



HAL
open science

La conception de processus domino stéréosélectifs pour la synthèse de δ -lactames hautement modulables

Ismail Alahyen

► **To cite this version:**

Ismail Alahyen. La conception de processus domino stéréosélectifs pour la synthèse de δ -lactames hautement modulables. Chimie organique. Normandie Université, 2022. Français. NNT : 2022NORMLH03 . tel-04096899

HAL Id: tel-04096899

<https://theses.hal.science/tel-04096899v1>

Submitted on 14 May 2023

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.



Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité CHIMIE

Préparée au sein de l'Université Le Havre Normandie

La conception de processus domino stéréosélectifs pour la synthèse de δ -lactames hautement modulables

Présentée et soutenue par
ISMAIL ALAHYEN

Thèse soutenue le 13/05/2022
devant le jury composé de

M. VINCENT COEFFARD	CHARGE DE RECHERCHE (HDR), UNIVERSITE NANTES	Rapporteur du jury
M. JEAN-LUC VASSE	MAÎTRE DE CONFERENCES (HDR), UNIVERSITE REIMS CHAMPAGNE ARDENNE	Rapporteur du jury
M. PHILIPPE JUBAULT	PROFESSEUR DES UNIVERSITES, Université de Rouen Normandie	Membre du jury
M. LOUIS FENSTERBANK	PROFESSEUR DES UNIVERSITES, SORBONNE UNIVERSITE	Président du jury
M. SEBASTIEN COMESSE	MAÎTRE DE CONFERENCES (HDR), Université Le Havre Normandie	Directeur de thèse
M. VINCENT DALLA	PROFESSEUR DES UNIVERSITES, Université Le Havre Normandie	Co-directeur de thèse

Thèse dirigée par **SEBASTIEN COMESSE (Unité de Recherche en Chimie Organique et Macromoléculaire)** et **VINCENT DALLA (Unité de Recherche en Chimie Organique et Macromoléculaire)**

Remerciements

Cette thèse a été réalisée à l'Unité de Recherche en Chimie Organique et Macromoléculaire (URCOM) de l'Université Le Havre Normandie sous la direction du Docteur Sébastien Comesse et la co-direction du Professeur Vincent Dalla.

Je tiens à adresser mes remerciements à Monsieur Jean-Luc Vasse et Monsieur Vincent Coeffard, d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail. Je remercie également Monsieur Louis Fensterbank et Monsieur Philippe Jubault, de faire partie de mon jury de thèse en tant qu'examineurs. Merci aussi pour l'échange scientifique très riche que nous avons eu pendant la soutenance et pour vos conseils.

Je tiens aussi à remercier Dr Jerome Lhoste de l'institut des molécules et matériaux du Mans pour l'analyse par diffraction des rayons X.

Je voudrais remercier également la Région Normandie pour le financement de mes recherches.

Ces courtes lignes ne suffiront sûrement pas à exprimer ma reconnaissance envers le Docteur Sébastien Comesse et le Professeur Vincent Dalla pour leur soutien scientifique et humain, apporté durant ces trois années. Merci infiniment pour votre disponibilité, pour le partage de votre expertise scientifique, votre patience, votre confiance, vos conseils et votre soutien pendant les moments les plus compliqués de ma thèse. Je remercie également le Docteur Catherine Taillier pour ses conseils tout au long de ma thèse.

Merci à tous les membres permanents (Laure, Marie J., Vincent L, Adam, Michel, Mohamed O., Martin, Géraldine, Céline, Catherine M., Nicolas, Ecatérina, Faustine, Déborah, et Valérie) d'être tous aussi accessibles et toujours à l'écoute.

Je remercie également les post-doctorants, les ingénieurs et les ATER (Wahid, Uchchhal, Aude, Marie-Carole, Léa, Elsa). Charbil, merci mon ami pour les bons moments qu'on pu partager. Je remercie aussi les anciens membres (Alex, Momo, Daria, Lucie, Abder, Livia).

Je remercie bien évidemment tous les doctorants de l'URCOM : Marie et Charlotte, merci à vous deux pour votre amitié, votre soutien et votre écoute à l'extérieur comme à l'intérieur du laboratoire, vous étiez toujours là pour moi. Merci Marie de me fait découvrir les lieux

insolites de la Normandie via nos petits voyages ensemble. Merci Christine pour les moments sympathiques, ton ouverture d'esprit et ta maturité. Merci Aurélie d'avoir partagé avec moi ton sens de l'humour, et tes plats délicieux. Merci à Mira, Michèle, Bérenice, Caroline, Axelle, Adeline, Ghofrane, Besma, Floriane, Cécile, Abdel, David, Ahmed, Mathieu, Benjamin, Kouceila, merci pour votre esprit d'équipe et votre solidarité ainsi que la bonne ambiance et les bons moments que nous avons pu vivre ensemble, c'était agréable de travailler à vos côtés.

Je tiens à remercier aussi les anciens doctorants, Clément, Elodie, Stefano, Florine, Céline. Fanny et Sami, merci à vous deux pour votre amitié et les moments sympathiques qu'on a pu partager ensemble.

Enfin, je tiens à remercier tout particulièrement mes parents, mes frères et ma sœur ainsi que ma femme. Je n'aurais pas pu arriver jusque-là sans vous, alors merci du fond du cœur. Merci de m'avoir fait confiance et d'avoir tout mis en œuvre pour me permettre de poursuivre mes études.

« Je suis de ceux qui pensent que la science est d'une grande beauté. Un scientifique dans son laboratoire est non seulement un technicien : il est aussi un enfant placé devant des phénomènes naturels qui l'impressionnent comme des contes de fées. » Marie Curie

TABLE DES MATIERES

Table des schémas	5
Table des figures	11
Table des tableaux	13
Table des Abréviations	15
Introduction générale.....	17
Chapitre 1 : Etude bibliographique.....	21
I- Introduction	23
II- Intérêt biologique des lactames	23
III- Voies de synthèses de δ -lactames énantiométrisés	25
III-1- Approches séquentielles/monotopes stéréosélectives catalytiques.....	26
III-1-1- Réaction d'hydrogénation stéréosélective des liaisons C=N et C=C.....	26
III-1-2- Réaction de C-H activation/annulation séquentielle énantiosélective	32
III-1-3- Réactions de Diels-Alder énantiosélectives	33
III-1-4- Réaction d'arylation 1,4 de Michael énantiosélective	34
III-1-5- Réaction de réduction/cyclisation monotope énantiosélective	35
III-1-6- Réaction d'amination réductrice/cyclisation monotope.....	36
IV- L'aminocatalyse asymétrique et les transformations domino	37
IV-1- Réactions domino aminocatalysées	38
IV-1-1- Activation iminium	40
IV-1-2- Activation énamine	42
IV-1-3- Activation iminium-énamine	44
V- Réactions domino aza-Michael/cyclisation amino-catalysées	46
VI- Les acrylamides dans les réactions domino.....	53
VI-1- Les acrylamides et les réactions domino aza-Michael/Michael	54
VII- Objectifs de la thèse	56
Chapitre 2 : réaction domino d'aza-Michael/Michael aminocatalysée énantiosélective .	59
I- Introduction	61
II- L'effet de la liaison N-O dans les réactions aza-MIRC organocatalysées	63
II-1- La fonction <i>N</i> -alkoxyamide et l'effet α	63
II-2- Aza-Michael aminocatalysée : étude bibliographique.....	65

II-3-	Aza-Michael/cyclisation aminocatalysée : étude bibliographique	70
II-3-1-	Réaction d'aza-Michael/hémiacétalisation intramoléculaire	70
II-3-2-	Séquence aza-Michael/S _N 2.....	71
II-3-3-	Séquence aza-Michael/Michael.....	76
II-4-	L'effet de la liaison N-O et l'organocatalyse bifonctionnelle non covalente	78
II-4-1-	Aza-Michael catalysée par un sel de tetra-alkylammonium spiranique bifonctionnel à charpente binaphthyl	79
II-4-2-	Séquence aza-Michael/Michael catalysée par un squaramide bifonctionnel	80
III-	Résultats et discussion.....	80
III-1-	Synthèse des substrats de départ.....	81
III-1-1-	Synthèse des énaux fonctionnalisés via une réaction de métathèse croisée	82
III-1-2-	Synthèse des énaux fonctionnalisés via la réaction de Wittig ou d'Horner–Wadsworth–Emmons	83
III-1-3-	Synthèse des énaux β-aliphatiques.....	84
III-1-4-	Synthèse des <i>N</i> -alcoxy- et <i>N</i> -alkylacrylamides.....	87
III-1-5-	Synthèse des catalyseurs racémiques et énantioenrichis.....	90
III-2-	Résultats obtenus à partir d'énaux β-aliphatiques/aromatiques et d'énonés β-aliphatiques	94
III-2-1-	Résultats à partir d'énaux β-aliphatiques	94
III-2-2-	Résultats à partir d'énal β-aromatiques.....	97
III-2-3-	Résultats à partir d'énonés β-aliphatiques	99
III-3-	Résultats de la réaction aza-Michael aminocatalysée.....	105
III-3-1-	Résultats obtenus en utilisant le catalyseur I	105
III-3-2-	Résultats obtenus en utilisant le catalyseur III.....	106
III-3-3-	Résultats obtenus en utilisant le catalyseur IV.....	107
III-3-4-	Effet du substituant sur l'atome d'azote	108
III-3-5-	Exemplification de la réaction	109
III-3-6-	L'effet de la liaison <i>N</i> -alkoxy <i>versus</i> <i>N</i> -alkyl dans notre approche aza-Michael .	112
IV-	Conclusion.....	112
Chapitre. 3 : Nouvelles séquences aza-Michael/Morita Baylis Hillman organocatalytiques		115
I-	Introduction	117
II-	Réactivité des acrylamides dans la réaction de Morita–Baylis–Hillman (MBH).....	120
II-1-	Les acrylamides dans des réactions de MBH intermoléculaires.....	121
II-2-	Les acrylamides dans des réactions de MBH intramoléculaires.....	123

III-	Réaction d'aza-Michael/MBH séquentielle diastéréo- et énantiosélective	124
III-1-	Résultats et discussions	126
III-1-1-	Optimisation de la réaction MBH à partir du produit aza-Michael	126
III-1-2-	Mécanisme et stéréochimie.....	129
III-1-3-	Optimisation de la réaction d'aza-Michael/MBH en monotope séquentiel	133
III-1-4-	Exemplification.....	134
IV-	Réaction domino aza-Michael/MBH monotope catalysée par la triphénylphosphine	136
IV-1-	Résultats et discussion	140
IV-1-1-	Résultats obtenus à partir d'aldéhyde insaturés β -aliphatiques.....	141
IV-1-2-	Résultats à partir d'aldéhydes insaturés β -aromatiques	141
IV-1-3-	Exemplification.....	142
V-	Valorisations des produits d'aza-Michael/MBH.....	148
V-1-	Réactions de thio-Michael	148
V-2-	Réaction cascade oxa-Michael/Michael diastéréosélective	150
V-3-	Réaction d'époxydation diastéréosélective.....	154
VI-	Conclusion.....	155
	Conclusion générale et perspectives	157
I-	Conclusion générale	159
II-	Perspectives	161
	Supporting Information.....	167
I-	General Information	169
II-	Compounds description.....	170

Table des schémas

Schéma 1 : intérêt synthétique et biologique de nos approches	19
Schéma 2 : Séquences hydrogénation/déprotection/lactamisation.....	27
Schéma 3 : Hydrogénation asymétrique du δ -lactame γ -ène 16	29
Schéma 4 : Hydrogénation asymétrique de pyridin-2-ones catalysée par le complexe de Ru-NHC chiral	29
Schéma 5 : synthèse de δ -lactames à partir de pyridines chirales par hydrogénation diastéréosélective	30
Schéma 6 : Hydrogénations métallocatalysées de δ -lactames α,β -insaturés.....	31
Schéma 7 : réaction cascade C-H activation/annulation énantiosélective	32
Schéma 8 : accès à des δ -lactames énantioenrichis par cycloaddition de Diels-Alder	33
Schéma 9 : accès à des δ -lactames énantioenrichis via une addition de Michael catalysée par des complexes de rhodium	35
Schema 10 : Synthèse du δ -lactame 45 via une séquence réduction/cyclisation catalysée par le couple Cu-NaBH ₄	36
Schéma 11 : amination réductrice/cyclisation monotope (a) catalysée par un complexe de Ru (b) catalysée par une transaminase.....	36
Schéma 12 : première approche domino multicomposante décrite dans la littérature.....	37
Schéma 13 : première approche domino/MCR pour la synthèse d'un produit naturel	38
Schéma 14 : synthèses modulables d'hétérocycles par une approche aza-MIRC via des processus domino orientés	38
Schéma 15 : activation des aldéhydes α,β -insaturés 2 via la catalyse iminium	41
Schéma 16 : conformères les plus stables des ions iminiums A et B formés et discrimination de la face <i>Ré</i> la plus réactive	41
Schéma 17 : réaction de Diels-Alder employant la catalyse iminium (activation iminium) ...	42
Schéma 18 : alkylation énantiosélective d'aldéhydes par une activation énamine.....	43
Schéma 19 : la stabilité des quatre énamines possibles de 54B	43
Schéma 20 : discrimination des faces d'attaque en fonction de la nature du catalyseur	
Activation cascade iminium/énamine	44
Schéma 21 : activation cascade iminium/énamine.....	44
Schéma 22 : cycle catalytique de l'activation iminium/énamine	45
Schéma 23 : exemple d'activation iminium/énamine développé par MacMillan	46

Schéma 24 : réaction domino hydrogénation/fluoruration diastéréosélective <i>syn</i> ou <i>anti</i> aminocatalysée	46
Schéma 25 : réactions domino aza-Michael/cyclisation aminocatalysées	48
Schéma 26 : synthèses aminocatalysées d'hétérocycles azotés initiées par une réaction d'aza-Michael.....	52
Schéma 27 : utilisation des acrylamides comme substrat clés dans des processus domino métallocatalysés ou non	54
Schéma 28 : réaction domino aza-Michael/Michael intramoléculaire.....	55
Schéma 29 : Réaction domino aza-Michael/Michael développée dans notre laboratoire.....	55
Schéma 30 : les différentes approches énantiosélectives/racémiques envisagées	57
Schéma 31 : Réaction domino aza-Michael/Michael aminocatalysée envisagée	62
Schéma 32 : réactivité supérieure des <i>N</i> -alcoxyamides	64
Schéma 33 : la réactivité comparée des <i>N</i> -alcoxy et <i>N</i> -alkylamides dans des approches aza-MIRC.....	64
Schéma 34 : synthèse des aminoaldéhydes 3 via une réaction d'aza-Michael aminocatalysée.....	65
Schéma 35 : amination énantiosélective des énones 1 par une réaction d'aza-Michael aminocatalysée	66
Schéma 36 : (a) Réaction d'aza-Michael aminocatalysée (b) Réaction d'aza-Michael/fluoruration monotope énantiosélective	67
Schéma 37 : combinaison de la catalyse iminium et catalyse carbène pour la synthèse des β -amino esters 3.....	68
Schéma 38 : réaction d'aza-Michael intramoléculaire aminocatalysée	69
Schéma 39 : Réaction domino aza-Michael/aldol aminocatalysée	71
Schéma 40 : réaction tandem aza-Michael/hemi-aminal aminocatalysée.....	71
Schéma 41 : aziridination des énones 1 via une séquence aza-Michael/S _N 2 aminocatalysée .	72
Schéma 42 : aziridination énantiosélective des énals α -substitués 1 via une séquence aza-Michael/S _N 2 aminocatalysée.....	73
Schéma 43 : aziridination énantiosélective des énones cycliques 1 via une séquence aza-Michael/S _N 2 aminocatalysée.....	74
Schéma 44 : aziridination énantiosélective des 2,4-diénals γ -substitués 1 via une réaction d'aza-Michael/S _N 2 aminocatalysée.....	75
Schéma 45 : aziridination des énals racémiques 1 via une séquence aza-Michael/S _N 2 aminocatalysée	75
Schéma 46 : l'effet des contraintes conformationnelles sur la sélectivité de la réaction	76

Schéma 47 : Aza-Michael/Michael intramoléculaire aminocatalysée	77
Schéma 48 : Valorisation synthétique des tétrahydro-1,2-oxazines	78
Schéma 49 : synthèse des γ -lactames 3 par une réaction domino aza-Michael/Michael aminocatalysée	76
Schéma 50 : amination énantiosélective des nitroalcènes via une addition d'aza-Michael par catalyse transfert de phase bifonctionnelle chirale.....	79
Schéma 51 : synthèse de δ -lactames spiro-oxindoliques via une séquence aza- Michael/Michael monotope organocatalysée.....	80
Schéma 52 : notre approche aza-Michael/Michael amino-catalysée	81
Schéma 53 : Schémas rétrosynthétiques d'accès aux substrats et catalyseurs.....	81
Schéma 54 : Schéma rétrosynthétique d'accès aux énaux fonctionnalisés non commerciaux..	82
Schéma 55 : Synthèse des énaux 2n et 2p par une réaction de métathèse croisée	82
Schéma 56 : Synthèse des énaux β -ester et δ -substitués 59 via la réaction de Wittig ou d'Horner–Wadsworth–Emmons.....	83
Schéma 57 : Synthèse des énaux β -ester 59 via la réaction de Horner–Wadsworth–Emmons.	83
Schéma 58 : Schéma rétrosynthétique d'accès aux énaux 2.....	84
Schéma 59 : Synthèse des esters 110	85
Schéma 60 : Synthèse des alcools allyliques 109 par réduction avec le DIBAL.....	86
Schéma 61 : Oxydation des alcools allyliques 68	86
Schéma 62 : Schéma rétrosynthétique d'accès aux <i>N</i> -alcoxy et <i>N</i> -alkylacrylamides 72.....	87
Schéma 63 : Synthèse des <i>N</i> -alcoxy- et <i>N</i> -alkylacrylamides 1	88
Schéma 64 : Synthèse des <i>N</i> -benzyloxyacrylamides (a) <i>via</i> une réaction de couplage peptidique (b) <i>via</i> une séquence élimination/saponification/couplage	89
Schéma 65 : Synthèse du <i>N</i> -(benzyloxy)éthènesulfonamide 1s.....	89
Schéma 66 : Synthèse de <i>N</i> -alcoxyacrylamides α -substitués <i>via</i> une séquence amidation/réaction de Knoevenagel	90
Schéma 67 : organocatalyseurs commerciaux et synthétisés utilisés dans notre approche	91
Schéma 68 : Echelle d'électrophilie des iminiums selon Mayr	91
Schéma 69 : synthèse du catalyseur de Jørgensen-Hayashi E	92
Schéma 70 : synthèse du dérivé d'imidazolindione J (MacMillan II)	93
Schéma 71 : synthèse du catalyseur O par une séquence Mitsunobu/Staudinger	94
Schéma 72 : Mode de chélation envisagé d'une thiourée ou d'acides de Lewis avec la fonction <i>N</i> -alcoxyamide	96
Schéma 73 : Mécanisme proposé pour la formation des adduits 3	101

Schéma 74 : Effets de l'ajout d'acides de Lewis	101
Schéma 75 : Effet d'un groupement nitrile sur l'électrophilie du <i>N</i> -benzyloxyacrylamide 1z	102
Schéma 76 : Comparaison d'un <i>N</i> -alcoxy- et <i>N</i> -alkylamide dans une cascade addition de Michael/hemiaminalisation intramoléculaire	103
Schéma 77 : conditions testées pour couper la liaison N-O	103
Schéma 78 : Obtention des adduits 3 avec de bons rendements et excès énantiomériques ...	104
Schéma 79 : optimisation de la réaction aza-Michael aminocatalysée	105
Schéma 80 : effet du substituant sur l'atome d'azote.....	108
Schéma 81 : synthèse des adduits 3ja-3la énatioenrichis à partir des <i>N</i> -alcoxyacrylamides β -aromatiques 1j-1l.....	109
Schéma 82 : Synthèse des adduits 3ba-3ia énatioenrichis à partir de <i>N</i> -alcoxyacrylamides α et/ou β -aliphatique 1b-1i	110
Schéma 83 : Utilisation d'énals plus encombrés.....	111
Schéma 84 : Exemplification de la réaction d'aza-Michael amino-catalysée.....	111
Schéma 85 : Utilisation de <i>N</i> -méthylacrylamides comme nucléophiles	112
Schéma 86 : Réaction domino aminocatalysée initialement envisagée et séquence alternative	117
Schéma 87 : Synthèse de pipéridines biologiquement actives à partir de δ -lactames α -méthylène	118
Schéma 88 : Première synthèse de δ -lactames α -méthylène.....	118
Schéma 89 : Représentation générale de la réaction de Morita-Baylis-Hilman (MBH).....	119
Schéma 90 : faible réactivité des acrylamides dans la réaction de MBH et réaction acide/base compétitive	121
Schéma 91 : acrylamides en tant qu'accepteurs dans une réaction de MBH intermoléculaire	122
Schéma 92 : Acrylamides en tant qu'accepteurs dans des réactions de MBH intramoléculaires	123
Schéma 93 : (a) séquence monotope MBH/électrocyclisation 6π /déhydroaromatisation (b) utilisation de l'électrophile Ru-arène comme accepteur	124
Schéma 94 : Réaction monotope aza-Michael/MBH séquentielle énantiosélective envisagée	124
Schéma 95 : Réaction de Michael/MBH aminocatalysée	125
Schéma 96 : Mécanisme proposé de la réaction de Michael/MBH	125

Schéma 97 : Synthèse de l'adduit 4 à partir des <i>N</i> -alcoxyacrylamides 1 et le crotonaldéhyde 2	126
Schéma 98 : cycle catalytique de la réaction de MBH	129
Schéma 99 : Justification de la sélectivité observée	130
Schéma 100 : Résultats de la réaction d'aza-Michael/MBH monotope	132
Schéma 101 : réaction compétitive de PPh ₃	133
Schéma 102 : exemplification de la réaction aza-Michael/MBH aminocatalysée séquentielle	135
Schéma 103 : double cycle catalytique proposé	136
Schéma 104 : Addition de Michael catalysée par des phosphines	138
Schéma 105 : Réactions d'aza-Michael catalysées par des phosphines	139
Schéma 106 : Réactions domino/cascade ou multicomposants MBH/Michael reportées dans la littérature	140
Schéma 107 : Réaction domino aza-Michael/MBH catalysée par la triphénylphosphine	140
Schéma 108 : Exemplification à partir d'énals β-aliphatiques et aromatiques, énal α-substitués et énones	144
Schéma 109 : Exemplification à partir d'énones et énal α-substitués	145
Schéma 110 : Double cycle catalytique de la réaction domino aza-Michael/MBH catalysée par PPh ₃	146
Schéma 111 : Inhibition de la réaction en présence de HIFP	146
Schéma 112 : Absence de réactivité dans le cas du <i>N</i> -méthylacrylamide 1c	147
Schéma 113 : Réaction à l'échelle du demi-gramme	147
Schéma 114 : Essais de coupure de la liaison N-O	148
Schéma 115 : Réaction de thio-Michael sur le lactame énanti enrichie 6ca	149
Schéma 116 : Exemplification de la réaction de thio-Michael sur le lactame 5	150
Schéma 117 : Réaction domino oxa-Michael/Michael diastéréosélective	151
Schéma 118 : Exemplification de la réaction domino oxa-Michael/Michael	153
Schéma 119 : Mécanisme proposé de la réaction domino oxa-Michael/Michael	153
Schéma 120 : époxydation diastéréosélective de 5 par m-CPBA	155
Schéma 121 : travaux précédents et les différentes approches énantiosélectives/racémiques explorée	159
Schéma 122 : (a) domino aza-Michael/MBH-Michael, (b) : domino aza-Michael/Michael/aldol	162
Schéma 123 : résultats préliminaires de la cascade aza-Michael/thio-Michael/aldol	162

