CO), 177.0 (CONH₂);

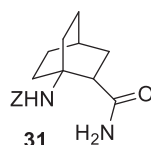
HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd. for C₁₇H₂₀N₂O₃Na 323.1372, found 323.1371.

[Bis(trifluoroacetoxy)iodo] benzene (BTIB) (341 g, 0.79 mmol, 1.2 equiv.) was added with or without pyridine (0.063 mL, 0.79 mmol, 1.2 equiv.) to **29** (200 mg, 0.66 mmol, 1 equiv.) dissolved in DMF/H₂O (3:1, 4 mL) and the resulting solution was stirred at room temperature for 4 hours. Solvents were then evaporated under reduced pressure and the residue containing a mixture of unsaturated **A** and **B** was analysed by HPLC and LCMS.

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.01 min (**A**); 2.43 min (**B**), reaction with pyridine: **A/B*** = 89/11; reaction without pyridine: **A/B*** = 71/29;

MS (ESI): *m/z* = 272.9 [(M+H)⁺] (**A**); 299.1 [(M+H)⁺], 619.1 [(2M+Na)⁺] (**B**).

Partie expérimentale



Starting from **1**, the same experimental protocol led to the formation of **31**:

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.38 min;

MS (ESI): m/z = 286.0 [(M-NH₂)⁺], 303.1 [(M+H)⁺], 325.2 [(M+Na)⁺];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.22 (m, 1H, 6-HCH or 7-HCH), 1.40 (m, 1H, 7-HCH or 6-HCH), 1.65-2.00 (m, 6H, 3-HCH, 4-H, 5-CH₂ and 8-CH₂), 1.97 (m, 1H, 3-H), 2.16 (m, 1H, 6-HCH or 7-HCH), 2.43 (m, 1H, 7-HCH or 6-HCH), 3.38 (br. m., 1H, 2-H), 4.77 (br. s, 1H, NHZ), 5.02 (AB system, J = 12.2 Hz, 2H, ArCH₂O), 5.23 (br. s, 1H, HNH), 5.73 (br. s., 1H, HNH), 5.29-7.36 (m, 5H, ArH);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 24.1 (C-4), 25.9 (C-5 or C-8), 26.0 (C-8 or C-5), 28.3 (C-6 or C-7), 29.7 (C-3), 30.6 (C-6 or C-7), 43.4 (C-2), 52.5 (C-1), 66.5 (CH₂O), 128.3 and 128.6 (CH-Ar), 136.6 (C-arom), 155.6 (CO), 176.7 (CONH₂);

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ Calcd. for C₁₇H₂₃N₂O₃ 303.1709, Found 303.1714.

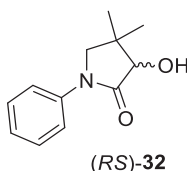
Compound **31** was then used in the Hofmann rearrangement under the same condition than compound **29** and the residue containing a mixture of saturated **A** and **B** was analysed by HPLC and LCMS.

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.06 min (**A**), 2.48 min (**B**), reaction with pyridine: **A/B*** = 27.2/72.8; reaction without pyridine: **A/B*** = 23.6/76.4;

MS (ESI): m/z = 274.9 [(M+H)⁺] (**A**); 300.9[(M+H)⁺], 601.2 [(2M+H)⁺], 623.1 [(2M+Na)⁺] (**B**).

*Comparison of two well-defined signal's integration of the same protons in NMR spectra (for example the two CH₂ protons of the Z group) of compounds **A** and **B** (in the saturated and unsaturated cases) with the area of their two corresponding peaks in HPLC showed that compounds **B** absorb 2.2- (unsaturated case) and 3.2-fold (saturated case) more than compounds **A**. These correcting factors were used for the calculation of the **A/B** ratio in the two cases.

- **Separation of the stereoisomers: preparation of (R)- and (S)-22.**



- Procedure for the synthesis of 3-hydroxy-4,4-dimethyl-1-phenylpyrrolidin-2-one (**(RS)-32**)

Commercially available DL-pantolactone (2.0 g, 0.0154 mol, 1 equiv.), aniline (14.1 ml, 0.154 mol, 10 equiv.) and paratoluene sulfonic acid (pTSA, 0.29 g, 0.00154 mol, 0.1 equiv.) were introduced in a glass reactor (μwaves). The reactor is closed (cap is sealed) and placed in a sealed metal reactor which is then placed in an oven for 4 hours at 250 °C. After 4 h, the reactor was cooled to room temperature, and the mixture was dissolved in CH₂Cl₂ and transferred in a 100 mL flask. Volatiles were evaporated under highly reduced pressure. The brown viscous liquid obtained was then dissolved in CH₂Cl₂ and the organic phase was washed with 3x30 ml 1M HCl, dried over anhydrous sodium sulfate and then concentrated under reduced pressure. The expected product was isolated after precipitation in cyclohexane. The precipitate obtained by filtration was washed with Et₂O and purified by flash chromatography (elution with from 0 to 50% EtOAc in cyclohexane) to yield the pure racemic mixture (**(RS)-32**) as grey-white solid (2.3 g, 71%).

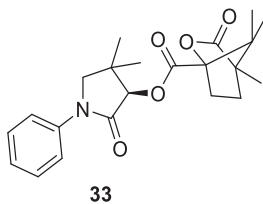
Mp 135 °C

t_r (HPLC) column A, gradient A = 1.466 min;

MS (ESI) m/z = 206.2 (M+H⁺);

Procedures concerning molecules of the Chapter 2

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (s, 3H, CH₃), 1.24 (s, 3H, CH₃), 3.19 (s, 1H, OH), 3.44 (dd, 2H, CH₂), 4.05 (s, 1H, CH-OH), 7.35 (m, 5H, H-arom).



- Procedure for the synthesis of 4,4-dimethyl-2-oxo-1-phenylpyrrolidin-3-yl-4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo[2,2,1]heptane-1-carboxylate ((3*R*, 1'*S*)-**33** and (3*S*, 1'*S*)-**33**)

To a mixture of (*RS*)-**32** (1.97 g, 9.6 mmol, 1.0 equiv.) and (*1S*)-camphanic acid chloride (2.32 g, 10.6 mmol, 1.1 equiv.) in 100 mL of dry CH₂Cl₂ were added 4-dimethylaminopyridine (DMAP, 1.78 g, 14.6 mmol, 1.5 equiv.) and triethylamine (2 mL, 14.6 mmol, 1.5 equiv.) at 0°C. The mixture was then stirred at room temperature overnight. The resulting mixture was washed successively with a 1 M HCl solution (50 mL), a 10% aqueous NaHCO₃ solution (50 mL) and water (50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo to afford a mixture of esters (3*S*, 1'*S*)-**33** and (3*R*, 1'*S*)-**33**. Diastereoisomers were separated by flash chromatography on silica gel, using a cyclohexane/Et₂O gradient elution (from 0% to 50% Et₂O).

Diastereoisomers (3*R*, 1'*S*)-**33** (1.7 g, 46%)

tr (HPLC) column A, gradient A = 2.409 min,

MS (ESI) *m/z* = 386.2 (M+H⁺);

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (m, 15H, 5CH₃), 1.70, 1.96, 2.14, 2.55 (m, 4H, 2CH₂) 3.61 (dd, 2H, CH=N), 5.49 (s, 1H, CH-O), 7.26 (m, 5H, H-arom).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 9.84 (C-6), 16.71, 16.89 (C-8, C-9), 21.32, 24.64 (C-15, C-16), 28.84, 30.74 (C-2, C-3), 37.19 (C-13), 54.59, 55.05 (C-4, C-7), 57.75 (C-14), 79.33 (C-12), 91.31 (C-1), 119.58, 125.11, 129.04 (C arom : C-18, C-19, C-20), 138.93 (C-17), 166.98, 167.94 (C-5, C-13), 178.41 (C-11).

Diastereoisomers (3*S*, 1'*S*)-**33** (1.64 g, 44%);

tr (HPLC) column A, gradient A = 2.409 min;

MS (ESI) *m/z* = 386.2 (M+H⁺);

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.20, 1.32 (m, 18H, 5CH₃ + CH₃ pantolactone), 1.70, 1.96, 2.14, 2.55 (m, 4H, 2CH₂) 3.61 (dd, 2H, CH=N), 5.52 (s, 1H, CH-O), 7.26 (m, 5H, H-arom);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 9.73 (C-6), 16.71, 16.69 (C-8, C-9), 21.27, 24.57 (C-15, C-16), 28.88, 30.67 (C-2, C-3), 37.22 (C-13), 54.29, 54.83 (C-4, C-7), 57.61 (C-14), 78.97 (C-12), 91.09 (C-1), 119.55, 125.09, 129.02 (C arom : C-18, C-19, C-20), 138.86 (C-17), 166.53, 167.91 (C-5, C-13), 178.00 (C-11).

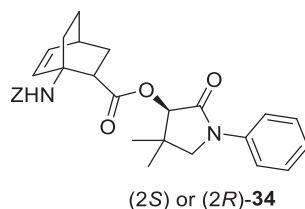
- Procedure for the synthesis of (*R*)- and (*S*)-3-hydroxy-4,4-dimethyl-1-phenylpyrrolidin-2-one [(*S*)-**32** or (*R*)-**32**]

To a solution of the diastereoisomer (3*S*, 1'*S*)-**33** or (3*R*, 1'*S*)-**33** (1.24g, 3.22 mmol, 1.0 equiv.) in THF (35 mL) was added dropwise a solution of LiOH·H₂O (0.135g, 3.22 mmol, 1 equiv.) in water (25 mL) and the mixture was stirred at room temperature until completion of the hydrolysis. The organic solvent THF was removed in vacuo, 10% aqueous NaHCO₃ solution (50 mL) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL). The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated in vacuo to yield compound (*S*)-**32** or (*R*)-**32** as a white solid.

Mp 103 °C

[α]_D²⁰ [(*R*)-**32**] = + 26 (c = 1, CHCl₃);

Partie expérimentale



- Procedure for the synthesis of the esters (1S,2R,4R,3'R)/(1R,2R,4S,3'R)-**34** (also named (2R)-**34**) and (1R,2S,4S,3'R)/(1S,2S,4R,3'R)-**34** (also named (2S)-**34**).

A mixture of 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (4.12 g, 21.6 mmol, 1.2 equiv.), dimethylaminopyridine (2.2 g, 18 mmol, 1 equiv.) and 1-aminobicyclo[2.2.2]oct-5-ene-2-carboxylic acid stereoisomeric mixture **22** in CH₂Cl₂ (150 mL) was stirred at 0°C for 10 min. (R)-3-hydroxy-4,4-dimethyl-1-phenylpyrrolidin-2-one **32** (3.7 g, 18 mmol, 1 equiv.) was added and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for an additional hour. After washing with 1N HCl, 1N NaHCO₃ and brine, the organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Automated flash chromatography using a 0-20% acetone/cyclohexane gradient as eluent allowed the separation of the esters (1S,2R,4R,3'R)/(1R,2R,4S,3'R)-**34** (3.84 g) and (1R,2S,4S,3'R)/(1S,2S,4R,3'R)-**34** (4.3 g) as colourless oil in good yield (93%).

(1S,2R,4R,3'R)/(1R,2R,4S,3'R)-[(N-Phenyl)-4,4-dimethyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]-1-benzyloxycarbonyl aminobicyclo[2.2.2]oct-5-ene-2-carboxylate (1S,2R,4R,3'R)/(1R,2R,4S,3'R)-**34**

t_R (HPLC) column A, gradient A = 3.07 min (maj), 3.15 min (min); column C = 8.55 min (min), 12.07 min (maj);

MS (ESI): m/z = 381.2 [(M+H-BnOH)⁺], 489.0 [(M+H)⁺], 511.1 [(M+Na)⁺];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.01 and 1.05 (2 s (min/maj), 3H, CH₃), 1.25 and 1.26 (2 s (maj/min), 3H, CH₃), 1.34-1.47 (m, 1H, 8-H), 1.62-1.75 (m, 2H, 3-H and 8-H), 1.78-1.93 (m, 2H, 3-H and 7-H), 2.16 and 2.44 (2 m (min/maj), 1H, 7-H), 2.61 and 2.68 (2 m (min/maj), 1H, 4-H), 3.42 (m, 1H, 2-H), 3.52 (AB system, J = 9.6 Hz, 2H, 5'-H), 5.03 and 5.05 (2 AB system (min/maj), J = 12.7 Hz, 2H, OCH₂Ar), 5.45 and 5.57 (2 s (maj/min), 1H, 3'-H), 6.07 and 6.60 (2 d (maj/min), J = 8.5 Hz, 1H, 6-H), 6.21 and 6.28 (2 br.s (min/maj), 1H, NH), 6.28 and 6.36 (m and dd (min/maj), J = 6.8 and 8.5 Hz, 1H, 5-H), 7.14-7.23 (m, 4H, arom-H), 7.30-7.40 (m, 4H, arom-H), 7.51-7.60 (m, 2H, arom-H);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 21.0 and 21.2 (CH₃), 24.4 and 24.6 (CH₃), 26.2 and 27.0 (C-8), 29.2 and 29.5 (C-4), 29.9 (C-3), 30.0 and 30.9 (C-7), 37.4 (C-4'), 43.7 and 45.2 (C-2), 56.8 (C-1), 58.0 and 58.1 (C-5'), 66.2 (OCH₂Ar), 78.7 (C-3'), 119.7, 125.1, 127.7, 128.4 and 129.1 (CH-arom), 132.5 (C-6), 134.1 (C-5), 136.8 and 139.1 (C-arom), 155.8 (NHCOO), 169.3 (C-2'), 173.6 (COO);

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ Calcd. for C₂₉H₃₃N₂O₅ 489.2389, Found 489.2387.

(1R,2S,4S,3'R)/(1S,2S,4R,3'R)-[(N-Phenyl)-4,4-dimethyl-2-oxopyrrolidin-3-yl]-1-benzyloxycarbonyl aminobicyclo[2.2.2]oct-5-ene-2-carboxylate (1R,2S,4S,3'R)/(1S,2S,4R,3'R)-**34**

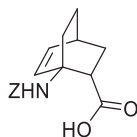
t_R (HPLC) column A, gradient A = 3.03 min; column C = 13.0 min (min), 16.7 min (maj);

MS (ESI): m/z = 381.2 [(M+H-BnOH)⁺], 489.0 [(M+H)⁺], 511.1 [(M+Na)⁺];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.07 and 1.11 (2 s (maj/min), 3H, CH₃), 1.21 and 1.25 (2 s (maj/min), 3H, CH₃), 1.36-1.46 (m, 1H, 8-H), 1.60-1.82 (m, 3H, 3-H, 7-H and 8-H), 2.02 (m, 1H, 3-H), 2.15 and 2.26 (2 m (min/maj), 1H, 7-H), 2.65 (m, 1H, 4-H), 3.24 and 3.42 (2 dd, J = 5.2 and 10.2 Hz, 1H, 2-H), 3.52 and 3.55 (2 AB systems (maj/min), J = 9.6 Hz, 2H, 5'-H), 5.1 (AB system, J = 12.5 Hz, 2H, OCH₂Ar), 5.33 and 5.41 (2 s (maj/min), 1H, 3'-H), 5.76 (br.s, 1H, NH), 6.10 and 6.50 (2 d (maj/min), J = 8.5 Hz, 1H, 6-H), 6.26 and 6.32 (2 dd (min/maj), J = 6.8 and 8.5 Hz, 1H, 5-H), 7.14-7.19 (m, 1H, arom-H), 7.27-7.40 (m, 7H, arom-H), 7.57-7.62 (m, 2H, arom-H);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 21.4 (CH₃), 24.8 (CH₃), 25.3 (C-8), 29.6 (C-4), 30.4 (C-7), 31.9 (C-3), 37.4 (C-4'), 44.8 and 46.3 (C-2), 56.1 (C-1), 57.9 (C-5'), 66.4 (OCH₂Ar), 78.5 (C-3'), 119.6, 125.1, 128.1, 128.6 and 129.1 (CH-arom), 132.8 and 133.2 (C-5), 133.5 (C-6), 136.8 and 139.2 (C-arom), 156.2 (NHCOO), 169.0 (C-2'), 173.1 (COO);

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ Calcd for C₂₉H₃₃N₂O₅ 489.2389, Found 489.2393.

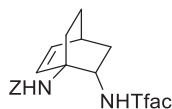


(2S) or (2R)-22

- Procedure for the synthesis of (1S,2R,4R)/(1R,2R,4S)-22 (also named (2R)-22) and (1S,2S,4R)/(1R,2S,4S)-22 (also named (2S)-22) :

To a solution of (2R)-34 (2.84 g, 5.8 mmol, 1 equiv.) in THF (40 mL) was added dropwise a solution of LiOH (168 mg, 7 mmol, 1.2 equiv.) in water (10 mL) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hours. THF was evaporated and the aqueous solution was washed with ethyl acetate (2 x 20 mL), acidified with 3N HCl and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated to yield (2R)-22 as a colourless oil (1.54 g, 89%). HPLC, MS (ESI) analysis and NMR spectroscopic data were consistent with that previously reported.

The compound (2S)-22 was obtained following the same experimental procedure starting from the (2S)-34. HPLC, MS (ESI) analysis and NMR spectroscopic data were consistent with that previously reported.



(2S) or (2R)-36

- Procedure for the synthesis of (1R,2S,4S)/(1S,2S,4R)-1-benzyloxycarbonylaminobicyclo[2.2.2]oct-5-ene-2-trifluoroacetamide (1R,2S,4S)/(1S,2S,4R)-36 (also named (2S)-36).

The starting material, (1R,2S,4S)/(1S,2S,4R)-29 (also named (2S)-29) was synthesized as described for 29 starting from (2S)-22 (1.35 g, 4.5 mmol, 1equiv.), and was obtained as a colorless oil (1.3 g, 96%). HPLC, MS (ESI) analysis and NMR spectroscopic data were identical with those of the 29 stereoisomers.

[Bis(trifluoroacetoxy)iodo] benzene (BTIB) (2.24 g, 5.21 mmol, 1.2 equiv.) and pyridine (0.42 mL, 5.21 mmol, 1.2 equiv.) were added to (2S)-29 (1.3 g, 4.34 mmol, 1 equiv.) dissolved in DMF/H₂O (3:1, 24 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4 hours. Solvents were then evaporated under vacuum and the crude was dissolved in dry CH₂Cl₂ (10 mL). Pyridine (0.88 mL, 6.5 mmol, 1.5 eq.) and a solution of trifluoroacetic anhydride (0.8 mL, 5.64 mmol, 1.3 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (4 mL) were added dropwise to the solution under argon atmosphere at 0°C. The reaction mixture was stirred for 3 hours at 0°C and quenched with distilled water. Volatiles were evaporated and the resulting solution was extracted with ethyl acetate (3 x 15 mL). The combined organic layers were washed with 1M KHSO₄, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude was then purified on automated flash chromatography using a 0-50% EtOAc/cyclohexane gradient as eluent to yield trifluoroacetamide (2S)-36 as a colourless oil (1.15 g, 73% over 2 steps) and a small amount of the allophanate 23.

(1R,2S,4S)/(1S,2S,4R)-1-benzyloxycarbonylaminobicyclo[2.2.2]oct-5-ene-2-trifluoroacetamide (2S)-36.

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.81 min;

MS (ESI): m/z = 325.1 [(M+H-CO₂)⁺], 351.1 [(M+H-H₂O)⁺], 369.1 [(M+H)⁺], 391.1 [(M+Na)⁺];

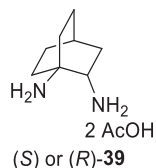
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.17-1.28 (m, 1H, 3-H), 1.31-1.46 (m, 1H, 8-H), 1.54-1.73 (m, 3H, 7-H and 8-H), 2.15 and 2.26 (2 m (min/maj)), 1H, 3-H), 2.64 (br. m, 1H, 4-H), 4.07 (br. s, 1H, 2-H), 5.09 (s, 2H, ArCH₂O), 5.20 (s, 1H, NHCOO), 6.17, 6.32 and 6.44 (3 m (min/maj)), 2H, CH=CH), 7.29-7.40 (m, 5H, arom-H), 7.70 (br. s, 1H, NHCOCF₃);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 24.9 and 25.7 (C-8), 29.4 (C-4), 30.8 (C-7), 34.7 and 37.1 (C-3), 55.5 and 55.7 (C-2), 56.8 and 57.1 (C-1), 67.2 (CH₂O), 116.0 (q, J = 288 Hz, CF₃), 128.4, 128.4 and 128.7 (CH-arom), 130.7 (CH=CH), 135.2 (CH=CH), 136.1 and 136.3 (C-arom), 156.2 and 156.7 (COONH), 157.5 (q, J = 39 Hz, COCF₃);

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ Calcd. for C₁₈H₂₀N₂O₃F₃ 369.1426, Found 369.1425.

Partie expérimentale

The (1*S*,2*R*,4*R*)/(1*R*,2*R*,4*S*)-1-benzyloxycarbonylaminobicyclo[2.2.2]oct-5-ene-2-carboxamide (2*R*)-**29** and (1*S*,2*R*,4*R*)/(1*R*,2*R*,4*S*)-1-benzyloxycarbonylaminobicyclo[2.2.2]oct-5-ene-2-trifluoroacetamide (2*R*)-**36** were obtained following the same experimental protocol from (2*R*)-**22**.



• Procedures for the synthesis of (S)-**39**

Compound (2*S*)-**36** (410 mg, 1.11 mmol, 1 equiv.) was dissolved in CH₃CN (5 mL) and a solution of LiOH (53.3 mg, 2.22 mmol, 2 equiv.) in water (5 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours and CH₃CN was removed under reduced pressure. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic phases were then washed with distilled water, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to yield (2*S*)-**30** as a white powder (270 mg, 90%).

(1*R*,2*S*,4*S*)/(1*S*,2*S*,4*R*)-1-benzyloxycarbonylamino-2-aminobicyclo[2.2.2]oct-5-ene (2*S*)-**30**

Mp 127 °C;

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.03 min;

MS (ESI): m/z = 272.9 [(M+H)⁺], 295.1 [(M+Na)⁺];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.02 (m, 1H, 3-H), 1.36 (m, 1H, 8-H), 1.54 (m, 1H, 8-H), 1.65 (m, 1H, 7-H), 1.85 (br. m, 3H, 7-H and NH₂), 2.11 (m, 1H, 3-H), 2.48 and 2.53 (2 br. m (min/maj), 1H, 4-H), 3.12 and 3.17 (2 m (maj/min), 1H, 2-H), 5.07 and 5.10 (2 s (min/maj), 2H, OCH₂), 5.37 and 5.64 (2 br. s (min/maj), 1H, CONH), 6.06 and 6.28 (2 d (maj/min), J = 8.4 Hz, 1H, 6-H), 6.19 and 6.35 (2 dd (min/maj), J = 6.8 and 8.3 Hz, 1H, 5-H), 7.29-7.39 (m, 5H, ArH);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 25.8 and 26.5 (C-8), 28.8 (C-7), 30.0 (C-4), 39.1 (C-3), 53.2 (C-2), 58.3 (C-1), 66.4 (OCH₂); 128.1, 128.1 and 128.5 (CH-arom), 132.1 (C-6), 134.9 (C-5), 136.7 (C-arom);

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ Calcd. for C₁₆H₂₁N₂O₂ 273.1603, Found 273.1603.

The (2*S*)-**30** monoprotected diamine (800 mg, 2.94 mmol, 1equiv.) was dissolved in glacial acetic acid (45 mL) in a two-neck round bottom flask, under argon atmosphere. A catalytic amount of 10% Pd/C was added to the solution and the reaction mixture was stirred under hydrogen atmosphere at room temperature for 4 hours. The reaction mixture was filtered through celite and washed with hot methanol. The filtrate was concentrated under reduced pressure to yield the diacetate salt of DABO (S)-**39** as a white powder (752 mg, 98%).

(S)-bicyclo[2.2.2]octane-1,2-diaminium acetate (S)-**39**

Mp 115 °C;

[α]_D²⁰ = + 47 (c = 0.9, CHCl₃);

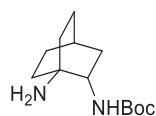
MS (ESI): m/z = 140.6 [(M+H)⁺];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 1.45-1.84 (m, 10H, 4 CH₂, 3-H, and 4-H), 2.01 (s, 6H, 2 CH₃), 2.20 (m, 1H, 3-H), 3.23 (m, 1H, 2-H), 4.29 (br.s, 2 NH₃⁺);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 22.4 (CH₃) 24.4 (C-4), 25.0, 25.6, 25.7 and 31.7 (CH₂), 35.4 (C-3), 51.3 (C-2), 51.8 (C-1), 177.4 (CO);

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ Calcd. for C₈H₁₇N₂ 141.1392, Found 141.1392.

The compound (R)-**39** was obtained following the same experimental protocol from (2*R*)-**36**. HPLC, MS (ESI) analysis and NMR spectroscopic data were identical to those of the (S)-**39** enantiomer.



38

• **Procedures for the synthesis of (S)-38.**

Compound (2S)-36 (2.7 g, 10 mmol, 1equiv.) was dissolved in distilled THF (45 mL) under argon atmosphere. N,N-diisopropylethylamine (2.6 mL, 11 mmol, 1.1 equiv.) and di-tert-butyl dicarbonate (2.38 g, 15 mmol, 1.5 equiv.) were added to the solution. The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hours and quenched with a 1 M solution of NaHCO₃. Volatiles were evaporated under reduced pressure and the crude was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with a 1 M solution of KHSO₄, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was then purified by column chromatography using EtOAc/Cyclohexane (2/10) as eluent to yield the (2S)-1-benzyloxycarbonylamino-2-tert-butylloxycarbonylaminobicyclo[2.2.2]oct-5-ene (2S)-35, as a colorless oil (3.4 g, 91% yield).

(2S)-1-benzyloxycarbonylamino-2-tert-butylloxycarbonylaminobicyclo[2.2.2]oct-5-ene (2S)-35

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.90 min;

MS (ESI): m/z = 273.0 [(M-Boc+H)⁺], 317.2 [(M-tBu+H)⁺], 373.1 [(M+H)⁺], 395.2 [(M+Na)⁺];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.00 (m, 1H, 3-H), 1.37-1.44 (m; 11H, tBu-H, 8-H and 7-H), 1.55 (m, 1H, 8-H), 2.04 (m, 1H, 7-H), 2.16 (m, 1H, 3-H), 2.54 (br. m, 1H, 4-H), 3.75 and 3.86 (2 m (min/maj), 1H, 2-H), 4.42 (br. d, 1H, NHBoc), 5.08 (AB system, J = 12.5 Hz, 2H, CH₂O), 6.16 (br. s, 1H, NHCbz), 6.22 and 6.31 (2 m (min/maj), 2H, 5-H and 6-H), 7.26-7.35 (m, 5H, ArH);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 26.2 (C-8), 28.4 (C-7 and tBu-CH₃), 29.7 (C-4), 36.5 (C-3), 51.7 and 53.1 (C-2), 59.0 (C-1), 66.0 (CH₂O), 80.1 (C-tBu), 127.9 and 128.5 (CH-arom), 133.0 and 133.9 (C-5 and C-6), 137.1 (C-arom), 155.6 (CO(Z)), 157.1 (CO(Boc));

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ Calcd. for C₂₁H₂₉N₂O₄ 373.2127, Found 373.2128.

The diprotected diamine (2S)-35 (3.3 g, 8.9 mmol, 1equiv.) was dissolved in degassed 2-propanol in a two-neck round-bottom flask under argon atmosphere. A catalytic amount of 10% Pd/C was added to the solution and the reaction mixture was stirred under hydrogen atmosphere at room temperature for 6 hours. The reaction mixture was filtered through celite and washed with methanol. The filtrate was concentrated under reduced pressure to yield compound (S)-38 as a white powder (2.11g, >99%).