Table des figures

Figure 1 : structure générale des lactames de 4 à 6 chaînons.....	24
Figure 2 : Principes actifs et produits naturels comportant un motif δ -lactamique	24
Figure 3 : Principes actifs et produits naturels comportant un squelette pipéridinique	25
Figure 4 : les trois modes d'activation des réactions aza-MIRC.....	47
Figure 5 : (a) réactivité trivalente des acrylamides, (b) intérêt biologique des acrylamides....	53
Figure 6 : effets de la liaison N-O	63
Figure 7 : Attribution de la stéréochimie <i>syn</i> pour le diastéréoisomère majoritaire par NOESY	131
Figure 8 : Post-fonctionnalisations possibles des δ -lactames obtenus	148
Figure 9 : Stéréochimie proposée pour le produit 8	154

Table des tableaux

Tableau 1 : conditions testées à partir du crotonaldéhyde 2a et du N-méthoxyacrylamide 1b	95
Tableau 2 : conditions testées à partir du cinnamaldéhyde 2r et du N-méthoxyacrylamide 2b	97
Tableau 3 : conditions testées à partir des énones 2 et le N-méthoxyacrylamide 1b	99
Tableau 4 : optimisation de la réaction d'aza-Michael en utilisant le catalyseur I	106
Tableau 5 : optimisation de la réaction d'aza-Michael en utilisant le catalyseur II	106
Tableau 6 : optimisation de la réaction d'aza-Michael en utilisant le catalyseur IV	108
Tableau 7 : optimisation de la réaction de MBH à partir de l'adduit 3 racémique	128
Tableau 8 : optimisation de la réaction d'aza-Michael/MBH énantiosélective séquentielle	134
Tableau 9 : optimisation à partir d'énals β -aliphatiques	141
Tableau 10 : optimisation à partir d'énals β -aromatiques	142
Tableau 11 : optimisation de la réaction d'oxa-Michael/Michael	152

Table des Abréviations

MBH : Morita-Baylis-Hillman	HPLC : Chromatographie en phase liquide à haute performance
MIRC : Michael Initiated Ring Closure	IR : infrarouge
ESI : ionisation par électrospray	RMN/NMR : résonance magnétique Nucléaire
Et : éthyle	J : constante de couplage (exprimée en Hz)
Me : méthyle	m : multiplet
Ph : phényle	t : triplet
<i>t</i>Bu : tert-butyle	q : quadruplet
<i>i</i>-Pr : isopropyle	td : triplet dédoublé
n-Hep : héptyle	dq : doublé déquadruplet
TBDMS : tert-butyldiméthylsilyl	dd : doublé dédoublé
TMS : triméthylsilyl	Ar : aromatique
Ts : tosyle	Mp : melting point (point de fusion)
Nu : nucléophile	Rdt : rendement
E : électrophile	R_f : rapport frontal
GEA : groupement électroattracteur	ppm : partie par million
GP : groupement protecteur	r.d. : rapport diastéréoisomérique
IBX : acide 2-iodoxybenzoïque	M : mol.L ⁻¹
PCC : chlorochromate de pyridinium	nd. : non déterminé
PDC : dichlorochromate de pyridinium	τ : temps de rétention
Pd/C : palladium sur charbon	TA : température ambiante
DBU : 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene	g : gramme
TFA : acide trifluoroacétique	h : heure
DCM : dichlorométhane	H : Hertz
THF : tétrahydrofurane	mg : milligramme
TMS : triméthylsilyl	MCR : Réaction multi-composant
TBAB : Tetrabutylammonium bromide	<i>t</i>BuOK : tert-butoxide de Potassium
HRMS : spectre de masse ultra-haute Résolution	
MS : molecular sieve (tamis moléculaire)	

:

Introduction générale

Introduction générale

Compte tenu de leurs potentialités biologiques, la synthèse d'hétérocycles azotés énantiométriques via des approches stéréosélectives douces et rapides à partir de substrats simples, constitue le sujet de recherche principal de plusieurs équipes. A cet égard, les concepts de réactions domino et monotope séquentielle, ont connu récemment un essor important en synthèse organique. Depuis une quinzaine d'années, notre équipe de recherche s'est focalisée sur le concept de transformation domino pour accéder à des hétérocycles azotés.

Malgré leur large utilisation en synthèse organique, notamment dans un certain nombre de transformations domino/cascade, les acrylamides ont été faiblement reportés dans la littérature dans des réactions domino amino-catalysées. C'est dans ce contexte que se place le sujet de ce manuscrit qui avait trois objectifs majeurs comme résumé dans le Schéma 1 : (i) confirmer la nette supériorité des composés *N*-alcoylés vs leurs analogues *N*-alkylés qui avait été démontrée lors de travaux récents réalisés en particulier par notre équipe, (ii) mettre à profit cette réactivité exacerbée ainsi que le caractère ambivalent des acrylamides afin de développer une stratégie domino énantiosélective originale d'aza-Michael cyclisante (aza-MIRC) via la catalyse iminium et/ou catalyse nucléophile, (iii) évaluer, si possible, les propriétés biologiques des δ -lactames énantiométriques ainsi obtenus, en particulier au niveau du Système Nerveux Central (SNC).

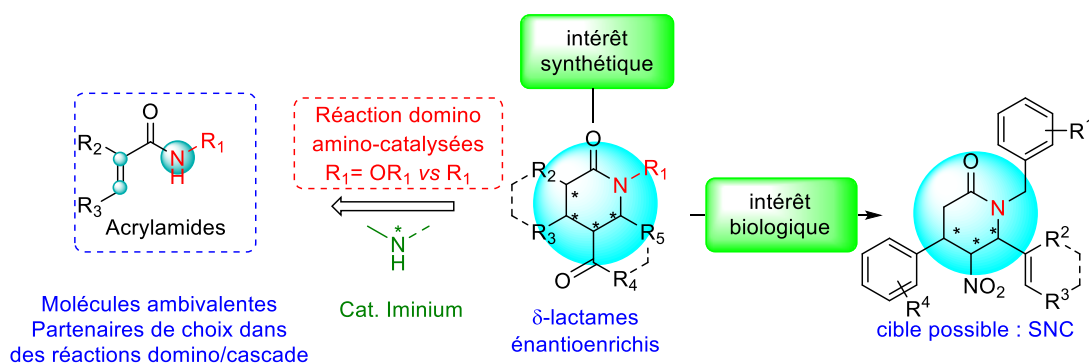


Schéma 1 : intérêt synthétique et biologique de nos approches

Ce manuscrit est divisé en trois grands chapitres : (i) étude bibliographique, (ii) résultats et discussion concernant l'approche domino aza-Michael/Michael énantiosélective, (iii) résultats et discussion de l'approche aza-Michael/Morita-Baylis-Hillman (MBH) monotope séquentielle énantiosélective d'une part et d'une approche domino racémique d'autre part.

La partie bibliographique (Chapitre 1) est divisée en quatre sections. La première présente l'intérêt synthétique et biologique des δ -lactames énantiomériques et la seconde porte sur les différentes voies de synthèses énantiosélectives de ces motifs azotés en se focalisant sur les approches catalytiques énantiosélectives plus en lien avec ce projet. La troisième partie, quant à elle, s'intéresse aux réactions domino aza-Michael/Michael amino-catalysées énantiosélectives et la quatrième section sera l'occasion de montrer l'intérêt des acrylamides dans les réactions domino en général et dans la réaction domino aza-Michael/Michael en particulier.

Le deuxième chapitre est découpé en deux sections. La première porte sur l'effet de la liaison azote-oxygène sur la nucléophilie de l'azote dans la réaction d'aza-Michael amino-catalysée. La deuxième, quant à elle, a été consacrée aux résultats obtenus dans l'exploration de la réaction domino aza-Michael/Michael énantiosélective.

Quant au troisième chapitre, il est divisé en 4 parties. La première concerne la réactivité des acrylamides dans la réaction de Morita-Baylis-Hillman inter- et intramoléculaire. La deuxième porte sur les résultats de la réaction domino aza-Michael/MBH séquentielle énantiosélective que nous avons développé. Seront discutés dans la troisième partie les résultats d'une approche domino aza-Michael/MBH racémique inédite et ce chapitre sera clôturer par les résultats des réactions de post-fonctionnalisations que nous avons pu faire sur les produits cycliques obtenus.

Chapitre 1 : Etude bibliographique

I- Introduction

Les δ -lactames optiquement actifs sont des structures aza-cycliques biologiquement très importantes. A l'heure actuelle la synthèse asymétrique de ces motifs via des approches domino/cascade catalytiques stéréosélectives à partir des substrats simples reste faiblement développée dans la littérature. D'un point de vue synthétique, les accepteurs de Michael de type acrylamides présentent une réactivité ambivalente potentielle qui les positionne en principe comme des substrats privilégiés pour les réactions domino/cascade en général, et pour les réactions domino aza-Michael/Michael en particulier, grâce à leur réactivité ambivalente nucléophile/électrophile. Pourtant et de façon assez surprenante, la synthèse stéréosélective/racémique des δ -lactames à partir des acrylamides via cette approche est très limitée dans la littérature. Afin de mettre en lumière l'objectif de ma thèse (schéma 1, introduction générale), nous allons discuter dans ce chapitre les différentes approches catalytiques stéréosélectives pour accéder aux δ -lactames hautement enrichis ainsi que leur intérêt biologique. Après une brève introduction sur le concept de l'aminocatalyse (iminium, énamine) ainsi que la combinaison iminium-énamine, nous commenterons ensuite les différentes réactions domino/cascade aza-Michael/Michael aminocatalysées (organo-cascade iminium-énamine) déjà développées, et qui mettent à profit la réactivité ambivalente des amines secondaires protégées en tant que dipôles 1,3- ou 1,4-bis-nucléophile-électrophile. Enfin, nous discuterons les différentes réactions domino/cascade aza-Michael/Michael qui mettent à profit la réactivité particulière des acrylamides en tant que dipôle 1,4 bis-nucléophile-électrophile.

II- Intérêt biologique des lactames

Les hétérocycles, en particulier azotés, ont un large spectre d'applications dans la chimie médicinale et pharmaceutique, on les retrouve ainsi dans de nombreuses molécules d'intérêt comme des acides aminés (la proline), les bases de l'ADN, des vitamines.¹ Parmi ces hétérocycles, les β - (quatre chaînons), γ - (cinq chaînons) et δ - (six chaînons) lactames constituent le squelette de base de plusieurs molécules qui présentent un éventail important de propriétés biologiques (Figure. 1).²

¹ *Heterocyclic chemistry in drug discovery*; Li, J. J., Ed.; John Wiley & Sons: Hoboken, N.J, **2013**.

² (a) Gootz, T. D. *Clin. Microbiol. Rev.* **1990**, *3*, 13–31 (b) Bräse, S. *Privileged scaffolds in medicinal chemistry: design, synthesis, evaluation*. RSC. **2015** (b) Rivas, F.; Ling, T. *Org. Prep. Proc. Int.* **2016**, *48*, 254–295 (c) Khadem, S.; Marles, R.

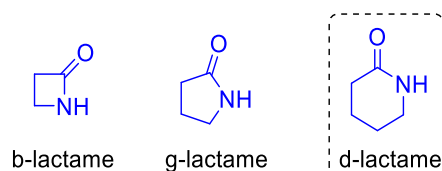


Figure 1 : structure générale des lactames de 4 à 6 chaînons

En particulier, les δ -lactames énanti enrichis, aussi appelés piperidin-2-ones ou δ -valérolactames, sont des squelettes présents dans un grand nombre de molécules naturelles et synthétiques (Figure.2). Par exemple, le palonosétron **A**, une substance naturelle, est un inhibiteur des récepteurs 5HT₃ utilisé dans la prévention et le traitement de nausées et vomissements qui apparaissent après la chimiothérapie.³ On peut aussi citer les antagonistes α -adrénergiques **B** qui aident à traiter l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) par l'inhibition de récepteurs α -1-adrénergiques.⁴ L'awajnomycine **C** issue d'un champignon marin, l'Acremomium, est pour sa part capable d'inhiber la croissance des cellules A549 dans le cas du cancer du poumon pour lequel ces cellules se multiplient de manière incontrôlable.⁵ D'autres composés (**D** à **G**) présentent une activité anti-cancéreuse, antiémétique, anti-migraine⁶ et antipaludéenne.⁷

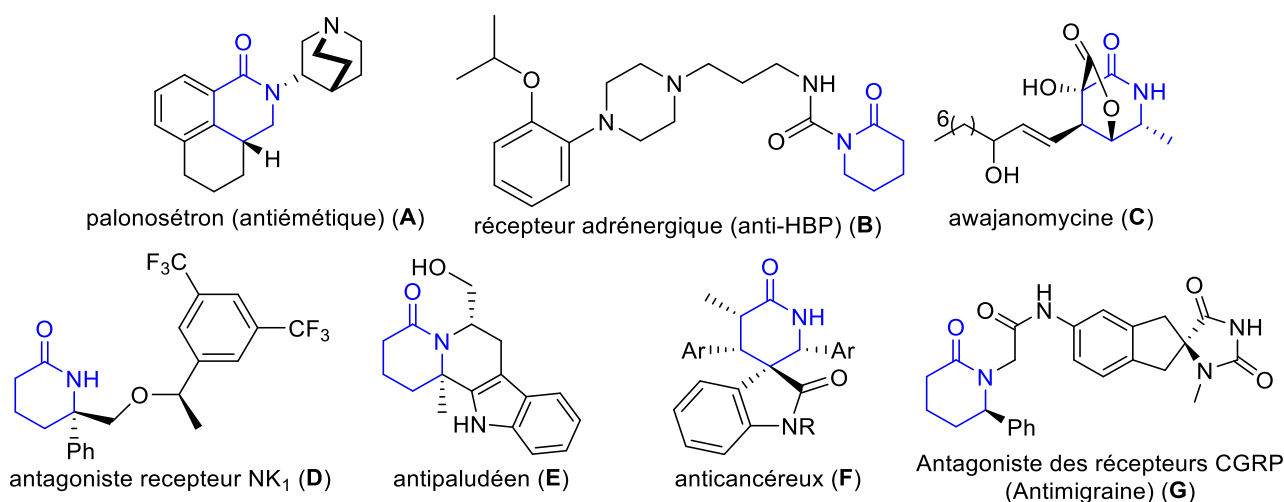


Figure 2 : Principes actifs et produits naturels comportant un motif δ -lactamique

J. *Molecules*. **2011**, *17*, 191–206 (d) Kleczkowska, P.; Nowicka, K.; Bujalska-Zadrozny, M.; Hermans, E. *Pharmacology & Therapeutics* **2019**, *196*, 44–58.

³ Leon, A. D. *Baylor University Medical Center Proceedings* **2006**, *19*, 413–416.

⁴ Cooper, K. L.; McKiernan, J. M.; Kaplan, S. A. *Drugs* **1999**, *57*, 9–17

⁵ Jang, J.-H.; Kanoh, K.; Adachi, K.; Shizuri, Y. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1358–1360

⁶ (a) Bowen, E. G.; Wardrop, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6062–6063 (b) Munguía, B.; Michelena, M.; Melian, E.; Saldaña, J.; Ures, X.; Manta, E.; Domínguez, L. *Experimental Parasitology* **2015**, *153*, 75–80 (c) Reddy, P. A.; Woodward, K. E.; McIlheran, S. M.; Hsiang, B. C. H.; Latifi, T. N.; Hill, M. W.; Rothman, S. M.; Ferrendelli, J. A.; Covey, D. F. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 44–49

⁷ Horrocks, P.; Fallon, S.; Denman, L.; Devine, O.; Duffy, L. J.; Harper, A.; Meredith, E.-L.; Hasenkamp, S.; Sidaway, A.; Monnery, D.; Phillips, T. R.; Allin, S. M. *Bio. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1770–1773

Les piperidin-2-ones fonctionnalisées sont les précurseurs les plus utilisés pour générer des alcaloïdes pipéridiniques biologiquement actifs (Figure 3).⁸ Par exemple, l'antagoniste du CCR3 de structure **H** est un anti-inflammatoire utilisé pour le traitement de l'asthme, une infection pulmonaire qui touche les voies aériennes inférieures et notamment les bronches.⁹ Un autre composé actif, le *S*-(+)-clopidogrel **I**, est un antiagrégant plaquettaire qui se fixe sur l'adénosine diphosphate afin d'inhiber l'agrégation des plaquettes sanguines.¹⁰

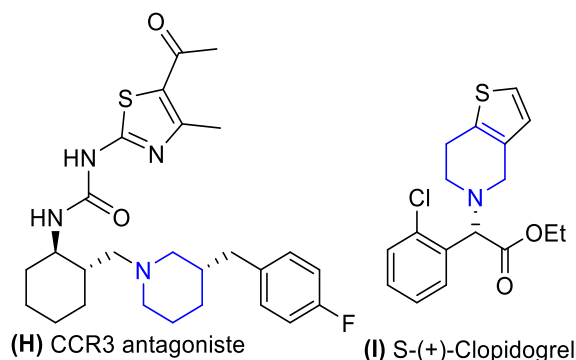


Figure 3 : Principes actifs et produits naturels comportant un squelette pipéridinique

III-Voies de synthèses de δ -lactames énanti enrichis

Compte tenu des nombreuses propriétés biologiques et intérêts synthétiques qu'offrent ce motif, l'élaboration de nouvelles stratégies de synthèse de δ -lactames continue d'animer la recherche en synthèse organique. Ainsi, des réactions de type cycloadditions,¹¹ cyclocondensations¹² et réactions radicalaires¹³ ont montré une bonne efficacité pour accéder à ces structures. Dans cet éventail d'approches synthétiques, la synthèse asymétrique (énantiosélective et/ou diastéréosélective) de ces fragments aza-cycliques par des approches catalytiques séquentielles ou monotopes reste pour l'heure encore peu développée ; ces méthodes existantes sont globalement limitées en termes de substrats et nécessitent généralement plusieurs étapes.¹⁴ En revanche, plusieurs voies de synthèse étape par étape ont été décrites pour former des δ -lactames de façon stéréocontrôlée.

⁸ (a) Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845–5859 (b) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257–10274.

⁹ Yue, T.-Y.; McLeod, D. D.; Albertson, K. B.; Beck, S. R.; Deerberg, J.; Fortunak, J. M.; Nugent, W. A.; Radesca, L. A.; Tang, L.; Xiang, C. D. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 262–271.

¹⁰ Yin, L.; Shan, W.; Jia, X.; Li, X.; Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.* **2009**, *694*, 2092–2095

¹¹ Sorto, N. A.; Di Maso, M. J.; Muñoz, M. A.; Dougherty, R. J.; Fettingner, J. C.; Shaw, J. T. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2601–2610

¹² Amat, M.; Llor, N.; Hidalgo, J.; Escolano, C.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1919–1928

¹³ Honda, T.; Takahashi, R.; Namiki, H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 499–504

¹⁴ (a) Bayard, P.; Ghosez, L. *Tetrahedron Letters* **1988**, *29*, 6115–6118. (b) Weintraub, P. M.; Sabol, J. S.; Kane, J. M.; Borcharding, D. R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2953–2989 (c) Amat, M.; Llor, N.; Hidalgo, J.; Escolano, C.; Bosch, J. *J. Org.*

III-1- Approches séquentielles/monotopes stéréosélectives catalytiques

Le développement de méthodologies de synthèse catalytiques et stéréosélectives reste un grand défi en synthèse organique. De plus, les transformations chimiques catalytiques et stéréosélectives qui permettent de créer plusieurs liaisons en une seule étape telles que les approches domino/cascade, ont connu un essor important dans le monde académique et industriel.¹⁵ Pour cela, dans notre étude bibliographique et en lien avec le projet de thèse, nous aborderons les voies catalytiques séquentielles ainsi que monotopes pour créer stéréosélectivement la liaison azote-carbone et/ou carbone-carbone à partir de précurseurs prochiraux non cycliques ou cycliques afin d'accéder à des δ -lactames énantioenrichis.

III-1-1- Réaction d'hydrogénation stéréosélective des liaisons C=N et C=C

L'hydrogénation énantiosélective ou diastéréosélective catalytique de précurseurs prochiraux est une approche très élégante pour synthétiser des molécules énantio-pures en une seule étape.¹⁶ Ainsi, une bonne stéréosélectivité peut être obtenue pour la réduction des liaisons C=N d'imines ainsi que les liaisons C=C de différents substrats cycliques pour former des δ -lactames énantioenrichis.

III-1-1-a- Réactions d'hydrogénation énantio- et/ou diastéréosélectives de la liaison C=N

Le transfert asymétrique d'hydrogène (ATH en anglais) est une méthodologie qui permet de réduire des cétones et/ou des imines en présence d'une fonction ester. Yus¹⁷ et ses collaborateurs ont mis à profit cette approche ATH pour réduire diastéréosélectivement et chimiosélectivement la double liaison C=N de sulfinylimines chirales en présence d'un catalyseur de ruthénium **130** (Schéma 2a). Dans un second temps, une désulfinylation suivie par une cyclisation spontanée pendant le traitement basique, donne accès à un large spectre de δ -lactames **15a** hautement énantioenrichis (R' = alkyl, aryl) avec d'excellents rendements.

Chem. **2003**, *68*, 1919–1928 (d) Lerchner, A.; Carreira, E. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8208–8219. (e) Samarat, A.; Ben Kraïem, J.; Ben Ayed, T.; Amri, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9540–9543 (f) Zhang, F.; Liu, Z.-J.; Liu, J.-T. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6864–6868. (g) Ogiwara, Y.; Uchiyama, T.; Sakai, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1864–1867 (h) Marien, N.; Luo, T.; Verniest, G. *Synlett* **2017**, *28*, 934–938. (i) Zhang, X.; Ligny, R.; Chewchanwuttiwong, S.; Hadade, R.; Laurent, M. Y.; Martel, A.; Jacquemmoz, C.; Lhoste, J.; Bricaud, S.; Py, S.; Dujardin, G. *J. Org. Chem.* **2021**, acs.joc.1c00456 (j) Pour plus d'exemples : Alahyen, I.; Benhamou, L.; Dalla, V.; Taillier, C.; Comesse, S. *Synthesis* **2021**, a-1503-7932.