(2S)-1-amino-2-tert-butylloxycarbonylaminobicyclo[2.2.2]oct-5-ene (S)-38

Mp 102 °C;

[α]_D²⁰ = + 81 (c = 1.1, CHCl₃);

MS (ESI): m/z = 140.8 [(M-Boc+H)⁺], 184.6 [(M-tBu+H)⁺], 240.8 [(M+H)⁺];

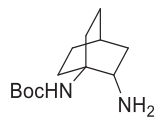
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.26 (m, 1H, 3-H), 1.33 (m, 1H, HCH), 1.44 (s, 10H, tBu-H and HCH), 1.54-1.65 (m, 7H, 4-H and 3CH₂), 1.79 (s, 2H, NH₂), 2.21 (m, 1H, 3-H), 3.53 (br. s, 1H, 2-H), 4.74 (br. s, 1H, NH);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 24.7 (C-4), 26.0, 26.2 and 27.3 (CH₂), 28.4 (CH₃), 33.9 (CH₂), 36.8 (C-3), 49.7 (C-1), 53.4 (C-2), 79.4 (tBu-C), 156.6 (CO);

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ Calcd. for C₁₃H₂₅N₂O₂ 241.1916, Found 241.1915.

The (R)-38 was obtained following the same experimental protocol from (2R)-30. HPLC, MS (ESI) analysis and NMR spectroscopic data were identical to those of the (S)-38 enantiomer.

Partie expérimentale



• Procedure for the synthesis of (S)-37.

Compound (2S)-**36** (150 mg, 0.41 mmol, 1equiv.) and di-tert-butylidicarbonate (107 mg, 0.49 mmol, 1.2 equiv.) were dissolved in degassed 2-propanol (7 mL) in a two-neck round-bottom flask under argon atmosphere. 10% Pd/C (30 mg) was added to the solution and the reaction mixture was stirred under hydrogen atmosphere at room temperature for 4 hours. The reaction mixture was filtered through celite and washed with methanol. The filtrate was concentrated under reduced pressure to yield (S)-1-tert-butylloxycarbonylamino-2-trifluoroacetamidobicyclo[2.2.2]octane (Boc-(S)-DABO-Tfac) as a colorless oil (116 mg, 84% yield).

$[\alpha]_D^{20} = +45$ (c = 1.0, CHCl₃);

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.71 min and 2.81 min (two conformers);

MS (ESI): m/z = 236.9 [(M-Boc+H)+], 281.1 [(M-tBu+H)+], 359.1 [(M+Na)+];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (two conformers) δ (ppm): 1.22-1.84 (m, 18H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H and CH₃), 2.23 and 2.39 (2 m, 1H, 3-H), 2.60 and 2.71 (2 br. m, 1H, 6-H or 7-H), 3.80 and 3.90 (2 br. m, 1H, 2-H), 4.53 and 4.71 (s, 1H, NHBoc), 8.40 and 8.95 (2 br. s, 1H, NHCOF₃),

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 21.1, 23.9, 24.2, 24.5, 25.2, 25.5 and 32.4 (C-4, C-5, C-6, C-7 and C-8), 28.1 (CH₃), 35.7 and 36.0 (C-3), 51.8 (C-2), 55.1 (C-1), 80.4 (C(CH₃)), 115.9 (q, J = 288 Hz, CF₃), 156.5 (COOtBu), 157.5 (q, J = 36.4 Hz, COCF₃);

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+Na]⁺ Calcd. for C₁₅H₂₃N₂O₃NaF₃ 359.1558, Found 359.1556.

A solution of LiOH (8 mg, 0.34 mmol, 2 equiv.) in H₂O (1 mL) was added to the diprotected 1,2-diamine (57 mg, 0.17 mmol, 1equiv.) in dioxane (1 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours and dioxane was removed under reduced pressure. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 2 mL). The combined organic layers were then washed with distilled water, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to yield (S)-2-amino-1-tert-butylloxycarbonylamino-bicyclo[2.2.2]octane (S)-**37** as a white powder (37 mg, 90% yield).

(S)-2-amino-1-tert-butylloxycarbonylamino-bicyclo[2.2.2]octane (S)-**37**

Mp 80 °C;

$[\alpha]_D^{20} = +44$ (c = 1.2, CHCl₃);

MS (ESI): m/z = 141.0 [(M-Boc+H)⁺], 185.2 [(M-tBu+H)⁺], 241.2 [(M+H)⁺];

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.14-1.18 (m, 1H, 3-H), 1.38-1.64 (m, 17H, 4-H, 5-H, 8-H, 6-H or 7-H, NH₂ and CH₃), 1.73-1.85 (m, 2H, 6-H and 7-H), 1.94-2.00 (m, 1H, 6-H or 7-H), 2.08-2.14 (m, 1H, 3-H), 3.35-3.38 (m, 1H, 2-H), 4.60 (br. s, 1H, NHBoc);

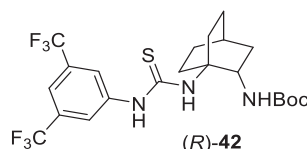
¹³C{¹H}NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 25.1 (C-4 and C-6 or C-7), 25.9 and 26.3 (C-5 and C-8), 25.5 (CH₃), 29.4 (C-6 or C-7), 36.1 (C-3), 49.7 (C-2), 53.4 (C-1), 78.97 (C(CH₃)), 154.81 (CONH);

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ Calcd. for C₁₃H₂₅N₂O₂ 241.1916, Found 241.1913.

(R)-1-tert-Butylloxycarbonylamino-2-N-trifluoroacetamidobicyclo[2.2.2]oct-5-ene and (R)-2-amino-1-tert-butylloxycarbonylamino-bicyclo[2.2.2]octane (R)-**37** were obtained following the same experimental protocol from (2R)-**36**. HPLC, MS (ESI) analysis and NMR spectroscopic data were identical with those of the (S)-1-tert-Butylloxycarbonylamino-2-N-trifluoroacetamidobicyclo[2.2.2]oct-5-ene and of the (S)-**37** enantiomer.

• **General procedure for the synthesis of thioureas 42-44:**

Compound (*R*)-**38** (150 mg, 0.62 mmol, 1 equiv.) was dissolved in CH₂Cl₂ (6 mL) under argon atmosphere at room temperature. The selected isothiocyanate (0.62 mmol, 1 equiv.) was added and the mixture was stirred under the same conditions for the corresponding time, (complete conversion monitored by TLC revealed with a ninhydrine solution). After evaporation of the solvent, the crude was purified by automated flash chromatography with acetone/cyclohexane (1:5) as eluent.



Compound (*R*)-**42** was obtained as a white powder (287 mg, 90% yield) after 4 hours of reaction, applying the general procedure to 3,5-bistrifluoromethylisothiocyanate (114 μL).

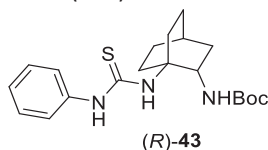
t_R (HPLC) column A, gradient A = 3.45 min;

[α]_D²⁰ = -42 (c = 0.7, CHCl₃);

MS (ESI): *m/z* = 227.2 [M-3,5-bistrifluoromethylphenylamine -tBu+H]⁺, 283.2 [M-3,5-bistrifluoromethylphenylamine+H]⁺, 456.2 [M-tBu+H]⁺, 512.2 [M+H]⁺, 534.2 [M+Na]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.32 (s, 9H, CH₃), 1.40 (m, 1H, 3-H), 1.49-1.86 (m, 8H, 4-H, 3 CH₂, H-CH), 2.06 (m, 1H, H-CH), 2.09 (m, 1H, 3-H), 4.10 (s, 1H, 2-H), 7.01 (s, 1H, HN), 7.65 (s, 1H, HN), 7.73 (s, 1H, Ar-H), 8.05 (s, 2H, Ar-H), 9.86 (br. s, 1H, HN);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) = 23.6 (CH₂), 24.0 (4-CH), 25.0 (CH₂), 25.3 (CH₂), 26.9 (CH₂), 28.1 (CH₃), 34.9 (3-CH₂), 50.4 (2-CH), 57.1 (1-C), 78.3 (tBu-C), 116.5 (Ar-CH), 123.2 (Ar-CH), 123.3 (q, *J* = 272.7 Hz, CF₃), 130.2 (Ar-C-CF₃), 141.6 (Ar-C), 156.6 (C=O), 179.6 (C=S).



Compound (*R*)-**43** was obtained as a white powder (168 mg, 72% yield) after 4 hours of reaction, applying the general procedure to phenylisothiocyanate (75 μL).

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.94 min;

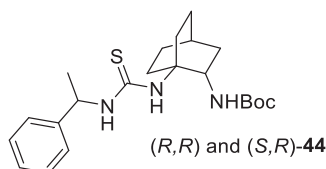
[α]_D²⁰ = +25 (c = 0.8, CHCl₃);

MS (ESI): *m/z* = 227.2 [M-aniline-tBu+H]⁺, 283.2 [M-aniline+H]⁺, 320.2 [M-tBu+H]⁺, 376.2 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.32 (s, 9H, CH₃), 1.35-2.08 (m, 11, 4-H, 5 CH₂), 3.96 (s, 1H, 2-H), 6.91 (m, HN), 7.08 (m, 1H, Ar-H), 7.28 (m, 4H, Ar-H), 8.52 (s, 1H, HN), 9.36 (s, 1H, HN);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) = 24.0 (CH₂), 25.0 (CH₂), 25.3 (CH₂), 26.9 (CH₂), 27.9 (4-CH), 28.2 (CH₃), 34.7 (CH₂), 51.0 (2-CH), 55.9 (1-C), 78.0 (tBu-C), 123.7 (Ar-CH), 128.6 (Ar-CH), 142.8 (Ar-C), 158.6 (C=O), 182.6 (C=S).

Partie expérimentale



Compound (R,R) and (S,R)-**44** were obtained as a colorless oil (166 mg, 66% yield) after 144 hours of reaction, applying the general procedure to (R)- or (S)-1-phenylethylisothiocyanate (96 μ L) respectively.

(R,R)-**44**:

t_R (HPLC) column A, gradient A = 3.06 min;

$[\alpha]_D^{20} = -12$ ($c = 0.7$, CHCl_3);

MS (ESI): $m/z = 185.2$ [M-1-phenylethylamine-CS-tBu+H]⁺, 241.2 [M-1-phenylethylamine-CS+H]⁺, 348.2 [M-tBu+H]⁺, 404.2[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.36 (s, 9H, CH₃), 1.39 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃), 1.40-2.11 (m, 11, 4-H, 5 CH₂), 3.98 (s, 1H, 2-H), 5.40 (m, 1H, HC-CH₃), 6.91 (m, HN), 7.12 (m, 1H, Ar-H), 7.32 (m, 4H, Ar-H), 8.12 (s, 1H, HN), 9.45 (s, 1H, HN);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) = 22.2 (CH₃), 24.1 (CH₂), 25.2 (CH₂), 25.6 (CH₂), 26.8 (CH₂), 27.7 (4-CH), 28.1 (CH₃), 34.9 (CH₂), 51.3 (2-CH), 52.7 (HC-CH₃), 55.9 (1-C), 78.9 (tBu-C), 123.6 (Ar-CH), 128.5 (Ar-CH), 142.7 (Ar-C), 158.9 (C=O), 186.8 (C=S);

(S,R)-**44**:

t_R (HPLC) column A, gradient A = 3.07 min;

$[\alpha]_D^{20} = -19$ ($c = 1$, CHCl_3);

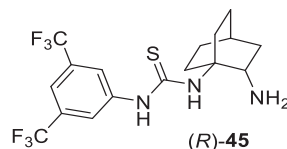
MS (ESI): $m/z = 185.2$ [M-1-phenylethylamine-CS-tBu+H]⁺, 241.2 [M-1-phenylethylamine-CS+H]⁺, 348.2 [M-tBu+H]⁺, 404.2[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.33 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃), 1.37 (s, 9H, CH₃), 1.39-2.08 (m, 11, 4-H, 5 CH₂), 4.02 (s, 1H, 2-H), 5.48 (m, 1H, HC-CH₃), 6.52 (m, HN), 7.14 (m, 1H, Ar-H), 7.36 (m, 4H, Ar-H), 8.95 (s, 1H, HN), 9.26 (s, 1H, HN);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) = 22.8 (CH₃), 24.0 (CH₂), 25.3 (CH₂), 25.9 (CH₂), 26.9 (CH₂), 27.8 (4-CH), 28.2 (CH₃), 34.7 (CH₂), 51.7 (2-CH), 52.1 (HC-CH₃), 55.9 (1-C), 78.5 (tBu-C), 123.9 (Ar-CH), 128.4 (Ar-CH), 142.4 (Ar-C), 157.2 (C=O), 189.6 (C=S);

- **General procedure for the synthesis of thioureas 45-47 :**

The Boc protected thiourea (R)-**42**, (R)-**43**, (R,R)-**44** or (S,R)-**44** (1 equiv.) was dissolved in CH_2Cl_2 (0.1 M) and the solution was cooled to 0 °C under argon. Trifluoroacetic acid (10 mL per mmol of thiourea) was added dropwise. The reaction medium was stirred at 0 °C for 30 min and volatiles were removed under reduced pressure. Co-evaporation with CH_2Cl_2 and cyclohexane allowed to remove the excess of TFA and to yield the compounds **45** to **47** in good yield.



Compound (R)-**45** was obtained as a white solid (125 mg, 95% yield) applying the general procedure above.

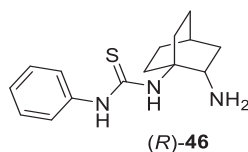
t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.64 min;

$[\alpha]_D^{20} = +64$ ($c = 1.2$, CHCl_3);

MS (ESI): $m/z = 412.2$ [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.45-1.90 (m, 9H, 3-H, 4-H, 3 CH₂, H-CH), 2.09 (m, 1H, H-CH), 2.25 (m, 1H, 3-H), 3.15 (s, 1H, H-NH), 3.51 (t, $J = 9$ Hz, 1H, 2-H), 5.03 (s, 1H, H-NH), 7.01 (s, 1H, HN), 7.76 (s, 1H, HN), 7.86 (s, 1H, HN-CS), 8.23 (s, 1H, Ar-H), 10.36 (s, 1H, HN-CS);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) = 23.6 (CH₂), 24.0 (4-CH), 25.1 (CH₂), 25.4 (CH₂), 26.5 (CH₂), 28.9 (3-CH₂), 47.1(2-CH), 54.4 (1-C), 116.5 (Ar-CH), 123.1 (Ar-CH), 123.3 (q, $J = 273.2$ Hz, CF₃), 130.2 (Ar-C-CF₃), 141.6 (Ar-C), 185.5(C=S).



Compound (R)-46 was obtained as a pale solid (105 mg, 95% yield) applying the general procedure above.

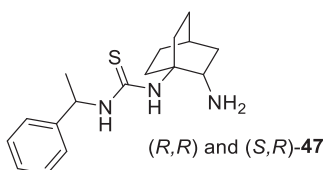
t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.07 min;

$[\alpha]_D^{20} = -8$ ($c = 0.6$, CHCl_3);

MS (ESI): $m/z = 141.1$ $[\text{M-aniline-CS+H}]^+$, 276.1 $[\text{M+H}]^+$;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.38-1.92 (m, 11, 4-H, 5 CH_2), 3.43 (m, 1H, 2-H), 4.32 (s, 2H, H-NH), 7.18 (m, 1H, Ar-H), 7.24 (m, 4H, Ar-H), 8.67 (s, 1H, HN), 9.83 (s, 1H, HN);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) = 24.2 (CH_2), 25.0 (CH_2), 25.4 (CH_2), 27.2 (CH_2), 27.9 (4-CH), 34.8 (CH_2), 45.3 (2-CH), 55.7 (1-C), 123.8 (Ar-CH), 128.5 (Ar-CH), 142.7 (Ar-C), 184.6 (C=S).



Compounds (R,R) and (S,R)-47 was obtained as a pale solid (105 mg, 90-95% yield) applying the general procedure above.

(R,R)-47

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.24 min;

$[\alpha]_D^{20} = -28$ ($c = 1.1$, CHCl_3);

MS (ESI): $m/z = 141.1$ $[\text{M-1-phenylethylamine-CS+H}]^+$, 304.1 $[\text{M+H}]^+$;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.42-1.96 (m, 11H, 4-H, 5 CH_2), 3.52 (m, 1H, 2-H), 5.38 (m, 1H, HC- CH_3), 6.09 (s, 2H, NH_2), 7.12 (m, 1H, Ar-H), 7.36 (m, 4H, Ar-H), 7.86 (s, 1H, HN), 9.62 (s, 1H, HN);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) = 22.5 (CH_3), 24.5 (CH_2), 25.2 (CH_2), 25.4 (CH_2), 27.2 (CH_2), 27.8 (4-CH), 34.9 (CH_2), 47.9 (2-CH), 52.2 (HC- CH_3), 55.6 (1-C), 123.7 (Ar-CH), 128.6 (Ar-CH), 142.7 (Ar-C), 182.7 (C=S).

(S,R)-47

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.25min;

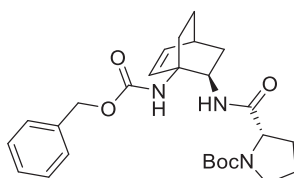
$[\alpha]_D^{20} = -12$ ($c = 0.9$, CHCl_3);

MS (ESI): $m/z = 141.1$ $[\text{M-1-phenylethylamine-CS+H}]^+$, 304.1 $[\text{M+H}]^+$;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.38 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.45-1.86 (m, 11, 4-H, 5 CH_2), 3.58 (m, 1H, 2-H), 5.57 (m, 1H, HC- CH_3), 5.89 (s, 2H, NH_2), 7.10 (m, 1H, Ar-H), 7.32 (m, 4H, Ar-H), 8.96 (s, 1H, HN), 10.11 (s, 1H, HN);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) = 22.9 (CH_3), 24.5 (CH_2), 25.1 (CH_2), 25.5 (CH_2), 26.9 (CH_2), 27.6 (4-CH), 34.6 (CH_2), 46.9 (2-CH), 51.6 (HC- CH_3), 55.9 (1-C), 123.6 (Ar-CH), 128.7 (Ar-CH), 142.9 (Ar-C), 183.2 (C=S).

Partie expérimentale



(2*R,S*) and (2*R,R*)-48

- **Procedure for the synthesis of compounds (2*R,R*) and (2*R,S*)-48:**

[Bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzene (BTIB) (1.7 g, 2 mmol, 1.2 equiv.) and pyridine (0.16 mL, 2 mmol, 1.2 equiv.) were added to (2*R*)-1-benzoyloxycarbonylaminobicyclo[2.2.2]oct-5-ene-2-carboxamide (0.5 g, 1.66 mmol, 1 equiv.) dissolved in DMF/H₂O (3:1, 20 mL), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4 h. Solvents were then evaporated under vacuum, and the crude was dissolved in dry CH₂Cl₂ (10 mL) under argon atmosphere. To this solution was added a pre-stirred solution of N-Boc-L-proline or N-Boc-D-proline (0.36 g, 1.66 mmol, 1 equiv.) dissolved in CH₂Cl₂ (15 mL) with 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU) (0.63 g, 1.66 mmol, 1 equiv.) and N-diisopropylethylamine (DIEA) (0.89 mL, 5 mmol, 3 equiv.). The mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere for 2 hours, affording complete conversion monitored by HPLC. The reaction medium was quenched with a 1 M solution of KHSO₄, volatiles were removed under reduced pressure, and the resulting aqueous solution was extracted with EtOAc. The combined organic phases were successively washed with 1M NaHCO₃, and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by automated flash chromatography using acetone/cyclohexane (1:3) as eluent giving the pure compounds (2*R,R*) or (2*R,S*)-48 as a colourless oil (0.5 g, 60-65% yield).

(2*R,R*)-48 :

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.820 min;

MS (ESI): m/z = 370.3 [M-Boc+H]⁺, 414.3 [M-tBu+H]⁺, 470.3 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.11 (m, 1H, 3-H), 1.20 (m, 1H, H-CH), 1.27 (s, 9H, CH₃), 1.46-1.82 (m, 8H, 4-H, 3 CH₂, H-CH), 2.04 (m, 1H, 3-H), 3.23 (m, 2H, 5'-CH₂), 4.03 (m, 1H, 2'-H), 4.11 (m, 1H, 2-H), 4.97 (m, 2H, CH₂-O), 6.21-6.28 (m, 2H, HC=CH), 7.13 (s, 1H, HN), 7.30-7.38 (m, 5H, Ar-H)

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) = 24.9 (CH₂), 25.5 (CH₂), 27.2 (CH₂), 28.4 (CH₃), 29.4 (4-CH), 30.5 (CH₂), 34.5 (3-CH₂), 47.2 (5'-CH₂), 50.1 (2-CH), 55.6 (1-C), 61.6 (2'-CH), 67.1 (CH₂-O), 80.9 (tBu-C), 128.2 (Ar-CH), 129.8 (HC=CH), 130.2 (HC=CH), 137.2 (Ar-C), 155.7 (C=O), 159.9 (C=O), 172.4 (C=O);

(2*R,S*)-48 :

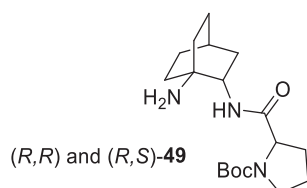
t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.828 min;

MS (ESI): m/z = 370.3 [M-Boc+H]⁺, 414.3 [M-tBu+H]⁺, 470.3 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.15 (m, 1H, 3-H), 1.22 (m, 1H, H-CH), 1.29 (s, 9H, CH₃), 1.49-1.88 (m, 8H, 4-H, 3 CH₂, H-CH), 2.01 (m, 1H, 3-H), 3.24 (m, 2H, 5'-CH₂), 3.92 (m, 1H, 2'-H), 4.03 (m, 1H, 2-H), 4.81-5.08 (m, 2H, CH₂-O), 6.12-6.34 (m, 2H, HC=CH), 6.24 (s, 1H, HN), 7.32 (m, 4H, Ar-H), 7.51 (m, 1H, Ar-H)

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) = 24.1 (CH₂), 25.5 (CH₂), 27.2 (CH₂), 27.9 (CH₃), 28.9 (4-CH), 31.2 (CH₂), 34.9 (3-CH₂), 46.5 (5'-CH₂), 52.5 (2-CH), 54.9 (1-C), 59.4 (2'-CH), 65.3 (CH₂-O), 78.8 (tBu-C), 127.9 (Ar-CH), 132.9 (HC=CH), 133.1 (HC=CH), 138.2 (Ar-C), 152.75(C=O), 155.2 (C=O), 174.2 (C=O);

- Procedure for the synthesis of compounds (*R,R*) and (*R,S*)-49:



Compounds (*2R,R*) or (*2R,S*)-48 (0.5 g, 1.07 mmol, 1 equiv.) was dissolved in degassed isopropanol (20 mL) in a two-neck round bottom flask under argon atmosphere. A catalytic amount of 10% Pd/C was added to the solution and the reaction mixture was stirred under hydrogen atmosphere at room temperature for 4 hours. The reaction mixture was filtered through Celite and washed with methanol. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give compound (*R,R*)-49 or (*R,S*)-49 as a colorless oil (0.33 g, 90-95% yield).

(*R,R*)-49 :

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.037 min;

$[\alpha]_D^{20} = +45$ ($c = 0.9$, CHCl_3);

MS (ESI): $m/z = 238.3$ [M-Boc+H]⁺, 282.3 [M-tBu+H]⁺, 338.3 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.35 (m, 1H, H-CH), 1.45 (m, 1H, 3-H), 1.46 (m, 9H, CH₃), 1.54 (m, 1H, H-CH), 1.59-1.77 (m, 7H, 4-H, 2 CH₂, 2 H-CH), 1.87 (m, 1H, 4'-H), 1.97 (m, 1H, 3'-H), 1.99 (m, 1H, 4'-H), 2.15 (m, 1H, 3-H), 2.25 (m, 1H, 3'-H), 3.50 (m, 2H, 5'-CH₂), 3.94 (m, 1H, 2-H), 4.23 (m, 1H, 2'H), 4.83 (br.s, 2H, NH₂), 5.49 (s, 1H, NH);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) = 24.9 (4'-CH₂), 25.5 (4-CH), 26.7 (CH₂), 26.8 (CH₂), 27.6 (CH₂), 27.9 (3 CH₃), 31.4 (3'-CH₂), 33.0 (CH₂), 35.7 (3-CH₂), 48.1 (5'-CH₂), 53.1 (2-CH), 55.3 (1-C), 61.9 (2'-CH), 81.2 (tBu-C), 154.1 (C=O), 175.5 (C=O).

(*R,S*)-49 :

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.019 min;

$[\alpha]_D^{20} = -76$ ($c = 1.5$, CHCl_3);

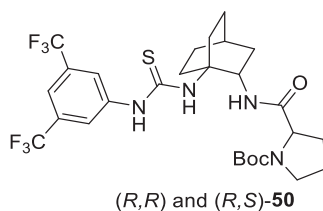
MS (ESI): $m/z = 238.3$ [M-Boc+H]⁺, 282.3 [M-tBu+H]⁺, 338.3 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.35 (m, 1H, H-CH), 1.39 (m, 1H, 3-H), 1.43 (s, 9H, CH₃), 1.51 (m, 1H, H-CH), 1.62-1.80 (m, 7H, 4-H, 2 CH₂, 2 H-CH), 1.87 (m, 1H, 4'-H), 1.92 (m, 1H, 3'-H), 2.02 (m, 1H, 4'-H), 2.14 (m, 1H, 3-H), 2.18 (m, 1H, 3'-H), 3.46 (m, 2H, 5'-CH₂), 3.91 (m, 1H, 2-H), 4.17 (m, 1H, 2'H), 4.80 (br.s, 2H, NH₂), 5.49 (s, 1H, NH);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) = 25.7 (4'-CH₂), 26.1 (4-CH), 26.7 (CH₂), 26.9 (CH₂), 27.2 (CH₂), 28.8 (3 CH₃), 31.2 (3'-CH₂), 32.8 (CH₂), 35.8 (3-CH₂), 49.4 (5'-CH₂), 53.4 (2-CH), 55.2 (1-C), 61.5 (2'-CH), 80.6 (tBu-C), 154.7 (C=O), 174.9 (C=O).

- General procedure for the synthesis of thioureas 50-52:

Compound (*R,R*) or (*R,S*)-49 (85 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.) was dissolved in CH_2Cl_2 (2.5 mL) under argon atmosphere at room temperature. The selected isothiocyanate (0.25 mmol, 1 equiv.) was added and the mixture was stirred under the same conditions for the corresponding time, (complete conversion monitored by TLC revealed with a ninhydrine solution). After evaporation of the solvent, the crude was purified by automated flash chromatography with acetone/cyclohexane (1:6) as eluent.



Compounds (*R,R*) and (*R,S*)-50 were obtained as a white powders (143 mg, 90-95% yield) after 6 hours of reaction, applying the general procedure to 3,5-bistrifluoromethylisothiocyanate (46 μL).

Partie expérimentale

(*R,R*)-50

t_R (HPLC) column A, gradient A = 3.319 min;

[α]_D²⁰ = -6.9 (c = 0.3, CHCl₃);

MS (ESI): m/z = 280.2 [M-3,5-bistrifluoromethylphenylamine -Boc+H]⁺, 324.2 [M-3,5-bistrifluoromethylphenylamine -tBu+H]⁺, 380.3 [M-3,5-bistrifluoromethylphenylamine+H]⁺, 609.3 [M+H]⁺;
¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.35 (m, 9H, CH₃), 1.41 (m, 1H, 3-H), 1.53-1.84 (m, 8H, 4-H, 2 CH₂, 3 H-CH), 2.00 (m, 1H, 3'-H), 2.06 (m, 1H, H-CH), 2.08 (m, 1H, H-CH), 2.11 (m, 1H, 3-H), 3.26 (m, 2H, 5'-CH₂), 4.14 and 4.21 (m, 1H, 2'-H), 4.42 (m, 1H, 2-H), 7.72 (m, 2H, Ar-H), 7.91 (s, 1H, H-NCO), 8.08 (m, 1H, Ar-H), 9.74 and 9.93 (2s, 2H, H-NCS);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) = 22.6 (CH₂), 23.6 (4-CH), 24.9 (CH₂), 26.3(CH₂), 27.3 (CH₂), 27.8 (CH₃), 29.7 (3'-CH₂), 31.1 (CH₂), 34.6 (3-CH₂), 46.2 (5'-CH₂), 49.0 (2-CH), 57.2 (1-C), 59.3 (2'-CH), 80.5 (tBu-C), 116.3 (Ar-CH), 122.1 (2 Ar-CH), 123.2 (q, *J* = 273 Hz, CF₃), 129.9 (Ar-C-CF₃), 141.9 (Ar-C), 153.3 (C=O), 173.8 (C=O), 179.8 (C=S).

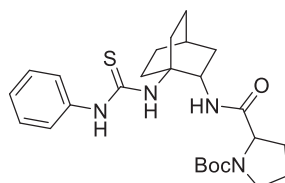
(*R,S*)-50

t_R (HPLC) column A, gradient A = 3.325 min;

[α]_D²⁰ = -32.7 (c = 0.3, CHCl₃);

MS (ESI): m/z = 280.2 [M-3,5-bistrifluoromethylphenylamine -Boc+H]⁺, 324.2 [M-3,5-bistrifluoromethylphenylamine -tBu+H]⁺, 380.3 [M-3,5-bistrifluoromethylphenylamine+H]⁺, 609.3 [M+H]⁺;
¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.23 (s, 9H, CH₃), 1.43 (m, 1H, 3-H), 1.51-1.86 (m, 8H, 4-H, 2 CH₂, 3 H-CH), 2.05 (m, 1H, H-CH), 2.11 (m, 1H, 3-H), 2.15 (m, 1H, 3'-H), 2.31 (m, 1H, H-CH), 3.30 (m, 2H, 5'-CH₂), 4.05 and 4.14 (m, 1H, 2-H), 4.08 and 4.20 (m, 1H, 2'-H), 7.67 (m, 2H, Ar-H), 7.89 (s, 1H, H-NCO), 8.08 (m, 1H, Ar-H), 9.70 and 10.12 (2s, 2H, H-NCS);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) = 23.0 (CH₂), 23.9 (4-CH), 24.8 (CH₂), 26.3 (CH₂), 27.6 (CH₂), 27.8 (CH₃), 29.1 (3'-CH₂), 31.4 (CH₂), 34.0 (3-CH₂), 46.5 (5'-CH₂), 51.3 (2-CH), 57.5 (1-C), 59.1 (2'-CH), 81.2 (tBu-C), 115.7 (Ar-CH), 122.7 (2 Ar-CH), 123.1 (q, *J* = 279 Hz, CF₃), 129.9 (Ar-C-CF₃), 141.9 (Ar-C), 153.3 (C=O), 173.7 (C=O), 179.7 (C=S).



(*R,R*) and (*R,S*)-51

Compound (*R,R*) and (*R,S*)-51 were obtained as white powders (112 mg, 90-95% yield) after 48 hours of reaction, applying the general procedure to phenylisothiocyanate (30 μL).

(*R,R*)-51

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.779 min;

[α]_D²⁰ = 41.7 (c = 0.3, CHCl₃);

MS (ESI): m/z = 280.2 [M-aniline-Boc+H]⁺, 324.2 [M-aniline-tBu+H]⁺, 380.3 [M-aniline+H]⁺, 473.3 [M+H]⁺;
¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.34 (m, 9H, CH₃), 1.36 (m, 1H, 3-H), 1.53-1.84 (m; 8H, 4-H, 3'-H, 2 CH₂, 2 H-CH), 1.92 (m, 1H, H-CH), 1.99 (m, 1H, H-CH), 2.01 (m, 1H, 3'-H), 2.10 (m, 1H, H-CH), 2.66 (m, 2H, 3-H, H-CH), 3.25 (m, 2H, 5'-CH₂), 4.11 and 4.17 (m, 1H, 2'-H), 4.35 (m, 1H, 2-H), 5.74 (s, 1H, H-NCO), 7.08 (m, 1H, Ar-H), 7.28 (m, 4H, Ar-H), 7.82 (s, 1H, H-NCS), 9.31 (s, 1H, H-NCS);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) = 23.0 (CH₂), 23.7 (4-CH), 23.9 (CH₂), 25.3 (CH₂), 27.0 (3'-CH₂), 28.0 (3 CH₃), 29.6 (CH₂), 30.9 (CH₂), 35.4 (3-CH₂), 46.5 (5'-CH₂), 48.9 (2-CH), 55.9 (1-C), 58.9 (2'-CH), 80.7 (tBu-C), 123.7 (Ar-CH), 124.2 (Ar-CH), 128.5 (Ar-CH), 138.9 (Ar-C), 153.1 (C=O), 173.2 (C=O), 179.7 (C=S).

(*R,S*)-51

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.798 min;

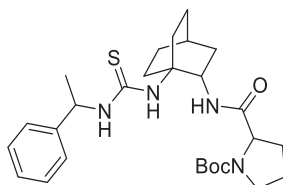
[α]_D²⁰ = -95.9 (c = 0.2, CHCl₃);

MS (ESI): m/z = 280.2 [M-aniline-Boc+H]⁺, 324.2 [M-aniline-tBu+H]⁺, 380.3 [M-aniline+H]⁺, 473.3 [M+H]⁺;
¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.29 (s, 9H, CH₃), 1.36 (m, 1H, 3-H), 1.38 (m, 1H, H-CH) 1.51-1.91 (m; 9H, 4-H, 3'-H, 2 CH₂, 3 H-CH), 2.04 (m, 1H, H-CH), 2.10 (m, 1H, H-CH), 2.10 (m, 1H, H-CH), 2.12 (m, 2H, 3-H), 2.66 (m,

Procedures concerning molecules of the Chapter 2

1H, 3'-H), 3.30 (m, 2H, 5'-CH₂), 4.14 (m, 1H, 2'-H), 4.20 (m, 1H, 2-H), 5.75 (s, 1H, H-NCO), 7.03 (m, 1H, Ar-H), 7.26 (m, 4H, Ar-H), 9.10 (s, 1H, H-NCS), 9.39 (s, 1H, H-NCS);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) = 22.6 (CH₂), 23.6 (4-CH), 23.7 (CH₂), 24.9 (CH₂), 26.4 (3'-CH₂), 27.8 (3 CH₃), 29.2 (CH₂), 31.1 (CH₂), 34.6 (3-CH₂), 46.2 (5'-CH₂), 49.7 (2-CH), 56.7 (1-C), 59.5 (2'-CH), 80.5 (tBu-C), 123.5 (Ar-CH), 123.7 (Ar-CH), 128.0 (Ar-CH), 139.5 (Ar-C), 153.2 (C=O), 173.8 (C=O), 179.9(C=S).



(*R,R,R*), (*S,R,R*), (*R,R,S*) and (*S,R,S*)-52

Compounds (*R,R,R*), (*S,R,R*), (*R,R,S*) and (*S,R,S*)-52 were obtained as a colourless oils (68-85 mg, 75-91 % yield) after 96 hours of reaction, applying the general procedure to (*R*) or (*S*)-1-phenylethylisothiocyanate (38 μL).

(*R,R,R*)-52

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.832 min;

[α]_D²⁰ = 48.9 (c = 0.3, CHCl₃);

MS (ESI): *m/z* = 324.2 [M-1-phenylethylamine-tBu+H]⁺, 338.3 [M-1-phenylethylamine-CS+H]⁺, 380.1 [M-1-phenylethylamine+H]⁺, 501.4 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.32 (s, 9H, tBu-CH₃), 1.34 (m, 1H, 3-H), 1.36 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃), 1.50-1.81 (m, 9H, 4-H, 3'-H, 2 CH₂, 3 H-CH), 1.85 (m, 1H, H-CH), 1.88 (m, 1H, H-CH), 1.93 (m, 1H, 3'-H), 2.05 (m, 1H, H-CH), 2.08 (m, 1H, 3-H), 3.26 (m, 2H, 5'-CH₂), 4.11 and 4.17 (m, 1H, 2'-H), 4.38 (m, 1H, 2-H), 5.40 (m, 1H, HC-CH₃), 6.79 (s, 1H, H-NCS), 7.21 (m, 1H, Ar-H), 7.29 (m, 2H, Ar-H), 7.31 (m, 2H, Ar-H), 7.61 (m, 1H, H-NCS), 7.77 (m, 1H, H-NCO);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) = 22.1 (CH₃), 22.9 (CH₂), 23.9 (4-CH), 24.0 (CH₂), 24.7 (CH₂), 25.4 (CH₂), 28.0 (tBu-CH₃), 29.6 (CH₂), 31.2 (3'-CH₂), 35.6 (3-CH₂), 46.5 (5'-CH₂), 48.7 (2-CH), 51.8 (CH-CH₃), 55.5 (1-C), 59.1 (2'-CH), 78.2 (tBu-C), 126.1 (2 Ar-CH), 126.6 (Ar-CH), 128.1 (2 Ar-CH), 144.4 (Ar-C), 153.3 (C=O), 173.1 (C=O), 180.2 (C=S).

(*S,R,R*)-52

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.854 min;

[α]_D²⁰ = 45.9 (c = 0.4, CHCl₃);

MS (ESI): *m/z* = 324.2 [M-1-phenylethylamine-tBu+H]⁺, 338.3 [M-1-phenylethylamine-CS+H]⁺, 380.1 [M-1-phenylethylamine+H]⁺, 501.4 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.32 (s, 9H, tBu-CH₃), 1.34 (m, 1H, 3-H), 1.36 (m, 3H, CH₃), 1.47-1.90 (m, 10H, 4-H, 3'-H, 3 CH₂, 2 H-CH), 1.95 (m, 1H, H-CH), 2.02 (m, 1H, 3'-H), 2.06 (m, 1H, 3-H), 2.09 (m, 1H, H-CH), 3.31 (m, 2H, 5'-CH₂), 4.17 and 4.25 (m, 1H, 2'-H), 4.63 (m, 1H, 2-H), 5.37 (m, 1H, HC-CH₃), 6.90 (s, 1H, H-NCS), 7.21 (m, 1H, Ar-H), 7.29 (m, 2H, Ar-H), 7.31 (m, 2H, Ar-H), 7.61 (m, 1H, H-NCS), 7.77 (m, 1H, H-NCO);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) = 22.1 (CH₃), 22.9 (CH₂), 23.9 (4-CH), 24.0 (CH₂), 24.7 (CH₂), 25.4 (CH₂), 28.0 (tBu-CH₃), 29.6 (CH₂), 31.2 (3'-CH₂), 35.6 (3-CH₂), 46.5 (5'-CH₂), 48.7 (2-CH), 51.8 (CH-CH₃), 55.5 (1-C), 59.1 (2'-CH), 78.2 (tBu-C), 126.1 (2 Ar-CH), 126.6 (Ar-CH), 128.1 (2 Ar-CH), 144.4 (Ar-C), 153.3 (C=O), 173.1 (C=O), 180.2 (C=S).

(*R,R,S*)-52

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.849 min;

[α]_D²⁰ = -71.8 (c = 0.4, CHCl₃);

MS (ESI): *m/z* = 324.2 [M-1-phenylethylamine-tBu+H]⁺, 338.3 [M-1-phenylethylamine-CS+H]⁺, 380.1 [M-1-phenylethylamine+H]⁺, 445.3 [M-tBu+H]⁺, 501.4 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.30 (m, 1H, 3-H), 1.33 (s, 9H, tBu-CH₃), 1.36 (d, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH₃), 1.51-1.82 (m, 9H, 4-H, 3'-H, 2 CH₂, 3 H-CH), 1.86 (m, 1H, H-CH), 1.91 (m, 1H, H-CH), 2.01 (m, 1H, 3'-H), 2.05 (m, 1H, H-CH), 2.12 (m, 1H, 3-H), 3.26 (m, 2H, 5'-CH₂), 4.06 and 4.11 (m, 1H, 2'-H), 4.16 and 4.28 (m, 1H, 2-H), 5.41 and 5.48 (m, 1H, HC-CH₃), 6.70 and 7.07 (s, 1H, H-NCS), 7.21 (m, 1H, Ar-H), 7.29 (m, 2H, Ar-H), 7.31 (m, 2H, Ar-H), 7.45 and 7.65 (m, 1H, H-NCS), 7.49 and 7.79 (m, 1H, H-NCO);

Partie expérimentale

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) = 21.7 (CH₃), 22.1 (CH₂), 23.0 (4-CH), 23.8 (CH₂), 25.1 (CH₂), 25.4 (CH₂), 28.0 (tBu-CH₃), 29.5 (CH₂), 31.1 (3'-CH₂), 35.5 (3-CH₂), 46.5 (5'-CH₂), 50.1 (2-CH), 51.8 (CH-CH₃), 55.2 (1-C), 60.0 (2'-CH), 78.7 (tBu-C), 126.2 (2 Ar-CH), 126.7 (Ar-CH), 128.2 (2 Ar-CH), 144.2 (Ar-C), 153.4 (C=O), 173.2 (C=O), 180.4 (C=S).

(*S,R,S*)-**52**

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.854 min;

[α]_D²⁰ = -28.6 (c = 0.3, CHCl₃);

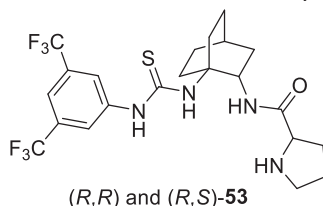
MS (ESI): m/z = 324.2 [M-1-phenylethylamine-tBu+H]⁺, 338.3 [M-1-phenylethylamine-CS+H]⁺, 380.1 [M-1-phenylethylamine+H]⁺, 401.3 [M-Boc+H]⁺, 445.3 [M-tBu+H]⁺, 501.4 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.30 (m, 1H, 3-H), 1.32 (s, 9H, tBu-CH₃), 1.36 (m, 3H, CH₃), 1.51-1.82 (m, 9H, 4-H, 3'-H, 2 CH₂, 3 H-CH), 1.86 (m, 1H, H-CH), 1.94 (m, 1H, H-CH), 2.01 (m, 1H, 3'-H), 2.04 (m, 1H, H-CH), 2.13 (m, 1H, 3-H), 3.26 (m, 2H, 5'-CH₂), 4.06 and 4.12 (m, 1H, 2'-H), 4.17 and 4.29 (m, 1H, 2-H), 5.41 (m, 1H, HC-CH₃), 6.72 and 7.07 (s, 1H, H-NCS), 7.21 (m, 1H, Ar-H), 7.28 (m, 2H, Ar-H), 7.30 (m, 2H, Ar-H), 7.44 and 7.60 (m, 1H, H-NCS), 7.51 and 7.80 (m, 1H, H-NCO);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) = 21.6 (CH₃), 22.1 (CH₂), 23.2 (4-CH), 23.7 (CH₂), 24.8 (CH₂), 25.4 (CH₂), 28.0 (tBu-CH₃), 29.4 (CH₂), 31.0 (3'-CH₂), 35.3 (3-CH₂), 46.7 (5'-CH₂), 50.2 (2-CH), 52.1 (CH-CH₃), 55.3 (1-C), 59.8 (2'-CH), 78.6 (tBu-C), 126.2 (2 Ar-CH), 126.6 (Ar-CH), 128.2 (2 Ar-CH), 144.2 (Ar-C), 153.4 (C=O), 173.0 (C=O), 180.6 (C=S).

• General procedure for the synthesis of thioureas **53-55** :

The Boc protected thiourea **50**, **51** or **52** (1 equiv.) was dissolved in CH₂Cl₂ (0.1 M) and the solution was cooled to 0 °C under argon. Trifluoroacetic acid (10 mL per mmol of thiourea) was added dropwise. The reaction medium was stirred at 0 °C for 30 min and volatiles were removed under reduced pressure. Co-evaporation with CH₂Cl₂ and cyclohexane allowed to remove the excess of TFA and to yield the compounds **53** to **55** in good yield.



Compounds (*R,R*) and (*R,S*)-**53** (130 mg, 90-95%) were obtained as colorless oils from the compounds (*R,R*) and (*R,S*)-**50** respectively (133 mg, 0.22 mmol), following the general procedure above.

(*R,R*)-**53**

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.654 min;

[α]_D²⁰ = -20 (c = 0.3, CHCl₃);

MS (ESI): m/z = 280.2 [M-3,5-bistrifluoromethylphenylamine +H]⁺, 509.3 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.31 (m, 1H, 3-H), 1.39 (m, 1H, 3'-H), 1.51-2.01 (m, 9H, 4-H, 3 CH₂, 2 H-CH), 2.12 (m, 1H, 3'-H), 2.15 (m, 1H, H-CH), 2.20 (m, 1H, 3-H), 2.26 (m, 1H, H-CH), 3.16 (m, 2H, 5'-CH₂), 4.19 (m, 1H, 2'-H), 4.49 and 5.08 (2m, 1H, 2-H), 7.72 and 7.97 (2m, 2H, Ar-H), 8.16 and 8.36 (2m, 1H, Ar-H), 8.33 (m, 1H, H-NCO), 8.56 and 8.75 (2m, 1H, H-N), 9.08 (s, 1H, H-NCS), 9.24 (s, 1H, H-NCS);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) = 23.0 (CH₂), 23.7 (4-CH), 24.9 (CH₂), 26.4 (CH₂), 28.8 (CH₂), 30.0 (CH₂), 34.3 (3'-CH₂), 35.2 (3-CH₂), 45.8 (5'-CH₂), 46.6 and 48.0 (2-CH), 57.6 (1-C), 58.9 (2'-CH), 116.5 (2 Ar-CH), 121.5 (Ar-CH), 123.3 (q, *J* = 273 Hz, 2 CF₃), 130.2 (2 Ar-C-CF₃), 142.2 (Ar-C), 169.0 (C=O), 179.7 (C=S).

(*R,S*)-**53**

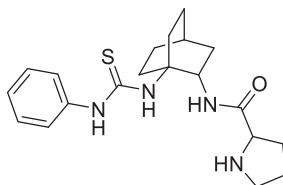
t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.713 min;

[α]_D²⁰ = -41 (c = 1.2, CHCl₃);

MS (ESI): m/z = 280.2 [M-3,5-bistrifluoromethylphenylamine +H]⁺, 509.3 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.31 (m, 1H, 3-H), 1.36 (m, 1H, 3'-H), 1.44-1.98 (m, 9H, 4-H, 3 CH₂, 2 H-CH), 2.08 (m, 1H, 3'-H), 2.14 (m, 1H, H-CH), 2.17 (m, 1H, 3-H), 2.33 (m, 1H, H-CH), 3.23 (m, 2H, 5'-CH₂), 4.16 (m, 1H, 2'-H), 4.20 and 4.72 (2m, 1H, 2-H), 7.72 and 7.97 (2m, 2H, Ar-H), 8.20 (2m, 1H, Ar-H), 8.32 and 8.41 (2m, 1H, H-NCO), 8.67 (2m, 1H, H-N), 9.13 (s, 1H, H-NCS), 9.28 (s, 1H, H-NCS);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) = 23.2 (CH₂), 23.5 (4-CH), 24.8 (CH₂), 25.1 (CH₂), 27.6 (CH₂), 29.6 (CH₂), 33.7 (3'-CH₂), 35.5 (3-CH₂), 45.9 (5'-CH₂), 49.0 (2-CH), 57.2 (1-C), 59.0 (2'-CH), 116.5 (2 Ar-CH), 122.3 (Ar-CH), 123.2 (q, J = 273 Hz, 2 CF₃), 130.5 (2 Ar-C-CF₃), 141.9 (Ar-C), 170.2 (C=O), 179.9 (C=S).



(*R,R*) and (*R,S*)-**54**

Compound (*R,R*) and (*R,S*)-**54** (100 mg, 90-95%) was obtained as colorless oils from the compounds (*R,R*) and (*R,S*)-**51** (102 mg, 0.22 mmol), following the general procedure above.

(*R,R*)-54

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.065 min;

$[\alpha]_D^{20}$ = -5.8 (c = 0.7, CHCl₃);

MS (ESI): m/z = 280.2 [M-aniline+H]⁺, 373.3 [M+H]⁺;

^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.29 (m, 1H, 3-H), 1.53-1.69 (m, 4H, 4-H, CH₂, H-CH), 1.70-1.84 (m, 3H, CH₂, 3'-H), 1.85-2.02 (m, 4H, CH₂, 2 H-CH), 2.14 (m, 1H, 3-H), 2.16 (m, 1H, 3'-H), 2.75 (m, 1H, H-CH), 3.16 (m, 2H, 5'-CH₂), 4.17 (m, 1H, 2'-H), 4.47 and 4.87 (m, 1H, 2-H), 6.92 (s, 1H, H-NCS), 7.09 (t, J = 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.17 and 7.29 (2m, 2H, 2 Ar-H), 7.30 and 7.35 (2m, 2H, 2 Ar-H), 8.29 (m, 1H, H-NCO), 8.49 and 9.06 (m, 1H, H-N), 9.40 (s, 1H, H-NCS);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) = 23.1 (CH₂), 23.8 (4-CH), 25.1 (CH₂), 26.0 (CH₂), 27.4 (CH₂), 29.6 (CH₂), 30.1 (3'-CH₂), 35.4 (3-CH₂), 45.7 (5'-CH₂), 47.4 (2-CH), 55.0 (1-C), 59.0 (2'-C), 123.5 (2 Ar-CH), 124.2 (Ar-CH), 128.5 (2 Ar-CH), 139.3 (Ar-C), 168.0 (C=O), 179.6, (C=S).

(*R,S*)-54

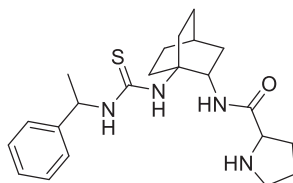
t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.154 min;

$[\alpha]_D^{20}$ = -49.5 (c = 1.4, CHCl₃);

MS (ESI): m/z = 280.2 [M-aniline+H]⁺, 373.3 [M+H]⁺;

^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.27 (m, 1H, 3-H), 1.53-1.75 (m, 5H, 4-H, 2 CH₂), 1.77-1.97 (m, 4H, CH₂, 3'-H, H-CH), 2.14 (m, 1H, 3-H), 2.20 (m, 1H, H-CH), 2.25 (m, 1H, H-CH), 2.32 (m, 1H, 3'-H), 2.44 (m, 1H, H-CH), 3.21 (m, 2H, 5'-CH₂), 4.17 (m, 1H, 2'-H), 4.34 and 4.71 (m, 1H, 2-H), 7.00 (s, 1H, H-NCS), 7.09 (t, J = 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.17 and 7.29 (2m, 2H, 2 Ar-H), 7.30 and 7.39 (2m, 2H, 2 Ar-H), 8.40 (m, 1H, H-NCO), 8.46 and 9.22 (m, 1H, H-N), 9.45 (s, 1H, H-NCS);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) = 23.4 (CH₂), 23.9 (4-CH), 24.7 (CH₂), 25.3 (CH₂), 27.5 (CH₂), 29.7 (CH₂), 30.2 (3'-CH₂), 35.8 (3-CH₂), 45.8 (5'-CH₂), 49.3 (2-CH), 55.0 (1-C), 59.0 (2'-C), 123.2 (2 Ar-CH), 124.2 (Ar-CH), 128.5 (2 Ar-CH), 139.3 (Ar-C), 168.3 (C=O), 179.5 (C=S).



(*R,R,R*), (*S,R,R*), (*R,R,S*), and (*S,R,S*)-**55**

Compounds (*R,R,R*), (*S,R,R*), (*R,R,S*) and (*S,R,S*)-**55** (54 mg, 90-95%) was obtained as colorless oils from the compounds (*R,R,R*), (*S,R,R*), (*R,R,S*) and (*S,R,S*)-**52** respectively (55mg, 0.11 mmol), following the general procedure above.

(*R,R,R*)-55

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.262 min;

$[\alpha]_D^{20}$ = -2.2 (c = 1.4, CHCl₃);

MS (ESI): m/z = 280.2 [M-1-phenylethylamine+H]⁺, 401.4 [M+H]⁺;

Partie expérimentale

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.20 (m, 1H, H-CH), 1.24 (m, 1H, 3-H), 1.38 (d, 3H, *J* = 7.0, CH₃), 1.54-1.69 (m, 6H, 4-H, CH₂, 3 H-CH), 1.84-1.95 (m, 4H, CH₂, 3'-H, H-CH), 2.16 (m, 2H, 3-H, H-CH), 2.86 (m, 1H, 3'-H), 3.20 (m, 2H, 5'-CH₂), 4.07 (m, 1H, 2'-H), 5.02 (m, 1H, 2-H), 5.41 (m, 1H, H-C-CH₃), 6.68 (s, 1H, H-NCS), 7.21 and 7.30 (2m, 1H, Ar-H), 7.25 (m, 2H, 2Ar-H), 7.33 (m, 2H, 2 Ar-H), 7.73 (m, 1H, H-NCS), 8.12 (m, 1H, H-NCO), 8.42 and 8.97 (2m, 1H, H-N);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) = 22.3 (CH₃), 23.5 (CH₂), 24.1 (4-CH), 25.0 (CH₂), 25.2 (CH₂), 25.5 (CH₂), 28.4 (CH₂), 30.2 (3'-CH₂), 35.8 (3-CH₂), 45.9 (5'-CH₂), 48.0 (2-CH), 51.7 (CH-CH₃), 54.4 (1-C), 58.8 (2'-CH), 126.3 (2 Ar-CH), 126.6 (Ar-CH), 128.3 (2Ar-CH), 144.2 (Ar-C), 168.3 (C=O), 180.8 (C=S).

(*S,R,R*)-55

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.284 min;

[α]_D²⁰ = 6.5 (c = 1.6, CHCl₃);

MS (ESI): m/z = 280.2 [M-1-phenylethylamine+H]⁺, 401.4 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.22 (m, 1H, H-CH), 1.26 (m, 1H, 3-H), 1.32 (d, 3H, *J* = 7.0, CH₃), 1.52-1.74 (m, 6H, 4-H, CH₂, 3 H-CH), 1.79-1.96 (m, 4H, CH₂, 3'-H, H-CH), 2.04 (m, 1H, H-CH), 2.14 (m, 1H, 3-H), 2.19 (m, 1H, 3'-H), 3.20 (m, 2H, 5'-CH₂), 4.14 and 4.20 (2m, 1H, 2'-H), 4.63 and 4.94 (2m, 1H, 2-H), 5.42 (m, 1H, H-C-CH₃), 6.73 (s, 1H, H-NCS), 7.23 and 7.30 (2m, 1H, Ar-H), 7.27 (m, 2H, 2Ar-H), 7.33 (m, 2H, 2 Ar-H), 7.75 (m, 1H, H-NCS), 8.26 (m, 1H, H-NCO), 8.50 and 9.12 (2m, 1H, H-N);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) = 22.2 (CH₃), 23.4 (CH₂), 24.1 (4-CH), 25.0 (CH₂), 25.2 (CH₂), 26.4 (CH₂), 28.4 (CH₂), 30.0 (3'-CH₂), 35.9 (3-CH₂), 45.9 (5'-CH₂), 48.0 (2-CH), 51.5 (CH-CH₃), 54.4 (1-C), 58.8 (2'-CH), 126.2 (2 Ar-CH), 126.6 (Ar-CH), 128.3 (2Ar-CH), 144.2 (Ar-C), 167.9 (C=O), 180.5 (C=S).

(*R,R,S*)-55

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.315 min;

[α]_D²⁰ = -31.6 (c = 1.2, CHCl₃);

MS (ESI): m/z = 280.2 [M-1-phenylethylamine+H]⁺, 401.4 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.22 (m, 1H, H-CH), 1.26 (m, 1H, 3-H), 1.37 (d, 3H, *J* = 6.9, CH₃), 1.52-1.68 (m, 4H, 4-H, CH₂, H-CH), 1.74-1.98 (m, 4H, CH₂, 3'-H, H-CH), 2.12 (m, 3H, 3-H, 2 H-CH), 2.32 (m, 2H, 3'-H, H-CH), 3.23 (m, 2H, 5'-CH₂), 4.00 and 4.60 (2m, 1H, 2-H), 4.14 (2m, 1H, 2'-H), 5.42 (m, 1H, H-C-CH₃), 6.77 (s, 1H, H-NCS), 7.23 and 7.32 (2m, 1H, Ar-H), 7.28 (m, 2H, 2Ar-H), 7.33 (m, 2H, 2 Ar-H), 7.76 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H-NCS), 8.40 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz, H-NCO), 8.50 and 9.24 (2m, 1H, H-N);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) = 22.2 (CH₃), 23.4 (CH₂), 23.8 (4-CH), 25.1 (CH₂), 25.2 (CH₂), 25.3 (CH₂), 28.4 (CH₂), 30.2 (3'-CH₂), 35.9 (3-CH₂), 45.9 (5'-CH₂), 49.7 (2-CH), 51.8 (CH-CH₃), 54.2 (1-C), 58.9 (2'-CH), 126.2 (2 Ar-CH), 126.6 (Ar-CH), 128.3 (2Ar-CH), 144.2 (Ar-C), 168.2 (C=O), 180.4 (C=S).