¹⁵ Pour 2 revues récentes sur les réactions domino stéréocontrôlées (a) et asymétriques organocatalysées (b) : (a) Pellissier, H. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 1, 442-524; (b) Chandaa, T et al. *Adv.Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2–79

¹⁶ (a) Wen, J.; Wang, F.; Zhang, X. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 3211–3237; (b) Abdine, R. A. A.; Hedouin, G.; Colobert, F.; Wencel-Delord, J. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 215–247; (c) Kim, A. N.; Stoltz, B. M. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 13834–13851.

¹⁷ Guijarro, D.; Pablo, Ó.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3647–3654.

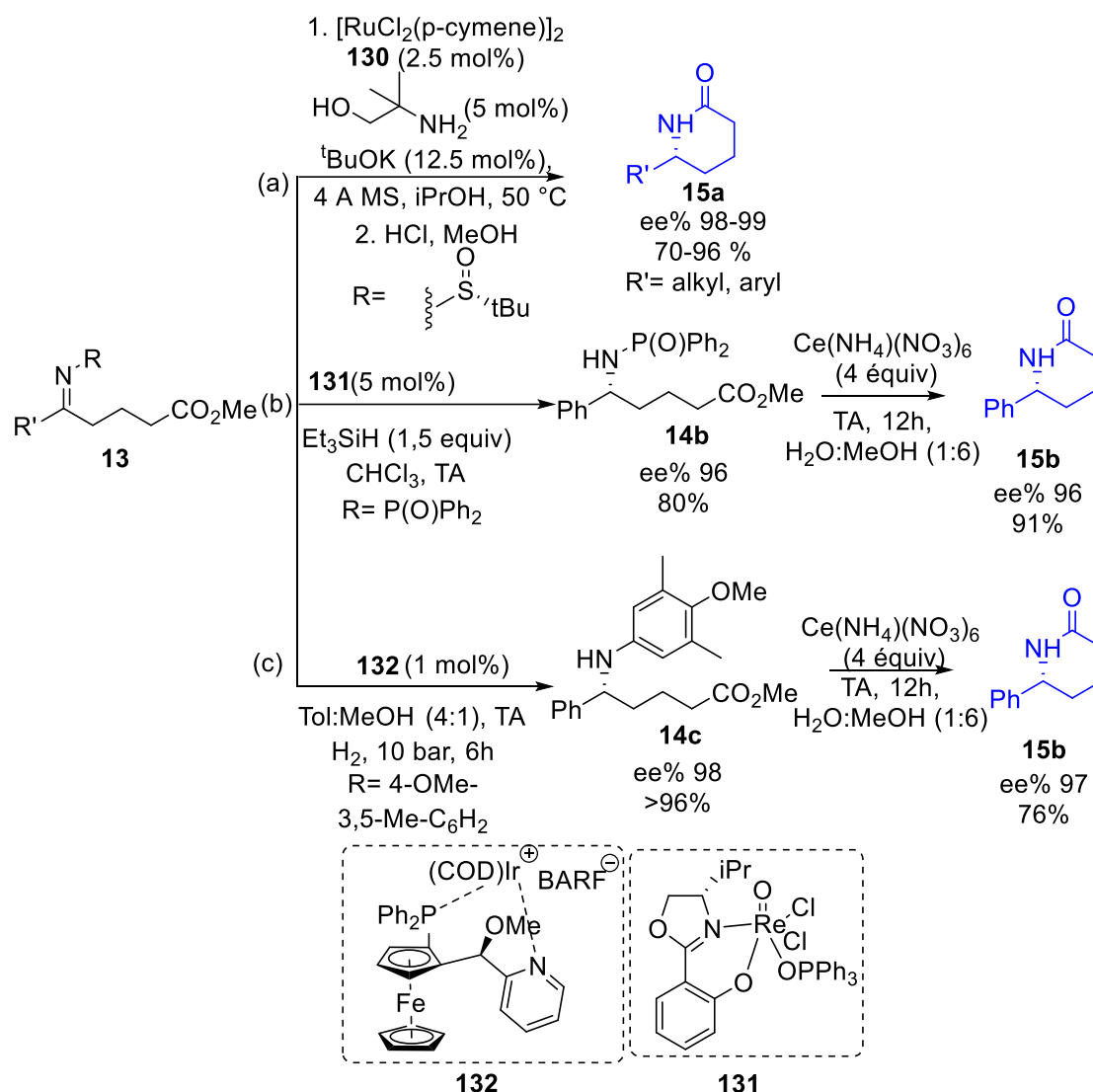


Schéma 2 : Séquences hydrogénation/déprotection/lactamisation

Ce type de séquence hydrogénation énantio- ou diastéréosélective des imines **13** suivie par une lactamisation intramoléculaire a été étudiée par d'autres groupes et donc prouvé son efficacité pour synthétiser des pipéridin-2-ones énantioenrichies. Par exemple, l'équipe de Ghorai¹⁸ a ainsi développé cette stratégie en utilisant le complexe de rhénium **131** conduisant au produit **15b** isolé avec des excellents rendement et énantiosélectivité (91%, ee% 96) (Schéma 2b).

Dans la même lignée, Knochel et son équipe¹⁹ en 2007 ont mis au point une hydrogénation énantiosélective des imines **13** catalysée par un complexe d'iridium en présence de ligands ferrocényl chiraux **132** (Schéma 2c). La déprotection de l'amine hautement énantioenrichie

¹⁸ Das, B. G.; Nallagonda, R.; Dey, D.; Ghorai, P. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12601–12605.

¹⁹ Cheemala, M. N.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3089–3092.

14c (98%) suivie par une lactamisation a donné le δ -lactame **15b** avec un excellent excès énantiomérique (97%) et un bon rendement (76%).

En comparant les deux résultats obtenus par les équipes de Knochel et Ghorai, nous constatons que le produit hydrogéné **14b** a été obtenu avec un rendement moins bon (80%) et un plus faible excès énantiomérique (96%) que le composé **14c**. En revanche, le produit cyclisé **15a** a été obtenu avec un meilleur rendement (91%) et une énantiosélectivité très proche (96%). De plus, ces deux approches ont été limitées au groupement R'= Ph.

III-1-1-b- Réaction d'hydrogénation énantio- et/ou diastéréosélective de la liaison C=C

Les énamines cycliques sont de manière générale de bons précurseurs pour accéder à des N-hétérocycles à six et sept chaînons²⁰ ; elles permettent notamment d'accéder aux δ -lactames énantipurs à partir des δ -lactames α,β -insaturés, pyridines et pyridones.

III-1-1-c- Réaction d'hydrogénation énantiosélective de δ -lactames γ -ène

Dans leurs efforts pour synthétiser l'alcaloïde (-)-cytisine, un agoniste partiel du récepteur $\alpha4\beta6$ de la nicotine, Gallagher²¹ et ses collaborateurs ont accédé au lactame **17** à partir du δ -lactame γ -ène fonctionnalisé **16** (Schéma 3). Il s'agit d'une hydrogénation énantiosélective catalysée par un complexe cationique de Rhodium **133** en présence de (*S,S*)-WalPhos comme ligand. Le produit désiré **17** a été obtenu avec un rendement acceptable (65%) et un excellent excès énantiomérique (97%). De plus, ils ont constaté que la stéréosélectivité chute drastiquement lorsque l'on remplace la fonction acide carboxylique par un ester méthylique, ce qui suggère une interaction de la fonction carboxylique au complexe métallique.

²⁰ (a) Hou, G.-H.; Xie, J.-H.; Yan, P.-C.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1366–1367.

²¹ Campello, H. R.; Parker, J.; Perry, M.; Ryberg, P.; Gallagher, T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4124–4127.

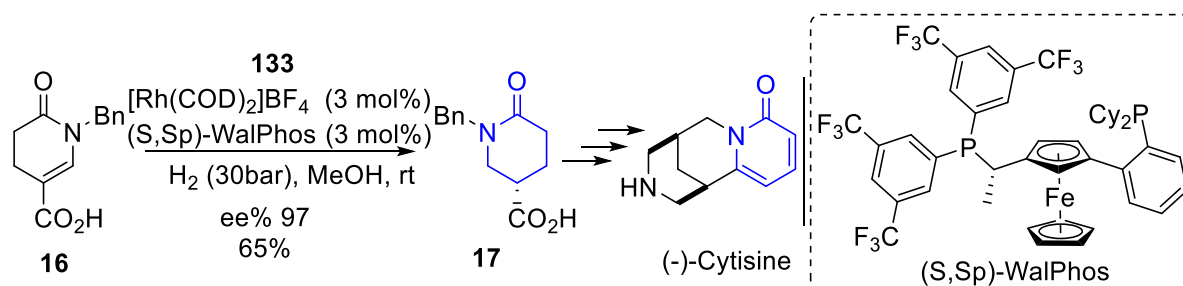


Schéma 3 : Hydrogénation asymétrique du δ -lactame γ -ène **16**

III-1-1-d- Réaction d'hydrogénation énantiosélective des pyridin-2-ones

Au cours des deux dernières décennies, l'hydrogénation asymétrique des composés hétérocycliques aromatiques est devenue un sujet d'intérêt en synthèse organique.²² L'obstacle majeur de cette approche est de franchir la barrière d'énergie imposée par l'aromaticité, ce qui nécessite généralement des conditions très drastiques (hautes températures et/ou pressions).

Ces dernières années, Glorius et ses collaborateurs²³ ont développé une hydrogénation catalytique homogène pour synthétiser énantiosélectivement les δ -lactames **19** à partir des pyridin-2-ones **18** en utilisant le complexe cationique chiral Ru-NHC **134** généré in situ à température ambiante. Le produit désiré a été formé avec des rendements moyens à quantitatifs et une bonne stéréosélectivité (Schéma 4). Dans cette stratégie, la méthylation de l'azote est importante pour défavoriser la tautomérisation pyridin-2-ones – pyridin-2-ol.

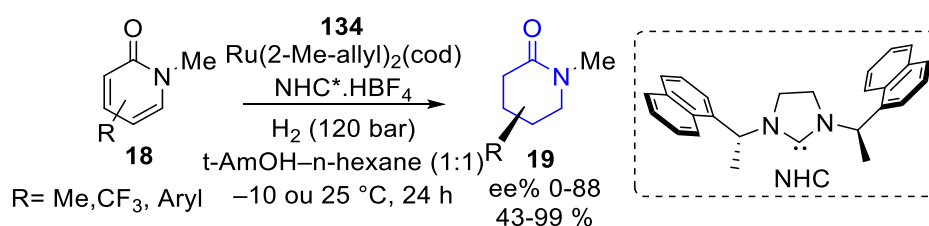


Schéma 4 : Hydrogénation asymétrique de pyridin-2-ones catalysée par le complexe de Ru-NHC chiral

²² (a) Duan, Y.-N.; Du, X.; Cui, Z.; Zeng, Y.; Liu, Y.; Yang, T.; Wen, J.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 20424–20433; (b) Adam, R.; Cabrero-Antonino, J. R.; Spannenberg, A.; Junge, K.; Jackstell, R.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3216–3220.

²³ (a) Zhao, D.; Candish, L.; Paul, D.; Glorius, F. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 5978–5988. (c) Wysocki, J.; Schlepphorst, C.; Glorius, F. *Synlett* **2015**, *26*, 1557–1562

III-1-1-e- Réaction d'hydrogénation diastéréosélective des pyridines

Plus récemment, la même équipe²⁴ a développé une méthodologie très efficace d'hydrogénation diastéréosélective de pyridines substituées par un auxiliaire chiral d'Evans **20** (oxazolidinones) en présence de 10% de palladium sur charbon et d'acide chlorhydrique. Les lactames ciblés **21** ont été obtenus avec d'excellents rendements et ratios énantiosélectifs (Schéma 5). Cette stratégie, qui nécessite l'emploi d'une quantité stœchiométrique d'un auxiliaire chiral qui de prime abord peut être vue comme un inconvénient. Toutefois, cet auxiliaire peut être totalement récupéré en fin de processus, et les conditions réactionnelles douces rendent cette transformation tolérante d'un large spectre de groupes fonctionnels. Il est important de noter que l'utilisation d'acides de Brønsted faibles comme l'acide formique donne exclusivement la pipéridine correspondante.

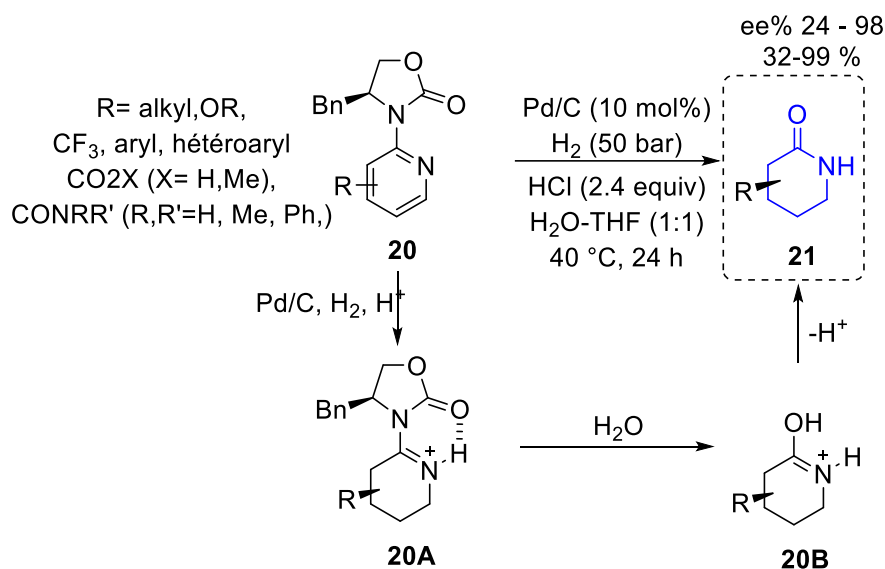


Schéma 5 : synthèse de δ -lactames à partir de pyridines chirales par hydrogénation diastéréosélective

D'un point de vue mécanistique, la séquence commence par la protonation de l'azote conduisant à la formation de l'intermédiaire **20A** stabilisé par une liaison hydrogène intramoléculaire. Une substitution nucléophile de la copule chirale par une hydrolyse suivie par une tautomérisation de l'iminium **20B** et régénération de H⁺ conduit au produit **21**.

²⁴ Wagener, T.; Lückemeier, L.; Daniliuc, C. G.; Glorius, F. *Angew. Chem.* **2021**, *133*, 6496–6500

III-1-1-f- Hydrogénation énantiosélective de δ -lactames α,β -insaturés exocycliques

Les lactames énantioenrichis portant un carbone asymétrique en position α du carbonyle sont des précurseurs importants pour accéder à des hétérocycles d'intérêt.⁹ Parmi les méthodes conduisant à ces systèmes, on peut citer la réduction métallocatalysée de liaisons C=C exocycliques des δ -lactames α -méthylène **22** (Schéma 6).

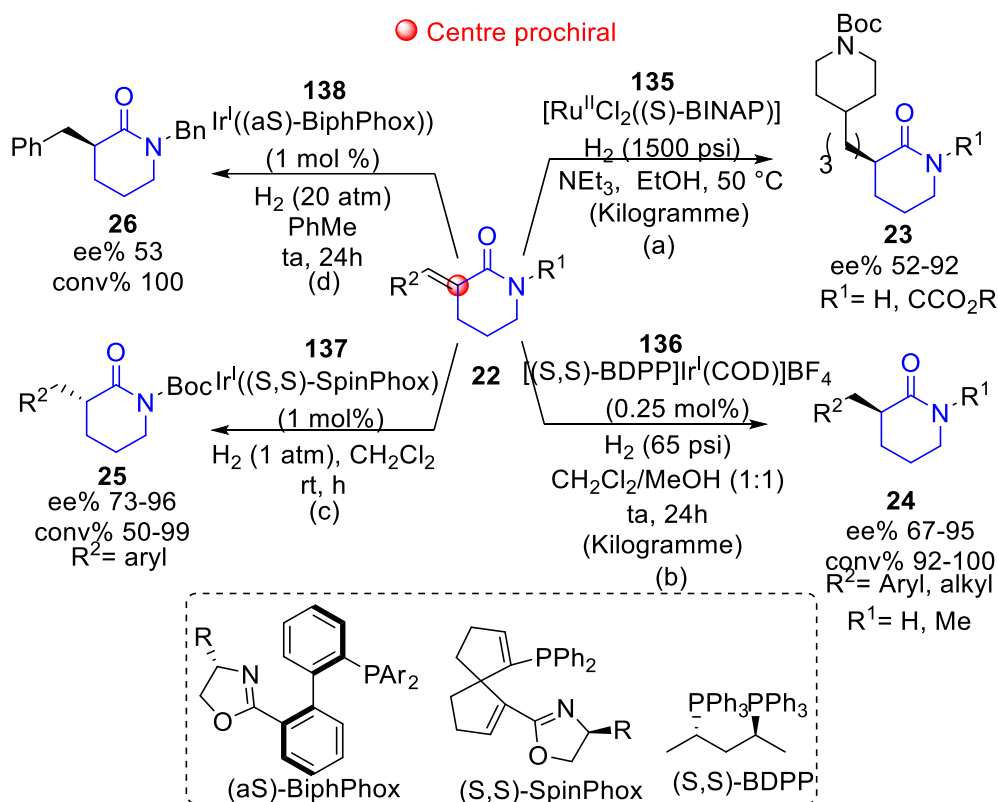


Schéma 6 : Hydrogénations métallocatalysées de δ -lactames α,β -insaturés

En 1995, le géant pharmaceutique Merck²⁵ a développé cette approche à l'échelle du kilogramme pour synthétiser les 3-alkylidènes pipéridones **23** avec des conversions quantitatives et de bons excès énantiomériques en utilisant le catalyseur chiral de Noyori Ru^{II} (*S*-Binap) **135** sous 90 atmosphères d'H₂ (Schéma 6a). Les auteurs ont montré que l'énantiosélectivité dépend fortement du groupement R¹ : ils ont obtenu 57% d'ee lorsque R¹ = H et jusqu'à 93% d'ee lorsque R¹ porte une fonction amide ou ester, ce qui a été attribué à une chélation interne du groupement R¹ avec le métal.

²⁵ Chung, J. Y. L.; Zhao, D.; Hughes, D. L.; McNamara, J. M.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *Tetrahedron Letters* **1995**, 36, 7379-7382.

Sept ans plus tard, cette stratégie a été optimisée par un autre géant pharmaceutique Bristol-Myers Squibb²⁶ pour accéder au même type de substrat en utilisant cette fois 0.25 mol% du complexe cationique d'iridium(I) chiral **136** sous seulement 4 atmosphères d'H₂ (Schéma 6b). Le produit **24** a ainsi été formé avec 100% de conversion et des excès énantiomériques acceptables à excellents. Dans ce cas précis, les auteurs ont montré que le groupement R¹ n'a pas d'effet sur le stéréocontrôle grâce à l'utilisation d'un ligand biphosphine plus flexible que le BINAP utilisé par leur concurrent Merck.

En outre, Ding et ses collaborateurs²⁷ ont de leur côté développé une réduction énantiosélective catalysée par 1 mol% du complexe (*S,S*)-SpinPhox/Ir^I **137** dans le dichlorométhane sous 1 atmosphère d'H₂ pour accéder aux δ -lactames enrichis **25** avec de bons excès énantiomériques et d'excellentes conversions (Schéma 6c). Dans leurs efforts pour accéder à des hétérocycles carbonylés chiraux, Zhang et son équipe²⁸ ont employé la même approche en utilisant cette fois un complexe (*aS*)-BiphPhox/Ir^I **138** (Schéma 6d) et le produit **26** a été isolé avec une bonne conversion mais une énantiosélectivité moyenne (53%).

III-1-2- Réaction de C-H activation/annulation séquentielle énantiosélective

En 2019, Rovis et son équipe²⁹ ont développé un catalyseur artificiel de type métalloenzyme **138** (ArMs) pour catalyser une jolie réaction cascade de C-H activation/annulation énantiosélective afin d'accéder aux δ -lactames α,β -insaturés **28** (Schéma 7). Une simple hydrogénation diastéréosélective par le palladium sur charbon contrôlée par le premier centre stéréogène déjà créé permet d'accéder au δ -lactame **29** avec un rendement quantitatif et une bonne diastéréosélectivité.

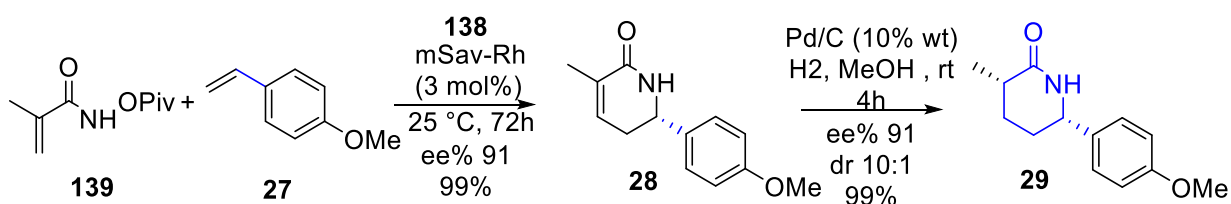


Schéma 7 : réaction cascade C-H activation/annulation énantiosélective

²⁶ Yue, T.-Y.; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13692–13693

²⁷ Liu, X.; Han, Z.; Wang, Z.; Ding, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1978–1982

²⁸ Liu, Y.; Zhang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2203–2206

²⁹ Hassan, I. S.; Ta, A. N.; Danneman, M. W.; Semakul, N.; Burns, M.; Basch, C. H.; Dippon, V. N.; McNaughton, B. R.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 4815–4819

III-1-3- Réactions de Diels-Alder énantiosélectives

En 1999, Ghosez et ses collaborateurs³⁰ ont développé pour la première fois une réaction de Diels-Alder énantiosélective pour synthétiser des δ -lactames **31** contenant jusqu'à 4 centres stéréogènes contigus bien contrôlés (Schéma 8a).

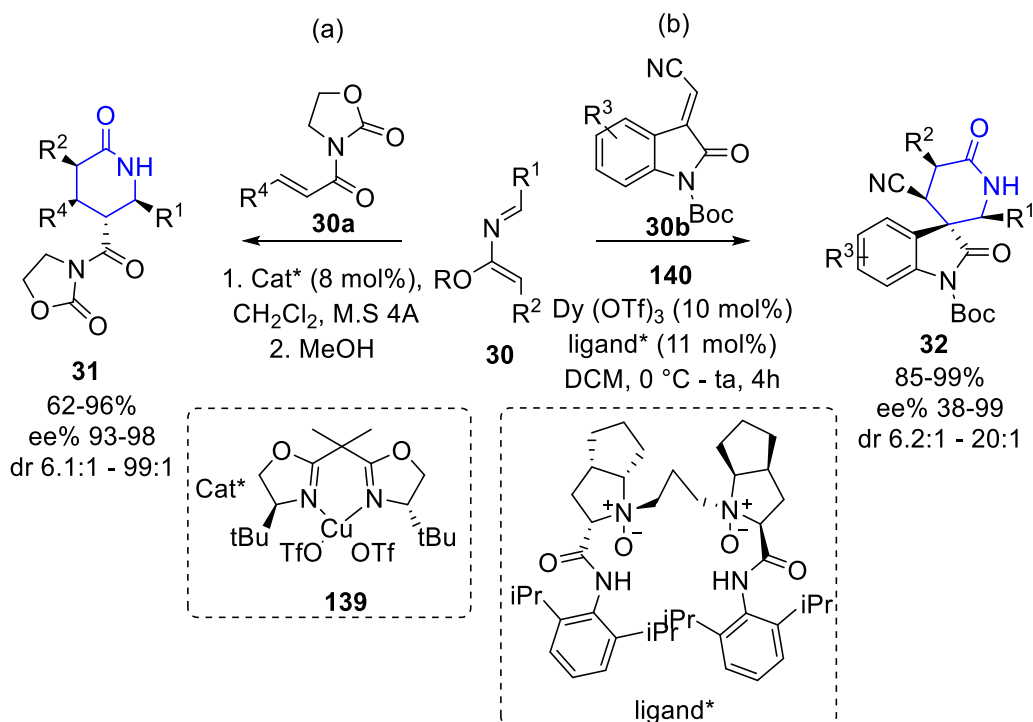


Schéma 8 : accès à des δ -lactames énantioenrichis par cycloaddition de Diels-Alder

En utilisant un diène de type 2-azadiènes **30** riche en électrons et un diénophile d'Evans **30a** activé par un complexe chiral de cuivre **139**, le produit **31** a été obtenu avec des bons rendements et stéréosélectivités. Les auteurs ont montré que l'utilisation d'un diénophile fonctionnalisé par un imide bidentate est primordiale pour l'induction asymétrique de la réaction. De même, l'équipe de Kumar³¹ a développé une autre réaction d'hétéro-Diels-Alder (HDA) catalysée par le dy(OTf)₃ trivalent **140** et un ligand chiral tétradentate original (Schéma 8b). Le diénophile **30** mis en présence de diènes oxindoliques **30b** permet d'accéder stéréosélectivement aux spirooxindoles **32** hautement énantioenrichis avec de bons rendements.

³⁰ Jnoff, E.; Ghosez, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2617–2618

³¹ Jayakumar, S.; Louven, K.; Strohmman, C.; Kumar, K. *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 16161–16165.

III-1-4- Réaction d'arylation 1,4 de Michael énantiosélective

Comme nous l'avons vu ci-dessus, la stratégie métaloenzymatique développée par Rovis²⁹ et ses collaborateurs a permis d'accéder à des δ -lactames énantioenrichis en deux étapes en contrôlant deux centres stéréogènes. Une autre stratégie de synthèse complémentaire a conduit à des δ -lactames énantioenrichis cette fois en une seule étape par β -arylation de δ -lactames α,β -insaturés (éne-lactames) **33** catalysée par des complexes de rhodium (Schéma 9). Notons toutefois que cette approche, à l'inverse du cas précédent, aboutit à la création d'un seul centre stéréogène.

En 2001, Hayashi et ses collaborateurs³² ont développé cette approche pour la première fois afin de synthétiser la (-)-paroxétine. De fait, en utilisant 3 mol% de complexe de rhodium (Rh(acac)(C₂H₄)₂) **141** en présence d'une bisphosphine chirale ((*R*)-binap) et 1,6 équivalents d'arylborexine, le produit désiré **34** a été obtenu avec d'excellents ratios énantiomériques et de bons rendements (Schéma 9a). En outre, l'utilisation du silane **112a** plutôt qu'un organoborane comme un agent de transmétallation en présence de 5 mol% du complexe de rhodium **142** et un diène chiral à 50 °C, a permis d'augmenter le rendement (92%) mais avec une légère diminution de l'énantiosélectivité (96%) pour le même type de lactame **35** (Ar = 4-F-C₆H₄) (Schéma 11b).³³

Xu et ses collaborateurs³⁴ ont de leur côté mis au point une addition de Michael énantiosélective en utilisant les *N*-sulfonylamines homoallyliques énantio-pures **33a** comme ligand chiral exotique permettant la synthèse du δ -lactame **36** avec 85% d'ee et 88% de rendement (Schéma 9c). Les auteurs ont démontré que c'est le groupement *N*-sulfonyl qui contrôle la stéréochimie de cette réaction d'addition du groupement aromatique provenant de l'acide boronique. En employant une stratégie similaire, Tian et son équipe³⁵ ont montré que la réaction peut se faire à température ambiante en utilisant 3 mol% du catalyseur **144** et un additif acide tel que KHF₂ pour accéder aux lactames **37** (Schéma 9d).

³² Senda, T.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6852–6856.

³³ Nakao, Y.; Chen, J.; Imanaka, H.; Hiyama, T.; Ichikawa, Y.; Duan, W.-L.; Shintani, R.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9137–9143.

³⁴ Jin, S.-S.; Wang, H.; Xu, M.-H. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7230.

³⁵ He, Z.-T.; Wei, Y.-B.; Yu, H.-J.; Sun, C.-Y.; Feng, C.-G.; Tian, P.; Lin, G.-Q. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9186–9191.

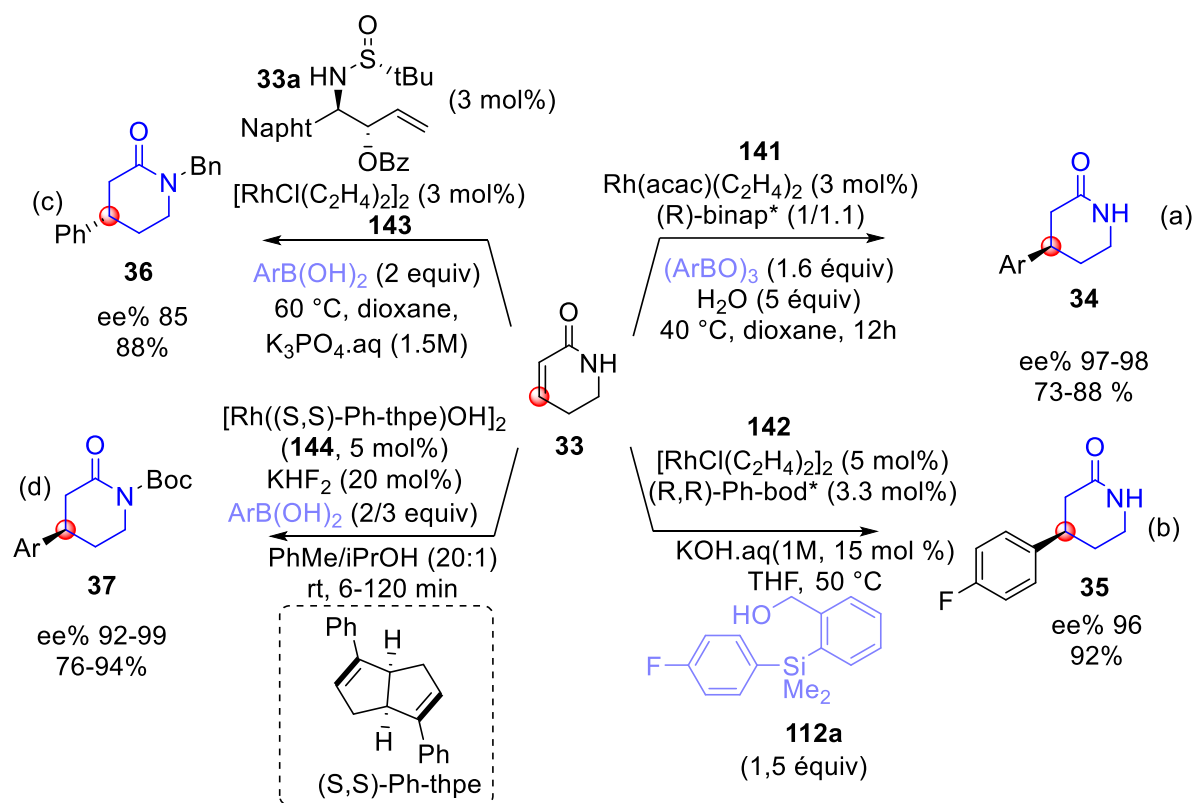


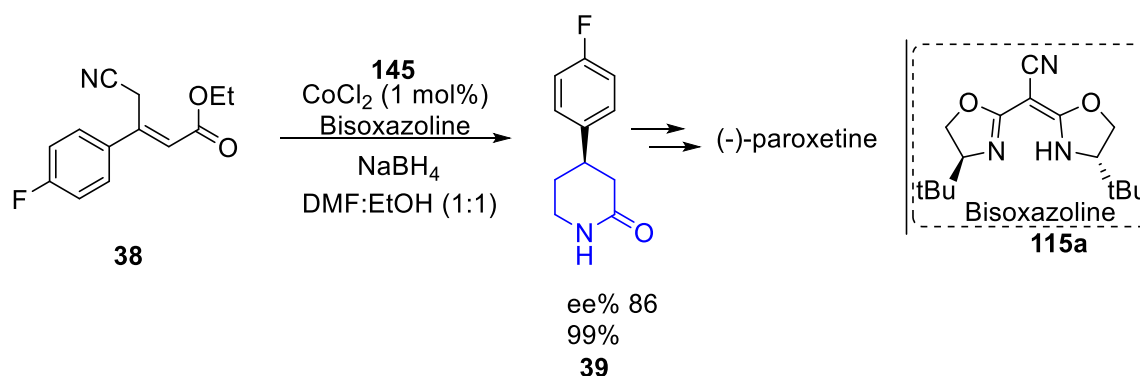
Schéma 9 : accès à des δ -lactames énantiométriques via une addition de Michael catalysée par des complexes de rhodium

III-1-5- Réaction de réduction/cyclisation monotopie énantiosélective

Les hydrures métalliques comme NaBH_4 et LiAlH_4 sont connus pour la réduction régio- et chimiosélective de fonctions chimiques et l'utilisation de ces agents avec des métaux de transition augmente encore leurs pouvoir réducteur.³⁶ En particulier, le système $\text{CoX}_2\text{-NaBH}_4$ a montré une bonne efficacité pour réduire les fonctions $\text{C}=\text{C}$, N_3 , CN . En exploitant ce principe, Sudalai et ses collaborateurs³⁷ ont développé une jolie approche cascade réduction/cyclisation monotopie énantiosélective catalysée par le CoCl_2 (**145**) et NaBH_4 en présence d'une fonction ester en utilisant la bisoxazoline **115a** comme ligand chiral (Schéma 10). Ainsi, le δ -lactame **39** a été obtenu quantitativement à partir du γ -cyano esters α,β -insaturé **38**, intermédiaire clé pour l'accès à l'anti-dépresseur (-)-paroxétine vu plus haut, avec un bon excès énantiomérique.

³⁶ Ranu, B. C.; Samanta, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7130–7132.

³⁷ Paraskar, A. S.; Sudalai, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4907–4916.



Schema 10 : Synthèse du δ -lactame **45** via une séquence réduction/cyclisation catalysée par le couple Cu-NaBH₄

III-1-6- Réaction d'amination réductrice/cyclisation monotope

L'équipe de Yin³⁸ a de son côté obtenu des δ -lactames par le biais de la catalyse organométallique. Ainsi, les produits **41a** hautement énantioenrichis ont été formés quantitativement on utilisant un complexe de ruthénium Ru(OAc)₂ **146** en présence du ligand TunePhos **116a** (Schéma 11a).

En changeant la stratégie, l'utilisation de la biocatalyse s'est aussi montrée performante pour accéder à ces hétérocycles énantioenrichis comme démontré par les groupes de Turner³⁹ d'une part et Gotor-Fernández⁴⁰ d'autre part. Ils ont développé une réaction cascade d'amination réductrice formelle/cyclisation biocatalysée par une transaminase (Schéma 11b). Une réaction de transamination de l'éthyle ou méthyle céto-esters **40b** par l'isopropylamine suivie par une lactamisation donne le produit **41b** avec d'excellents rendements et excès énantiomériques. Dans cet exemple, l'isopropylamine joue le rôle d'un donneur d'amine en générant l'acétone comme sous-produit de la réaction de transamination.

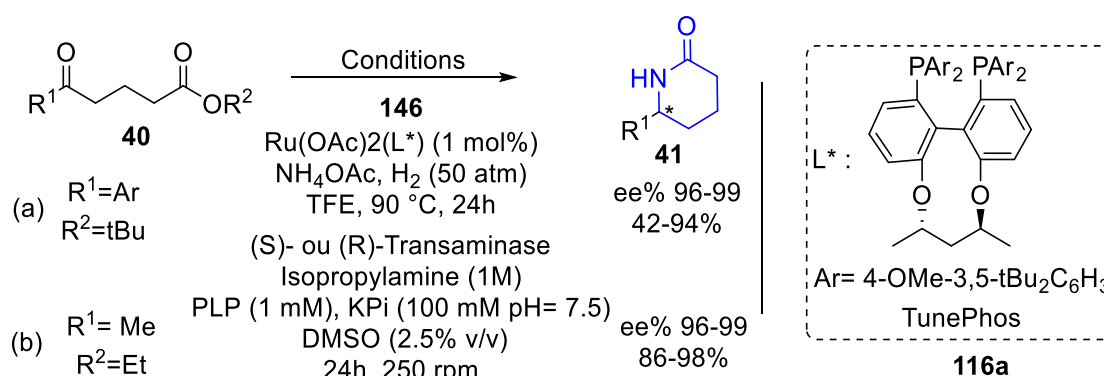


Schéma 11 : amination réductrice/cyclisation monotope (a) catalysée par un complexe de Ru (b) catalysée par une transaminase

³⁸ Shi, Y.; Tan, X.; Gao, S.; Zhang, Y.; Wang, J.; Zhang, X.; Yin, Q. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2707–2713.

³⁹ Truppo, M. D.; Rozzell, J. D.; Turner, N. J. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 234–237.

⁴⁰ Mourelle-Insua, Á.; Zampieri, L. A.; Lavandera, I.; Gotor-Fernández, V. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 686–695.

IV-L'aminocatalyse asymétrique et les transformations domino

Aujourd'hui, il est important de développer des approches synthétiques permettant l'accès à une grande diversité moléculaire tout en employant des stratégies de synthèse plus respectueuses de l'environnement, ce qui correspond bien à l'esprit des processus domino et des réactions multicomposants (MCR).^{15,41} Selon Tietze, une réaction domino implique que plusieurs liaisons sont créées/rompues les unes à la suite des autres, de façon corrélée, sans aucune modification des conditions réactionnelles ou d'ajout de réactifs.⁴² Les réactions domino permettent de fait des économies de temps, de coûts en limitant les sous-produits formés (économie d'atome) tout en permettant d'accéder rapidement à des structures complexes.¹⁵ En outre, elles orchestrent en général la formation de plusieurs liaisons chimiques de façon chimio, régio- et possiblement stéréosélective en une seule étape. Plusieurs produits naturels et pharmaceutiques ont été synthétisés avantageusement via cette approche grâce à son efficacité supérieure à celle des approches étape par étape traditionnelles.⁴³

Le concept de réactions domino a été introduit et défini par Tietze et la réaction décrite par Mannich en 1912 pour la synthèse des β -amino cétones **45** à partir des amines **42**, des aldehydes **43** et cétones **44**, est probablement la première réaction domino décrite dans la littérature (Schéma 12).⁴⁴

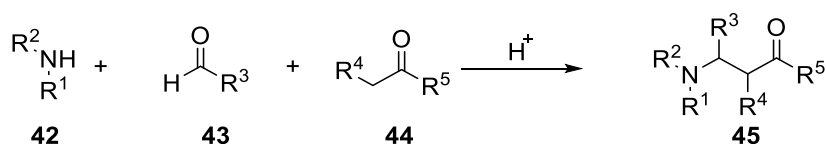


Schéma 12 : première approche domino multicomposante décrite dans la littérature

Cinq années plus tard Robinson⁴⁵ et ses collaborateurs ont quant à eux développé la première synthèse d'un produit naturel aza-cyclique via une approche domino multicomposante monotope (Schéma 13). Une réaction cascade Mannich/Mannich suivie par une décarboxylation, a donné le tropinone **49** qui est une structure de base de plusieurs alcaloïdes bicycliques comme la cocaïne et l'atropine.

⁴¹ Nunes, P. S. G. ; Vidal, H. D. A. ; Corrêa, A. G. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 7751–7773.

⁴² (a) Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131–163. (b) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136.

⁴³ (a) Tietze, L. F.; Rackelmann, N. *Pure and Applied Chemistry* **2004**, *76*, 1967–1983; (b) Tietze, L. F.; Modi, A. *Med. Res. Rev.* **2000**, *20*, 304–322. (c) Tietze, L. F.; Rackelmann, N. *Pure and Applied Chemistry* **2004**, *76*, 1967–1983. (d) Tietze, L. F.; Lieb, M. E. *Current Opinion in Chemical Biology* **1998**, *2*, 363–371.

⁴⁴ Mannich, C.; Krösche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, *250*, 647–667.

⁴⁵ Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1917**, 762

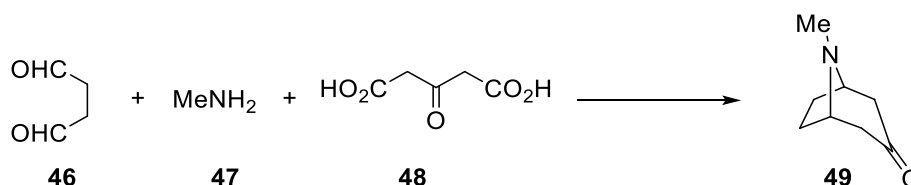


Schéma 13 : première approche domino/MCR pour la synthèse d'un produit naturel

Depuis une douzaine d'année, notre équipe de recherche s'est largement orientée vers ces transformations chimiques domino (Schéma 14).⁴⁶ Notre stratégie originelle mettait en jeu des réactions de type aza-Michael cyclisantes (Aza-MIRC) entre des dérivés d'amines ambivalents, essentiellement les α -bromo amides **51** et les accepteurs de Michael di-activés **50** afin d'accéder à des squelettes aza-cycliques voire aza-hétéropolycycliques très fonctionnalisés à partir des mêmes substrats par simple modulation des conditions expérimentales.

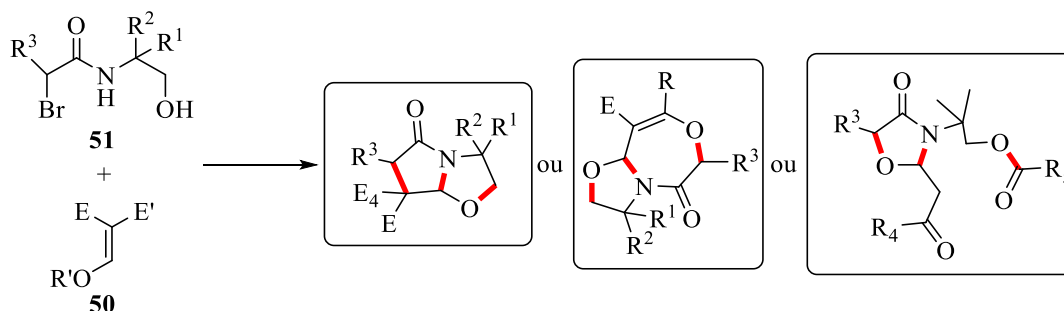


Schéma 14 : synthèses modulables d'hétérocycles par une approche aza-MIRC via des processus domino orientés

IV-1- Réactions domino aminocatalysées

La catalyse s'inscrit indiscutablement parmi les douze principes de la chimie verte, car elle permet de travailler dans des conditions réactionnelles plus douces en employant des quantités sous-stœchiométriques de catalyseur. Par conséquent, la valeur et la portée déjà importantes des réactions domino sont encore renforcées lorsqu'elles font intervenir des réactions catalysées. Ainsi, l'éventail des transformations domino stéréocontrôlées qui sont développées avec succès en utilisant des catalyseurs métalliques et/ou organiques énantioenrichis est en constante progression.^{15,41}

⁴⁶ (a) Champetter, P. ; Castillo-Aguilera, O. ; Taillier, C. ; Brière, J.-F. ; Dalla, D. ; Oudeyer, S. ; Comesse, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 7703–7710 (a) Comesse, S. ; Sanselme, M. ; Daïch, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5566 ; (b) Sabera, M. ; Comesse, S. ; Dalla, V. ; Daïch, A. ; Sanselme, M. ; Netchitaïlo, P. *Synlett.* **2010**, *14*, 2197–2201; (c) Comesse, S. ; Martel, A. ; Daïch, A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4004–4007; (d) Le Goff, R. ; Martel, A. ; Sanselme, M. ; Lawson, A. -M. ; Daïch, A. ; Comesse, S. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 2966– 2979; (e) Le Goff, R. ; Sanselme, M. ; Lawson, A.M. ; Daïch, A. ; Comesse, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 7244 –7248; (f) El Bouakher, A. ; Le Goff, R. ; Tasserie, J. ; Lhoste, J. ; Martel, A. ; Comesse, S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 10, 2383–2386.

Dans ce contexte, et depuis sa renaissance en 2000, de grands progrès ont été réalisés dans le domaine de l'organocatalyse asymétrique.⁴⁷ Preuve de l'importance capitale de cette stratégie, en 2021 le prix Nobel de chimie a récompensé les magnifiques travaux réalisés par les équipes de Benjamin List et David MacMillan sur le développement d'un nouveau concept en catalyse asymétrique par l'utilisation de molécules chirales énantiométriques capables de catalyser des réactions énantiosélectives. Des molécules chirales telles que les acides aminés naturels,⁴⁸ les amidines,⁴⁹ les carbènes N-hétérocycliques,⁵⁰ thiourées et squaramides⁵¹ dérivés du cinchona,⁵² des acides de Brønsted notamment des acides phosphoriques dérivés du binaphthol,⁵³ ont été largement utilisés comme organocatalyseurs pour différentes transformations stéréosélectives. L'organocatalyse présente aussi l'avantage de combiner des propriétés catalytiques différents pour catalyser la formation de plusieurs liaisons chimiques simultanément. Dans ce sens, les processus domino organocatalysés ont démontré une très bonne efficacité pour la synthèse de molécules complexes énantiométriques.¹⁵

L' amino-catalyse représente un mode d'activation très avantageux en organocatalyse. Il s'agit d'une activation covalente des dérivés carbonyles de type aldéhydes et cétones via une condensation avec des amines primaires ou secondaires facilement accessibles.^{54a,b} Les amines secondaires énantiopures comme les diarylprolinols protégés développés indépendamment par Hayashi et Jørgensen,⁵⁵ les imidazolidinones développées par MacMillan,^{56,65,67,152} ont été largement employées pour activer les aldéhydes. En outre, des amines primaires, particulièrement des dérivés de cinchona (quinine), ont été utilisées pour

⁴⁷ (a) Hussain, Y.; Tamanna; Sharma, M.; Kumar, A.; Chauhan, P. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 572–592. (b) Volla, C. M. R.; Atodiresei, I.; Rueping, M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2390–2431. (c) Scheffler, U.; Mahrwald, R. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14346–14396. (d) Giacalone, F.; Gruttadauria, M.; Agrigento, P.; Noto, R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2406–2447.