(*S,R,S*)-55

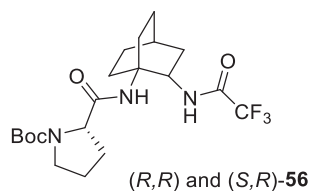
t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.328 min;

[α]_D²⁰ = -23.6 (c = 1.2, CHCl₃);

MS (ESI): m/z = 280.2 [M-1-phenylethylamine+H]⁺, 401.4 [M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.22 (m, 1H, H-CH), 1.26 (m, 1H, 3-H), 1.36 (d, 3H, *J* = 7.0, CH₃), 1.50-1.64 (m, 5H, 4-H, CH₂, 2 H-CH), 1.77-1.94 (m, 5H, CH₂, 3'-H, 2 H-CH), 2.11 (m, 1H, 3-H), 2.34 (m, 2H, 3'-H, H-CH), 3.25 (m, 2H, 5'-CH₂), 4.01 and 4.18 (2m, 1H, 2'-H), 4.07 and 4.64 (2m, 1H, 2-H), 5.42 (m, 1H, H-C-CH₃), 6.76 (s, 1H, H-NCS), 7.23 and 7.35 (2m, 1H, Ar-H), 7.31 (m, 2H, 2Ar-H), 7.33 (m, 2H, 2 Ar-H), 7.78 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H-NCS), 8.50 (m, 1H, H-NCO), 8.41 and 9.24 (2m, 1H, H-N);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) = 22.2 (CH₃), 23.4 (CH₂), 23.8 (4-CH), 25.2 (CH₂), 25.3 (CH₂), 28.2 (CH₂), 28.4 (CH₂), 30.0 (3'-CH₂), 35.9 (3-CH₂), 45.9 (5'-CH₂), 48.4 (2-CH), 51.7 (CH-CH₃), 54.2 (1-C), 59.0 (2'-CH), 126.2 (2 Ar-CH), 126.6 (Ar-CH), 128.3 (2Ar-CH), 144.2 (Ar-C), 168.3 (C=O), 180.5 (C=S).



- **Procedure for the synthesis of compound (R,R) and (S,R)-56 :**

The compound Z-(2R)-DABO-Tfac (2R)-36 (545 mg, 1.48 mmol, 1 equiv.) was dissolved in isopropanol (50 mL) under argon. A catalytic amount of palladium on carbon was added to the solution and the heterogeneous mixture was stirred at room temperature under a positive pressure of H₂ for 3 hours. The solution was filtered on celite and concentrated under reduced pressure. The colourless oil obtained was dissolved in CH₂Cl₂ (15 mL) under argon and HBTU (561 mg, 148 mmol, 1 equiv.), DIEA (0.256 mL, 1.48 mmol, 1 equiv.) and L or D Boc-Proline (318 mg, 1.48 mmol, 1 equiv.) were added to the solution. The reaction proceeded overnight and was quenched by a 1M solution of KHSO₄. The organic phase was washed with KHSO₄ 1M (3x10 mL) and brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude was then purified by flash chromatography (0 to 30% AcOEt in Chex in 10 column volume) and the fractions containing the pure product were gathered and concentrated under reduced pressure to yield the title product (S,R)-56 or (R,R)-56 as a colourless oil (438 mg, 65-70%).

(S,R)-56

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.66 min;

[α]_D²⁰ = -130.2 (c = 1, CHCl₃);

MS (ESI): m/z = 434.2 [(M+H)⁺], 456.2 [(M+Na)⁺];

¹H NMR (600 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.32 and 1.38 (2 s, 9H, CH₃), 1.43 (m, 1H, 3-H), 1.53-1.77 (m, 11H, 4-H, 3 CH₂, 3'-H, 3 H-CH), 1.83 (m, 1H, H-CH), 2.00 (m, 1H, 3'-H), 3.20 and 3.29 (2 m, 2H, 5'-H), 2.44 (m, 1H, H-CH), 3.94 and 3.97 (2 m, 1H, 2'-H), 4.95 and 4.44 (2 m, 1H, 2-H), 7.16 and 7.18 (2 s, 1H, NH-CO), 9.19 and 9.31 (m, 1H, NHCOCF₃);

¹³C{¹H}NMR (151 MHz, DMSO): δ (ppm) = 22.8 (CH₂), 23.7 (4-CH), 24.4 (CH₂), 24.8 (CH₂), 25.1 (CH₂), 28.0 (CH₃), 29.2 (CH₂), 30.8 (3'-CH₂), 33.9 (3-CH₂), 46.4 (5'-CH₂), 49.1 and 50.3 (2-CH), 52.7 (1-C), 59.7 (2'-CH), 78.2 (tBu-C), 116.0 (q, J = 288 Hz, CF₃), 153.3 (CO₂tBu), 156.4 (COCF₃), 172.3 (CONH).

(R,R)-56

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.69 min;

[α]_D²⁰ = 15 (c = 1, CHCl₃);

MS (ESI): m/z = 434.3 [(M+H)⁺], 456.2 [(M+Na)⁺];

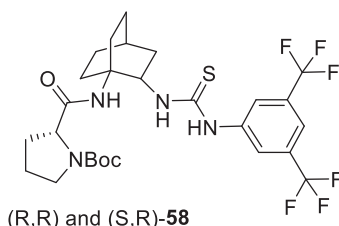
¹H NMR (600 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.34 and 1.37 (2 s, 9H, CH₃), 1.49 (m, 1H, 3-H), 1.53-1.63 (m, 4H, 4-H, CH₂, H-CH), 1.65-1.78 (m, 5H, CH₂, 3'-H, 2 H-CH), 1.82 (m, 1H, H-CH), 2.01 (m, 1H, 3'-H), 2.07 (m, 1H, 3-H), 3.20 and 3.32 (2 m, 2H, 5'-H), 3.92 and 3.99 (2 m, 1H, 2'-H), 4.07 and 4.21 (2 m, 1H, 2-H), 7.02 and 7.06 (2 s, 1H, NH-CO), 9.11 and 9.31 (2 s, 1H, NHCOCF₃);

¹³C{¹H}NMR (151 MHz, DMSO): δ (ppm) = 22.8 (CH₂), 23.6 (C-4), 23.8 (CH₂), 24.2 (CH₂), 25.0 (CH₂), 28.0 (CH₃), 29.8 (CH₂), 30.9 (3'-CH), 33.9 (3-CH), 46.4 and 46.6 (5'-CH), 50.8 and 52.1 (2-CH), 53.2 (1-C), 60.0 and 60.3 (2'-C), 78.4 and 78.7 (tBu-C), 115.9 (q, J = 288 Hz, CF₃), 153.2 (CO₂tBu), 156.8 (COCF₃), 172.3 and 173.0 (CONH).

- **General procedure for the synthesis of compounds 58 and 59:**

The compound (S,R)-56 or (R,R)-56 (115 mg, 0.266 mmol, 1 equiv.) was dissolved in CH₃CN (2 mL). A solution of LiOH (22.3 mg, 0.532 mmol, 2 equiv.) in water (2 mL) was added dropwise to the reaction media. After 5 hours of reaction, the volatiles were removed under reduced pressure and the product was extracted with AcOEt (3x10 mL). The organic phase was washed with water until neutralization of the washing water, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The obtained crude was dissolved in CH₂Cl₂ (2.7 mL) under argon and the corresponding isothiocyanate (0.266 mmol, 1 equiv.) was added to the solution. After 5 hours to 3 days of reaction, the volatiles were evaporated under reduced pressure and the obtained crude was purified by flash chromatography (0 to 30% AcOEt in Chex in 10 column volume). The fractions containing the pure product were gathered and concentrated under reduced pressure to yield the corresponding thioureas (R,R) and (S,R)-58, as well as (R,R,S), (R,R,R), (S,R,S) and (S,R,R)-59.

Partie expérimentale



Compound (R,R) and (S,R)-59 was obtained as a colourless oil (100 mg, 95-99% yield) after 5 hours of reaction, applying the general procedure to 3,5-bistrifluoromethylisothiocyanate (49 μ L).

(R,R)-58

t_R (HPLC) column A, gradient A = 3.25 min;

$[\alpha]_D^{20} = 33.6$ ($c = 1.1$, CHCl_3);

MS (ESI): $m/z = 609.4$ [(M+H)⁺], 632.4 [(M+Na)⁺];

¹H NMR (600 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.19 and 1.29 (2 s, 9H, CH₃), 1.40 (m, 1H, 3-H), 1.54- 1.79 (m, 8H, 4-H, 2 CH₂, 3 H-CH), 1.64 (m, 1H, 4-H), 1.96 (m, 2H, 3'-H, H-CH), 2.06 (m, 1H, H-CH), 2.19 (m, 2H, 3-H, H-CH), 2.28 (m, 1H, H-CH), 3.19 and 3.37 (2 m, 2H, 5'-H), 3.87 and 3.93 (2 m, 1H, 2'-H), 4.66 (m, 1H, 2-H), 7.21 and 7.34 (2 s, 1H, NHPH), 7.75 and 8.27 (2 s, 3H, ArH), 8.33 (m, 1H, NHCS), 9.97 and 10.15 (2 s, 1H, NHCO);

¹³C{¹H}NMR (151 MHz, DMSO): δ (ppm) = 22.9 (CH₂), 23.1 (CH₂), 23.8 (4-CH), 25.0 (CH₂), 25.3 (CH₂) 27.9 (CH₃), 28.7 (CH₂), 31.2 (3'-CH), 35.1 (3-CH), 46.5 (5'-CH₂), 53.8 (2-CH), 54.6 (1-C), 60.7 (2'-CH), 78.4 (tBu-C), 116.5 and 122.9 (Ar-CH), 130.1 (Ar-C-CF₃), 123.3 (q, $J = 273$ Hz, CF₃), 141.6 (Ar-C), 153.2 (CO₂tBu), 172.6 (CONH), 180.9 (CS).

(S,R)-58

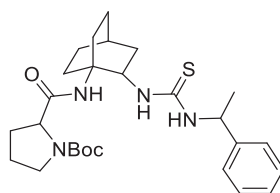
t_R (HPLC) column A, gradient A = 3.24 min;

$[\alpha]_D^{20} = -44.3$ ($c = 1$, CHCl_3);

MS (ESI): $m/z = 609.3$ [(M+H)⁺], 632.2 [(M+Na)⁺];

¹H NMR (600 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.30 and 1.33 (2 s, 9H, CH₃), 1.40 (m, 1H, 3-H), 1.56 – 1.83 (m, 8H, 2 CH₂, 4-H, 3'-H, 2 H-CH), 1.91 (m, 1H, H-CH), 2.04 (m, 2H, 3'-H, H-CH), 2.17 (m, 1H, H-CH), 2.21 (m, 1H, 3-H), 2.27 (m, 1H, H-CH), 3.15 and 3.34 (2 m, 2H, 5'-H), 3.91 (m, 1H, 2'-H), 4.69 (m, 1H, 2-H), 7.36 and 7.51 (2 s, 1H, NHPH), 7.75, 8.23 and 8.27 (3 s, 3H, ArH), 8.50 (m, 1H, NHCS), 10.16 and 10.22 (2 s, 1H, NHCO);

¹³C{¹H}NMR (151 MHz, DMSO): δ (ppm) = 22.9 (CH₂), 23.5 (CH₂), 23.7 (4-CH), 25.0 (CH₂), 25.2 (CH₂), 28.0 (CH₃) 28.9 (CH₂), 30.1 and 31.2 (3'-CH₂), 35.0 and 35.4 (3-CH₂), 46.5 (5'-CH₂), 53.8 (2-CH), 54.2 (1-C), 60.3 (2'-CH), 78.3 (tBu-C), 116.2 and 121.9 (Ar-CH), 123.2 (q, $J = 273$ Hz, CF₃), 130.1 (Ar-C-CF₃), 141.9 (Ar-C), 153.2 (CO₂tBu), 172.7 (CONH), 180.7 (CS).



Compounds (S,R,S), (S,R,R), (R,R,S) and (R,R,R)-59 were obtained as colorless oils (72-91 % yield) after 96 hours of reaction, applying the general procedure to (R) or (S)-1-phenylethylisothiocyanate (41 μ L).

(S,R,S)-59

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.83 min;

$[\alpha]_D^{20} = -36.5$ ($c = 1$, CHCl_3);

MS (ESI): $m/z = 501.3$ [(M+H)⁺], 523.3 [(M+Na)⁺];

¹H NMR (600 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.25 (m, 1H, 3-H), 1.28 and 1.37 (2s, 9H, tBu-CH₃), 1.40 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, CH₃), 1.43-1.65 (m, 9H, 4-H, 3'-H, 3 H-CH, 2 CH₂), 1.84 (m, 1H, H-CH), 1.92 (m, 1H, 3'-H), 2.17 (m, 1H, 3-H), 2.31 (m, 1H, H-CH), 2.39 (m, 1H, H-CH), 2.87, 3.00 and 3.16 (3 m, 2H, 5'-H), 3.72 (m, 1H, 2'-H), 4.63 (m, 1H, 2-H), 5.42 (m, 1H, H-C(CH₃)), 7.23-7.34 (m, 5H, ArH), 7.49 (m, 1H, H-NCS), 7.54 (s, 1H, H-NCO), 7.81 (m, 1H, H-NCH(CH₃));

¹³C{¹H}NMR (151 MHz, DMSO): δ (ppm) = 22.7 (CH₃), 23.0 (CH₂), 23.6 (CH₂), 23.9 (4-CH), 25.0 (CH₂), 25.3 (CH₂), 28.0 (tBu-CH₃), 28.1 (CH₂), 31.2 (3'-CH₂), 35.5 (3-CH₂), 46.5 (5'-CH₂), 52.7 (2-CH and CH(CH₃)), 54.3 (1-C), 60.8 (2'-CH), 78.2 (tBu-C), 126.0, 126.8 and 128.3 (Ar-CH), 144.2 (Ar-C), 153.1 (CO₂tBu), 172.1 (CONH), 182.1 (CS).

(*S,R,R*)-**59**

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.85 min;

$[\alpha]_D^{20} = 14.2$ ($c = 1$, CHCl_3);

MS (ESI): $m/z = 501.3$ [(M+H)⁺], 523.3 [(M+Na)⁺];

¹H NMR (600 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.24 (m, 1H, 3-*H*), 1.35 and 1.40 (2 s, 9H, *t*Bu-CH₃), 1.39 (m, 3H, CH₃), 1.48-1.77 (m, 9H, 4-*H*, 3'-*H*, 3 H-CH, 2 CH₂), 1.99 (m, 1H, H-CH), 2.06 (m, 1H, 3'-*H*), 2.14 (m, 1H, 3-*H*), 2.32 (m, 1H, H-CH), 2.41 (m, 1H, H-CH), 3.17, 3.48 and 3.62 (3 m, 2H, 5'-*H*), 3.82 (m, 1H, 2'-*H*), 4.63 (m, 1H, 2-*H*), 5.43 (m, 1H, H-CCH₃), 7.24-7.37 (m, 5H, *ArH*), 7.49 (m, 1H, *H-NCS*), 7.63 (s, 1H, H-NCO), 7.80 (m, 1H, H-NCH(CH₃));

¹³C{¹H}NMR (151 MHz, DMSO): δ (ppm) = 22.3 (CH₃), 23.0 (CH₂), 23.7 (CH₂), 23.9 (4-*CH*), 25.0 (CH₂), 25.3 (CH₂), 28.1 (CH₂), 28.1 and 28.2 (*t*Bu-CH₃), 30.3 and 31.2 (3'-*CH*₂), 35.4 (3-*CH*₂), 46.7 and 46.8 (5'-*CH*₂), 52.6 (2-*CH* and CHCH₃), 54.4 (1-*C*), 60.8 (2'-*CH*), 78.3 (*t*Bu-*C*), 126.1, 126.9 and 128.4 (*Ar-CH*), 144.1 (*Ar-C*), 153.2 (CO₂*t*Bu), 172.1 (CONH), 182.0 (CS).

(*R,R,S*)-**59**

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.90 min;

$[\alpha]_D^{20} = 26.7$ ($c = 1$, CHCl_3);

MS (ESI): $m/z = 501.3$ [(M+H)⁺], 523.3 [(M+Na)⁺];

¹H NMR (600 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.26 (m, 1H, 3-*H*), 1.28, 1.33 and 1.39 (3 s, 9H, *t*Bu-CH₃), 1.33 and 1.41 (2 m, 3H, CH₃), 1.47-2.09 (m, 13H, 3'-*CH*₂, 4-*H*, 5 CH₂), 2.16 (m, 1H, 3-*H*), 3.19, 3.29 and 3.37 (3 m, 2H, 5'-*H*), 3.69 (m, 1H, 2'-*H*), 4.50 (m, 1H, 2-*H*), 5.39 (m, 1H, CH(CH₃)), 7.20-7.33 (m, 5H, *ArH*), 7.51 (s, 1H, *H-NCO*), 7.57 (m, 1H, H-NCS), 7.81 (m, 1H, H-NCH(CH₃));

¹³C{¹H}NMR (151 MHz, DMSO): δ (ppm) = 22.3 (CH₃), 23.1 (CH₂), 23.9 (4-*CH*), 24.0 (CH₂), 25.0 (CH₂), 25.3 (CH₂), 28.0 (*t*Bu-CH₃), 28.2 (CH₂), 31.1 (3'-*CH*₂), 35.5 (3-*CH*₂), 46.4 (5'-*CH*₂), 52.8 (CHCH₃), 53.8 and 54.2 (2-*CH*), 59.1 (1-*C*), 60.4 (2'-*CH*), 78.3 (*t*Bu-*C*), 126.1, 128.9 and 128.3 (*Ar-CH*), 143.8 (*Ar-C*), 153.2 (CO₂*t*Bu), 172.1 (CONH), 182.1 (CS).

(*R,R,R*)-**59**

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.87 min;

$[\alpha]_D^{20} = 48$ ($c = 1$, CHCl_3);

MS (ESI): $m/z = 501.3$ [(M+H)⁺], 523.3 [(M+Na)⁺];

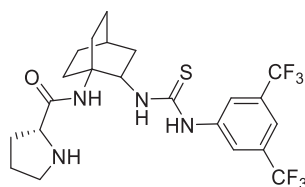
¹H NMR (600 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.23 (m, 1H, H-CH), 1.24 (m, 1H, 3-*H*), 1.35 and 1.39 (2 s, 9H, *t*Bu-CH₃), 1.35 and 1.41 (2 m, 3H, CH₃), 1.51-1.85 (m, 9H, 4-*H*, 3'-*H*, 3 H-CH, 2 CH₂), 2.07 (m, 1H, 3'-*H*), 2.12 (m, 1H, 3-*H*), 2.34 (m, 1H, H-CH), 2.49 (m, 1H, H-CH), 3.21, 3.30, 3.35 and 3.36 (4 m, 2H, 5'-*H*), 3.79 and 3.89 (2 m, 1H, 2'-*H*), 4.55 (m, 1H, 2-*H*), 5.40 (m, 1H, CHCH₃), 7.42, 7.30 and 7.34 (3 m, 5H, *ArH*), 7.38 (s, 1H, *H-NCO*), 7.54 (m, 1H, H-NCS), 7.78 (m, 1H, H-NCH(CH₃));

¹³C{¹H}NMR (151 MHz, DMSO): δ (ppm) = 22.3 (CH₃), 22.4 (CH₂), 23.2 (CH₂), 23.9 (4-*CH*), 25.0 (CH₂), 25.4 (CH₂), 27.9 (CH₂), 28.1 (*t*Bu-CH₃), 31.1 (3'-*CH*₂), 35.3 (3-*CH*₂), 46.5 (5'-*CH*₂), 52.7 (CHCH₃), 53.6 and 54.1 (2-*CH*), 61.1 (1-*C*), 64.9 (2'-*CH*), 78.4 (*t*Bu-*C*), 126.1, 126.8 and 128.4 (*Ar-CH*), 144.3 (*Ar-C*), 153.2 (CO₂*t*Bu), 172.1 (CONH), 182.1 (CS).

- General procedure for the synthesis of compounds **60** and **61**:

The Boc protected thiourea **58** or **59** (1 equiv.) was dissolved in CH₂Cl₂ (0.1 M) and the solution was cooled to 0 °C under argon. Trifluoroacetic acid (10 mL per mmol of thiourea) was added dropwise. The reaction medium was stirred at 0 °C for 30 min and volatiles were removed under reduced pressure. Co-evaporation with CH₂Cl₂ and cyclohexane allowed to remove the excess of TFA and to yield the compounds **60** and **61** in good yield.

Partie expérimentale



(*R,R*) and (*S,R*)-**60**

Compound (*R,R*) and (*S,R*)-**60** (44 mg, 95-99%) were obtained as colorless oils from the compounds (*R,R*) and (*S,R*)-**58** respectively (42 mg, 0.07 mmol), following the general procedure above.

(*R,R*)-**60**

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.64 min;

$[\alpha]_D^{20} = 14.2$ ($c = 1$, CHCl_3);

MS (ESI): $m/z = 509.2$ [($M+H$)⁺];

¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.44 (m, 1H, 3-*H*), 1.57-1.94 (m, 10H, 4-*H*, 3'-*H*, 3 CH₂, 2 H-CH), 2.03 (m, 1H, H-CH), 2.07 (m, 1H, H-CH), 2.20 (m, 2H, 3-*H*, 3'-*H*), 3.13 (m, 2H, 5'-*H*), 4.02 (m, 1H, 2'-*H*), 4.81 (m, 1H, 2-*H*), 7.76 (s, 1H, *ArH*), 7.94 (s, 1H, H-NCS), 8.31 (s, 3H, *ArH* and H-NCO), 8.37 and 9.11 (2 m, 1H, H-N), 10.37 (s, 1H, H-NCS);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) = 23.6 (CH₂), 23.7 (4-*CH*), 24.4 (CH₂), 24.9 (CH₂), 25.0 (CH₂), 29.2 (CH₂), 30.0 (3'-CH₂), 35.2 (3-CH₂), 45.7 (5'-CH₂), 53.2 (2-*CH*), 54.0 (1-*C*), 59.4 (2'-*CH*), 116.2 and 121.7 (*Ar-CH*), 123.3 (q, $J = 273$ Hz, CF₃), 130.2 (*Ar-C-CF*₃), 141.9 (*Ar-C*), 167.9 (CO), 180.5 (CS).

(*S,R*)-**60**

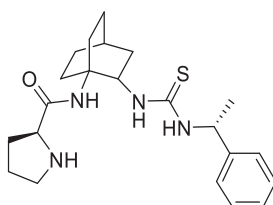
t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.26 and 2.43 min;

$[\alpha]_D^{20} = 5.8$ ($c = 1$, CHCl_3);

MS (ESI): $m/z = 509.2$ [($M+H$)⁺], 531.2 [($M+Na$)⁺];

¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.37 (m, 1H, 3-*H*), 1.56-1.92 (m, 11H, 4-*H*, 4 CH₂, H-CH, 3'-*H*), 2.14 (m, 1H, 3'-*H*), 2.23 (m, 1H, 3-*H*), 2.37 (m, 1H, H-CH), 3.11 and 3.21 (2 m, 2H, 5'-*H*), 4.06 (m, 1H, 2'-*H*), 5.03 (m, 1H, 2-*H*), 7.75 (s, 1H, *ArH*), 7.91 (s, 1H, H-NCS), 8.30 (s, 3H, *ArH* and H-NCO), 8.41 and 9.07 (2 m, 2H, H-N), 10.33 (s, 1H, H-NCS);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) = 23.2 (CH₂), 23.7 (4-*CH*), 25.0 (CH₂), 25.2 (CH₂), 25.4 (CH₂), 28.8 (CH₂), 29.9 (3'-CH₂), 35.5 (3-CH₂), 45.7 (5'-CH₂), 51.4 (2-*CH*), 53.4 (1-*C*), 59.2 (2'-*CH*), 116.1 and 121.7 (*Ar-CH*), 123.3 (q, $J = 273$ Hz, CF₃), 130.1 (*Ar-C-CF*₃), 142.5 (*Ar-C*), 167.9 (CO), 180.9 (CS).



(*S,R,R*), (*S,R,S*), (*R,R,S*) and (*R,R,R*)-**61**

Compound (*S,R,R*), (*S,R,S*), (*R,R,S*) and (*R,R,R*)-**61** (88 mg, 90-97%) were obtained as colorless oils from the compounds (*S,R,R*), (*S,R,S*), (*R,R,S*) and (*R,R,R*)-**59** respectively (92 mg, 0.18 mmol), following the general procedure above.

(*S,R,R*)-**61**

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.26 and 2.43 min (83/17);

$[\alpha]_D^{20} = -16.7$ ($c = 1$, CHCl_3);

MS (ESI): $m/z = 401.0$ [($M+H$)⁺], 423.1 [($M+Na$)⁺];

¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.26 (m, 1H, 3-*H*), 1.39 (m, 3H, CH₃), 1.54-1.95 (m, 11H, 4-*H*, 4 CH₂, 3'-*H*, H-CH), 2.15 (m, 1H, 3-*H*), 2.17 (m, 1H, 3'-*H*), 2.22 (m, 1H, H-CH), 3.18 (m, 2H, 5'-*H*), 4.03 (m, 1H, 2'-*H*), 4.85 (m, 1H, 2-*H*), 5.43 (m, 1H, CH(CH₃)), 7.23-7.39 (m, 5H, *ArH*), 7.46 (s, 1H, H-NCO), 7.86 (m, 1H, H-NCS), 7.97 (s, 1H, H-NCS), 8.39 and 9.10 (2 m, 1H, H-N);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) = 22.38 (CH₃), 23.4 (CH₂), 23.8 (4-*CH*), 25.0 (CH₂), 25.1 (CH₂), 26.4 (CH₂), 28.5 (CH₂), 29.8 (3'-CH₂), 36.0 (3-CH₂), 45.8 (5'-CH₂), 51.1 (2-*CH*), 52.5 (CHCH₃), 53.8 (1-*C*), 59.3 (2'-*CH*), 126.2, 126.9 and 128.4 (*Ar-CH*), 144.1 (*Ar-C*), 167.2 (CO), 181.8 (CS).

(S,R,S)-61

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.26 and 2.43 min (84/16);

[α]_D²⁰ = -12.4 (c = 1, CHCl₃);

MS (ESI): m/z = 401.1 [(M+H)⁺], 423.2 [(M+Na)⁺];

¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.27 (m, 1H, 3-H), 1.40 (m, 3H, CH₃), 1.52- 1.81 (m, 11H, 4-H, 4 CH₂, 3'-H, H-CH), 1.91 (m, 1H, 3'-H), 2.17 (m, 1H, 3-H), 2.31 (m, 1H, H-CH), 3.05-3.13 (2 m, 2H, 5'-H), 3.89 (m, 1H, 2'-H), 4.88 (m, 1H, 2-H), 5.41 (m, 1H, CH(CH₃)), 7.22-7.48 (m, 5H, ArH), 7.44 (m, 1H, H-NCO), 7.84 (s, 1H, H-NCS), 7.88 (m, 1H, H-NCS), 8.31 and 9.01 (2 m, 1H, H-N);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 22.6 (CH₃), 23.2 (CH₂), 23.8 (4-CH), 25.0 (CH₂), 25.1 (CH₂), 26.4 (CH₂), 28.6 (CH₂), 29.7 (3'-CH₂), 36.2 (3-CH₂), 45.6 (5'-CH₂), 50.7 (2-CH), 52.5 (1-C), 53.5 (CHCH₃), 59.2 (2'-CH), 126.1, 126.7 and 128.25 (Ar-CH), 144.6 (Ar-C), 167.1 (CO), 181.9 (CS).

(R,R,S)-61

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.27 min;

[α]_D²⁰ = 13.9 (c = 1.1, CHCl₃);

MS (ESI): m/z = 401.2 [(M+H)⁺];

¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.23 (m, 1H, H-CH), 1.33 (m, 1H, 3-H), 1.39 (m, 1H, H-CH), 1.41 (m, 3H, CH₃), 1.50- 1.91 (m, 8H, 4-H, 2 CH₂, 3'-H, 2 H-CH), 2.09 (m, 1H, 3'-H), 2.16 (m, 1H, 3-H), 2.20 (m, 2H, 2 H-CH), 3.03- 3.30 (m, 2H, 5'-H), 3.87 and 4.20 (m, 1H, 2'-H), 4.60 (m, 1H, 2-H), 5.40 (m, 1H, CH(CH₃)), 7.23, 7.30 and 7.33 (m, 5H, ArH), 7.73 (m, 1H, H-NCO), 8.09 (s, 1H, H-NCS), 8.06 (m, 1H, H-NCS), 8.21 and 9.10 (2 m, 1H, H-N);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) = 22.6 (CH₃), 23.1 (CH₂), 23.6 (4-CH), 23.9 (CH₂), 24.3 (CH₂), 25.3 (CH₂), 28.9 (CH₂), 29.9 (3'-CH₂), 35.8 (3-CH₂), 45.7 (5'-CH₂), 50.7 (2-CH), 53.2 (CHCH₃), 55.8 (1-C), 59.8 (2'-CH), 126.5, 127.2 and 128.8 (Ar-CH), 144.8 (Ar-C), 167.6(CO), 182.4 (CS).

(R,R,R)-61

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.24 min;

[α]_D²⁰ = 16.2 (c = 1.2, CHCl₃);

MS (ESI): m/z = 401.2 [(M+H)⁺], 423.1 [(M+Na)⁺];

¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.23 (m, 1H, H-CH), 1.31 (m, 1H, 3-H), 1.39 (m, 1H, H-CH), 1.35 and 1.40 (2 d, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.49- 1.95 (m, 8H, 4-H, 2 CH₂, 3'-H, 2 H-CH), 2.02 (m, 1H, 3'-H), 2.14 (m, 1H, 3-H), 2.23 (m, 2H, 2 H-CH), 3.15 (m, 2H, 5'-H), 4.03 (m, 1H, 2'-H), 4.63 (m, 1H, 2-H), 5.40 (m, 1H, CH(CH₃)), 7.23, 7.32 and 7.34 (m, 5H, ArH), 7.71 (m, 1H, H-NCS), 7.74 (s, 1H, H-NCS), 8.11 (m, 1H, H-NCO), 8.40 and 9.14 (2 m, 1H, H-N);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) = 22.5 (CH₃), 23.5 (CH₂), 23.8 (4-CH), 24.9 (CH₂), 26.5 (CH₂), 28.5 (CH₂), 28.6 (CH₂), 29.9 (3'-CH₂), 35.3 (3-CH₂), 45.8 (5'-CH₂), 51.9 (CHCH₃), 53.2 (2-CH), 55.2 (1-C), 59.6 (2'-CH), 126.0, 126.9 and 128.4 (Ar-CH), 144.3 (Ar-C), 167.7 (CO), 181.7 (CS).

• **Neutralisation with basic resin:**

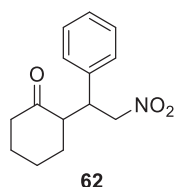
Catalyst-TFA salts can be neutralized with Varipure IPE Agilent cartridges.

Loading capacity: 0.21 mmol of product/cartridge

The cartridge is conditioned with 4 CV of methanol then 4 CV of acetonitrile. The solution of catalyst-TFA salt is dissolved in acetonitrile and injected through the cartridge.

The cartridge is then washed with 8 CV of acetonitrile. The solution is concentrated to give the catalyst free of salt. ¹⁹F NMR confirms the absence of TFA (CF₃ chemical shift: -76.1 ppm).

Partie expérimentale



- **General procedure for the organocatalyzed nitro-Michael reaction**

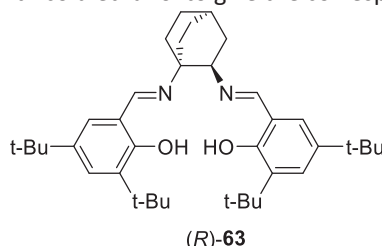
Catalyst (15 mol%, 0.045 mmol) and NMM (15 mol%, 0.045 mmol, 4.9 μ L) were dissolved in freshly distilled cyclohexanone (0.6 mL) in the absence or presence of solvent or additive as indicated in "Tableau 6-8". Nitrostyrene (1 eq, 0.3 mmol, 45 mg) was added to the solution (0.5 M solution). After complete conversion monitored by HPLC, the crude reaction medium was analyzed by LC/MS and chiral HPLC.

MS (ESI): $m/z = 246.3 [(M+H)^+]$, $268.2 [(M+Na)^+]$;

HPLC (chiralcel AS-H, hexane/*i*PrOH, 80:20, 1 mL/min, 30 °C, UV 214 nm) Dia syn : $t_{R1} = 11.1$ and $t_{R2} = 15.5$ min, dia anti : $t_{R1} = 14.0$ and $t_{R2} = 14.5$ min.

- **General procedure for the synthesis of salen ligands (R)-63 and (R)-64 :**

(*R*)-1,2-diaminobicyclo[2.2.2]octane diacetate (*R*)-DABO, 2AcOH (*R*)-**39** (1 eq., 100 mg, 0.38 mmol) and potassium carbonate (2 eq., 106 mg, 0.76 mmol) were dissolved in a mixture of distilled water and ethanol (H₂O/EtOH : 0.6/2 mL) and the mixture was heated to reflux. A solution of aldehyde (2 eq., 0.76 mmol) in ethanol (1 mL) was added dropwise with a syringe and the mixture was stirred at reflux for 2 hours. The reaction was then cooled to 0°C and quenched with cold distilled water leading to the precipitation of the product. The precipitate was filtered and washed with cold ethanol to give the corresponding Schiff bases.



(*R*)-Bis(3,5-di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzylidene)-1,2-diaminobicyclo[2.2.2]octane (*R*)-**63** was obtained from 3,5-Di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzaldehyde as a yellow crystal in 91% yield following the general procedure.

Mp 176-178 °C;

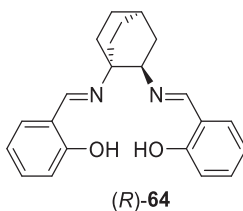
MS (ASAP): $m/z = 573.4 [M+H]^+$;

[α]_D²⁵ = +205.7° (c = 1.1, CHCl₃);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.24 (s, 18H, 6CH₃), 1.38 (s, 9H, 3CH₃), 1.42 (s, 9H, 3CH₃), 1.71-1.86 (m, 7H, 3CH₂ and 4-H), 1.92-2.06 (m, 2H, CH₂), 2.20 (m, 2H, CH₂), 3.59 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, 2-H), 7.00 (dd, $J = 7.3$ Hz and 2.3 Hz, 2H, Ar-H), 7.30 (dd, $J = 7.9$ Hz and 2.3 Hz, 2H, Ar-H), 8.23 (s, 1H, 1-N=CH), 8.29 (s, 1H, 2-N=CH);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 24.9 (CH₂), 25.1 (4-CH), 26.1 and 26.3 (CH₂), 29.6 and 31.6 (CH₃), 32.6 (CH₂), 34.2 and 35.1 (tBu-C), 36.3 (CH₂), 60.1 (1-C), 71.4 (2-CH), 118.0 and 118.2 (Ar-C), 126.2 and 126.9 (Ar-CH), 136.4 and 140.0 (Ar-CtBu), 158.1 and 158.6 (Ar-COH), 163.1 and 165.9 (N=CH);

HRMS (ESI-TOF) $m/z [M+H]^+$ calcd. for C₃₈H₅₇N₂O₂ 573.4420, found. 573.4422.



(R)-Bis(2-hydroxybenzylidene)-1,2-diaminobicyclo[2.2.2]octane (R)-64 was obtained from 2-hydroxybenzaldehyde as a yellow crystal in 80% yield following the general procedure.

Mp 88-90 °C;

[α]_D²⁵ = +4.2° (c = 1.2, CHCl₃);

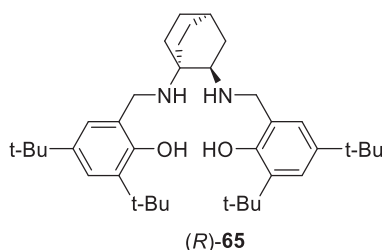
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.63-2.01 (m, 9H, 3CH₂, HCH, 4-CH, 3-HCH); 2.15-2.26 (m, 2H, HCH, 3-HCH), 3.56, (m, 1H, 2-CH), 6.75-6.91 (m, 4H, Ar-H), 7.12-7.28 (m, 4H, Ar-H), 8.18 (s, 1H, 1-N=CH), 8.22 (s, 1H, 2-N=CH);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 24.6 (CH₂), 25.0 (4-CH), 26.0, 26.1 and 32.5 (CH₂), 36.3 (3-CH₂), 60.4 (1-C), 71.4 (2-CH), 116.9, 117.1 and 118.5 (Ar-CH), 118.8 and 118.9 (Ar-CH, Ar-C), 131.7 and 132.3 (Ar-CH), 161.2 and 161.6 (Ar-COH), 162.0 and 164.5 (N=CH);

HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ calcd. for C₂₂H₂₅N₂O₂ 349.1916, found 349.1913.

- **General procedure for the synthesis of ligands 65-74**

(R)-1,2-diaminobicyclo[2.2.2]octane diacetate (R)-DABO, 2AcOH (R)-**39** (1 eq., 40 mg, 0.15 mmol) and potassium carbonate (2 eq., 42.5 mg, 0.30 mmol) were dissolved in distilled water (0.2 mL) and ethanol (0.6 mL) was added. The mixture was heated to reflux. A solution of aldehyde (2 eq.) in ethanol (0.75 M) was added dropwise with a syringe and the mixture was stirred at reflux for 12 hours. The reaction was then cooled to 0°C diluted with CH₂Cl₂ and quenched with cold distilled water. The product was extracted with CH₂Cl₂, the combined organic phases were washed with water, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The obtained crude was then dissolved in methanol (2 mL) at 0 °C. NaBH₄ (3 eq., 17.6 mg, 45 mmol) was added to the reaction mixture in 3 portions (1 every 10 min). Stirring at this temperature was maintained until gas evaporation was stopped and the mixture was allowed to reach room temperature. After complete conversion monitored by HPLC, the reaction media was quenched with distilled water and all the volatiles were evaporated. The resulting aqueous mixture was extracted with CH₂Cl₂ and the combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The resulting crude was purified by column chromatography on silica gel (elution gradient CH₂Cl₂ to CH₂Cl₂/MeOH, 95:5) giving the expected ligand.



(R)-N,N'-Bis(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxybenzyl)-1,2-diaminobicyclo[2.2.2]octane (R)-65 was obtained from 3,5-Di-tert-butyl-2-hydroxybenzaldehyde as a colourless oil in 81% yield following the general procedure.

t_R (HPLC) column A, gradient A = 3.50 min;

MS (ESI): m/z = 219.32 [4-ditertbutyl-6-methylphenol+H]⁺, 359.3 [M-(2,4-di-tert-butyl-6-methylphenol)+H]⁺, 577.3 [M+H]⁺;

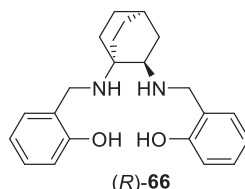
[α]_D²⁵ = -10.4° (c = 1.5, CHCl₃);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.27 and 1.29 (2s, 18H, 6CH₃), 1.39 (s, 18H, 6CH₃), 1.64-1.75 (m, 10H, 4CH₂, 4-CH, 3-HCH), 2.02 (m, 1H, 3-HCH), 2.95 (s, 1H, 2-CH), 3.92-3.75 (m, 3H, CH₂N, HCHN), 4.08 (d, J = 13.2 Hz, 1H, HCHN), 6.90 (br d, J = 2.4 Hz, 2H, Ar-H), 7.21 (br d, J = 2.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.25 (m, 1H, Ar-H);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 24.5 (4-CH), 25.6, 26.0, 26.2 and 29.1 (CH₂), 29.7 (CH₃), 31.7 (CH₃), 34.2 (3-CH₂), 34.9 and 35.0 (C-tBu), 45.5 (1-NCH₂), 51.0 (2-NCH₂), 53.6 (1-C), 55.8 (2-CH), 122.9, 123.0 and 123.2 (Ar-CH), 136.2 (Ar-C), 140.8 (Ar-CtBu), 154.4 (Ar-COH);

HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ calcd. for C₃₈H₆₁N₂O₂ 577.4733, found 577.4739.

Partie expérimentale



(R)-N,N'-Bis(2-hydroxybenzyl)-1,2-diaminobicyclo[2.2.2]octane (R)-66 was obtained from 2-hydroxybenzaldehyde as colourless oil in 66% yield following the general procedure.

t_R (HPLC) column A, gradient A = 1.84 min;

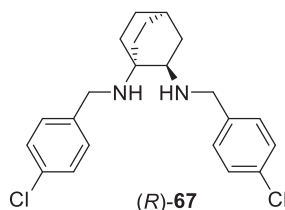
MS (ESI): $m/z = 141.3$ [M-(2-methylphenol)+H]⁺, 247.2 [M-(2-methylphenol)+H]⁺, 353.2 [M+H]⁺;

$[\alpha]_D^{25} = -24.1^\circ$ (c = 1.2, CHCl₃);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.60-1.74 (m, 10H, 4 CH₂, 3-HCH, 4-CH); 2.00 (t, $J_1 = J_2 = 11.4$ Hz, 1H, 3-HCH), 2.85 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, 2-CH), 3.72 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H, 2-NHCH), 3.76 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, 1-NHCH), 3.85 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, 1-NHCH), 4.11 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H, 2-NHCH), 6.75-6.87 (m, 4H, Ar-H), 6.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.13-7.21 (m, 2H, Ar-H);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 24.5 (4-CH), 25.7, 26.0, 26.4 and 29.1 (CH₂), 34.8 (3-CH₂), 44.9 (N-CH₂), 49.8 (N-CH₂), 53.8 (1-C), 55.4 (2-CH), 116.6, 116.7 and 119.4 (Ar-CH), 122.8, 123.6 (Ar-C), 128.4, 128.8, 128.9 and 129.2 (Ar-CH), 158.0 and 158.1 (Ar-COH);

HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ calcd. for C₂₂H₂₉N₂O₂ 353.2229, found 353.2227.



(R)-N,N'-Bis(4-chlorobenzyl)-1,2-diaminobicyclo[2.2.2]octane (R)-67 was obtained from 4-chlorobenzaldehyde as colourless oil in 66% yield following the general procedure.

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.50 min;

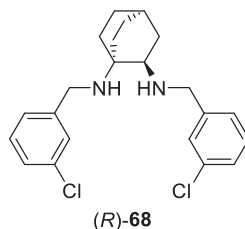
MS (ESI): $m/z = 265.3$ [M-(4-chlorotoluene)+H]⁺, 389.3 [M+H]⁺;

$[\alpha]_D^{25} = -16.9^\circ$ (c = 1.3, CHCl₃);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.34-1.40 (m, 1H, HCH), 1.48-1.51 (m, 1H, 3-HCH), 1.56-1.78 (m, 8H, HCH, 4-CH, 3CH₂), 1.87-1.92 (m, 1H, 3-HCH), 2.15 (br.s, 2H, 2NH), 2.64 (m, 1H, 2-CH), 3.36 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, 1-NHCH), 3.56 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, 2-NHCH), 3.57 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, 1-NHCH), 3.88 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, 2-NHCH), 7.19-7.28 (m, 8H, Ar-H);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 24.8 (4-CH), 26.3, 26.4, 26.8 and 29.7 (CH₂), 35.3 (3-CH₂), 44.9 (1-NCH₂), 50.5 (2-NCH₂), 53.2 (1-C), 54.9 (2-CH), 128.6, 129.4 and 129.8 (Ar-CH), 132.6 and 132.7 (Ar-CCl), 139.3 and 139.8 (Ar-C);

HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ calcd. for C₂₂H₂₇N₂Cl₂ 389.1551, found. 389.1552.



(R)-N,N'-Bis(3-chlorobenzyl)-1,2-diaminobicyclo[2.2.2]octane (R)-68 was obtained from 3-chlorobenzaldehyde as colourless oil in 81% yield following the general procedure.

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.49 min;

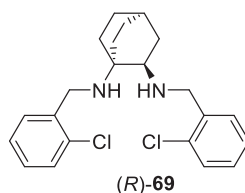
MS (ESI): $m/z = 265.2$ [M-(4-chlorotoluene)+H]⁺, 389.1 [M+H]⁺;

$[\alpha]_D^{25} = -14.2^\circ$ (c = 1.3, CHCl₃);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.38-1.80 (m, 10H, 4CH₂, 3-HCH, 4-CH), 1.89-1.95 (m, 1H, 3-HCH), 2.02 (br.s, 2H, 2NH), 2.68 (m, 1H, 2-CH), 3.38 (d, $J_1 = 13.8$ Hz, 1H, 1-NHCH), 3.60 (d, $J_1 = J_2 = 13.8$ Hz, 2H, 1-NHCH, 2-NHCH), 3.93 (d, $J_2 = 13.8$ Hz, 1H, 2-NHCH), 7.15-7.25 (m, 6H, Ar-H), 7.28 (s, 1H Ar-H), 7.30 (s, 1H, Ar-H);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 24.8 (4-CH), 26.3, 26.7 and 29.6 (CH_2), 35.0 (3- CH_2), 45.1 (1- NCH_2), 50.6 (2- NCH_2), 53.4 (1-C), 54.9 (2-CH), 126.3, 126.7, 127.2, 127.3, 128.3, 128.6, and 129.8 (Ar-CH), 134.4 (Ar-Cl), 142.5 and 143.1 (Ar-C);

HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{Cl}_2$ 389.1551, found. 389.1552.



(R)-N,N'-bis(2-chlorobenzyl)-1,2-diaminobicyclo[2.2.2]octane (R)-69 was obtained from 2-chlorobenzaldehyde as colourless oil in 84% yield following the general procedure.

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.58 min;

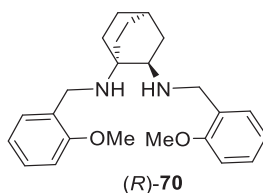
MS (ESI): m/z = 389.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 265.3 $[\text{M}-(2\text{-chlorotoluene})+\text{H}]^+$, 125.1 $[2\text{-chlorotoluene}+\text{H}]^+$;

$[\alpha]_D^{25}$ = -10.0° (c = 1.5, CHCl_3);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.41 (m, 1H, HCH), 1.56-1.65 (m, 7H, HCH , 2 CH_2 , 3- HCH , 4- CH), 1.76 (m, 1H, HCH), 1.85 (m, 1H, HCH), 1.93 (m, 1H, 3- HCH), 2.36 (s, 2H, 2 NH), 2.74 (m, 1H, 2- CH), 3.42 (d, J = 13.4 Hz, 1H, 1- NHCH), 3.72 (d, J = 13.4 Hz, 1H, 1- NHCH), 3.77 (d, J = 14.0 Hz, 1H, 2- NHCH), 4.04 (d, J = 14.0 Hz, 1H, 2- NHCH), 7.14-7.19 (m, 3H, Ar- H), 7.22 (td, J = 7.4, 1.5 Hz, 1H, Ar- H), 7.28-7.31 (m, 2H, Ar- H), 7.36 (dd, J = 5.6 Hz and 3.5 Hz, 1H, Ar- H), 7.43 (dd, J = 7.4 Hz and 1.7 Hz, 1H, Ar- H);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 24.8 (4-CH), 26.3, 26.7 and 29.7 (CH_2), 35.1 (3- CH_2), 43.0 (1- NCH_2), 48.7 (2- NCH_2), 53.4 (1-C), 54.9 (2-CH), 126.8, 127.0, 128.2, 128.5, 129.4, 129.6, 130.0 and 130.7 (Ar-CH), 133.6 and 134.1 (Ar-Cl), 137.9 and 138.3 (Ar-C);

HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{Cl}_2$ 389.1551, found 389.1552.



(R)-N,N'-bis(2-methoxybenzyl)-1,2-diaminobicyclo[2.2.2]octane (R)-70 was obtained from 2-methoxybenzaldehyde as colourless oil in 78% yield following the general procedure.

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.16 min;

MS (ESI): m/z = 121.0 $[2\text{-methylmethoxyphenyl}+\text{H}]^+$, 261 $[\text{M}-(2\text{-methylmethoxyphenyl})+\text{H}]^+$, 381.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

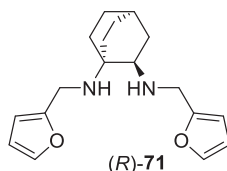
$[\alpha]_D^{25}$ = -53.6° (c = 1.2, CHCl_3);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.59-2.12 (m, 11H, 5 CH_2 , 4- CH), 2.81 (m, 1H, 2- CH), 3.39 (s, 3H, OCH_3), 3.42 (d, J = 12.8 Hz, 1H, 1- NHCH), 3.61 (d, J = 12.8 Hz, 1H, 1- NHCH), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.79 (d, J = 13.4 Hz, 1H, 2- NHCH), 4.39 (d, J = 13.4 Hz, 1H, 2- NHCH), 6.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar- H), 6.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar- H), 6.93 (t, J = 7.4 Hz, 2H, Ar- H), 7.18-7.34 (m, 4H, Ar- H);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 24.4 (4-CH), 25.4, 25.7, 26.0, 28.8 and 32.4 (CH_2), 40.9 and 46.4 (NCH_2), 53.6 (1-C), 55.1 (OCH_3), 55.2 (OCH_3), 55.5 (2-CH), 110.2, 110.4, 120.8, 128.8 and 129.6 (Ar-CH), 129.8 (Ar-C), 131.1 (Ar-CH), 157.4 and 157.9 (Ar- COCH_3);

HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2$ 381.2542, found 381.2543.

Partie expérimentale



(R)-N,N'-Bis(2-furanylmethyl)-1,2-diaminobicyclo[2.2.2]octane (R)-71 was obtained from 2-furaldehyde as light brown oil in 60% yield following the general procedure.

t_R (HPLC) column A, gradient A = 1.80 min;

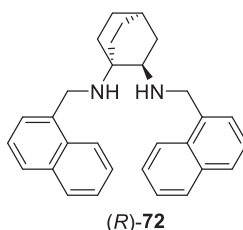
MS (ESI): $m/z = 221.2$ [M-(2-methylfuran)+H]⁺, 301.0 [M+H]⁺;

$[\alpha]_D^{25} = -11.8^\circ$ (c = 1.4, CHCl₃);

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 1.29-1.35 (m, 1H, HCH), 1.37-1.41 (m, 1H, 3-HCH), 1.49-1.71 (m, 8H, 3CH₂, HCH, 4-CH), 1.83-1.89 (m, 1H, 3-HCH), 2.65 (m, 1H, 2-CH), 3.41 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, 1-NHCH), 3.58 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, 1-NHCH), 3.62 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, 2-NHCH), 3.80 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, 2-NHCH), 6.15 (m, 1H, Ar-H), 6.21 (m, 1H, Ar-H), 6.33 (m, 2H, Ar-H), 7.39 (m, 2H, Ar-H);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 25.7 (4-CH), 26.8, 26.9, 27.1 and 29.8 (CH₂), 35.5 (3-CH₂), 38.9 (1-NCH₂), 44.1 (2-NCH₂), 53.6 (1-C), 55.5 (2-CH), 107.0, 107.9, 111.2 and 111.3 (=CH), 142.6 and 142.8 (=CH-O), 155.6 and 156.3 (=C-O);

HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ calcd. for C₁₈H₂₅N₂O₂ 301.1916, found. 301.1917.



(R)-N,N'-Bis(1-naphthylmethyl)-1,2-diaminobicyclo[2.2.2]octane (R)-72 was obtained from 1-naphthaldehyde as colourless oil in 97% yield following the general procedure.

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.75 min;

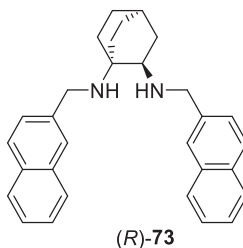
MS (ESI): $m/z = 141.1$ [M-(2-methylnaphthalene)+H]⁺, 281.3 [M-(methylnaphthalene)+H]⁺, 421.1 [M+H]⁺;

$[\alpha]_D^{25} = -3.1^\circ$ (c = 1.3, CHCl₃);

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 1.43-1.51 (m, 1H, HCH), 1.59-1.77 (m, 7H, HCH, 3CH₂, 3-HCH, 4-CH), 2.06 (m, 1H, 3-HCH), 2.90 (m, 1H, 2-CH), 3.76 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H, 1-NHCH), 3.96 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H, 2-NHCH), 4.01 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H, 1-NHCH), 4.39 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H, 2-NHCH), 7.19 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.26 (ddd, $J = 8.3$ Hz, 6.8 Hz and 1.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.31-7.45 (m, 6H, Ar-H), 7.74 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, Ar-H), 7.83 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ar-H), 7.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Ar-H), 8.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar-H);

¹³C{¹H}NMR (100 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 25.9 (4-CH), 27.0, 27.2, 30.0 and 30.4 (CH₂), 35.9 (3-CH₂), 43.6 (1-NCH₂), 49.8 (2-NCH₂), 54.2 (1-C), 57.0 (2-CH), 125.0, 125.2, 126.4, 126.5, 126.8, 126.9, 127.4, 128.2, 128.4 and 129.4 (Ar-CH), 132.8, 132.9, 134.8, 134.9, 137.7, and 138.1 (Ar-C);

HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ calcd. for C₃₀H₃₃N₂ 421.2644, found 421.2638.



(R)-N,N'-Bis(2-naphthylmethyl)-1,2-diaminobicyclo[2.2.2]octane (R)-73 was obtained from 2-naphthaldehyde as white solid in 77% yield following the general procedure.

Mp 130-132 °C

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.86 min;

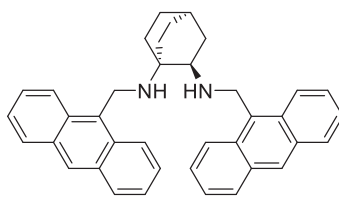
MS (ESI): $m/z = 141.1$ [M-(2-methylnaphthalene)+H]⁺, 281.2 [M-(methylnaphthalene)+H]⁺, 421.3 [M+H]⁺;

$[\alpha]_D^{25} = +37.6^\circ$ (c = 1.1, CHCl₃);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.49-1.74 (m, 8H, 3CH_2 , 4-CH, 3-HCH), 1.83 (m, 1H, HCH), 1.91-2.00 (m, 2H, HCH, 3-HCH), 2.83 (m, 1H, 2-CH), 3.53 (d, J = 12.9 Hz, 1H, 1-NHCH), 3.75 (d, J = 12.9 Hz, 1H, 1-NHCH), 3.84 (d, J = 13.6 Hz, 1H, 2-NHCH), 3.94 (br s, 2H, NH), 4.19 (d, J = 13.6 Hz, 1H, 2-NHCH), 7.39-7.47 (m, 6H, Ar-H), 7.66-7.79 (m, 8H, Ar-H);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 24.6 (4-CH), 26.0, 26.1, 26.4 and 29.1 (CH_2), 34.1 (3- CH_2), 45.5 (1- NCH_2), 50.7 (2- NCH_2), 54.1 (1-C), 54.3 (2-CH), 125.8, 126.0, 126.1, 126.3, 126.8, 126.9, 127.5, 127.7, 127.8, 127.9, 128.2 and 128.5 (Ar-CH), 132.8, 132.9, 133.4, 133.5, 135.9 and 136.9 (Ar-C);

HRMS (ESI-TOF) m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_2$ 421.2644, found 421.2645.