⁴⁸ Liu, J.; Wang, L. *Synthesis* **2016**, *49*, 960–972.

⁴⁹ (a) Taylor, J. E.; Bull, S. D.; Williams, J. M. J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2109–2121, (b) Yang, X.; Bumbu, V. D.; Liu, P.; Li, X.; Jiang, H.; Uffman, E. W.; Guo, L.; Zhang, W.; Jiang, X.; Houk, K. N.; Birman, V. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17605–17612. (b) Birman, V. B.; Li, X.; Han, Z. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 37–40

⁵⁰ Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606–5655.

⁵¹ Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713–5743.

⁵² Grayson, M. N.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1170–1173.

⁵³ (a) Parmar, D.; Sugiono, E.; Raja, S.; Rueping, M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047–9153. (b) Parra, A.; Reboredo, S.; Martín Castro, A. M.; Alemán, J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5001–5020. (c) Rueping, M.; Kuenkel, A.; Atodiresei, I. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4539–4549 (d) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744–5758.

⁵⁴ Revues récentes sur l' amino-catalyse (a) Chen, Z.; Du, W.; Chen, Y. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 1775–1786. (b) Mukherjee, S.; Biswas, B. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 10704–10726. Revues sur la catalyse iminium : (c) Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Synlett* **2008**, *2008*, 1759–1772. (d) Erkkilä, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416–5470. Revues sur la catalyse enamine : (e) Kano, T.; Maruoka, K. *Chem. Commun.* **2008**, 5465. (f) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471–5569.

⁵⁵ (a) Donslund, B. S.; Johansen, T. K.; Poulsen, P. H.; Halskov, K. S.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13860–13874. (b) Jensen, K. L.; Dickmeiss, G.; Jiang, H.; Albrecht, L.; Jørgensen, K. A. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 248–264.

⁵⁶ Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370–4371.

activer les cétones.^{54c,57,153} En général, il existe deux modes d'activation en aminocatalyse, l'activation iminium et l'activation énamine mais des enchainements entre ces deux modes d'activation peuvent conduire à des cascades iminium/énamine et inversement.^{54a}

IV-1-1- Activation iminium

L'ion iminium est un intermédiaire généré par condensation entre le catalyseur (amine **I/II**) et les aldéhydes α,β -insaturés **2** (Schéma 15).^{54c,d} L'électrophilie de la position β de l'ion iminium est exacerbée, comparativement à celle de l'aldéhyde originel, favorisant ainsi l'addition nucléophile 1,4 de type Michael en baissant l'énergie de l'orbitale *LUMO*. L'addition de Michael employant initialement des nucléophiles carbonés (dérivés de malonates)⁵⁸ a été étendue à une plus grande variété de nucléophiles : les additions d'aza-Michael (nucléophiles azotés),⁵⁹ d'oxa-Michael (nucléophiles oxygénés),⁶⁰ de thio-Michael (nucléophiles soufrés),⁶¹ de phospho-Michael (nucléophiles phosphorés)⁶² auxquelles on peut ajouter la réaction d'addition 1,4 d'hydrures (réduction).⁶³ Le mécanisme de l'addition 1,4 via la catalyse iminium commence par une condensation entre l'amine **II** et l'énal **2** pour former l'ion iminium α,β -insaturé **52A** (Schéma 15). Le nucléophile réagit ensuite avec cette espèce activée via une addition 1,4 généralement stéréocontrôlée en générant un mélange diastéréoisomérique de **52B**. Celui-ci va alors s'isomériser en iminium **52C** avant de s'hydrolyser pour former l'aldéhyde β -substitué **52** et simultanément régénérer l'organocatalyseur.

⁵⁷ (a) Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Pesciaioli, F.; Sambri, L.; Melchiorre, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1403–1405. (b) Xie, J.-W.; Chen, W.; Li, R.; Zeng, M.; Du, W.; Yue, L.; Chen, Y.-C.; Wu, Y.; Zhu, J.; Deng, J.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 389–392.

⁵⁸ (a) Yamaguchi, M.; Shiraiishi, T.; Hiram, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1176–1178 (b) Yamaguchi, M.; Yokota, N.; Minami, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1088–1089.

⁵⁹ Vinogradov, M. G.; Turova, O. V.; Zlotin, S. G. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 3670–3708.

⁶⁰ (a) Ahmad, T.; Ullah, N. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 1329–1344. (b) Lu, Y.; Zou, G.; Zhao, G. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1356–1359.

⁶¹ (a) Pendalwar, S. S.; Chakrawar, A. V.; Bhusare, S. R. *Chinese Chemical Letters* **2018**, *29*, 942–944. (b) Ricci, P.; Carlone, A.; Bartoli, G.; Bosco, M.; Sambri, L.; Melchiorre, P. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 49–53.

⁶² (a) Sun, H.; Li, Y.; Liu, W.; Zheng, Y.; He, Z. *Chinese Chemical Letters* **2018**, *29*, 1625–1628. (b) Carlone, A.; Bartoli, G.; Bosco, M.; Sambri, L.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4504–4506. (c) Ibrahim, I.; Rios, R.; Vesely, J.; Hammar, P.; Eriksson, L.; Himo, F.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4507–4510.

⁶³ Ouellet, S. G.; Tuttle, J. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 32–33.

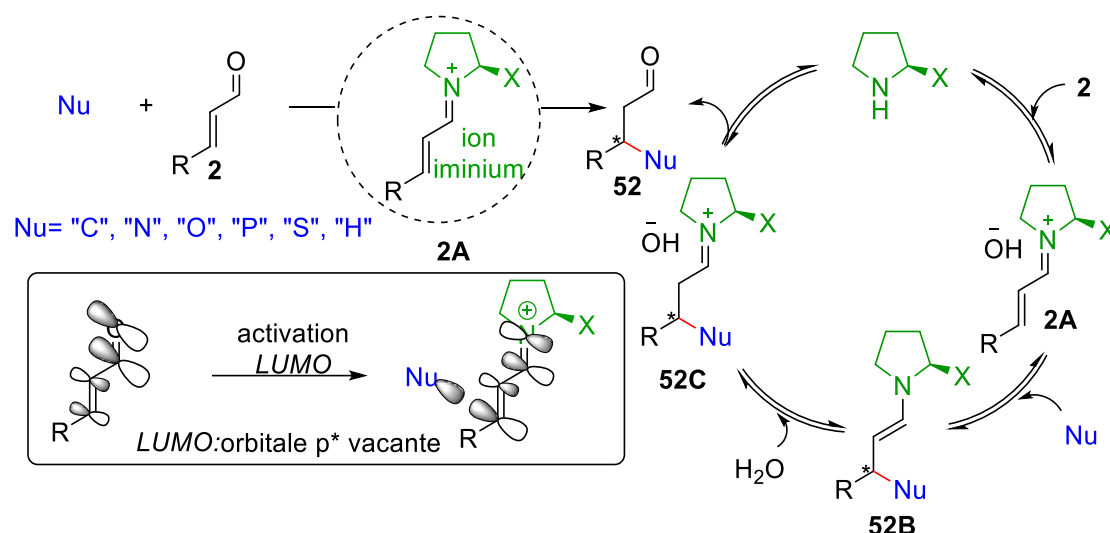


Schéma 15 : activation des aldéhydes α,β -insaturés **2** via la catalyse iminium

En ce qui concerne la formation de l'iminium **A**, l'équipe de Jørgensen a montré par des calculs DFT que l'isomère (*E*)-**A** ($\Delta G = -0.17$ kcal/mol, R=Et) est plus favorable (majoritaire) que l'isomère (*Z*)-**A** (minoritaire) ($\Delta G = 1.39$ kcal/mol, R=Et) à cause des contraintes stériques dans ce dernier entre le groupement X et le proton en position α (Schéma 18a).⁶⁴ Durant leurs études de la réaction de Friedel-Crafts, l'équipe de MacMillan a montré aussi via des études cinétiques, que la conformation la plus stable lorsque $R_1=R_2=Me$ et $R_3=CH_2Ph$ ou $R_1=t-Bu$, $R_2=H$ et R= CH_2Ph est celle de l'isomère (*E*)-**B** (Schéma 16a).^{56,65} En outre, les auteurs ont montré que l'encombrement stérique généré par le groupement X (ou R_3/R_1 quand $R_1 \neq R_3$) du catalyseur, rendent la face *Si* de (*E*)-**A** ou (*E*)-**B** moins accessible (Schéma 16b).

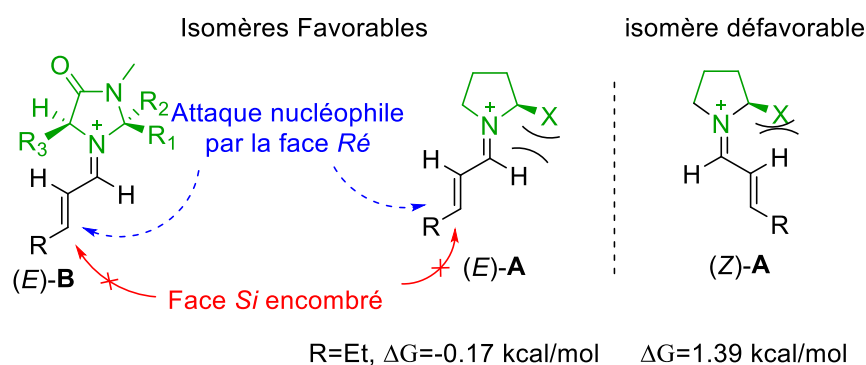


Schéma 16 : conformères les plus stables des ions iminiums **A** et **B** formés et discrimination de la face *Ré* la plus réactive

La première réaction d'addition conjuguée énantiosélective promue par une activation iminium a été décrite en 1937 par Langenbeck.⁶⁶ En revanche, la première version catalytique

⁶⁴ Dinér, P.; Nielsen, M.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1983–1987.

⁶⁵ Austin, J. F.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172–1173.

⁶⁶ Langenbeck, W.; Sauerbier, R. *Chem. Ber.* **1937**, *70*, 1540–1541

a été développée en 1991 par Yamaguchi⁵⁸ mais curieusement cette contribution est restée sans suite immédiate. Ce n'est que neuf ans plus tard, l'équipe de MacMillan a décrit ce qui a constitué le véritable tremplin de la catalyse iminium ; la première réaction de cycloaddition [4 + 2] catalytique énantiosélective de type Diels-Alder.⁶⁷ L'énal **2** a été mis en présence du diène **52'** en utilisant 5 à 20 mol% de catalyseur **XX** et les produits de cycloaddition **53** ont été obtenus avec de bons rendements et stéréosélectivités (Schéma 17). L'énal et l'amine forment l'iminium (**E**) le plus stable, et le diène approche l'insaturation conjuguée à l'ion iminium par les faces prochirales les plus accessibles - la face Si pour le carbone α et, conformément au modèle présenté précédemment, la face Re pour le carbone β .

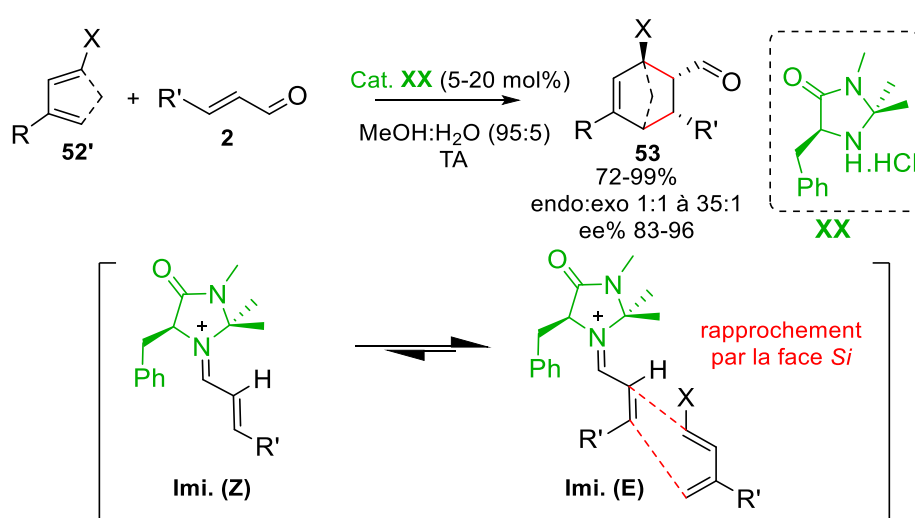


Schéma 17 : réaction de Diels-Alder employant la catalyse iminium (activation iminium)

IV-1-2- Activation énamine

La condensation entre l'aldéhyde énolesable α -alkylé **54** et l'organocatalyseur conduit cette fois à la formation de l'énamine intermédiaire **54B** en équilibre avec l'iminium **54A** (Schéma 18). A l'opposé de l'ion iminium, les énamines sont des intermédiaires non chargés, et jouent le rôle d'un nucléophile en attaquant un électrophile. Les organocatalyseurs les plus adaptés à ce type d'activation sont les dérivés de proline et les aldéhydes α -alkylés fonctionnalisés **55** peuvent être obtenus via ce mode d'activation.^{54e,f,145,146}

⁶⁷ Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.

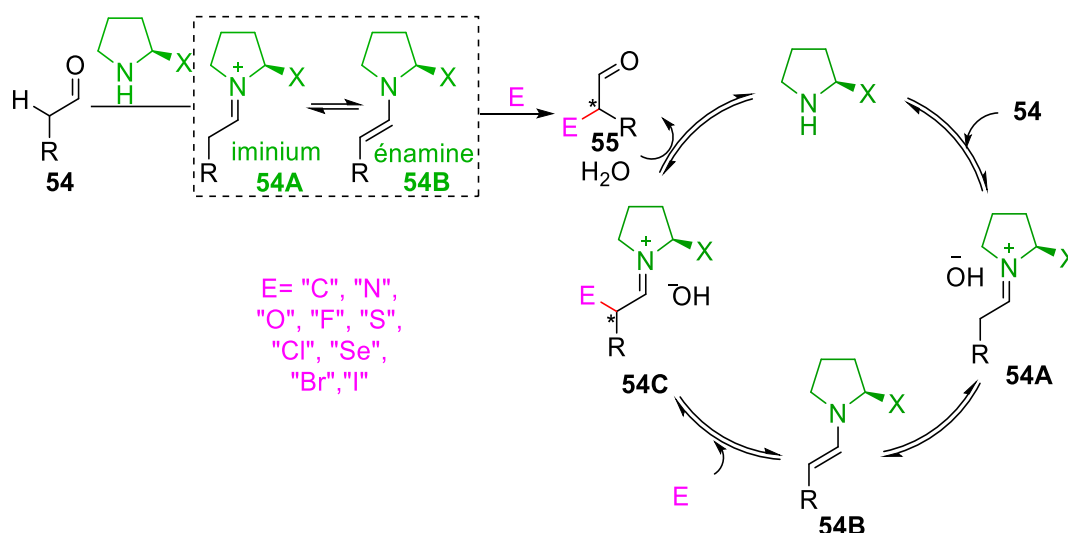


Schéma 18 : alkylation énantiosélective d'aldéhydes par une activation énamine

Le cycle catalytique commence comme précédemment par la formation de l'ion iminium **54A** qui est en équilibre avec la forme énamine **54B** après condensation entre l'aldéhyde **54** et l'amine secondaire (Schéma 18). Une addition stéréocontrôlée de l'énamine sur l'électrophile **E** conduit à l'ion iminium **54C** qui s'hydrolyse en présence d'une molécule d'eau (préalablement générée lors de l'étape menant à la formation de l'énamine) pour donner l'aldéhyde α -fonctionnalisé **55** énantioenrichi tout en régénérant le catalyseur.

L'énamine peut exister sous forme de quatre espèces privilégiées issues de deux configurations possibles de la double liaison *E* ou *Z* ainsi que la position de la double liaison *anti* ou *syn* par rapport au groupement encombrant **X** (Schéma 19). Les calculs DFT d'une réaction α -fluoruration et amination des aldéhydes effectués par Jørgensen⁶⁸ et ses collaborateurs, ont montré que l'énamine (*E*)-*anti*, impliquant les contraintes stériques minimales, est la plus stable quel que soit le groupement R (Me ou *t*Bu). Dans ce mode d'activation, la stéréosélectivité dépend bien entendu de la nature du catalyseur.

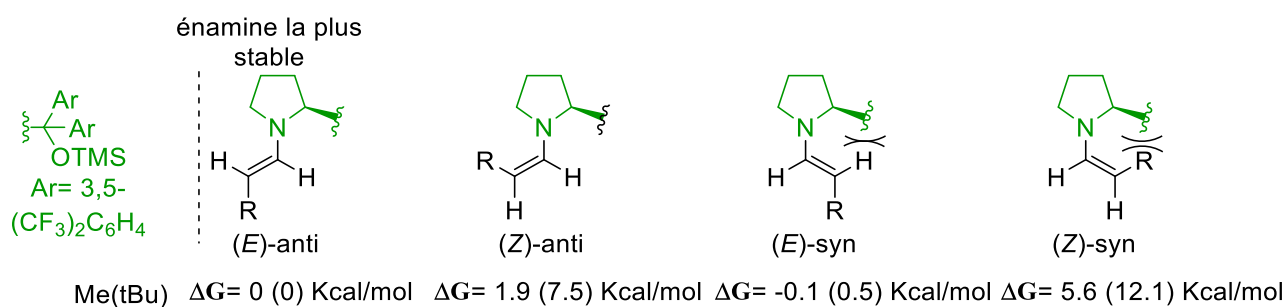


Schéma 19 : la stabilité des quatre énamines possibles de **54B**

⁶⁸ Dinér, P.; Kjaersgaard, A.; Lie, M. A.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 122–127.

l'énamine énanti enrichie **B**. Une seconde addition diastéréosélective intra- ou intermoléculaire de l'énamine **B** sur l'électrophile (E) conduit à la formation de l'ion iminium **C** qui s'hydrolyse ensuite pour donner le produit désiré **57** et libérer le catalyseur. La stéréosélectivité observée dans ce mode d'activation cascade est gouvernée par les mêmes effets que ceux déjà illustrés dans les Schémas 18 et 20 de ce chapitre (schéma 22).

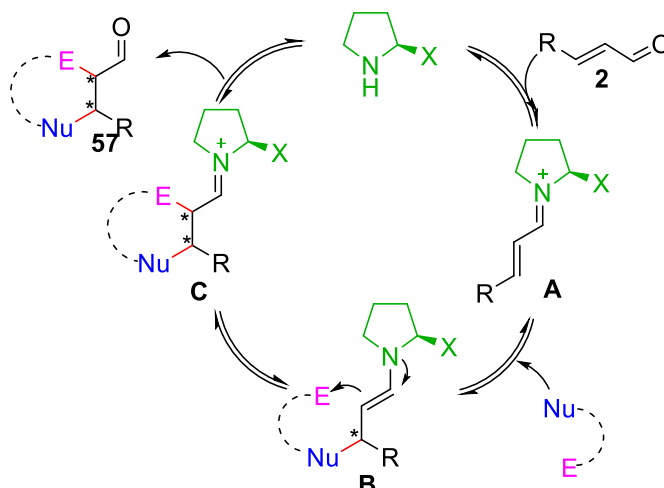


Schéma 22 : cycle catalytique de l'activation iminium/énamine

En 2005, les équipes de Jørgensen⁷¹, List⁷², MacMillan⁷³ ont été les premiers à développer indépendamment et simultanément une organocascade iminium-énamine (IM-EN) pour la synthèse énantio- diastéréosélective des aldéhydes énanti enrichis hautement fonctionnalisés. Depuis, cette stratégie est devenue un outil standard très efficace pour accéder à des molécules complexes d'intérêt biologique. Par exemple, MacMillan⁷³ et ses collaborateurs ont développés une addition 1,4 nucléophile énantiosélective suivie par une substitution électrophile diastéréosélective employant différents nucléophiles tels que des hydrures ou des π -nucléophiles aromatiques, ainsi que des électrophiles de type halogènes (Cl ou F). Les aldéhydes α,β -substitués **58** ont été formés avec des rendements bons à excellents et une bonne stéréosélectivité (Schéma 23).

⁷¹ Marigo, M.; Schulte, T.; Franzén, J.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15710–15711.

⁷² Yang, J. W.; Hechavarria Fonseca, M. T.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15036–15037.

⁷³ Huang, Y.; Walji, A. M.; Larsen, C. H.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051–15053.

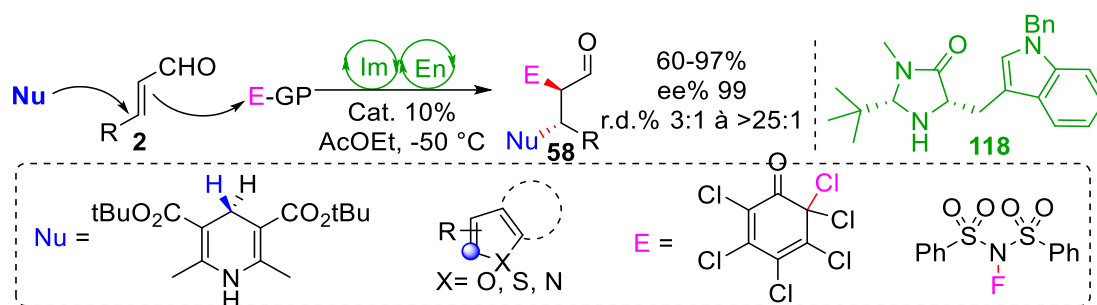


Schéma 23 : exemple d'activation iminium/énamine développé par MacMillan

Les auteurs ont montré que l'addition intermoléculaire de l'énamine sur l'électrophile est une étape sous contrôle du catalyseur. Ceci explique la haute diastéréosélectivité (*syn* ou *anti*) du processus quelle que soit la stéréochimie (*R* ou *S*) du centre stéréogène formé en première étape qui est sous contrôle du substrat. Selon cette logique, les auteurs ont démontré qu'ils pouvaient contrôler la diastéréosélectivité de la cascade réactionnelle en utilisant deux catalyseur en séquentiel. En effet, selon la stéréochimie du catalyseur **XX** (*R* ou *S*), les deux diastéréoisomères du produit chiral **59** peuvent-être obtenus avec de bons rapports diastéréomériques ce qui démontre la stéréodivergence et donc illustre pleinement tout le potentiel de cette approche (Schéma 24).