(R)-74

(R)-N,N'-bis(9-anthracenylmethyl)-1,2-diaminobicyclo[2.2.2]octane (R)-74 was obtained from 9-anthracenecarboxaldehyde as yellow solid in 46% yield following the general procedure.

Mp 171-173 °C

t_R (HPLC) column A, gradient A = 3.14 min;

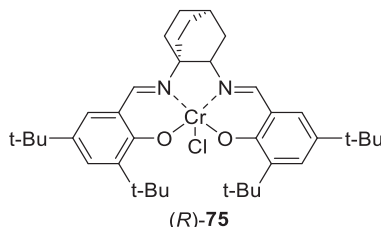
MS (ESI): m/z = 521.3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$,

$[\alpha]_D^{25}$ = +152.6° (c = 1.2, CHCl_3);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.63-1.68 (m, 2H, CH_2), 1.78-1.85 (m, 6H, 2CH_2 , HCH, 4-CH), 1.91-1.96 (m, 1H, 3-HCH), 2.08-2.12 (m, 1H, HCH), 2.24 (m, 1H, 3-HCH), 2.98 (br d, 1H, 2-CH), 4.48 (d, J = 11.4 Hz, 1H, 1-NHCH), 4.53 (d, J = 11.4 Hz, 1H, 1-NHCH), 4.59 (d, J = 12.6 Hz, 1H, 2-NHCH), 4.91 (d, J = 12.6 Hz, 1H, 2-NHCH), 7.06-7.15 (m, 4H, Ar-H), 7.29-7.39 (m, 4H, Ar-H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ar-H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ar-H), 8.08 (d, J = 8.9 Hz, 2H, Ar-H), 8.22 (d, J = 8.9, 2H, Ar-H), 8.35 (d, J = 7.3 Hz, 2H, Ar-H);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 25.1 (4-CH), 25.4, 26.4, 26.5 and 30.0 (CH_2), 35.9 (3- CH_2), 37.9 (1- NCH_2), 43.8 (2- NCH_2), 53.8 (1-C), 58.7 (2-CH), 124.3, 125.0, 126.0, 126.1 and 127.0 (Ar-CH), 127.3 (Ar-C), 129.0 (Ar-CH), 130.2, 130.5, 131.6 and 131.7 (Ar-C);

HRMS (ESI-TOF) m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ calcd. for $\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{N}_2$ 521.2957, found. 521.2950.



(R)-75

• Procedure for the synthesis of the salen-chromium complex (R)-75:

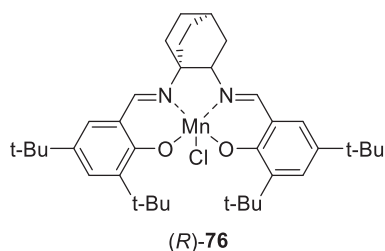
A heterogeneous solution of manganese powder (500 mg, 10 equiv.) and CrCl_3 (41 mg, 0.26 mmol, 3 equiv.) in dry THF (2 mL) was stirred for 4 hours under argon. Once a green precipitate was formed, a solution of the compound (R)-63 (50 mg, 0.09 mmol, 1 equiv.) in THF (1 mL) was added to the reaction mixture followed by triethylamine (26.5 μL , 0.19 mmol, 2.2 equiv.). The mixture was stirred under argon at room temperature for 12 hours. The reaction flask was then opened to air and the stirring continued for an additional 24 hours. The reaction mixture was diluted with tert-butylmethyl ether and washed with saturated NH_4Cl then brine. The organic phase was dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure to yield compound (R)-75 (42 mg, 75%).

Mp >220 °C

MS (ASAP): m/z = 622.36 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$;

FT-IR (neat) : 2946, 2904, 2864, 1610, 1528, 1457, 1430, 1385, 1318, 1254, 1165, 1068, 1022, 837, 785, 745 cm^{-1} .

Partie expérimentale



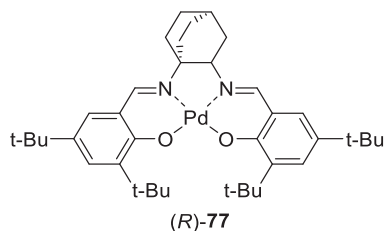
- **Procedure for the synthesis of the salen-manganese complex (R)-76:**

The compound (R)-63 (10 mg, 0.017 mmol, 1 equiv.) was dissolved in toluene (2 mL) and added dropwise to a solution of Mn(OAc)₂·4H₂O (41.2 mg, 0.17 mmol, 10 equiv.) in methanol (3 mL) under argon. The mixture was refluxed and stirred 5 hours. The flask was cooled down to room temperature and opened to air for 3 additional hours. Brine was added to the mixture which was stirred overnight. The product was then extracted by toluene, washed with water, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to give the complex 76 (9.3 mg, 82%).

Mp >220°C

MS (ASAP): m/z = 625.36 [M+H]⁺

FT-IR (neat): 2946, 2919, 2865, 1603, 1535, 1460, 1427, 1390, 1305, 1250, 1177, 1066, 1024, 838, 779, 746 cm⁻¹.



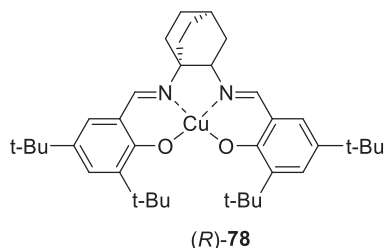
- **Procedure for the synthesis of the salen-palladium complex (R)-77:**

Compound (R)-63 (1 eq., 10 mg, 0.018 mmol) was dissolved in methanol (6 mL). Palladium diacetate (4 eq., 16 mg, 0.07 mmol) was added and the solution was heated to reflux for 5 hours. The solution was concentrated under reduced pressure, dissolved with CH₂Cl₂ and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give the title palladium complex in quantitative yield (12 mg). Yellow cube shape crystals of compound (R)-77 were obtained from CH₂Cl₂/MeOH.

Mp >220 °C

MS (ASAP): m/z = 677.33 [M+H]⁺

FT-IR (neat): 2939, 2920, 2851, 1606, 1523, 1454, 1427, 1357, 1324, 1251, 1165, 1072, 1023, 890, 834, 783 cm⁻¹.



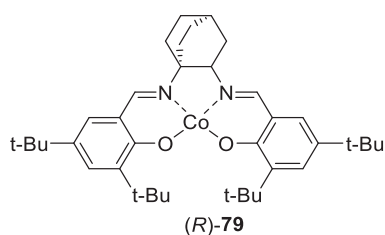
- **Procedure for the synthesis of the salen-copper complex (R)-78:**

Compound (R)-63 (1 eq., 10 mg, 0.018 mmol) was dissolved in methanol (5 mL). Copper diacetate (14 eq., 43.2 mg, 0.24 mmol) was added and the solution was heated to reflux for 15 hours. The solution was concentrated under reduced pressure, dissolved with CH₂Cl₂ and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give the title copper complex (10 mg, 90%). Black cube shape crystals of compound (R)-78 were obtained from CH₂Cl₂/MeOH.

Mp >220 °C;

MS (ASAP): m/z = 634.36 [M+H]⁺;

FT-IR (neat): 2943, 2905, 2864, 1608, 1525, 1463, 1423, 1384, 1357, 1328, 1253, 1169, 1077, 1021, 811, 788, 742 cm⁻¹.



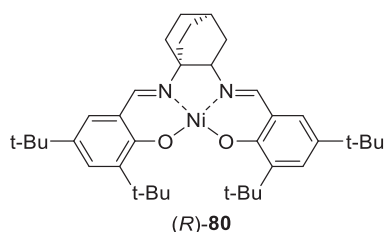
- **Procedure for the synthesis of the salen-cobalt complex (R)-79:**

Compound (R)-63 (1 eq., 50 mg, 0.087 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (0.5 mL) under argon atmosphere. A solution of cobalt diacetate (1.2 eq., 18.5 mg, 0.104 mmol) in methanol (0.4 mL) was added and the solution was stirred at room temperature for 30 min. The solution was cooled to 0 °C and stirred an additional hour. The red precipitate formed is filtered, washed with cold methanol and dried under reduced pressure to yield the title cobalt complex as a red solid (34 mg, 62%). Red cube shape crystals of complex (R)-79 were obtained from CH₂Cl₂/MeOH.

Mp >220 °C

MS (ASAP): m/z = 630.36 [M+H]⁺;

FT-IR (neat) : 2946, 2912, 2865, 1591, 1524, 1457, 1418, 1386, 1358, 1318, 1254, 1203, 1174, 1076, 915, 868, 836, 786, 732 cm⁻¹.



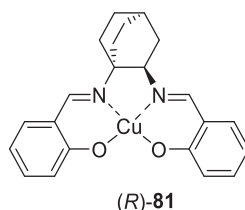
- **Procedure for the synthesis of the salen-nickel complex (R)-80:**

Compound (R)-63 (1 eq., 10 mg, 0.018 mmol) was dissolved in methanol (6 mL). Nickel diacetate tetrahydrate (10 eq., 43 mg, 0.17 mmol) was added and the solution was heated to reflux for 5 hours. The solution was concentrated under reduced pressure, dissolved with CH₂Cl₂ and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give the title nickel complex in quantitative yield (11 mg). Yellow cube-shape crystals of compound (R)-80 were obtained from CH₂Cl₂/MeOH.

Mp > 220 °C;

MS (ASAP): m/z = 629.36 [M+H]⁺;

FT-IR (neat) : 2946, 2916, 2864, 1610, 1530, 1454, 1433, 1358, 1326, 1258, 1171, 1078, 1022, 915, 872, 839, 784 cm⁻¹.



- **Procedure for the synthesis of the salen-copper complex (R)-81:**

Compound (R)-64 (10 mg, 0.029 mmol, 1 equiv.) was dissolved in methanol (2 mL). Copper diacetate (2 eq., 10.9 mg, 0.06 mmol) was added and the solution was heated to reflux for 15 hours. The solution was concentrated under reduced pressure, dissolved with CH₂Cl₂ and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give the copper complex (R)-81 as a purple powder (11 mg, 95% yield).

Mp >220 °C;

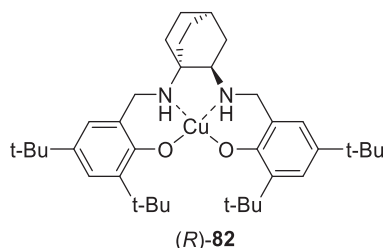
MS (ASAP): m/z = 410.11 [M+H]⁺;

Partie expérimentale

FT-IR (neat) : 2926, 2913, 2864, 1611, 1600, 1531, 1443, 1387, 1346, 1321, 1201, 1142, 1066, 1030, 909, 849, 751, 736 cm^{-1} .

- **General procedure for the synthesis of salan-copper complexes (R)-82 and (R)-83:**

The ligand ((R)-65 or (R)-66) (1eq., 0.07 mmol) was dissolved in ethanol (2 mL). Copper diacetate (2 eq., 12.4 mg, 0.14 mmol) was added and the solution was stirred at room temperature overnight. The solution was concentrated under reduced pressure and the crude was purified by column chromatography on silica gel (elution gradient CH_2Cl_2 to $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 8:2) giving the expected copper complex.

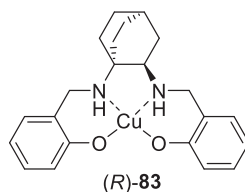


The complex (R)-82 was obtained as a dark green solid (44 mg, quant.).

Mp >220 °C;

MS (ASAP): $m/z = 638.36 [M+H]^+$;

FT-IR (neat) : 2945, 2901, 2863, 1618, 1461, 1437, 1412, 1358, 1296, 1262, 1234, 1199, 1168, 872, 827, 735 cm^{-1} .



The complex (R)-83 was obtained as a dark green solid (25 mg, 95%).

Mp >220 °C;

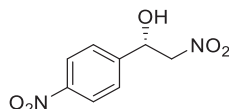
MS (ASAP): $m/z = 414.11 [M+H]^+$;

FT-IR (neat) : 2920, 2863, 1597, 1562, 1481, 1446, 1394, 1256, 1111, 1011, 877, 755 cm^{-1} .

- **General procedure for the nitroaldol reaction (Henry reaction):**

Ligand (R)-74 (12 mol%, 0.018 mmol, 7.6 mg) and $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (10 mol%, 0.015 mmol, 2.1 mg) were dissolved in 2-propanol (0.5 mL) and stirred at room temperature for 10 min. The deep blue reaction mixture was cooled to 0 °C and aldehyde (1 equiv., 0.15 mmol) and nitromethane (10 equiv., 1.5 mmol, 80 μL) were added. The reaction mixture was left stirring at 0 °C for 10 to 72 h. Volatiles were removed under reduced pressure and the residue was directly purified on silica gel column eluting with cyclohexane/EtOAc (8:1-4:1, v/v) to yield the corresponding product.

Configuration assignment : The absolute configuration was assigned (S) for all the nitroalcohol adducts by comparison with previously published retention times in chiral HPLC.^{181,183,187,258}



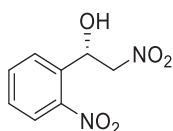
(S)-2-nitro-1-(4-nitrophenyl)ethanol was obtained as a light yellow solid, in 95% yield and 80% ee, following the general procedure.

Mp 80-82 °C (litt. 83-85 °C for 78% ee)¹⁸¹

HPLC (chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH, 85:15, 1.0 mL/min, 30 °C, UV 214 nm) t_R (R) = 14.45 min, t_R (S) = 17.85 min;

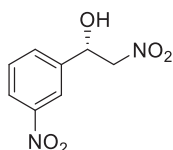
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.15 (br.s, 1H, OH), 4.58-4.61 (m, 2H, CH₂), 5.60 (dd, $J = 7.8$ Hz and 4.5 Hz, 1H, CH), 7.61-7.64 (m, 2H, Ar-H), 8.25-8.28 (m, 2H, Ar-H);

¹³C{¹H}NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 70.1, 80.7, 124.3, 127.1, 130.6, 145.1.



(S)-2-nitro-1-(2-nitrophenyl)ethanol was obtained as a colourless oil, in 78% yield and 80% ee, following the general procedure.

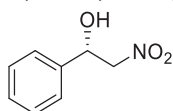
HPLC (chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH, 85:15, 1.0 mL/min, 30 °C, UV 214 nm) t_R (R) = 12.63 min, t_R (S) = 13.70 min, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.27 (br.s, 1H, OH), 4.56 (dd, J = 13.8 Hz and 9.1 Hz, 1H, HCH), 4.87 (dd, J = 13.8 Hz and 2.3 Hz, 1H, HCH), 6.05 (dd, J = 9.1 Hz and 2.3 Hz, 1H, CH), 7.52-7.58 (m, 1H, Ar-H), 7.75 (td, J = 7.7 Hz and 1.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.95 (dd, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H, Ar-H), 8.08 (dd, J = 8.2 Hz and 1.2 Hz, 1H, Ar-H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 66.7, 80.0, 124.8, 128.5, 129.6, 134.1, 134.3, 146.9.



(S)-2-nitro-1-(3-nitrophenyl)ethanol was obtained as a white solid, in 81% yield and 55% ee, following the general procedure

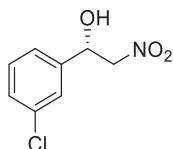
Mp 72-74 °C (litt. 75-77 °C);²⁵⁹

HPLC (chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH, 85:15, 1.0 mL/min, 30 °C, UV 214 nm) t_R (R) = 14.60 min, t_R (S) = 16.47 min, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.17 (br.s, 1H, OH), 4.60-4.63 (m, 2H, CH_2), 5.59-5.63 (m, 1H, CH), 7.61 (t, J = 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 8.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.32 (s, 1H, Ar-H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 69.9, 81.1, 121.2, 123.6, 130.0, 132.1, 141.1, 148.6.



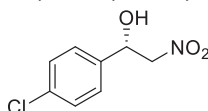
(S)-2-nitro-1-phenylethanol was obtained as a colourless oil, in 50% yield and 60% ee, following the general procedure.

HPLC (chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH, 85:15, 1.0 mL/min, 30 °C, UV 214 nm) t_R (R) = 9.40 min, t_R (S) = 11.18 min; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.82 (br.s, 1H, OH), 4.49 (dd, J = 13.3, 3.2 Hz, 1H, HCH), 4.60 (dd, J = 13.3, 9.4 Hz, 1H, HCH), 5.44 (dd, J = 9.4, 3.2 Hz, 1H, CH), 7.35-7.40 (m, 5H, Ar-H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 71.0, 81.2, 126.0, 129.0, 138.2.



(S)-2-nitro-1-(3-chlorophenyl)ethanol was obtained as a colourless oil, in 70% yield and 84% ee, following the general procedure

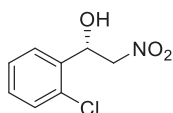
HPLC (chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH, 85:15, 1.0 mL/min, 30 °C, UV 214 nm) t_R (R) = 8.81 min, t_R (S) = 10.73 min; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.91 (br.s, 1H, OH), 4.51 (dd, J = 13.5 and 3.4 Hz, 1H, HCH), 4.59 (dd, J = 13.5 and 9.0 Hz, 1H, HCH), 5.46 (dd, J = 9.0 and 3.4 Hz, 1H, CH), 7.28-7.35 (m, 3H, Ar-H), 7.44 (s, 1H, Ar-H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 70.4, 81.0, 124.2, 126.5, 129.4, 130.5, 135.3, 140.1.



(S)-2-nitro-1-(4-chlorophenyl)ethanol was obtained as a colourless oil, in 73% yield and 86% ee, following the general procedure

HPLC (chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH, 85:15, 1.0 mL/min, 30 °C, UV 214 nm) t_R (R) = 9.03 min, t_R (S) = 11.17 min, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.01 (br.s, 1H, OH), 4.49 (dd, J = 13.4 and 3.4 Hz, 1H, HCH), 4.58 (dd, J = 13.4 and 9.2 Hz, 1H, HCH), 5.45 (dd, J = 9.2 and 3.4 Hz, 1H, CH), 7.33-7.40 (m, 4H, Ar-H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 70.4, 81.1, 127.5, 129.4, 135.0, 136.7;

Partie expérimentale

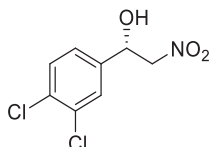


(S)-2-nitro-1-(2-chlorophenyl)ethanol was obtained as a colourless oil, in 66% yield and 62% ee, following the general procedure.

HPLC (chiralcel OD-H+OD, hexane/*i*PrOH, 95:5, 1.0 mL/min, 30 °C, UV 214 nm) t_R (R) = 39.58 min, t_R (S) = 42.22 min;

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.07 (br.s, 1H, OH), 4.46 (dd, J = 13.6 and 9.6 Hz, 1H, HCH), 4.68 (dd, J = 13.6 and 2.4 Hz, 1H, HCH), 5.85 (dd, J = 9.6 and 2.4 Hz, 1H, CH), 7.30-7.40 (m, 3H, Ar-H), 7.65-7.68 (m, 1H, Ar-H);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 68.0, 79.4, 127.7, 127.8, 12.9, 130.1, 131.7, 135.7.

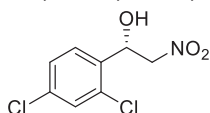


(S)-2-nitro-1-(3,4-dichlorophenyl)ethanol was obtained as a colourless oil, in 87% yield and 72% ee, following the general procedure.

HPLC (chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH, 90:10, 1.0 mL/min, 30 °C, UV 214 nm) t_R (R) = 15.00 min, t_R (S) = 19.82 min;

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.06 (br.s, 1H, OH), 4.50 (dd, J = 13.6 and 3.8 Hz, 1H, HCH), 4.56 (dd, J = 13.6 and 8.8 Hz, 1H, HCH), 5.44 (dd, J = 8.8 and 3.8 Hz, 1H, CH), 7.24 (dd, J = 8.7 and 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H, Ar-H);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 69.9, 80.9, 125.3, 128.2, 131.2, 133.3, 133.5, 138.3.

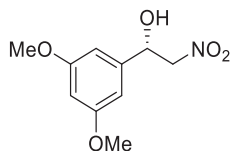


(S)-2-nitro-1-(2,4-dichlorophenyl)ethanol was obtained as a colourless oil, in 87% yield and 72% ee, following the general procedure.

HPLC (chiralcel AD-H, hexane/*i*PrOH, 90:10, 1.0 mL/min, 30 °C, UV 214 nm) t_R (R) = 7.95 min, t_R (S) = 9.38 min;

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.11 (br.s, 1H, OH), 4.42 (dd, J = 13.7 and 9.5 Hz, 1H, HCH), 4.65 (dd, J = 13.7 and 2.4 Hz, 1H, HCH), 5.8 (dd, J = 9.5 and 2.4 Hz, 1H, CH), 7.34 (dd, J = 8.4 and 2.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Ar-H);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 67.6, 79.2, 128.1, 128.7, 129.7, 132.2, 134.2, 135.4.

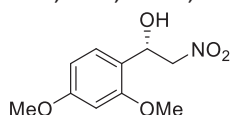


(S)-2-nitro-1-(3,5-dimethoxyphenyl)ethanol was obtained as a brown oil, in 50% yield and 66% ee, following the general procedure.

HPLC (chiralcel AD-H, hexane/*i*PrOH, 90:10, 1.0 mL/min, 30 °C, UV 214 nm) t_R (S) = 13.65 min, t_R (R) = 17.10 min;

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 3.79 (s, 6H, CH_3), 4.49 (dd, J = 13.3 and 3.2 Hz, 1H, HCH), 4.58 (dd, J = 13.3 and 9.4 Hz, 1H, HCH), 5.39 (dd, J = 9.4 and 3.2 Hz, 1H, CH), 6.42 (t, J = 2.2 Hz, 1H, p-Ar-H), 6.54 (d, J = 2.2 Hz, 2H, o-Ar-H);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 55.6, 71.2, 81.3, 100.8, 104.0, 140.7, 161.4.

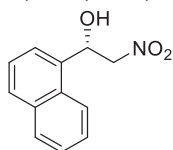


(S)-2-nitro-1-(2,4-dimethoxyphenyl)ethanol was obtained as a light yellow oil, in 10% yield and 10% ee, following the general procedure.

HPLC (chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH, 85:15, 1.0 mL/min, 30 °C, UV 214 nm) t_R (R) = 10.41 min, t_R (S) = 15.58 min;

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.59 (br.s, 1H, OH), 3.81 (s, 3H, CH_3), 3.85 (s, 3H, CH_3), 4.57-4.60 (m, 2H, CH_2), 5.54 (dd, $J = 7.3$ and 5.2 Hz, 1H, CH), 6.47 (d, $J = 2.3$, 1H, Ar-H), 6.51 (dd, $J = 8.4$ and 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar-H);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 55.6, 56.0, 67.9, 80.2, 98.8, 104.7, 118.6, 128.2, 157.2, 161.4.



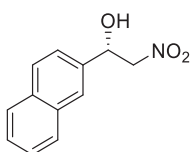
(S)-2-nitro-1-(naphthalen-1-yl)ethanol was obtained as a white solid, in 75% yield and 73% ee, following the general procedure.

Mp 55-57 °C (litt. 59-61 °C for 98% ee);²⁵⁹

HPLC (chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH, 85:15, 1.0 mL/min, 30 °C, UV 214 nm) t_R (R) = 11.30 min, t_R (S) = 16.43 min;

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.96 (br.s, 1H, OH), 4.66-4.69 (m, 2H, CH_2), 6.27 (dd, $J = 8.1$ and 4.1 Hz, 1H, CH), 7.49-7.63 (m, 3H, Ar-H), 7.77 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.92 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 8.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar-H);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 68.5, 80.9, 122.0, 124.0, 125.7, 126.3, 127.2, 129.5, 129.6, 129.7, 133.7, 133.9.

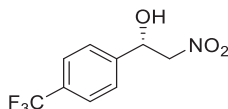


(S)-2-nitro-1-(naphthalen-2-yl)ethanol was obtained as a colourless oil, in 75% yield and 69% ee, following the general procedure.

HPLC (chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH, 85:15, 0.8 mL/min, 30 °C, UV 214 nm) t_R (R) = 32.20 min, t_R (S) = 44.67 min;

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.90 (br.s, 1H, OH), 4.60 (dd, $J = 13.3$ and 3.2 Hz, 1H, HCH), 4.70 (dd, $J = 13.3$ and 9.3 Hz, 1H, HCH), 5.64 (dd, $J = 9.3$ and 3.2 Hz, 1H, CH), 7.46-7.54 (m, 3H, Ar-H), 7.84-7.90 (m, 4H, Ar-H);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 71.3, 81.3, 123.3, 125.5, 126.9, 128.0, 128.2, 129.2, 133.3, 133.6, 135.5.

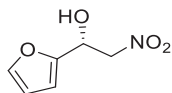


(S)-2-nitro-1-(4-trifluoromethylphenyl)ethanol was obtained as a colourless oil, in 82% yield and 75% ee, following the general procedure.

HPLC (chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH, 85:15, 1.0 mL/min, 30 °C, UV 214 nm) t_R (R) = 7.05 min, t_R (S) = 8.72 min;

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.64 (br.s, 1H, OH), 4.53 (dd, $J = 13.6$ and 3.7 Hz, 1H, HCH), 4.60 (dd, $J = 13.6$ and 8.8 Hz, 1H, HCH), 5.54 (dd, $J = 8.8$ and 3.7 Hz, 1H, CH), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar-H);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 70.4, 81.0, 126.1, 126.2, 126.5, 142.0.

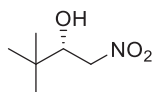


(S)-2-nitro-1-(furan-2-yl)ethanol was obtained as a brown oil, in 62% yield and 70% ee, following the general procedure.

HPLC (chiralcel OJ, hexane/*i*PrOH, 90:10, 0.5 mL/min, 30 °C, UV 214 nm) t_R (R) = 22.23 min, t_R (S) = 26.13 min;

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.82 (br.s, 1H, OH), 4.67 (dd, $J = 13.5$, 3.5 Hz, 1H, HCH), 4.79 (dd, $J = 13.5$, 8.8 Hz, 1H, HCH), 5.48 (dd, $J = 8.9$, 3.5 Hz, 1H, CH), 6.38-6.41 (m, 2H, ArH), 7.42 (s, 1H, ArH);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 65.0, 78.5, 108.4, 110.8, 143.3, 150.8.



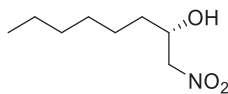
(S)-3,3-dimethyl-1-nitrobutan-2-ol was obtained as a colourless oil, in 45% yield and 84% ee, following the general procedure.

HPLC (chiralcel OD-H, hexane/*i*PrOH, 93:7, 0.5 mL/min, 30 °C, UV 214 nm) t_R (R) = 24.87 min, t_R (S) = 28.87 min;

Partie expérimentale

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 0.97 (s, 9H, $t\text{Bu-CH}_3$), 2.47 (br.s, 1H, OH), 4.03 (dd, J = 10.0, 1.8 Hz, 1H, CH), 4.36 (dd, J = 12.9, 10.0 Hz, 1H, HCH), 4.52 (dd, J = 12.9, 1.8 Hz, 1H, HCH);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 25.7, 34.4, 76.3, 78.4.

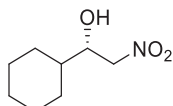


(S)-1-nitrooctan-2-ol was obtained as a colourless oil, in 23% yield and 79% ee, following the general procedure.

HPLC (chiralcel AD-H, hexane/*i*PrOH, 95:5, 1.0 mL/min, 30 °C, UV 214 nm) t_R (R) = 13.37 min, t_R (S) = 18.73 min;

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H, CH_3), 1.29-1.51 (m, 10H, CH_2), 2.54 (br.s, 1H, OH), 4.33-4.42 (m, 3H, CH_2 , CH);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 14.2, 22.7, 25.3, 29.1, 31.8, 33.9, 68.8, 80.8.



(S)-2-nitro-1-cyclohexylethanol was obtained as a colourless oil, in 75% yield and 80% ee, following the general procedure.