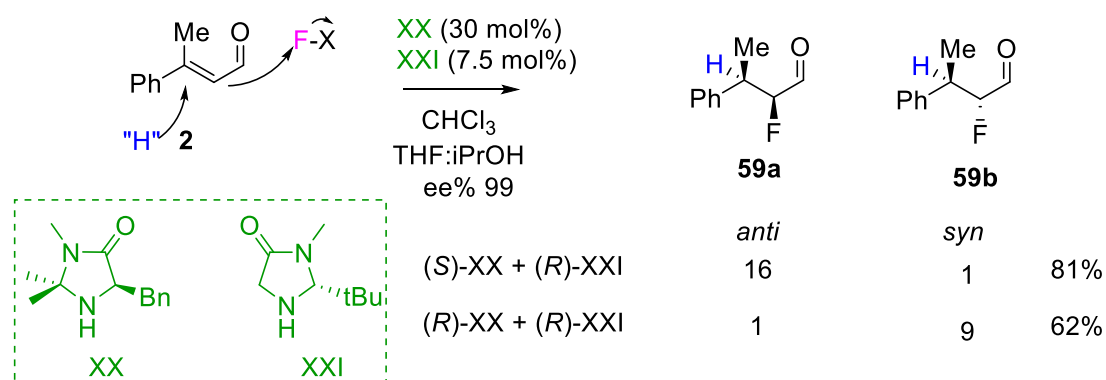


Schéma 24 : réaction domino hydrogénation/fluoruration diastéréosélective *syn* ou *anti* aminocatalysée

Grâce à leurs efficacité prouvée pour créer des liaison C-X stéréocontrôlées, les diarylprolines de Jorgensen-Hayashi et les imidazolidinones de MacMillan, sont largement utilisé durant les dix dernières années.⁵⁴ Ces deux types d'aminocatalyseurs seront les catalyseurs de base pour activer les aldéhydes insaturés dans nos approches envisagées.

V- Réactions domino aza-Michael/cyclisation amino-catalysées

En organocatalyse, il existe trois modes d'activation dans les réactions aza-MIRC énantiosélectives (Figure 4). Premièrement, la catalyse bifonctionnelle non covalente basée

sur l'activation stéréosélective via des liaisons hydrogènes en utilisant les thiourées^{59,74,75} et leurs dérivés, des acides/bases de Brønsted tels que les squaramides.⁷⁵ L'avantage de ce mode d'activation non covalent est la possibilité d'activer simultanément l'électrophile (accepteurs de Michael : nitro-alcènes, esters α,β -insaturés, thioesters, amides) par la partie donneuse de Michael et le nucléophile (NH) par l'amine tertiaire adjacente au centre stéréogène (Figure 4a).

En second lieu, les acides de Brønsted comme les dérivés de l'acide phosphorique⁷⁵ de type BINOL ont aussi montré une bonne efficacité dans les réactions aza-MIRC énantiosélectives (Figure 4b). Finalement et comme nous venons de le voir précédemment, de grands progrès ont été réalisés ces dernières années concernant l'activation LUMO des carbonyles α,β -insaturés en utilisant des bases de Lewis chirales (dérivés de quinine ou dérivés de pyrrolidine) via la formation réversible d'ions iminiums très réactifs (Figure 4c).^{54,75} Ces amines primaires et secondaires chirales sont capables de combiner l'activation iminium-enamine des carbonyles α,β -insaturés tels que des aldéhydes ou des cétones conjuguées dans un seul cycle amino-catalytique afin d'introduire stéréosélectivement de nouveaux substituants en position α et β .

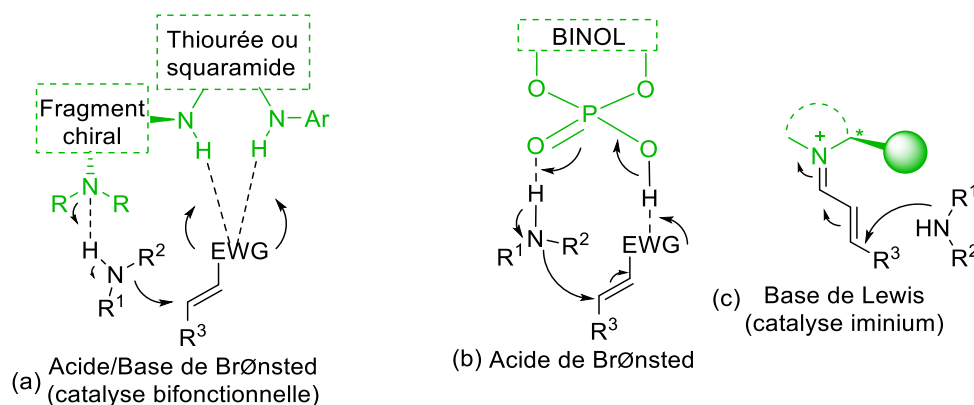


Figure 4 : les trois modes d'activation des réactions aza-MIRC

Dans ce contexte général, ces deux dernières décennies, les nucléophiles azotés ont montré une bonne réactivité et stéréosélectivité vis-à-vis de carbonyles insaturés (énones, énales) dans des approches domino aza-Michael/cyclisation (aza-MIRC) amino-catalysées telles que l'aza-

⁷⁴ (a) Huang, Y.; Zheng, C.; Zhao, G. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 16999-17002. (b) Jia, Z.-X.; Luo, Y.-C.; Wang, Y.; Chen, L.; Xu, P.-F.; Wang, B. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12958-12961.

⁷⁵ (a) Sánchez-Roselló, M.; Escolano, M.; Gaviña, D.; Pozo, C. *The Chemical Record* **2022**, *21*, 1-22. (b) Song, Y.; Du, D. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 4667-4694. (c) Sharma, P.; Gupta, R.; Bansal, R. K. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 2585-2610. (d) Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; Simón-Fuentes, A.; del Pozo, C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 7430-7453. (e) Wang, J.; Li, P.; Choy, P. Y.; Chan, A. S. C.; Kwong, F. Y. *ChemCatChem* **2012**, *4*, 917-925. (f) Enders, D.; Wang, C.; Liebich, J. X. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11058-11076.

Michael/Michael⁷⁹⁻⁸⁵, aza-Michael/aldol,⁷⁶ aza-Michael/Mannich,⁷⁷ aza-Michael/hémiacétal ou hémiaminal.⁷⁸ Ainsi, importante diversité d'hétérocycles mono-, bi- et tri-azotés énantiorenrichis a été obtenue via une activation iminium-énamine (Schéma 25). Pour réaliser la réaction domino aza-Michael/cyclisation amino-catalysée, des composés azotés de départ multifonctionnels sont nécessaires. Le choix des amines à la fois comme un donneur et un accepteur (partenaires de réaction dipolaires ambivalents) correctement substitué, a fourni une plate-forme d'hétérocycles énantiorenrichis en planifiant la première étape de la cascade en tant que réaction d'aza-Michael. Notre étude bibliographique sera focalisée sur les réactions domino aza-Michael/Michael amino-catalysées énantiosélectives afin de mettre en lumière l'apport potentiel de notre stratégie en comparaison des approches déjà développées.

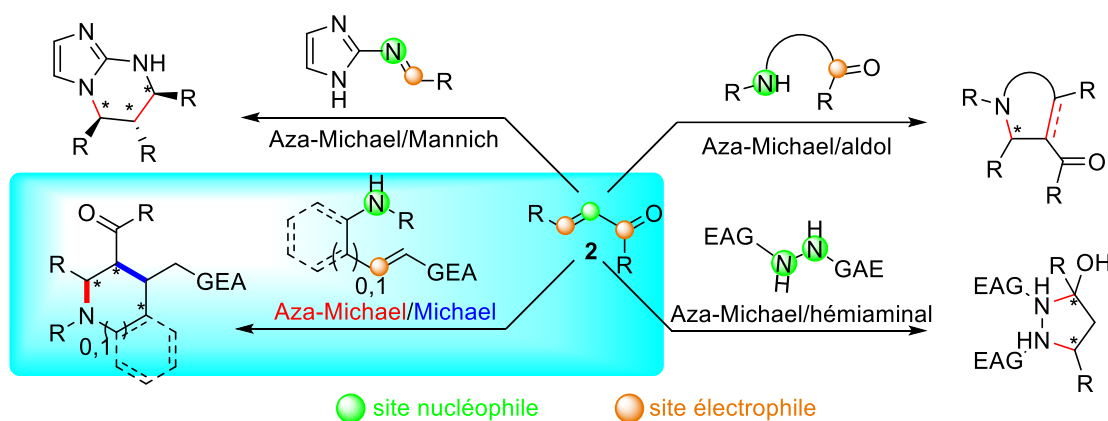


Schéma 25 : réactions domino aza-Michael/cyclisation aminocatalysées

La réaction d'aza-Michael/Michael inter- ou intramoléculaire, catalysée par la séquence iminium/énamine, a montré une efficacité importante pour accéder à des squelettes hétérocycliques hautement énantiorenrichis. Pour autant, cette stratégie n'a pas été grandement décrite dans la littérature dans laquelle on retrouve surtout l'emploi de l'organocatalyse non covalente bifonctionnelle.^{74,75} Nous nous limiterons dans le paragraphe ci-dessous aux descriptions des quelques contributions aza-Michael/Michael aminocatalysées pour lesquelles à une exception près des catalyseurs de Hayashi-Jorgensen ont été utilisés. Ainsi la configuration absolue du stéréocentre créé lors de l'addition conjuguée suit le modèle présenté précédemment schémas 16 et 18.

⁷⁶ (a) Zhang, J.; Xu, Y.; Wang, Z.; Zhong, R.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 4262–4273 (b) Marien, N.; Luo, T.; Verniest, G. *Synlett* **2017**, *28*, 934–938. (c) Joie, C.; Deckers, K.; Raabe, G.; Enders, D. *Synthesis* **2014**, *46*, 1539–154. (d) Joie, C.; Deckers, K.; Enders, D. *Synthesis* **2014**, *46*, 799–808. (e) Zhang, X.; Song, X.; Li, H.; Zhang, S.; Chen, X.; Yu, X.; Wang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7282–7286. (f) Enders, D.; Wang, C.; Raabe, G. *Synthesis* **2009**, *24*, 4119–4124.

⁷⁷ Li, H.; Zhao, J.; Zeng, L.; Hu, W. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8064–8069.

⁷⁸ (a) Dou, Q.-Y.; Tu, Y.-Q.; Zhang, Y.; Tian, J.-M.; Zhang, F.-M.; Wang, S.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 874–879. (b) Fernández, M.; Reyes, E.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 371–376. (c) Geng, Z.-C.; Chen, J.; Li, N.; Huang, X.-F.; Zhang, Y.; Zhang, Y.-W.; Wang, X.-W. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1710–1720. (d) Ibrahim, I.; Rios, R.; Vesely, J.; Zhao, G.-L.; Córdova, A. *Chem. Commun.* **2007**, 849–851.

En 2008, l'équipe de Wang⁷⁹ a développé pour la première fois une cascade domino aza-Michael/Michael amino-catalysée par le α,α -diphényl prolinol **I** pour synthétiser les pyrrolidines 2,3,4-trisubstituées énanti enrichies **60**, en utilisant les *N*-tosyl acrylates **60a** en combinaison avec les enals aromatiques **2** (Schéma 26a). La stéréosélectivité du processus a été expliquée par l'intermédiaire **A**. La présence d'un groupement tosyloxy sur l'atome d'azote s'est avérée primordiale, en effet aucune réactivité n'a été observée en fonctionnalisant l'azote par d'autres groupements protecteurs (Ac, Boc, Cbz). Les auteurs ont expliqué ces résultats par l'acidité exacerbée du NH par l'effet électronique attracteur plus important du GP=Ts, permettant ainsi de générer une charge négative sur l'azote en milieu faiblement basique (1 équivalent de EtOAc).

En 2017, à partir du même type de substrat, Kanger⁸⁰ et son équipe ont synthétisé les pipéridines 2,3,4-trisubstituées énanti enrichies **60'** avec des rendements et rapports diastéro- et énantiomériques satisfaisants, en utilisant cette fois l'éthyl 5-benzyl- ou benzyloxyaminopent-2-énoates **60a'** comme nucléophile (Schéma 26b). A partir de cinnamaldéhyde (R=Ph), la substitution du groupement protecteur benzyle par le *O*-benzyle, a permis d'obtenir le produit souhaité avec une légère amélioration de rendement et un excellent excès énantiomérique (OBn : 80%, ee% 98 vs Bn : 77%, ee% 86). En revanche, aucune réactivité n'a été constatée en diminuant la nucléophilie de l'azote par des groupements protecteurs plus attracteurs tels que le tert-butoxycarbonyl (Boc), tosyl (Ts), ou 2-nitrobenzenesulfonyl (Ns). C'est important de noter qu'aucune réactivité n'a été observée en partant d'un énal β -aliphatique.

Pour le même type de substrat, nous constatons clairement l'effet primordial du groupement protecteur sur l'atome d'azote en présence des additifs acides/basiques. D'une part, Wang a démontré l'importance d'un groupement attracteur comme le tosyloxy en milieu basique (NaOAc) afin de générer un anion azoté. L'équipe de Kanger a démontré quant à elle qu'à l'inverse, en milieu acide (NO₂-PhCO₂H), un groupement protecteur donneur (benzyle ou benzyloxy) est requis.

L'équipe de Greck⁸¹ quant à elle a développé une désymétrisation pour synthétiser des motifs pyrrolidiniques fusionnés à des cyclohexanones de type **61** présents dans plusieurs

⁷⁹ Li, H.; Zu, L.; Xie, H.; Wang, J.; Wang, W. *Chem. Commun.* **2008**, 5636.

⁸⁰ Kriis, K.; Melnik, T.; Lips, K.; Juhanson, I.; Kaabel, S.; Järving, I.; Kanger, T. *Synthesis* **2016**, 49, 604–614.

⁸¹ Pantaine, L.; Coeffard, V.; Moreau, X.; Greck, C. *Org. Lett.* **2015**, 17, 3674–3677.

alcaloïdes (Schéma 26c). En présence du catalyseur α,α -diphényl prolinol **II** (cette transformation est efficace aussi avec Cat. I), les énals aromatiques **2** réagissent avec les para-quinamines **61a** pour donner le produit désiré avec des rendements et rapports énantiomériques acceptables mais des rapports diastéréomériques moyens. Encore une fois, dans le cas de NTs, l'utilisation d'une base est primordiale pour déprotoner N-H. Les auteurs ont démontré que la réactivité chute encore une fois en utilisant d'autres groupements protecteurs moins attracteurs tels qu'un acyle ou tert-butoxycarbone, qui rendent le NH moins acide.

De plus, des amines aromatiques protégées multifonctionnelles ont également montré aussi une bonne efficacité pour réaliser la cascade domino aza-Michael/Michael via la catalyse cascade iminium/énamine. Durant, ses efforts concernant la synthèse des tétrahydropyranoquinolines **62** connues pour leurs activités psycho-tropiques, antiallergique et anti-inflammatoire, l'équipe de Zhong⁸² a développé une réaction domino aza-Michael/hétérocycloaddition à demande d'électron inverse (aza-Michael/Michael/hétérocyclisation) monotope via une activation iminium/énamine (Schéma 26d). A partir du 2-aminophényl cétoester α , β -insaturé et *N*-tosylé **62a**, des énals β -aromatiques **2**, du catalyseur **I** et en présence d'un co-catalyseur (TFA), le produit tricyclique **62** a été obtenu avec des rendements satisfaisants et une bonne stéréosélectivité. On peut noter qu'en une seule étape trois liaisons C-N, C-C et C-O ont été créées tout en contrôlant quatre centres stéréogènes contigus de configurations absolues *S*.

En outre, l'équipe de Kim⁸³ a réalisé une synthèse de 1,4-hydroquinolines **64** à partir de 2-(tosylamino) phényl cétone conjugué **63** et d'arylpropionaldéhydes **63a** (Schéma 26e). Le produit bicyclique **64** a été obtenu avec des bons rendements et excès énantiomériques. Cet exemple présente à notre connaissance la seule et unique réaction cascade aza-Michael/Michael aminocatalysée décrite dans la littérature où des propionaldéhydes ont été utilisés en tant qu'accepteurs de Michael. Nous constatons que l'utilisation d'une base n'est pas importante pour favoriser la première étape de Michael ce qui, en comparant avec les exemples déjà décrits au-dessus, pourrait être expliqué par le fait que les fragments anilines protégés sont plus nucléophiles que les 4- ou 5-aminoesters protégés.

⁸² Dai, L.; Hou, Y.; Zhang, L.; Chen, Z.; Zeng, X.; Zhong, G. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 9630–9637.

⁸³ Lee, Y.; Heo, S.; Kim, S.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1545–1550.

De plus, Tu⁸⁴ et ses collaborateurs ont développé pour la première fois un catalyseur original de type spiro-pyrrolidine éther silylé (SPD) **121** qui a montré une bonne efficacité pour catalyser la réaction d'aza-Michael. En utilisant ce catalyseur spiranique, l'équipe a réalisé une triple cascade aza-Michael/Michael/aldol monotope à partir des β -amino-phénylcétones α,β -insaturées **63** et les aldéhydes α,β -insaturés **2** pour accéder aux hydrophénanthridines tricycliques énantiométriques **65** (Schéma 26f). Ainsi, en présence de 1 équivalent de DMAP (diméthylaminopyridine) comme base à -5 °C, le produit désiré a été formé de façon diastéréopure avec des rendements faibles à moyens et de bons excès énantiométriques. Il faut noter qu'aucune réactivité n'a été observée en protégeant l'azote par un groupement tosyloxy en milieu acide (PhCO₂H). En outre, parmi tous les exemples déjà mentionnés précédemment, c'est le premier où des énals β -disubstitués très encombrés ont montré une bonne réactivité appréciable. Ainsi, de façon extrêmement intéressante, la diastéréosélectivité de la réaction est totalement dépendante de la nature du groupement R₁. En effet, lorsque R¹ = H, l'état de transition **C** présentant moins de gênes stériques entre le H en ortho et le H de la double liaison est favorisé, conduisant à la formation du produit (*trans*)-**65**. En revanche, l'état de transition **D** est plus favorable lorsque R¹ = Cl, Br, Me, ce qui donne alors exclusivement le produit (*cis*)-**65**.

⁸⁴ Tian, J.-M. ; Yuan, Y.-H. ; Xie, Y.-Y. ; Zhang, S.-Y. ; Ma, W.-Q. ; Zhang, F.-M. ; Wang, S.-H. ; Zhang, X.-M. ; Tu, Y.-Q. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6618–6621.

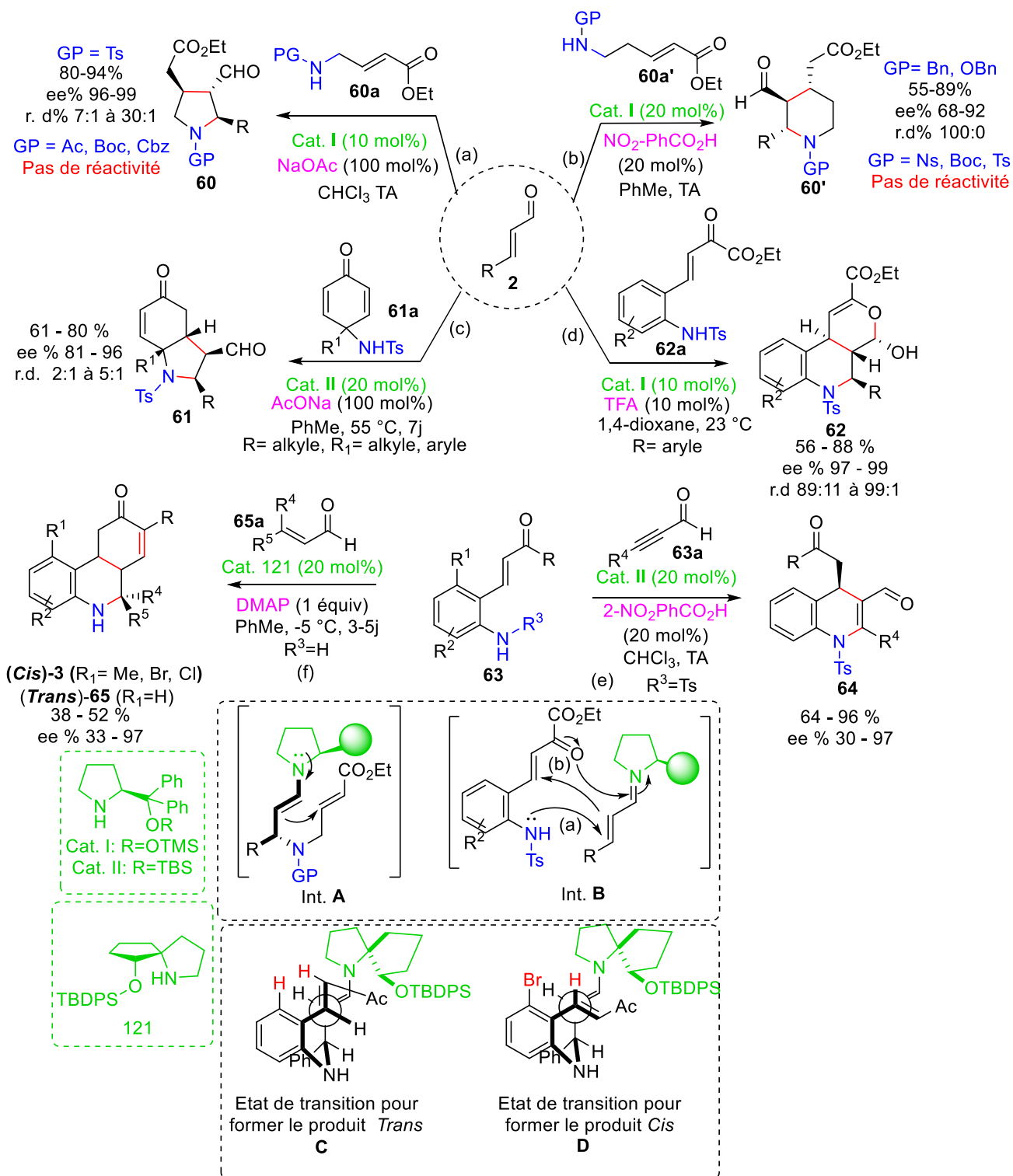


Schéma 26 : synthèses aminocatalysées d'hétérocycles azotés initiées par une réaction d'aza-Michael

VI- Les acrylamides dans les réactions domino

Les acrylamides primaires ($R^1=H$) et secondaires ($R^1 \neq H$) sont aussi de bons candidats pour des réactions domino par la présence à la fois d'un site nucléophile (atome d'azote) et d'un site électrophile (accepteur de Michael) (Figure.5a).⁸⁵

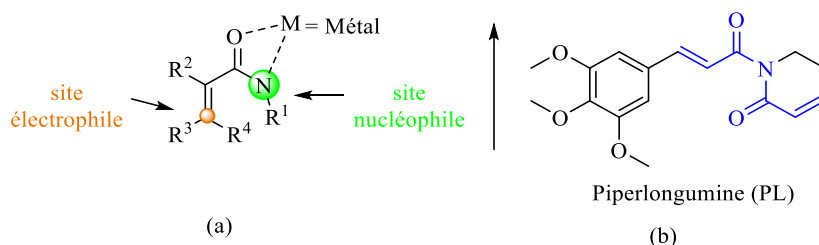


Figure 5 : (a) réactivité trivalente des acrylamides, (b) intérêt biologique des acrylamides

De plus, ce motif a des propriétés de chélation avec des métaux de transition intéressantes en formant des liaisons non covalentes entre le métal et l'azote et/ou l'oxygène (Figure 2a) ce qui a été mis à profit par exemple dans des réactions de C-H activation.^{85,86}

Au cours des deux dernières décennies, plusieurs approches domino/cascade élégantes ont été développées pour créer les liaisons C-C et C-N simultanément ou consécutivement en mettant à profit les dérivés d'acrylamides comme partenaires de départ (Schéma 27). Dans notre revue publiée récemment,⁸⁵ nous avons discuté en détail toutes les approches domino qui ont été décrites ces vingt dernières années à partir d'acrylamides. D'un côté, des réactions domino catalysées par des métaux de transition (rhodium, cobalt, ruthénium, palladium, fer...) ont été développées pour accéder à des hétérocycles azotés. En général, il s'agit d'une réaction cascade CH-fonctionnalisation/annulation faisant réagir les acrylamides avec des alcynes ou alcènes.

D'un autre côté, des réactions domino non métallo-catalysées de type Michael ou aza-Michael/cyclisation, cycloaddition, Baylis-Hillman-Morita, ainsi que des réactions radicalaires, ont permis de former un large spectre de molécules cycliques azotées. Nous avons aussi présenté des réactions domino de type aza-Michael/Michael, Michael/cyclisation dont l'acrylamide joue le rôle d'un dipôle 1,4 en présence de substrats 1,2-ambiphilique (C,C) tels que les énamines, les malonates, aldéhydes, etc. Nous avons également discuté la réactivité des acrylamides comme dipôles 1,3 (MBH/cyclisation) et 1,4 (cycloaddition 4+2).

⁸⁵ Alahyen, I.; Benhamou, L.; Dalla, V.; Taillier, C.; Comesse, S. *Synthesis* **2021**, a-1503-7932.

⁸⁶ Girma, K. B.; Lorenz, V.; Blaurock, S.; Edelman, F. T. *Coordination Chemistry Reviews* **2005**, 249, 1283–1293.

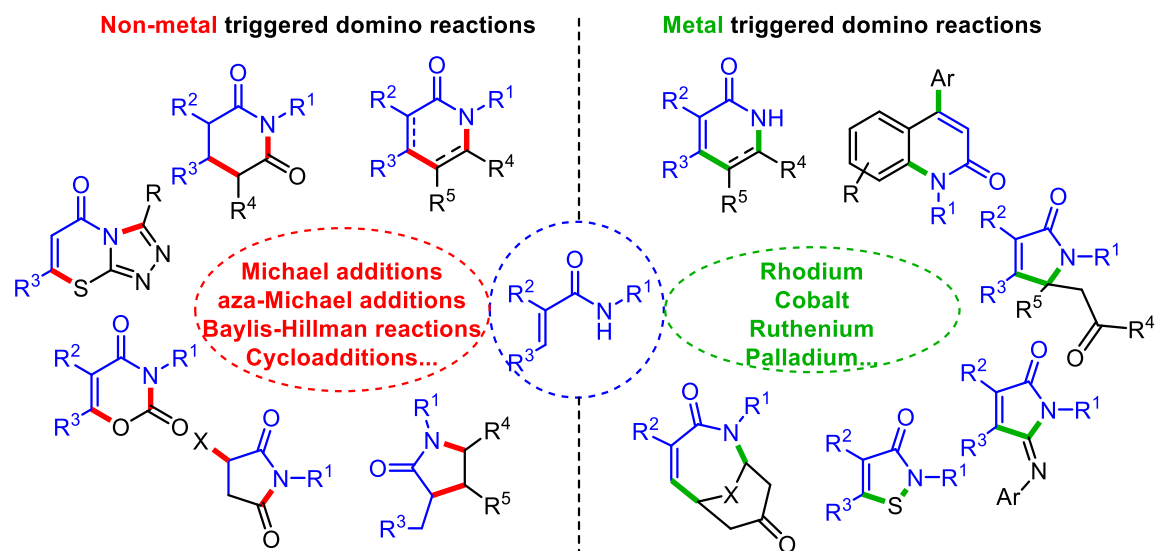


Schéma 27 : utilisation des acrylamides comme substrat clés dans des processus domino métallocalysés ou non

Dans la suite de ce chapitre nous ne présenterons que les réactions domino aza-Michael/Michael non métallo-catalysées qui ont mis à profit la réactivité de deux des trois sites réactifs des acrylamides en tant que dipôles formels pour accéder aux 2-pyridinones et leurs dérivés.

VI-1- Les acrylamides et les réactions domino aza-Michael/Michael

Les approches domino aza-Michael/cyclisation montrent que les acrylamides peuvent réagir en premier lieu comme nucléophile pour initier la processus domino par une addition de type aza-Michael, puis en tant qu'électrophile pour clore la séquence. Autrement dit, les acrylamides sont des partenaires privilégiés dans les réactions aza-Michael/Michael (aza-MIRC) en réagissant comme des dipôles [1,4]-formels. Ces réactions présentent évidemment des analogies avec celles discutées précédemment mais la connectivité légèrement différente des acrylamides en tant que dipôles-1,4 va permettre d'élargir encore davantage, et ce de façon complémentaire, la librairie des molécules accessibles et notamment d'accéder de façon discriminante, aux lactames.

Au cours de leurs travaux visant la synthèse totale des 1-acétylaspidalbidine et 1-méthylaspidospermidine, deux alcaloïdes naturels biologiquement actifs (anti-tumeur)⁸⁷ de la

⁸⁷ Antitumor Bisindole Alkaloids from *Carentheus roseus*. In *The Alkaloids*; Brossi, A., Suffness, M., Eds.; Academic Press: San Diego, 1990, 37.

famille Aspidosperma, Jin⁸⁸ et ses collaborateurs ont mis au point une réaction domino aza-Michael/Michael intramoléculaire (Schéma 28). L'utilisation d'un excès de K₂CO₃ (10 équiv) à reflux de l'acétonitrile a permis d'obtenir le produit polycyclique **67** avec un rendement de 88% et une bonne stéréosélectivité. Les auteurs ont montré qu'aucune conversion n'était observée en utilisant Na₂CO₃, MeONa ou encore tBuOK comme base. Ces différences de réactivité soulignent le rôle important et subtil joué par le promoteur basique, qui dépasse sans doute le rôle d'une simple base, dans les transformations étudiées.

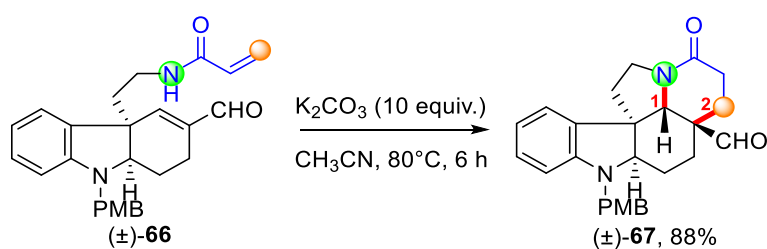


Schéma 28 : réaction domino aza-Michael/Michael intramoléculaire

Récemment, notre équipe a développé une réaction domino aza-Michael/Michael intermoléculaire hautement diastérocontrôlée employant des conditions bien plus douces que Jin et Qiu (quantité catalytique de K₂CO₃ (20 mol%) dans l'acétonitrile à température ambiante, Schéma 29).^{46a} Durant cette transformation domino conduisant à la création de plusieurs centres stéréogènes, les δ -lactames **67** ont été formés avec de bons rendements (40–84%) et une excellente diastéréosélectivité (>98:2) en créant plusieurs centres stéréogènes. Dans ces conditions, notre équipe a constaté que l'utilisation d'un accepteur de Michael diactivé est primordiale et qu'en terme de réactivité, une nette supériorité des acrylamides *N*-alcoylés versus leurs analogues *N*-alkylés a été démontrée.

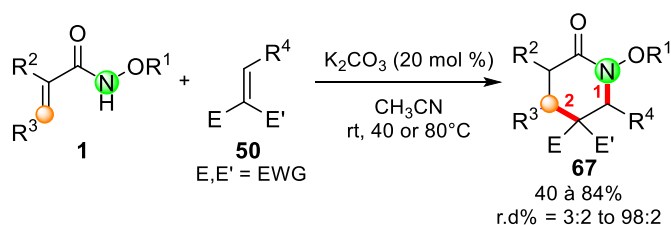


Schéma 29 : Réaction domino aza-Michael/Michael développée dans notre laboratoire

⁸⁸ Jin, J.; Qiu, F. G. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 340–346.

VII- Objectifs de la thèse

A la lumière de notre étude bibliographique, nous constatons l'intérêt majeur que cela soit d'un point de vue synthétique ou biologique des δ -lactames énanti enrichis aisément accessibles par les différentes approches énantiosélectives développées au cours de ces dernières années. Néanmoins, ces approches catalytiques énantiosélectives restent pour l'heure relativement peu développées, en particulier les approches domino/cascade aminocatalysées énantiosélectives et/ou conduisant aux lactames fonctionnalisés qui sont l'objectif principal de cette thèse.

Malgré sa grande modularité, la stratégie domino aza-Michael/Michael développée dans notre équipe et présentée ci-dessus (Schémas 29, 30a et 33) présente des limites importantes : (i) l'obligation d'utiliser des accepteurs de Michael di-activés (ii) la difficulté de développer une approche énantiosélective (Schéma 30a).

Pour débloquer ces principaux blocages, une réaction domino aza-Michael/Michael aminocatalysée énantiosélective (organocascade iminium-énamine) a été envisagée afin de former des δ -lactames **4** énanti enrichis (schéma 30b). Dans ce but, nous visons l'exploration des énals et énonés **2** comme accepteurs de Michael mono-activés par l'aminocatalyse énantiosélective en mettant à profit la réactivité exacerbée des *N*-alcoxyacrylamides **1**. En effet, ceux-ci vont être utilisés en tant que dipôles 1,4 nucléophile-électrophile vis-à-vis des énals/énonés **2** en employant différentes amines primaires et secondaires comme catalyseurs, typiquement les dérivés de quinine pour activer les énonés et les dérivés de proline et les imidazolidinones pour activer les énals. Nous voulions à travers ce travail mettre à profit l'effet de la liaison N-O dans notre approche amino-catalysée, et confirmer la nette supériorité des *N*-alcoxy- versus *N*-alkylacrylamides déjà observée par notre équipe et dans la littérature (Cf. Chapitre 2).

En jouant sur la réactivité trivalente des sites réactifs des *N*-alcoxyacrylamides, une nouvelle réaction domino a pu être envisagée de façon opportune pour synthétiser les δ -lactames **6** énanti enrichis portant une double liaison exocyclique. En combinant l'aminocatalyse et une base de Lewis, nous avons pu développer une approche domino stéréosélective originale aza-Michael/Morita-Baylis-Hillman en utilisant cette fois les *N*-alcoxyacrylamides en tant que dipôles 1,3 formels bi-nucléophiles (Schéma 30c). Également, une version monotopie racémique très originale catalysée uniquement par une base de Lewis, a pu être

envisagée (Schéma 30d). A notre connaissance, la réactivité comme dipôles 1,3 des acrylamides permettant la synthèse de δ -lactame α -méthylène n'a jamais été mise à profit dans une réactions domino.⁸⁴

Dans le chapitre suivant, nous allons discuter dans un premier temps l'effet de la liaison N-O sur la nucléophilie de l'azote. Ensuite, nous commenterons les quelques réactions aza-Michael et aza-Michael/cyclisation aminocatalysés énantiosélectives, notamment l'aza-Michael/Michael, qui mettent à profil l'effet α de la liaison N-O sur l'addition d'aza-Michael ainsi que son effet sur la stéréosélectivité de la réaction. Enfin, nous discuterons les résultats obtenus via la réaction domino aza-Michael/Michael aminocatalysée énantiosélective.

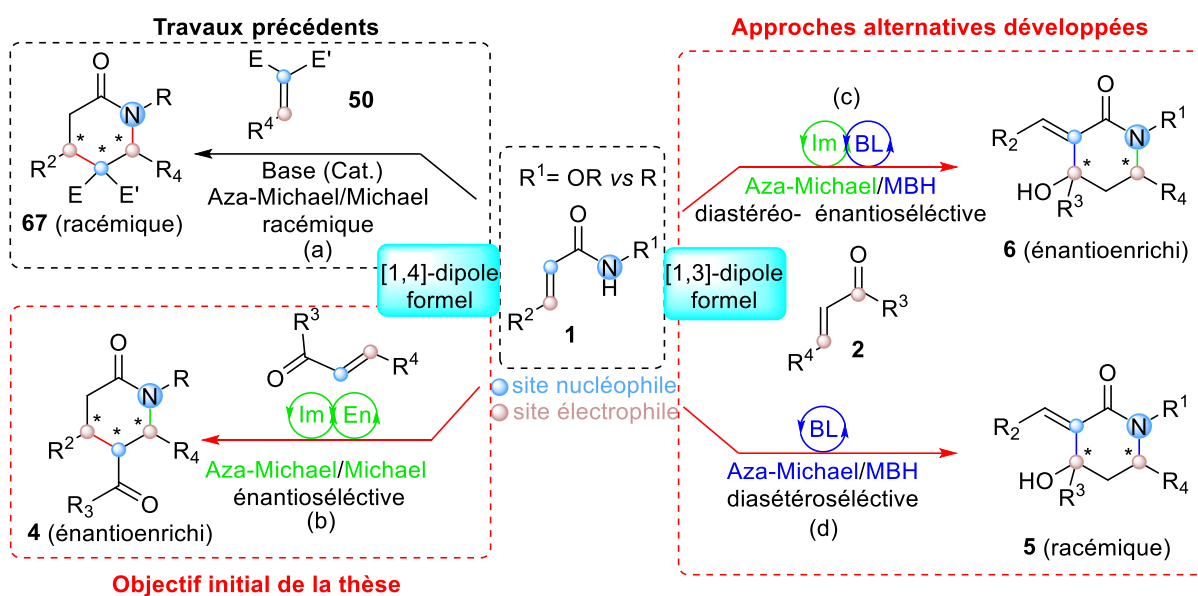


Schéma 30 : les différentes approches énantiosélectives/racémiques envisagée

**Chapitre 2 : réaction domino d'aza-
Michael/Michael aminocatalysée
énantiosélective**

I- Introduction

De nombreux composés à visées thérapeutiques, naturels ou non, comportent des centres stéréogènes.⁸⁹ Les 2 énantiomères de ces molécules chirales ont généralement des propriétés biologiques différentes, l'un exprimant les activités recherchées (anticancéreux, antiviral, ...) l'autre pouvant déployer un large éventail d'effets : faible activité sur le récepteur visé, activité antagoniste de celle de l'énantiomère actif, activité bénéfique ou indésirable sur un autre récepteur.⁹⁰ Il est ainsi primordial de tester précocement les propriétés biologiques des deux énantiomères d'une substance chirale, ce qui permet maintenant dans la recherche pharmaceutique contemporaine de synthétiser et d'intégrer au principe actif visé uniquement l'énantiomère actif.

De nombreuses molécules ayant des propriétés biologiques possèdent un ou des centres stéréogènes portant un atome d'azote⁹¹ ce qui explique pourquoi le contrôle de la stéréochimie de ces motifs est un enjeu majeur. Pour cela, plusieurs stratégies de synthèse énantiosélectives ont été développées ces dernières années afin d'accéder à des molécules azotées énantioenrichies.^{91,92} Dans ce sens, les processus de type addition d'aza-Michael énantiosélectifs représentent une stratégie très efficace pour la formation hautement stéréocontrôlée de la liaison azote-carbone.⁷⁵

Comme précédemment détaillé dans le chapitre 1, l'organocatalyse a été largement utilisée dans la dernière décennie pour activer les additions nucléophiles d'atomes d'azote sur des dérivés carbonyles α,β -insaturés afin d'accéder à des briques synthétiques clés extrêmement polyvalentes azotées énantioenrichies.^{75,79-84} Cette stratégie repose sur deux paramètres importants : (i) la nucléophilie de l'azote (ii) l'électrophilie de l'accepteur de Michael.

D'autre part, nous avons abordé dans le premier chapitre, les avantages des acrylamides en dans les réactions domino aza-MIRC pour accéder à des molécules azacycliques. On peut noter que la réactivité nucléophile vs électrophile de ce type de substrats dépend grandement

⁸⁹ Maher, T. J.; Johnson, D. A. *Drug Dev. Res.* **1991**, *24*, 149–156

⁹⁰ (a) Ariëns, E. J. *Trends in Pharmacological Sciences* **1986**, *7*, 200–205, (b) Nguyen, L. A.; He, H.; Pham-Huy, C. *Int J Biomed Sci* **2006**, *2*, 85–100, (c) Evans, A. M. *Clin Rheumatol* **2001**, *20*, 9–14, (d) Franks, M. E.; Macpherson, G. R.; Figg, W. D. *The Lancet* **2004**, *363*, 1802–1811, (e) Calcaterra, A.; D'Acquarica, I. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2018**, *147*, 323–340.

⁹¹ Vinogradov, M. G.; Turova, O. V.; Zlotin, S. G. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 3670–3708.

⁹² Chiral auxiliary approach: (a) AuxMendes, A. J. *J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 1096–1140. Enantioselective metathesis (b) Llobat, A.; Escorihuela, J.; Sedgwick, D. M.; Rodenes, M.; Román, R.; Soloshonok, V. A.; Han, J.; Medio-Simón, M.; Fustero, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 4193–4207; (c) Yu, J.; Shi, F.; Gong, L. Z. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 11, 1156–1171

du mode d'activation de l'électrophile ainsi que de la nature des substituants sur l'atome d'azote. Également, nous avons constaté la rareté des approches aza-Michael/cyclisation aminocatalysées (catalyse iminium) mettant à profit la réactivité des *N*-alcoxyacrylamides comme 1,4-dipôles nucléophile-électrophile.

Dans ce contexte, nous avons voulu poursuivre l'étude, engagée par notre équipe depuis quelques années maintenant, de la réactivité exacerbée des *N*-alcoxyamides (*versus* leurs analogues *N*-alkylés) dans des réactions d'aza-Michael/cyclisation.^{46a} Ainsi, dans la continuité de nos travaux antérieurs, nous avons envisagé d'engager les *N*-alcoxyacrylamides **1** comme dipôles 1,4 formels nucléophile-électrophile dans une version énantiosélective de la réaction domino aminocatalysée aza-Michael/Michael, avec pour objectif d'offrir une voie d'accès à des δ -lactames fonctionnels chiraux énantioenrichis **4**. Il est important de noter qu'au moment où cette étude débutait il n'existait à notre connaissance pas de précédents d'une telle séquence et qu'à ce jour aucune n'a été développée *via* la catalyse iminium asymétrique (Schéma 31).

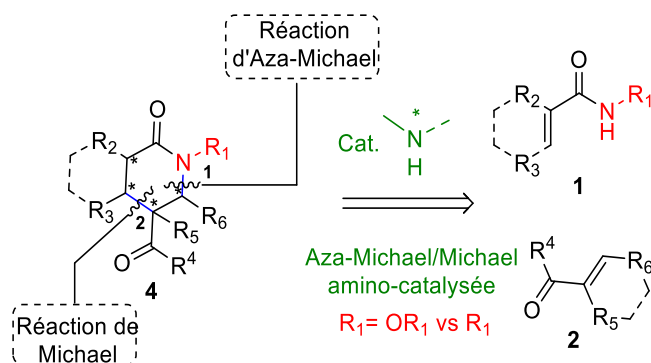


Schéma 31 : Réaction domino aza-Michael/Michael aminocatalysée envisagée

Dans ce deuxième chapitre, nous aborderons les différentes études bibliographiques qui tirent profits de l'effet de la liaison N-O sur la nucléophilie de l'azote dans des réactions aza-Michael et aza-Michael/cyclisation aminocatalysées. Ensuite, nous détaillerons les conditions développées dans notre approche pour obtenir les δ -lactames énantioenrichis visés à partir d'aldéhydes ou de cétones α,β -insaturées et des *N*-alcoxy acrylamides, ainsi que d'autres résultats associés.

II- L'effet de la liaison N-O dans les réactions aza-MIRC organocatalysées

II-1- La fonction *N*-alkoxyamide et l'effet α

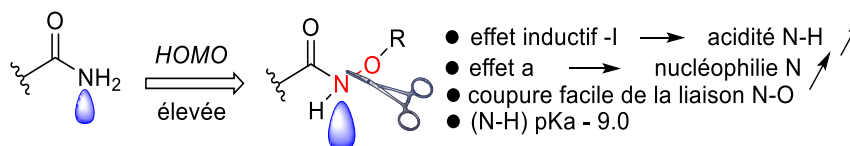


Figure 6 : effets de la liaison N-O

La fonction *N*-alkoxyamide se caractérise par la présence d'un atome d'oxygène lié à l'atome d'azote (Figure 6). L'oxygène exerce un effet inductif attracteur sur l'azote, ce qui polarise la liaison N-H et augmente l'acidité de l'hydrogène ($pK_a = 9$),⁹⁹ tout en augmentant de façon paradoxale la nucléophilie de l'azote.⁹³ De plus, la liaison N-O est globalement plus facile à rompre que la liaison N-C, ce qui permet des déprotections plus faciles de l'atome d'azote. De façon plus générale, un hétéroatome possédant un/des doublet(s) libre(s) d'électrons et lié de façon covalente à un autre hétéroatome tel que l'azote exerce un effet électronique qui influence la réactivité de celui-ci.⁹⁴ En 1962, John O. Edwards et Ralph G. Pearson⁹⁵ et leurs collaborateurs ont démontré cet effet en lui donnant le nom d'effet α . En effet, d'après ces auteurs, la présence des doublets libres en position α impacte directement la basicité et la polarisabilité de l'atome d'azote et par conséquent sa nucléophilie. Pour autant, l'origine et l'importance de cet effet restent largement controversés. Plusieurs paramètres tels que l'effet de solvant ou bien le type de l'électrophile ont été étudiés pour expliquer l'origine de cet effet.^{93,94} De l'autre côté, une étude récente publiée par l'équipe de Mayr⁹⁶ a remis en cause l'effet α suite à la nette supériorité démontrée par la méthylamine comparée à la *N*-méthoxyamine pour piéger un électrophile. De plus, plusieurs contributions récentes ont montré la supériorité de dérivés *N*-alcoylés comparés à leurs équivalents alkylés dans des réactions employant des amides α -halogénés sans pour autant chercher à déterminer les

⁹³ Une explication impliquant la stabilisation de la charge de l'état de transition par l'hétéroatome adjacent a été décrite: (a) Buncel, E.; Um, I.-H. *Chem. Commun.* **1986**, 595-595, (b): DePuy, C. H.; Della, E. W.; Filley, J.; Grabowski, J. J.; Bierbaum, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2481.

⁹⁴ (a) Kirby A. J.; et al. *ARKIVOC.* **2009**, 28-38 (b) Wolfe, S.; Mitchell, D. J. *Tetrahedron. Lett.* **1982**, 23, 6, 615-618 (c) Heaton, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2004-2008.