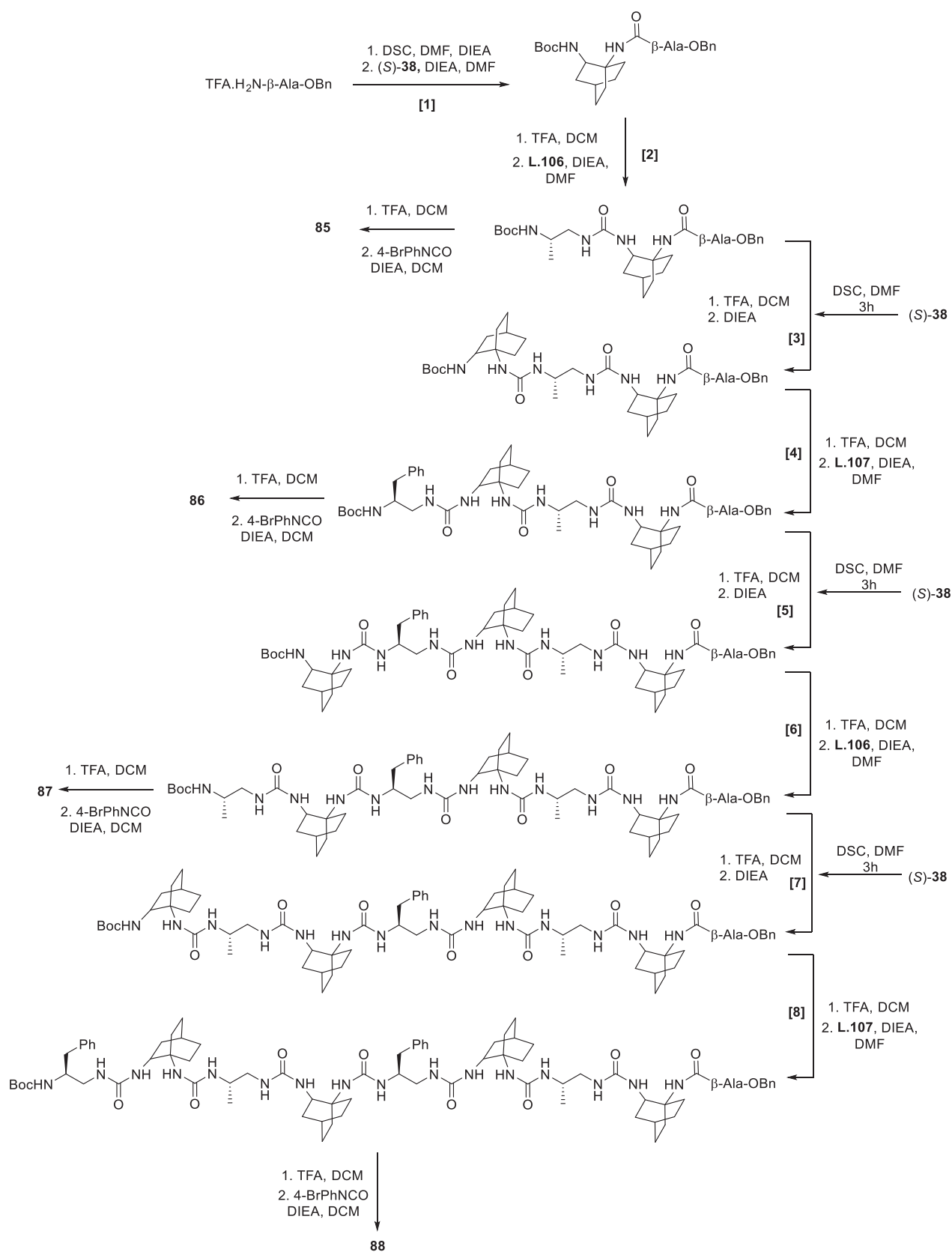
HPLC (chiralcel AD-H, hexane/*i*PrOH, 95:5, 0.5 mL/min, 30 °C, UV 214 nm) t_R (R) = 30.53 min, t_R (S) = 32.60 min;

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.03-1.33 (m, 5H, CH_2), 1.41-1.53 (m, 1H, CH), 1.64-1.84 (m, 5H, CH_2), 2.49 (br.s, 1H, OH), 4.09 (ddd, J = 8.9, 6.1, 3.2 Hz, 1H, CH-OH), 4.41 (dd, J = 13.1, 8.9 Hz, 1H, HCH), 4.48 (dd, J = 13.1, 3.2 Hz, 1H, HCH);

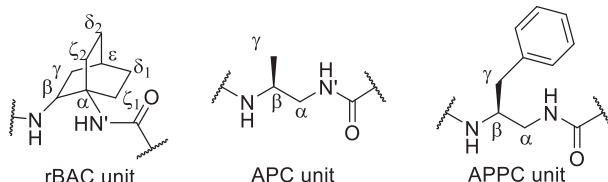
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 25.9, 26.0, 26.2, 28.1, 29.0, 41.6, 73.0, 79.5.

**Procedures concerning molecules of the
Chapter 3**

Synthesis of mixed oligoureas 85-88



Partie expérimentale



- Procedure for the coupling **[1]**:

The H₂N-β-Ala-OBn (823 mg, 4.6 mmol, 1 equiv.) was dissolved as a TFA salt in DMF (30 mL) under argon. DIEA (1.6 mL, 9.2 mmol, 2 equiv.) was added to the reaction mixture in order to neutralize the TFA salt. Disuccinimidyl carbonate (DSC) (1.18 g, 4.6 mmol, 1 equiv.) was added in one portion and the reaction mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The activation was monitored by HPLC, column A, gradient A. The compound H-(S)-DABO-Boc (S)-**39** (1.1 g, 4.6 mmol, 1 equiv.) was then added to the mixture along with DIEA (0.8 mL, 4.6 mmol, 1 equiv.) and the reaction mixture was stirred at 50 °C overnight. Once completion of the conversion (monitored by HPLC), DMF was evaporated under highly reduced pressure and the crude was dissolved in AcOEt. The organic phase was washed with brine, KHSO₄ 1M (3x20 mL), NaHCO₃ 1M (3x20 mL) and brine, then dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The obtained crude (1.98 g) was used without further purification in the next coupling. The product Boc-(S)-rBAC-β-Ala-OBn was identified by HPLC and LC/MS.

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.840 min;

MS (ESI): m/z = 346.2 [M-Boc+H]⁺, 390.2 [M-tBu+H]⁺, 446.1 [M+H]⁺;

- Procedure for the coupling **[2]**, **[4]**, **[6]** and **[8]**:

To a solution of the Boc protected growing oligomer (1 equiv.) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added TFA (3 mL) and the reaction mixture was stirred 30 minutes at room temperature. The solvent and excess of TFA were removed under reduced pressure. The obtained crude of the TFA salt was then dissolved in DMF (7 mL/mmol) under argon and neutralized with DIEA (3 equiv.). Compound Boc-APC-OSu **L.106** (for **[2]** and **[6]**) or Boc-APPC-OSu **L.107** (for **[4]** and **[8]**) (1 equiv.) was added to the reaction mixture which was stirred at room temperature overnight. Once completion of the conversion (monitored by HPLC), DMF was evaporated under highly reduced pressure and the crude was dissolved in AcOEt. The organic phase was washed with brine, KHSO₄ 1M (3x20 mL), NaHCO₃ 1M (3x20 mL) and brine, then dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The obtained crude was used without further purification in the next coupling. The product was identified by HPLC and LC/MS.

After coupling **[2]**, the dimer Boc-APC-(S)-rBAC-β-Ala-OBn was obtained as the major product.

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.724 min;

MS (ESI): m/z = 546.2 [M+H]⁺, 568.3 [M+Na]⁺.

After coupling **[4]**, the tetramer Boc-APPC-(S)-rBAC-APC-(S)-rBAC-β-Ala-OBn was obtained as the major product.

t_R (HPLC) column A, gradient A = 3.152 min;

MS (ESI): m/z = 888.5 [M+H]⁺, 910.5 [M+Na]⁺.

After coupling **[6]**, the hexamer Boc-APC-(S)-rBAC-APPC-(S)-rBAC-APC-(S)-rBAC-β-Ala-OBn was obtained as the major product.

t_R (HPLC) column A, gradient A = 3.621 min;

MS (ESI): m/z = 1154.9 [M+H]⁺, 1176.9 [M+Na]⁺.

After coupling **[8]**, the octamer Boc-APPC-(S)-rBAC-APC-(S)-rBAC-APPC-(S)-rBAC-APC-(S)-rBAC-β-Ala-OBn was obtained as the major product.

t_R (HPLC) column A, gradient A = 4.197 min;

MS (ESI): m/z = 1498.1 [M+H]⁺, 1520.0 [M+Na]⁺.

- Procedure for the coupling **[3]**, **[5]**, and **[7]**:

To a solution of the compound (S)-H-DABO-Boc (S)-**38** (0.5 equiv.) in DMF (4 mL/mmol) was added disuccinimidyl carbonate (DSC) (0.5 equiv.) and the reaction mixture was stirred for 3 hours. (this reaction was set every 30 minutes in a different flask in order to be able to add the reaction mixture to the coupling medium every 30 minutes)

On another hand, the Boc-protected growing oligomer (1 equiv.) was dissolved in CH₂Cl₂ (5mL) and treated with TFA (3 mL). After 30 minutes stirring at room temperature, the solvent and excess of TFA were removed under reduced pressure. The crude was then dissolved in DMF (4 mL/mmol) under argon and treated by DIEA (2 equiv.) to neutralize the TFA salt. The reaction mixture previously prepared by activation of the compound (S)-**39** was then added to this reaction medium and the mixture was stirred under argon at 50 °C. The conversion was monitored by HPLC and was found blocked after 30 minutes. Another 0.5 equivalent of freshly prepared activated monomer was added to the reaction mixture. The procedure was repeated until complete conversion. DMF was then evaporated under reduced pressure and the crude was purified by reverse phase flash chromatography (0 to 100% CH₃CN in water in 20 column volume). The unreacted (S)-**38** was recovered pure from the purification and all the fractions containing the product were gathered and concentrated to obtain a crude that was used without further purification in the next coupling. The product was identified by HPLC and LC/MS.

After coupling **[3]**, the trimer Boc-(S)-rBAC-APC-(S)-rBAC-β-Ala-OBn was obtained as the major product.

t_R (HPLC) column A, gradient A = 2.999 min;

MS (ESI): m/z = 712.5 [M+H]⁺, 734.5 [M+Na]⁺.

After coupling **[5]**, the pentamer Boc-(S)-rBAC-APPC-(S)-rBAC-APC-(S)-rBAC-β-Ala-OBn was obtained as the major product.

t_R (HPLC) column A, gradient A = 3.595 min;

MS (ESI): m/z = 1054.8 [M+H]⁺, 1076.7 [M+Na]⁺.

After coupling **[7]**, the heptamer Boc-(S)-rBAC-APC-(S)-rBAC-APPC-(S)-rBAC-APC-(S)-rBAC-β-Ala-OBn was obtained as the major product.

t_R (HPLC) column A, gradient A = 4.156 min;

MS (ESI): m/z = 1321.0 [M+H]⁺, 1343.0 [M+Na]⁺.

- Procedure for the synthesis of mixed oligoureas **85-88**:

In a solution of the Boc-protected dimer, tetramer, hexamer or octamer (0.1 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added TFA (3 mL) and the reaction mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. The solvent and excess of TFA were then removed under reduced pressure. The obtained crude was dissolved in CH₂Cl₂ (2mL) under argon and neutralized with DIEA (52 mL, 0.3 mmol, 3 equiv.). 4-bromophenylisocyanate (20 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) was added to the mixture and the reaction medium was stirred 2 hours at room temperature under argon. The reaction was then quenched with KHSO₄ 1M and the organic phase was washed with KHSO₄ 1M (3x5 mL), NaHCO₃ 1M (3x5 mL) and brine, dried over MgSO₄ and concentrated. The obtained crude was purified by chromatography on silica gel (AcOEt:Chex (1:1), then 2 to 10% MeOH in CH₂Cl₂). The mixed oligoureas **85-88** were obtained after evaporation of the pure fraction as white solids.

¹H NMR chemical shifts for **85** in CD₃OH at 298 K

| Residue | HN | HN' | ^α CH | ^β CH | ^γ CH | ^{δ1} CH | ^{δ2} CH | ^{ε1} CH | ^{ε2} CH | ^ε CH |
|------------|------|------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|
| β-Ala-OBn | 5.98 | - | 2.45 | 3.28 | - | - | - | - | - | - |
| (S)-rBAC 1 | 6.17 | 5.77 | - | 3.91 | 1.31 2.14 | - | - | - | - | 1.54 |
| APC | 5.94 | 6.03 | 3.03 3.28 | 3.90 | 1.12 | - | - | - | - | - |
| 4-BrPh | 8.23 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

Partie expérimentale

¹H NMR chemical shifts for **86** in DMSO-*d*₆ at 298 K

| Residue | HN | HN' | ^α CH | ^β CH | ^γ CH | ^{δ1} CH | ^{δ2} CH | ^{ε1} CH | ^{ε2} CH | ^ε CH |
|-------------------|------|------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|
| β-Ala-OBn | 6.01 | - | 2.45 | 3.10 3.20 | - | - | - | - | - | - |
| (S)-rBAC 1 | 6.10 | 5.65 | - | 3.80 | - | - | - | - | - | 1.53 |
| APC | 5.67 | 6.13 | 2.43 3.17 | 3.59 | 0.83 | - | - | - | - | - |
| (S)-rBAC 2 | 6.17 | 5.50 | - | 3.99 | - | - | - | - | - | 1.53 |
| APPC | 6.22 | 6.14 | 2.97 3.27 | 3.92 | 2.66 2.76 | - | - | - | - | - |
| 4-BrPh | 8.70 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

¹H NMR chemical shifts for **87** in pyridine-*d*₅ at 313 K

| Residue | HN | HN' | ^α CH | ^β CH | ^γ CH | ^{δ1} CH | ^{δ2} CH | ^{ε1} CH | ^{ε2} CH | ^ε CH |
|-------------------|------|------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|
| β-Ala-OBn | 6.78 | - | 2.80 | 3.68 3.82 | - | - | - | - | - | - |
| (S)-rBAC 1 | 6.71 | 6.44 | - | 4.78 | 2.15 1.60 | - | 2.69 | 2.33 | - | - |
| APC 1 | 6.28 | 7.30 | 2.36 4.06 | 4.33 | 1.01 | - | - | - | - | - |
| (S)-rBAC 2 | 6.42 | 6.17 | - | 4.93 | 1.52 2.22 | - | - | 2.35 | 2.32 3.33 | - |
| APPC | 6.56 | 7.45 | 2.67 4.17 | 4.40 | 2.83 | - | - | - | - | - |
| (S)-rBAC 3 | 6.69 | 6.25 | - | 4.86 | 2.16 1.40 | - | - | 1.68 | 2.34 3.13 | - |
| APC 2 | 7.01 | 6.88 | 3.87 2.72 | 4.17 | 1.05 | - | - | - | - | - |
| 4-BrPh | 9.74 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

¹H NMR chemical shifts for **87** in DMSO-*d*₆ at 313 K

| Residue | HN | HN' | ^α CH | ^β CH | ^γ CH | ^{δ1} CH | ^{δ2} CH | ^{ε1} CH | ^{ε2} CH | ^ε CH |
|-------------------|------|------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|
| β-Ala-OBn | 5.94 | - | 2.45 | 3.09 3.21 | - | - | - | - | - | - |
| (S)-rBAC 1 | 6.00 | 5.66 | - | 3.85 | 2.05 1.19 | - | - | 1.59 | 1.69 | 1.52 |
| APC 1 | 5.71 | 6.29 | 3.26 2.20 | 3.66 | 0.79 | - | - | - | - | - |
| (S)-rBAC 2 | 6.06 | 5.46 | - | 4.15 | 1.24 1.96 | - | - | 1.76 | 1.68 2.48 | 1.53 |
| APPC | 5.88 | 6.51 | 2.36 3.48 | - | 2.60 2.51 | - | - | - | - | - |
| (S)-rBAC 3 | 6.18 | 5.63 | - | 4.19 | 1.21 1.95 | - | - | - | 1.68 2.39 | - |
| APC 2 | 6.16 | 6.15 | 2.84 3.19 | 3.66 | 0.97 | - | - | - | - | - |
| 4-BrPh | 8.63 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

Procedures concerning molecules of the Chapter 3

¹H NMR chemical shifts for **87** in CD₃OH at 298 K

| Residue | HN | HN' | α CH | β CH | γ CH | δ^1 CH | δ^2 CH | ζ^1 CH | ζ^2 CH | ϵ CH |
|------------------|------|------|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|--------------|--------------|---------------|
| β -Ala-OBn | 6.30 | - | 2.52 | 3.29 3.37 | - | - | - | - | - | - |
| (S)-rBAC 1 | 6.46 | 5.93 | - | 4.06 | 1.37 2.18 | - | - | - | - | 1.60 |
| APC 1 | 6.00 | 6.69 | 2.37 3.39 | 3.82 | 0.96 | - | - | - | - | - |
| (S)-rBAC 2 | 6.16 | 5.57 | - | 4.38 | 1.34 2.10 | - | - | - | - | 1.60 |
| APPC | 5.94 | 6.85 | 2.40 3.67 | 3.91 | 6.60 2.68 | - | - | - | - | - |
| (S)-rBAC 3 | 6.09 | 5.64 | - | 4.40 | 1.32 2.07 | - | - | - | - | 1.64 |
| APC 2 | 5.95 | 6.09 | 2.59 3.48 | 3.79 | 1.00 | - | - | - | - | - |
| 4-BrPh | 8.34 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

¹H NMR chemical shifts for **88** in DMSO-*d*₆ at 298 K

| Residue | HN | HN' | α CH | β CH | γ CH | δ^1 CH | δ^2 CH | ζ^1 CH | ζ^2 CH | ϵ CH |
|------------------|------|------|--------------|--------------|--------------|---------------|---------------|--------------|--------------|---------------|
| β -Ala-OBn | 6.00 | - | 2.45 | 3.09 3.21 | - | - | - | - | - | - |
| (S)-rBAC 1 | 6.02 | 5.70 | - | 3.89 | 1.19 2.05 | - | - | - | - | 1.53 |
| APC 1 | 5.71 | 6.42 | 2.21 3.33 | 3.69 | 0.81 | - | - | - | - | - |
| (S)-rBAC 2 | 5.91 | 5.60 | - | 4.20 | 1.26 1.94 | - | - | - | - | 1.54 |
| APPC 1 | 6.35 | 6.80 | 2.16 3.60 | 3.79 | 2.48 2.68 | - | - | - | - | - |
| (S)-rBAC 3 | 6.17 | 5.70 | - | 4.28 | 1.98 1.27 | - | - | - | - | 1.59 |
| APC 2 | 5.75 | 6.60 | 2.12 3.33 | 3.35 | 0.62 | - | - | - | - | - |
| (S)-rBAC 4 | 6.29 | 5.60 | - | 4.28 | 1.25 1.98 | - | - | - | - | 1.59 |
| APPC 2 | 6.29 | 6.22 | 2.98 3.32 | 3.93 | 2.72 | - | - | - | - | - |
| 4-BrPh | 8.72 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

Références

Références

- (1) Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in total synthesis: targets, strategies, methods*; VCH: Weinheim ; New York, 1996.
- (2) Bredig, G.; Fiske, P. S. *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7.
- (3) Prelog, V.; Wilhelm, M. *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37* (6), 1634.
- (4) Tsuboyama, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1962**, *35* (6), 1004.
- (5) Oku, J.; Ito, N.; Inoue, S. *Makromol. Chem.* **1979**, *180* (4), 1089.
- (6) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39* (12), 1615.
- (7) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10* (7), 496.
- (8) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (10), 2395.
- (9) *Sustainable catalysis. Without metals or other endangered elements*; North, M., Royal Society of Chemistry (Great Britain), Eds.; RSC green chemistry; Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, 2016.
- (10) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40* (20), 3726.
- (11) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3* (5), 719.
- (12) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (12), 5471.
- (13) Erkkilä, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (12), 5416.
- (14) Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (12), 5606.
- (15) Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (16), 4312.
- (16) Ting, A.; Schaus, S. E. In *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*; Dalko, P. I., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2013; pp 343–363.
- (17) Selig, P. *Synthesis* **2013**, *45* (06), 703.
- (18) Türkmen, Y. E.; Zhu, Y.; Rawal, V. H. In *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*; Dalko, P. I., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2013; pp 239–288.
- (19) Storer, R. I.; Aciro, C.; Jones, L. H. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (5), 2330.
- (20) *Amino acids, peptides and proteins in organic chemistry*; Hughes, A. B., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2009.
- (21) Šebesta, R.; Sorádová, Z. In *Sustainable Catalysis*; 2015; pp 166–199.
- (22) Pedrosa, R.; Andrés, J. M. In *Sustainable Catalysis*; 2015; pp 120–139.
- (23) Kotsuki, H.; Sasakura, N. In *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*; Dalko, P. I., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2013; pp 1–31.
- (24) Jiang, H.; Albrecht, Ł.; Dickmeiss, G.; Jensen, K. L.; Jørgensen, K. A. In *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*; Dalko, P. I., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2013; pp 33–50.
- (25) Waser, M. In *Asymmetric Organocatalysis in Natural Product Syntheses*; Progress in the Chemistry of Organic Natural Products; Springer Vienna, 2012; pp 45–68.
- (26) Du, H.; Ding, K. In *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*; Dalko, P. I., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2013; pp 1131–1162.
- (27) Tannert, R.; Moran, A.; Melchiorre, P. In *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*; Dalko, P. I., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2013; pp 1285–1331.
- (28) Almaşi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C. *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18* (3), 299.
- (29) Stork, G.; Dowd, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85* (14), 2178.
- (30) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37* (8), 580.
- (31) Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (27), 4212.
- (32) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (20), 5656.
- (33) Bøgevig, A.; Juhl, K.; Kumaragurubaran, N.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (10), 1790.
- (34) Guillena, G.; J. Ramon, D. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15* (3), 296.
- (35) Halland, N.; Braunton, A.; Bachmann, S.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (15), 4790.
- (36) Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79* (8), 1920.

Références

- (37) Coeffard, V.; Greck, C.; Moreau, X.; Thomassigny, C. In *Sustainable Catalysis*; 2015; pp 297–308.
- (38) Xu, L.-W.; Lu, Y. In *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*; Dalko, P. I., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2013; pp 51–68.
- (39) Hayashi, Y.; Itoh, T.; Nagae, N.; Ohkubo, M.; Ishikawa, H. *Synlett* **2008**, 2008 (10), 1565.
- (40) Amedjkouh, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, 18 (3), 390.
- (41) Jiang, Z.; Liang, Z.; Wu, X.; Lu, Y. *Chem. Commun.* **2006**, No. 26, 2801.
- (42) Ma, G.; Bartoszewicz, A.; Ibrahim, I.; Córdova, A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353 (17), 3114.
- (43) Samanta, S.; Liu, J.; Dodda, R.; Zhao, C.-G. *Org. Lett.* **2005**, 7 (23), 5321.
- (44) Jia, Y.-N.; Wu, F.-C.; Ma, X.; Zhu, G.-J.; Da, C.-S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50 (25), 3059.
- (45) Trost, B. M.; Brindle, C. S. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39 (5), 1600.
- (46) Heravi, M. M.; Zadsirjan, V.; Dehghani, M.; Hosseintash, N. *Tetrahedron Asymmetry*.
- (47) Fingerhut, A.; Grau, D.; Tsogoeva, S. B. In *Sustainable Catalysis*; 2015; pp 309–353.
- (48) Roberto, F.; Umberto, P. In *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*; Dalko, P. I., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2013; pp 97–116.
- (49) Davie, E. A. C.; Mennen, S. M.; Xu, Y.; Miller, S. J. *Chem. Rev.* **2007**, 107 (12), 5759.
- (50) Oku, J.; Inoue, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, No. 5, 229.
- (51) Juliá, S.; Guixer, J.; Masana, J.; Rocas, J.; Colonna, S.; Annuziata, R.; Molinari, H. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1982**, No. 0, 1317.
- (52) Copeland, G. T.; Jarvo, E. R.; Miller, S. J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63 (20), 6784.
- (53) Wiesner, M.; Revell, J. D.; Wennemers, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47 (10), 1871.
- (54) Wiesner, M.; Upert, G.; Angelici, G.; Wennemers, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132 (1), 6.
- (55) Wiesner, M.; Neuburger, M.; Wennemers, H. *Chem. – Eur. J.* **2009**, 15 (39), 10103.
- (56) Duschmalé, J.; Kohrt, S.; Wennemers, H. *Chem. Commun.* **2014**, 50 (60), 8109.
- (57) Hofmann, C.; Schümann, J. M.; Schreiner, P. R. *J. Org. Chem.* **2015**, 80 (3), 1972.
- (58) Müller, C. E.; Hrdina, R.; Wende, R. C.; Schreiner, P. R. *Chem. – Eur. J.* **2011**, 17 (23), 6309.
- (59) Akagawa, K.; Kudo, K. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353 (6), 843.
- (60) Arakawa, Y.; Wiesner, M.; Wennemers, H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353 (8), 1201.
- (61) Zou, W.; Ibrahim, I.; Dziedzic, P.; Sundén, H.; Córdova, A. *Chem. Commun.* **2005**, No. 39, 4946.
- (62) Córdova, A.; Zou, W.; Dziedzic, P.; Ibrahim, I.; Reyes, E.; Xu, Y. *Chem. – Eur. J.* **2006**, 12 (20), 5383.
- (63) Xu, X.-Y.; Wang, Y.-Z.; Gong, L.-Z. *Org. Lett.* **2007**, 9 (21), 4247.
- (64) Krattiger, P.; McCarthy, C.; Pfaltz, A.; Wennemers, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42 (15), 1722.
- (65) Krattiger, P.; Kovasy, R.; Revell, J. D.; Ivan, S.; Wennemers, H. *Org. Lett.* **2005**, 7 (6), 1101.
- (66) Revell, J. D.; Gantenbein, D.; Krattiger, P.; Wennemers, H. *Pept. Sci.* **2006**, 84 (1), 105.
- (67) Revell, J. D.; Wennemers, H. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350 (7–8), 1046.
- (68) Revell, J. D.; Wennemers, H. *Tetrahedron* **2007**, 63 (35), 8420.
- (69) Szöllösi, G.; Csámpai, A.; Somlai, C.; Fekete, M.; Bartók, M. *J. Mol. Catal. Chem.* **2014**, 382, 86.
- (70) Hernández, J. G.; Juaristi, E. *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (5), 1464.
- (71) Messerer, M.; Wennemers, H. *Synlett* **2011**, 2011 (04), 499.
- (72) D'Elia, V.; Zwicknagl, H.; Reiser, O. *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (8), 3262.
- (73) Songis, O.; Didierjean, C.; Laurent, C.; Martinez, J.; Calmès, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007 (19), 3166.
- (74) André, C.; Legrand, B.; Deng, C.; Didierjean, C.; Pickaert, G.; Martinez, J.; Averlant-Petit, M. C.; Amblard, M.; Calmes, M. *Org. Lett.* **2012**, 14 (4), 960.
- (75) Legrand, B.; André, C.; Wenger, E.; Didierjean, C.; Averlant-Petit, M. C.; Martinez, J.; Calmes, M.; Amblard, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51 (45), 11267.
- (76) André, C.; Legrand, B.; Moulat, L.; Wenger, E.; Didierjean, C.; Aubert, E.; Averlant-Petit, M. C.; Martinez, J.; Amblard, M.; Calmes, M. *Chem. – Eur. J.* **2013**, 19 (50), 16963.

Références

- (77) Legrand, B.; André, C.; Moulat, L.; Wenger, E.; Didierjean, C.; Aubert, E.; Averlant-Petit, M. C.; Martinez, J.; Calmes, M.; Amblard, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (48), 13131.
- (78) Legrand, B.; André, C.; Moulat, L.; Didierjean, C.; Hermet, P.; Bantignies, J.-L.; Martinez, J.; Amblard, M.; Calmès, M. *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22* (34), 11986.
- (79) Gouverneur, V. E.; Houk, K. N.; Pascual-Teresa, B. de; Beno, B.; Janda, K. D.; Lerner, R. A. *Science* **1993**, *262* (5131), 204.
- (80) Gradén, H.; Hallberg, J.; Kann, N.; Olsson, T. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6* (5), 783.
- (81) Khalil, E. M.; Subasinghe, N. L.; Johnson, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (20), 3441.
- (82) Tsogoeva, S. B.; Wei, S. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16* (11), 1947.
- (83) Saibabu Kotti, S. R. S.; Timmons, C.; Li, G. *Chem. Biol. Drug Des.* **2006**, *67* (2), 101.
- (84) Espinosa, M.; Martinez, M.; Aguilar, J. L.; Mota, A.; Garza, J. G. D. la; Maldonado, V.; Meléndez-Zajgla, J. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2005**, *55* (3), 301.
- (85) Hayden, F. G.; Treanor, J. J.; Fritz, R. S.; Lobo, M.; Betts, R. F.; Miller, M.; Kinnersley, N.; Mills, R. G.; Ward, P.; Straus, S. E. *JAMA* **1999**, *282* (13), 1240.
- (86) Chang, A.-C.; Takemori, A. E.; Ojala, W. H.; Gleason, W. B.; Portoghese, P. S. *J. Med. Chem.* **1994**, *37* (26), 4490.
- (87) Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37* (19), 2580.
- (88) Alexakis, A.; Mangeney, P.; Marek, I.; Rose-Munch, F.; Rose, E.; Semra, A.; Robert, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (21), 8288.
- (89) Bian, G.; Fan, H.; Yang, S.; Yue, H.; Huang, H.; Zong, H.; Song, L. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (18), 9137.
- (90) Bennani, Y. L.; Hanessian, S. *Chem. Rev.* **1997**, *97* (8), 3161.
- (91) Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Muci, A. R.; Ecker, J. R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (18), 7063.
- (92) Saito, S.; Yamamoto, H. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37* (8), 570.
- (93) de Figueiredo, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (7), 1190.
- (94) Zhu, Y.; Cornwall, R. G.; Du, H.; Zhao, B.; Shi, Y. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47* (12), 3665.
- (95) Noble, A.; Anderson, J. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (5), 2887.
- (96) Lucet, D.; Sabelle, S.; Kostelitz, O.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *1999* (10), 2583.
- (97) Lykke, L.; Monge, D.; Nielsen, M.; Jørgensen, K. A. *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16* (45), 13330.
- (98) Sans, M.; Illa, O.; Ortuño, R. M. *Org. Lett.* **2012**, *14* (10), 2431.
- (99) Ongeri, S.; Aitken, D. J.; Husson, H.-P. *Synth. Commun.* **2000**, *30* (14), 2593.
- (100) Swamy, K. C. K.; Kumar, N. N. B.; Balaraman, E.; Kumar, K. V. P. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (6), 2551.
- (101) Juszczak, P.; Łankiewicz, L.; Kołodziejczyk, A. S. *Lett. Pept. Sci.* **2002**, *9* (4–5), 187.
- (102) Degennaro, L.; Trinchera, P.; Luisi, R. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (16), 7881.
- (103) Hu, X. E. *Tetrahedron* **2004**, *60* (12), 2701.
- (104) Xie, J.-H.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (3), 1713.
- (105) Zhu, X.; Du, H. *Org. Lett.* **2015**, *17* (12), 3106.
- (106) Alexakis, A.; Tomassini, A.; Chouillet, C.; Roland, S.; Mangeney, P.; Bernardinelli, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39* (22), 4093.
- (107) Sun, X.; Wang, S.; Sun, S.; Zhu, J.; Deng, J. *Synlett* **2005**, *2005* (18), 2776.
- (108) Alexakis, A.; Aujard, I.; Mangeney, P. *Synlett* **1998**, *1998* (08), 873.
- (109) Yanada, R.; Negoro, N.; Okaniwa, M.; Miwa, Y.; Taga, T.; Yanada, K.; Fujita, T. *Synlett* **1999**, *1999* (05), 537.
- (110) Zhong, Y.-W.; Izumi, K.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2004**, *6* (25), 4747.
- (111) Grygorenko, O. O.; Radchenko, D. S.; Volochnyuk, D. M.; Tolmachev, A. A.; Komarov, I. V. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (9), 5506.
- (112) Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. *Org. Synth.* **1998**, *75*, 1.
- (113) Walsh, P. J.; Smith, D. K.; Castello, C. *J. Chem. Educ.* **1998**, *75* (11), 1459.

Références

- (114) Schanz, H.-J.; Linseis, M. A.; Gilheany, D. G. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14* (18), 2763.
- (115) Alfonso, I.; Rebolledo, F.; Gotor, V. *Chem. – Eur. J.* **2000**, *6* (18), 3331.
- (116) Guangyou, Z.; Yuqing, L.; Zhaohui, W.; Nohira, H.; Hirose, T. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14* (21), 3297.
- (117) Sabbioni, G.; Jones, J. B. *J. Org. Chem.* **1987**, *52* (20), 4565.
- (118) Fernandes, C.; Pereira, E.; Faure, S.; Aitken, D. J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (8), 3217.
- (119) Wang, F.; Xu, X.-Y.; Wang, F.-Y.; Peng, L.; Zhang, Y.; Wang, L.-L.; Wang, L.-X. *Lett. Org. Chem.* **2015**, *12* (10), 741.
- (120) Shechter, H.; Gardikes, J. J.; Cantrell, T. S.; Tiers, G. V. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (12), 3005.
- (121) Maisonial, A.; Traikia, M.; Gautier, A.; Aitken, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (46), 8091.
- (122) Bolm, C.; Schiffers, I.; Atodiresei, I.; Ozcubukcu, S.; Raabe, G. *New J. Chem.* **2003**, *27* (1), 14.
- (123) Berkessel, A.; Menche, D.; Sklorz, C. A.; Schröder, M.; Paterson, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42* (9), 1032.
- (124) Berkessel, A.; Schröder, M.; Sklorz, C. A.; Tabanella, S.; Vogl, N.; Lex, J.; Neudörfl, J. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (9), 3050.
- (125) White, J. D.; Shaw, S. *Org. Lett.* **2011**, *13* (9), 2488.
- (126) Chernykh, A. V.; Radchenko, D. S.; Grygorenko, O. O.; Daniliuc, C. G.; Volochnyuk, D. M.; Komarov, I. V. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (8), 3974.
- (127) Wang, W.; Li, H.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (30), 5077.
- (128) Wang, W.; Wang, J.; Li, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (9), 1369.
- (129) Wang, W.; Wang, J.; Li, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (39), 7243.
- (130) Wang, W.; Wang, J.; Li, H.; Liao, L. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (39), 7235.
- (131) Kano, T.; Yamaguchi, Y.; Tanaka, Y.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (10), 1738.
- (132) Kano, T.; Yamaguchi, Y.; Tokuda, O.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (47), 16408.
- (133) Kano, T.; Yamamoto, A.; Shirozu, F.; Maruoka, K. *Synthesis* **2009**, *2009* (09), 1557.
- (134) Kano, T.; Yamaguchi, Y.; Maruoka, K. *Chem. – Eur. J.* **2009**, *15* (27), 6678.
- (135) Jakab, G.; Schreiner, P. R. In *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*; Dalko, P. I., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2013; pp 315–341.
- (136) Zhu, Y.; Malerich, J. P.; Rawal, V. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (1), 153.
- (137) Wang, J.; Heikkinen, L. D.; Li, H.; Zu, L.; Jiang, W.; Xie, H.; Wang, W. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349* (7), 1052.
- (138) Han, X.; Zhong, F.; Lu, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352* (16), 2778.
- (139) Fuerst, D. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (25), 8964.
- (140) Limnios, D.; Kokotos, C. G. In *Sustainable Catalysis*; 2015; pp 196–255.
- (141) Probst, N.; Madarász, Á.; Valkonen, A.; Pápai, I.; Rissanen, K.; Neuvonen, A.; Pihko, P. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (34), 8495.
- (142) Lalonde, M. P.; McGowan, M. A.; Rajapaksa, N. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (5), 1891.
- (143) Etter, M. C.; Urbanczyk-Lipkowska, Z.; Zia-Ebrahimi, M.; Panunto, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (23), 8415.
- (144) Miyabe, H.; Takemoto, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81* (7), 785.
- (145) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (42), 12672.
- (146) Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (1), 119.
- (147) Hamza, A.; Schubert, G.; Soós, T.; Pápai, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (40), 13151.
- (148) Wang, J.; Li, H.; Duan, W.; Zu, L.; Wang, W. *Org. Lett.* **2005**, *7* (21), 4713.
- (149) Curti, C.; Rassa, G.; Zambrano, V.; Pinna, L.; Pelosi, G.; Sartori, A.; Battistini, L.; Zanardi, F.; Casiraghi, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (25), 6200.
- (150) Serdyuk, O. V.; Heckel, C. M.; Tsogoeva, S. B. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11* (41), 7051.
- (151) Yalalov, D. A.; Tsogoeva, S. B.; Schmatz, S. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348* (7–8), 826.
- (152) Tsogoeva, S. B.; Wei, S. *Chem. Commun.* **2006**, No. 13, 1451.

Références

- (153) Uehara, H.; Barbas, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (52), 9848.
- (154) Tsakos, M.; Kokotos, C. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012* (3), 576.
- (155) Chen, J.-R.; Cao, Y.-J.; Zou, Y.-Q.; Tan, F.; Fu, L.; Zhu, X.-Y.; Xiao, W.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8* (6), 1275.
- (156) Cao, C.-L.; Ye, M.-C.; Sun, X.-L.; Tang, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8* (14), 2901.
- (157) Wang, F.; Liu, L.; Wang, W.; Li, S.; Shi, M. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256* (9), 804.
- (158) Wu, L.; Salvador, A.; Dorta, R. In *N-Heterocyclic Carbenes*; Nolan, S. P., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2014; pp 39–84.
- (159) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103* (8), 2921.
- (160) Trost, B. M. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16* (2), 185.
- (161) Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2006**, *106* (9), 3561.
- (162) Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (11), PR284.
- (163) C. Fletcher, N. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **2002**, *0* (16), 1831.
- (164) Katsuki, T. *Synlett* **2003**, *2003* (03), 0281.
- (165) Cozzi, P. G. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33* (7), 410.
- (166) Alexakis, A.; Krause, N.; Woodward, S. In *Copper-Catalyzed Asymmetric Synthesis*; Alexakis, A., Krause, N., Woodward, S., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2014; pp 1–2.
- (167) Chen, I.-H.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2010**, *12* (18), 4098.
- (168) Suga, H.; Kakehi, A.; Ito, S.; Iyata, T.; Fudo, T.; Watanabe, Y.; Kinoshita, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76* (1), 189.
- (169) Berthiol, F.; Matsubara, R.; Kawai, N.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (41), 7803.
- (170) Adachi, S.; Moorthy, R.; Sibi, M. P. In *Copper-Catalyzed Asymmetric Synthesis*; Alexakis, A., Krause, N., Woodward, S., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2014; pp 283–324.
- (171) Ono, N. In *The Nitro Group in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc., 2001; pp 30–69.
- (172) Sasai, H.; Suzuki, T.; Arai, S.; Arai, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (11), 4418.
- (173) Kogami, Y.; Nakajima, T.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Synthesis* **2004**, No. 12, 1947.
- (174) Wei, Y.-L.; Yang, K.-F.; Li, F.; Zheng, Z.-J.; Xu, Z.; Xu, L.-W. *RSC Adv.* **2014**, *4* (71), 37859.
- (175) Trost, B. M.; Yeh, V. S. C.; Ito, H.; Bremeyer, N. *Org. Lett.* **2002**, *4* (16), 2621.
- (176) Kowalczyk, R.; Kwiatkowski, P.; Skarżewski, J.; Jurczak, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (2), 753.
- (177) Landa, A.; López, R.; Oiarbide, M.; Palomo, C. In *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*; Dalko, P. I., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2013; pp 841–871.
- (178) Murugavel, G.; Sadhu, P.; Punniyamurthy, T. *Chem. Rec.* **2016**, *16* (4), 1906.
- (179) Blay, G.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. R. *Synlett* **2011**, *2011* (09), 1195.
- (180) Christensen, C.; Juhl, K.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (14), 4875.
- (181) Evans, D. A.; Seidel, D.; Rueping, M.; Lam, H. W.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (42), 12692.
- (182) Ginotra, S. K.; Singh, V. K. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5* (24), 3932.
- (183) Bandini, M.; Piccinelli, F.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A.; Ventrici, C. *Chem Commun* **2007**, No. 6, 616.
- (184) Kowalczyk, R.; Sidorowicz, Ł.; Skarżewski, J. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19* (19), 2310.
- (185) Jin, W.; Li, X.; Wan, B. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (2), 484.
- (186) Jin, W.; Li, X.; Huang, Y.; Wu, F.; Wan, B. *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16* (28), 8259.
- (187) Xiong, Y.; Wang, F.; Huang, X.; Wen, Y.; Feng, X. *Chem. – Eur. J.* **2007**, *13* (3), 829.
- (188) White, J. D.; Shaw, S. *Org. Lett.* **2012**, *14* (24), 6270.
- (189) Kannan, M.; Punniyamurthy, T. *Tetrahedron Asymmetry* **2014**, *25* (18–19), 1331.
- (190) Steurer, M.; Bolm, C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (10), 3301.
- (191) Arai, T.; Takashita, R.; Endo, Y.; Watanabe, M.; Yanagisawa, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (13), 4903.
- (192) Humphries, A. C.; Pfaltz, A. In *Stimulating Concepts in Chemistry*; Vögtle, F., Stoddart, J. F., Shibasaki, M., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2000; pp 89–103.

Références

- (193) Arai, T.; Watanabe, M.; Yanagisawa, A. *Org. Lett.* **2007**, *9* (18), 3595.
- (194) Noole, A.; Lippur, K.; Metsala, A.; Lopp, M.; Kanger, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (4), 1313.
- (195) Arai, T.; Joko, A.; Sato, K. *Synlett* **2014**, *26* (02), 209.
- (196) Zhou, Y.; Dong, J.; Zhang, F.; Gong, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (2), 588.
- (197) Maheswaran, H.; Prasanth, K. L.; Krishna, G. G.; Ravikumar, K.; Sridhar, B.; Kantam, M. L. *Chem. Commun.* **2006**, No. 39, 4066.
- (198) André, C.; Legrand, B.; Moulat, L.; Wenger, E.; Didierjean, C.; Aubert, E.; Averlant-Petit, M. C.; Martinez, J.; Amblard, M.; Calmes, M. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19* (50), 16963.
- (199) Delebecq, E.; Pascault, J.-P.; Boutevin, B.; Ganachaud, F. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (1), 80.
- (200) André, C. Thèse : Structures hélicoïdales d'oligomères dirigées par un β -aminoacide bicyclique, Université de Montpellier, 2012.
- (201) Stetter, H.; Löhr, V.; Simos, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1977**, *1977* (6), 999.
- (202) Loudon, G. M.; Radhakrishna, A. S.; Almond, M. R.; Blodgett, J. K.; Boutin, R. H. *J. Org. Chem.* **1984**, *49* (22), 4272.
- (203) Boutin, R. H.; Loudon, G. M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49* (22), 4277.
- (204) Waki, M.; Kitajima, Y.; Izumiya, N. *Synthesis* **1981**, *1981* (04), 266.
- (205) Englund, E. A.; Gopi, H. N.; Appella, D. H. *Org. Lett.* **2004**, *6* (2), 213.
- (206) Hayashi, K.; Nunami, K.; Kato, J.; Yoneda, N.; Kubo, M.; Ochiai, T.; Ishida, R. *J. Med. Chem.* **1989**, *32* (2), 289.
- (207) Doyle, M. P.; Colyer, J. T. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14* (22), 3601.
- (208) Angelici, G.; Contaldi, S.; Green, S. L.; Tomasini, C. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6* (10), 1849.
- (209) Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. In *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc., 2006; pp 696–926.
- (210) Parr, R. G.; Yang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106* (14), 4049.
- (211) Ayers, P. W.; Levy, M. *Theor. Chem. Acc.* **2000**, *103* (3–4), 353.
- (212) Ivanova, E. V.; Muchall, H. M. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111* (42), 10824.
- (213) Huang, H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (22), 7170.
- (214) Lalonde, M. P.; Chen, Y.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (38), 6366.
- (215) Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N.; Gao, Y.; Hong, Y.; Nie, X.; Zepp, C. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (7), 1939.
- (216) Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Melchiorre, P.; Umani-Ronchi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38* (22), 3357.
- (217) Shimazaki, Y.; Stack, T. D. P.; Storr, T. *Inorg. Chem.* **2009**, *48* (17), 8383.
- (218) Gellman, S. H. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31* (4), 173.
- (219) Hill, D. J.; Mio, M. J.; Prince, R. B.; Hughes, T. S.; Moore, J. S. *Chem. Rev.* **2001**, *101* (12), 3893.
- (220) Becerril, J.; Rodriguez, J. M.; Saraogi, I.; Hamilton, A. D. In *Foldamers*; Hecht, S., Huc, I., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2007; pp 193–228.
- (221) Koyack, M.; Cheng, R. In *Foldamers*; Hecht, S., Huc, I., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2007; pp 229–265.
- (222) Seebach, D.; Gardiner, J. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41* (10), 1366.
- (223) Sadowsky, J. D.; Murray, J. K.; Tomita, Y.; Gellman, S. H. *ChemBioChem* **2007**, *8* (8), 903.
- (224) Pauling, L.; Corey, R. B.; Branson, H. R. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1951**, *37* (4), 205.
- (225) Appella, D. H.; Christianson, L. A.; Karle, I. L.; Powell, D. R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (51), 13071.
- (226) Martinek, T. A.; Fülöp, F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (2), 687.
- (227) Vasudev, P. G.; Chatterjee, S.; Shamala, N.; Balaram, P. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (2), 657.
- (228) Cheng, R. P.; Gellman, S. H.; DeGrado, W. F. *Chem. Rev.* **2001**, *101* (10), 3219.
- (229) Seebach, D.; Overhand, M.; Kühnle, F. N. M.; Martinoni, B.; Oberer, L.; Hommel, U.; Widmer, H. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79* (4), 913.
- (230) Goodman, C. M.; Choi, S.; Shandler, S.; DeGrado, W. F. *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3* (5), 252.

Références

- (231) Doerksen, R. J.; Chen, B.; Yuan, J.; Winkler, J. D.; Klein, M. L. *Chem. Commun.* **2003**, 0 (20), 2534.
- (232) Claridge, T. D. W.; Goodman, J. M.; Moreno, A.; Angus, D.; Barker, S. F.; Taillefumier, C.; Watterson, M. P.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42 (25), 4251.
- (233) Jagadeesh, B.; Kiran, M. U.; Sudhakar, A.; Chandrasekhar, S. *Chem. - Eur. J.* **2009**, 15 (46), 12592.
- (234) Fernandes, C.; Faure, S.; Pereira, E.; Théry, V.; Declerck, V.; Guillot, R.; Aitken, D. J. *Org. Lett.* **2010**, 12 (16), 3606.
- (235) Barchi, J. J.; Huang, X.; Appella, D. H.; Christianson, L. A.; Durell, S. R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122 (12), 2711.
- (236) Woll, M. G.; Fisk, J. D.; LePlae, P. R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124 (42), 12447.
- (237) Seebach, D.; Abele, S.; Gademann, K.; Guichard, G.; Hintermann, T.; Jaun, B.; Matthews, J. L.; Schreiber, J. V.; Oberer, L.; Hommel, U.; Widmer, H. *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81 (5-8), 932.
- (238) Hintermann, T.; Gademann, K.; Jaun, B.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81 (5-8), 983.
- (239) Hanessian, S.; Luo, X.; Schaum, R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40 (27), 4925.
- (240) Guo, L.; Zhang, W.; Reidenbach, A. G.; Giuliano, M. W.; Guzei, I. A.; Spencer, L. C.; Gellman, S. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50 (26), 5843.
- (241) Vasudev, P. G.; Shamala, N.; Ananda, K.; Balaram, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44 (31), 4972.
- (242) Farrera-Sinfreu, J.; Zaccaro, L.; Vidal, D.; Salvatella, X.; Giralt, E.; Pons, M.; Albericio, F.; Royo, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126 (19), 6048.
- (243) Horne, W. S.; Gellman, S. H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41 (10), 1399.
- (244) Schmitt, M. A.; Choi, S. H.; Guzei, I. A.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 (14), 4538.
- (245) Choi, S. H.; Guzei, I. A.; Spencer, L. C.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131 (8), 2917.
- (246) Semetey, V.; Rognan, D.; Hemmerlin, C.; Graff, R.; Briand, J.-P.; Marraud, M.; Guichard, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41 (11), 1893.
- (247) Guichard, G.; Semetey, V.; Rodriguez, M.; Briand, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41 (10), 1553.
- (248) Fischer, L.; Guichard, G. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8 (14), 3101.
- (249) Violette, A.; Averlant-Petit, M. C.; Semetey, V.; Hemmerlin, C.; Casimir, R.; Graff, R.; Marraud, M.; Briand, J.-P.; Rognan, D.; Guichard, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (7), 2156.
- (250) Fischer, L.; Claudon, P.; Pendem, N.; Miclet, E.; Didierjean, C.; Ennifar, E.; Guichard, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49 (6), 1067.
- (251) Nelli, Y.-R.; Douat-Casassus, C.; Claudon, P.; Kauffmann, B.; Didierjean, C.; Guichard, G. *Tetrahedron* **2012**, 68 (23), 4492.
- (252) Fremaux, J.; Fischer, L.; Arbogast, T.; Kauffmann, B.; Guichard, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50 (48), 11382.
- (253) Burgess, K.; Shin, H.; Linthicum, D. S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34 (8), 907.
- (254) Kim, J.-M.; Bi, Y.; Paikoff, S. J.; Schultz, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37 (30), 5305.
- (255) Boeijen, A.; Liskamp, R. M. J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1999 (9), 2127.
- (256) Tang, H.; Doerksen, R. J.; Tew, G. N. *Chem. Commun.* **2005**, 0 (12), 1537.
- (257) Seebach, D.; Beck, A. K.; Bierbaum, D. J. *Chem. Biodivers.* **2004**, 1 (8), 1111.
- (258) Blay, G.; Domingo, L. R.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. R. *Chem. - Eur. J.* **2008**, 14 (15), 4725.
- (259) Lai, G.; Guo, F.; Zheng, Y.; Fang, Y.; Song, H.; Xu, K.; Wang, S.; Zha, Z.; Wang, Z. *Chem. - Eur. J.* **2011**, 17 (4), 1114.

Résumé :

Les travaux présentés dans cette thèse ont eu pour objectif la valorisation d'une structures bicyclique bifonctionnelle à géométrie contrainte, celle de l'acide **2-aminobicyclo[2.2.2]octane 1-carboxylique (ABOC)**. La contrainte conformationnelle est une caractéristique particulièrement recherchée dans la conception d'agent chiraux pour la synthèse asymétrique ainsi que dans la synthèse de macromolécules se structurant spontanément (foldamères). Un travail sur la synthèse de petits **peptides** incorporant le (R) ou (S)-ABOC, a dans un premier temps conduit à l'identification d'un nouvel **organocatalyseur bifonctionnel** de la réaction d'**aldolisation**. Ce tripeptide incorporant en plus de l'ABOC un résidu proline en position N-terminale et un résidu Asp-OMe en position C-terminale a permis l'obtention d'excès énantiomérique élevés (jusqu'à 87%). Les analyses structurales ainsi que des calculs théoriques ont montré l'importance du bicyclic de l'ABOC induisant la formation d'un coude dans la molécule et permettant la proximité des fonctions acide carboxylique (Asp) et amine secondaire (Pro) intervenant dans la catalyse. Dans un second temps, l'optimisation de la synthèse du **(R) ou (S)-1,2-diaminobicyclo[2,2,2]octane (DABO)** a permis de mettre en évidence l'impact important d'une double liaison endo-cyclique dans la réactivité de l'amine en tête de pont lors du réarrangement de l'acide carboxylique de l'ABOC en amine primaire. En effet, seules les conditions d'Hofmann appliquées au substrat présentant une insaturation dans le squelette bicyclique ont permis d'obtenir la diamine chirale avec de bons rendements. Cette nouvelle diamine vicinale chirale contrainte par un bicyclic carboné a d'abord permis la synthèse de composés **thiourée-amine** autour du bicyclic pour l'**organocatalyse** de la réaction d'addition de **nitro-Michael** asymétrique. Cependant, et malgré les nombreux efforts d'optimisation, l'utilisation de ces molécules n'a jamais permis l'obtention d'excès énantiomériques supérieurs à 39%. En revanche, la synthèse de nouveaux ligands chiraux salen, salan et diamines secondaires basés sur le DABO et l'application des **complexes de cuivre** correspondants dans la catalyse de la réaction de **nitroaldolisation** asymétrique a abouti à l'obtention de bons rendements et d'une stéréosélectivité allant jusqu'à 86% d'excès énantiomériques. Le complexe donnant les meilleurs résultats a fait l'objet d'une étude DFT approfondie permettant de proposer la structure de l'état de transition le plus stable et de rationaliser la stéréosélectivité observée. Enfin la synthèse du DABO a permis d'entreprendre la synthèse de **nouvelles oligourées** mixtes homochirales se structurant en **hélices-12/14** stables, alors qu'aucune structuration n'avait été observée lors de l'étude d'oligourées mixtes homochirales synthétisées à partir de l'ABOC.

Mots-clés : Catalyse asymétrique, organocatalyse, ligands chiraux, acide β -aminé, 1,2-diamine, oligourées, foldamères.

Abstract:

The work presented in this thesis was aimed at the valorisation of a bicyclic bifunctional structure with constrained geometry, the **2-aminobicyclo[2.2.2]octane 1-carboxylic acid (ABOC)**. Conformational restriction is a particularly sought characteristic in chiral agent designed for asymmetric synthesis as well as in the synthesis of spontaneously structuring macromolecules (foldamers). A work on the synthesis of small **peptides** incorporating (R) or (S)-ABOC, initially led to the identification of a novel **bifunctional organocatalyst** for the **aldolization**. This tripeptide incorporating in addition to ABOC a proline residue in the N-terminal position and an Asp-OMe residue in the C-terminal position allowed to obtain high enantiomeric excess (up to 87%). Structural analysis as well as theoretical calculations showed the importance of the ABOC bicycle, inducing the formation of a turn in the molecule and allowing the proximity of the carboxylic acid (Asp) and secondary amine (Pro) functions involved in catalysis. The optimization of the synthesis of **(R) or (S)-1,2-diaminobicyclo[2,2,2]octane (DABO)** allowed to demonstrate the important impact of an endo-cyclic double bond in the reactivity of the bridgehead amine during the rearrangement of the carboxylic acid of the ABOC to the primary amine. Indeed, only the Hofmann conditions applied to the substrate exhibiting unsaturation in the bicyclic skeleton allowed to obtain the chiral diamine in good yields. This novel chiral vicinal diamine conformationally restricted by a carbon bicycle first allowed the synthesis of **thiourea-amine** compounds around the bicycle for the **organocatalysis** of the asymmetric **nitro-Michael** addition. However, despite many optimization efforts, the use of these molecules has never led to enantiomeric excesses greater than 39%. On the other hand, the synthesis of new chiral salen, salan and secondary diamines ligands based on DABO and the application of the corresponding **copper complexes** for the catalysis of the asymmetric **nitroaldolization** reaction resulted in good yields and a stereoselectivity up to 87% enantiomeric excess. The best-performing complex was subjected to a DFT study to propose the structure of the most stable transition state and to rationalize the high stereoselectivity. Finally, the synthesis of DABO allowed to undertake the synthesis of **new homochiral mixed oligoureas** structuring as stable **12/14-helices**, while no structure had been observed during the study of homochiral mixed oligoureas synthesized from the ABOC.

Key-words: Asymmetric catalysis, organocatalysis, chiral ligands, β -amino acid, 1,2-diamine, oligoureas, foldamers.