⁹⁵ Edwards, J. O.; Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 16-24.

⁹⁶ Nigst, T. A.; Antipova, A.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8142-8155.

paramètres expliquant cette différence (Schéma 32),⁹⁷ points sur lesquels notre équipe travaille depuis quelques années maintenant.

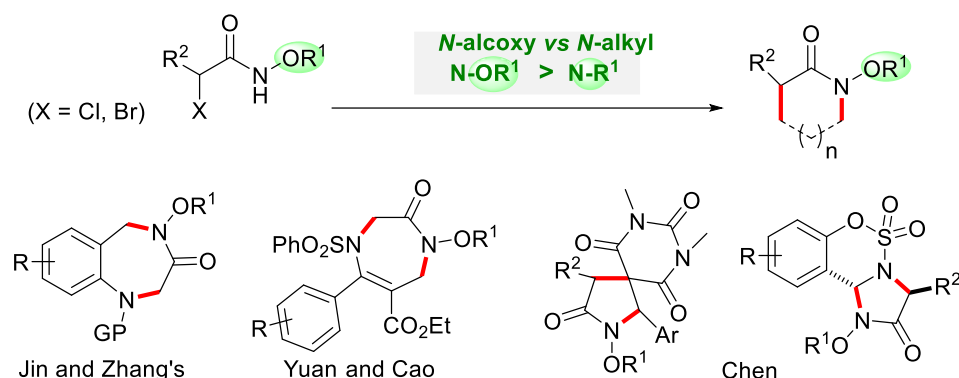


Schéma 32 : réactivité supérieure des *N*-alcoxyamides

Dans le cadre d'une thématique centrée sur le développement d'approches domino pour accéder à des lactames polysubstitués, notre équipe a mis au point ces dernières années des approches domino aza-MIRC.^{46a} Nous avons pu constater, que ce soit pour la synthèse des γ -lactames **69** employant les amides α -bromés **68** comme dipôles formels 1,3, ou pour l'accès aux δ -lactames **67** en partant des acrylamides **1**, une réactivité nettement supérieure des *N*-alcoxyamides sur leurs analogues *N*-alkylés (Schéma 33).^{46a,98}

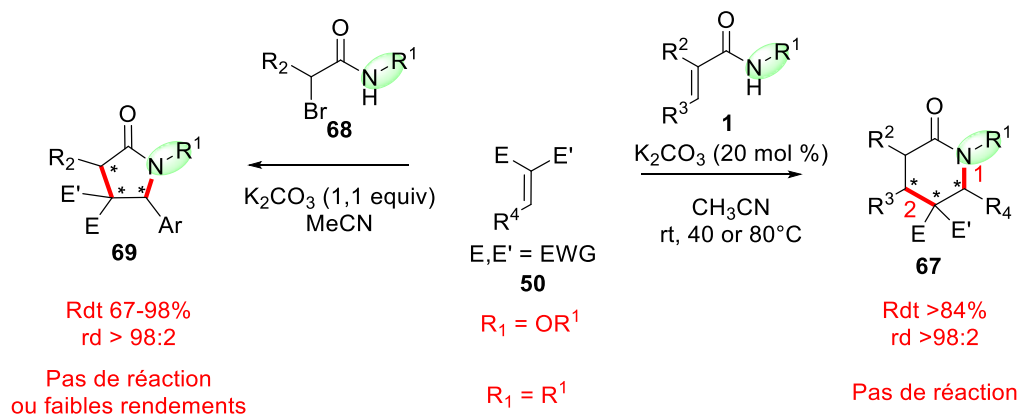


Schéma 33 : la réactivité comparée des *N*-alcoxy et *N*-alkylamides dans des approches aza-MIRC

L'examen de la littérature montre également l'apport déterminant de la liaison N-O dans des réactions d'aza-Michael en organocatalyse énantiosélective pour l'addition d'atomes d'azote de fonctions essentiellement carbamates et plus occasionnellement carboxamides. Cet

⁹⁷ (a) Jin, Q.; Zhanga, D.; Zhang, J. *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, *17*, 9708 ; (b) Yuan, C.; Zhang, H.; Yuan, M.; Xieb, L.; Cao, X. *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, *18*, 1082 ; (c) Wang, C.-C.; Zhou, J.; Ma, Z.-W.; Chen, X.-P.; Chen, Y.-J. *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, *17*, 9200

⁹⁸ Champetter, P, Alahyen, I.; Taillier, C.; Brière, J. F.; Dalla, V.; Oudeyerb, S.; Comesse, S. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *soumis*.

"effet N-alcoxy" est illustré dans les paragraphes suivants qui résument brièvement l'état de l'art des réactions d'aza-Michael et aza-Michael/cyclisation énantiosélectives aminocatalysées. Nous citerons ainsi les exemples originaux mettant à profit la réactivité avantageuse de l'azote portant un substituant alcoxy.

II-2- Aza-Michael aminocatalysée : étude bibliographique

A notre connaissance, les premiers travaux ayant montré l'impact de la liaison N-O sur la nucléophilie de l'azote dans des réactions aza-Michael aminocatalysées sont attribués à l'équipe de MacMillan et datent de 2006.⁹⁹ Ils portent sur une réaction d'aza-Michael amino-catalysée par les amines secondaires chirales (imidazolidinones) **III** entre les aldéhydes α,β -insaturés β -aliphatiques **2** et les nucléophiles *N*-silyloxy-carbamates **70** (Schéma 34). Les auteurs ont choisi ces carbamates N-oxygénés sur la base de l'effet α , et de la forte capacité de ces dérivés azotés à éliminer leur proton de façon irréversible une fois l'étape stéréodéterminante de l'hétéro-addition effectuée, afin d'éviter tout risque de réversibilité et de possible érosion de l'induction asymétrique. Les produits aldéhydes β -aminés **71** ont été obtenus avec de bons rendements et excellentes stéréosélectivités. Il est intéressant de noter qu'aucun exemple employant des accepteurs aromatiques (cinnamaldéhydes) sont présentés.

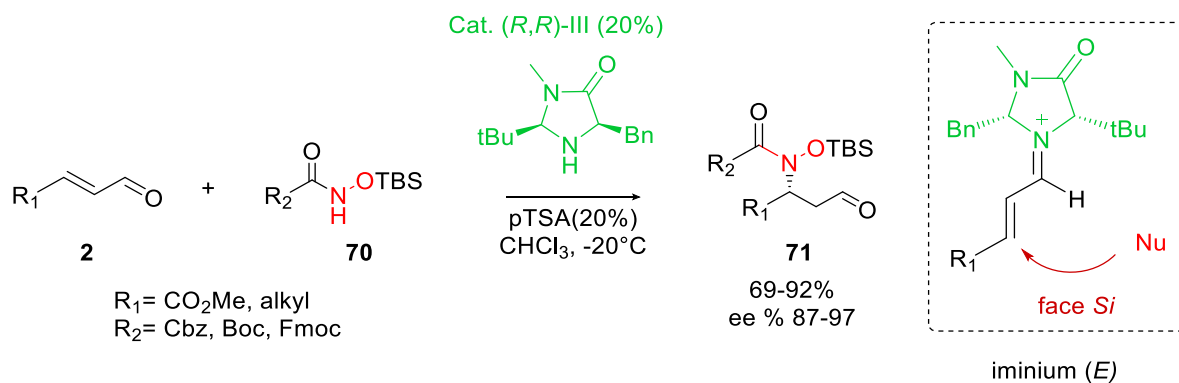


Schéma 34 : synthèse des aminoaldéhydes **3** via une réaction d'aza-Michael aminocatalysée

Comme déjà montré dans le chapitre 1 (Cf. chapitre.1, schéma 16), l'utilisation du catalyseur (*R,R*)-**III** favorise la formation de l'iminium de stéréochimie *E* (plus stable = interactions stériques moindres entre le H et le *tert*-butyle) ainsi que l'addition du *N*-silyloxy-carbamates **70** par la face *Si* la moins encombrée.

⁹⁹ Chen, Y. K.; Yoshida, M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9328–9329.

En 2008, l'équipe de Li-Deng¹⁰⁰ a étendu l'approche à une gamme élargie de nucléophiles, mais surtout aux cétones α,β -insaturées telles que **71** moyennant l'utilisation d'un organocatalyseur bifonctionnel **VI** dérivé de la quinine. Les auteurs ont démontré la présence indispensable du motif *N*-alcoxy lors d'une expérience de contrôle avec le *N*-benzylcarbamate **72** qui n'a montré aucune réactivité vis-à-vis du substrat énone modèle (Schéma 35a). L'un des aspects les plus remarquables de cette méthode est que le remplacement de l'aminocatalyseur **VII** dérivé de la quinine par l'analogue de la série cinchonine (sans le groupe méthoxy) a permis, moyennant quelques ajustements expérimentaux, d'intégrer efficacement des énonés β -arylés dans le panel des partenaires réactionnels (Schéma 35b). Afin de justifier l'excellente réactivité nucléophile observée des *N*-alcoxycarbamates **72** vis-à-vis des énonés, deux modes d'activation par des interactions non covalentes avec l'amino-catalyseur bifonctionnel, impliquant soit l'azote (état de transition **A**) soit l'oxygène (état de transition **B**) ont été proposés.

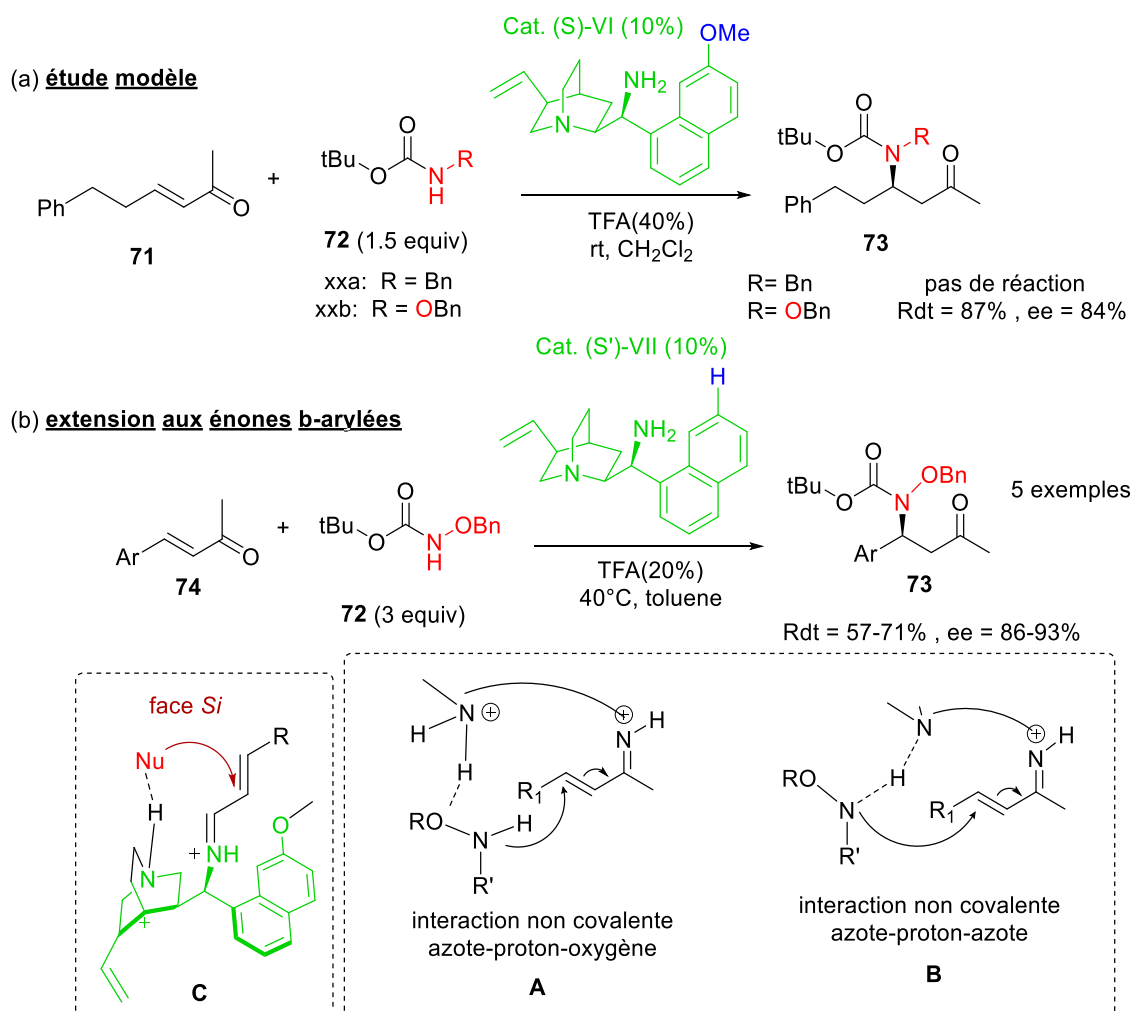


Schéma 35 : amination énantiosélective des énonés **1** par une réaction d'aza-Michael aminocatalysée

¹⁰⁰ Lu, X.; Deng, Li. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7710–7713

Sur la base de ces deux propositions, le motif quinuclidine du catalyseur favoriserait l'addition de N-benzyloxy par la face *Si* la plus encombrée de l'iminium **E** via l'interaction liaison hydrogène soit dans la forme protonée (**A**) ou non protonée (**B**) du catalyseur.

Dans l'intervalle de ces deux contributions fondatrices, Cordova¹⁰¹ et ses collaborateurs ont accédé aux aldéhydes β -aminés **75** avec de bons rendements et excès énantiomériques par une addition d'aza-Michael énantiosélective des *N*-méthoxycarbamates **74** sur les énales **2** en utilisant la diarylproline **I** comme catalyseur (schéma 36a). Les aldéhydes initialement obtenus ont été transformés en alcools γ -aminés **77** et acides β -aminés **76** avec de bons rendements et excès énantiomériques. Dans cet exemple, les énales β -aromatiques tel que le 4-nitrocinnamaldéhyde ont démontré une faible réactivité, le produit désiré **75** n'ayant pas été observé dans les conditions optimales de la réaction. En revanche, en utilisant 20% d'un additif acide dans un mélange de solvant CHCl₃:EtOH (6:1), le produit a été formé avec un rendement modeste de 40%.

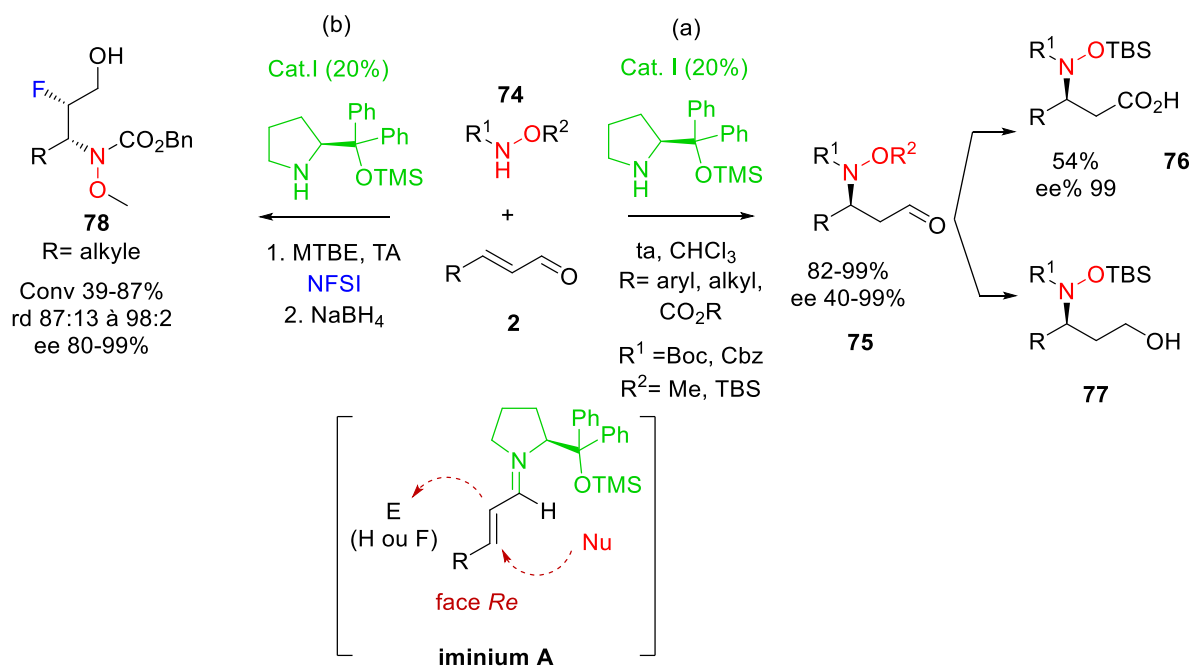


Schéma 36 : (a) Réaction d'aza-Michael aminocatalysée (b) Réaction d'aza-Michael/fluoration monoatome énantiosélective

En 2010, Brenner-Moyer¹⁰² et ses collaborateurs ont mis au point une réaction domino aza-Michael/fluoration organocatalysée en utilisant 20% du catalyseur **I** et le NFSI comme agent

¹⁰¹ Vesely, J.; Ibrahim, I.; Rios, R.; Zhao, G.-L.; Xu, Y.; Córdova, A. *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 2193–2198.

¹⁰² Appayee, C. ; Brenner-Moyer, S. E. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3356–3359.

de fluoration. Après réduction par NaBH₄, les alcools **78** ont été obtenus avec des conversions acceptables et de bonnes stéréosélectivités (Schéma 36b). A l'instar des travaux de McMillan, seuls des énales β-aliphatiques ont été utilisés dans cette étude.

La stéréochimie engendrée par le dérivé (*S*)-diarylprolinol éther silylé. **I** dans les deux exemples précédents a été expliquée en chapitre 1. En fait, le nucléophile **2** s'additionne en position β de l'iminium **A** par la face le moins encombrée (*Re*) en générant les énantiomères **75** dans l'exemple (a) et les diastéréomères **78** dans l'exemple (b).

L'équipe de Jørgensen¹⁰³ a développé une réaction monotope innovante en utilisant un système catalytique binaire original associant la diarylprolinol éther silylé (*S*)-**IV** (plus encombrée que (*S*)-**I**) et le carbène *N*-hétérocyclique **81** pour synthétiser les β-amino esters **80** à partir des énales **2** et des *N*-tosyloxycarbamates **79** (Schéma 37).

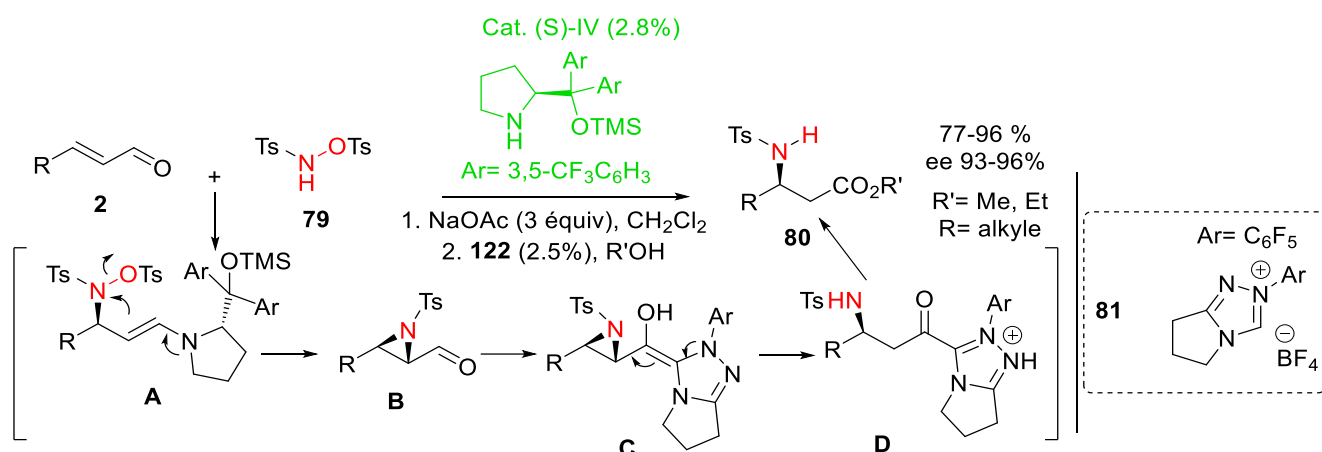


Schéma 37 : combinaison de la catalyse iminium et catalyse carbène pour la synthèse des β-amino esters **3**

Conformément aux travaux précédents, le processus est initié par une addition sélective (par la face *Re*) du *N*-tosyloxycarbonate **79** sur l'iminium dérivé de l'énal **2** formant l'énamine intermédiaire **A**. Plutôt que de subir l'hydrolyse *in situ* habituelle pour conduire au produit d'aza-Michael et régénérer l'organocatalyseur, l'énamine intervient ensuite comme nucléophile dans une réaction de S_N2 intramoléculaire rendue possible par l'excellente aptitude nucléofuge du tosylate lié à l'azote, pour conduire à l'aziridine aldéhyde **B**. C'est à ce stade qu'intervient le second organocatalyseur (carbène **81**) qui engage une addition 1,2 sur l'aldéhyde pour donner l'intermédiaire acyl azolium **D** via l'énol **C**. Finalement, la présence

¹⁰³ Jiang, H.; Gschwend, B.; Albrecht, L.; Jørgensen, K. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5052–5055.

de l'alcool R'OH facilite la réaction de transfert d'acyle pour donner les β -amino esters (*R*)-**80** avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques.

En dehors de son intérêt spécifique, cette méthode met en évidence deux aspects importants : d'une part elle exploite judicieusement le partenaire *N*-tosyloxy carbamate comme un équivalent de nitrène, point qui sera discuté plus en détail dans la prochaine section, et d'autre part elle propose une solution originale pour intégrer les esters conjugués au cercle des substrats électrophiles activables par organocatalyse, ces derniers se montrant d'ordinaire très peu sensibles aux modes d'activation doux de l'oganocatalyse.

En 2012, Yu¹⁰⁴ et ses collaborateurs ont développé une réaction d'aza-Michael intramoléculaire 6-*exo-trig* aminocatalysée pour la synthèse de 1,2-oxazinanés énantioenrichis **82** à partir d'étones hydroxylamines protégées **81** (Schéma 38). En utilisant le dérivé de quinine **VI** comme catalyseur et l'acide CF₃CF₂CO₂H comme co-catalyseur dans le dioxane, le produit cyclique **82** a été formé avec d'excellents rendements et rapports énantiomériques. Dans l'exemple de Li-Deng¹⁷ détaillé peu avant (Schéma 35), la déprotonation de l'azote par le motif quinuclidine favorise l'attaque par la face *Si* la plus encombrée. En revanche, dans l'exemple discuté ici, le motif quinuclidine est trop éloigné de l'azote pour pouvoir établir une liaison hydrogène intramoléculaire. Ainsi, l'addition se fait de manière plus usuelle par la face *Re* la moins encombrée (*Re*), ce qui permet d'expliquer la stéréochimie obtenue.

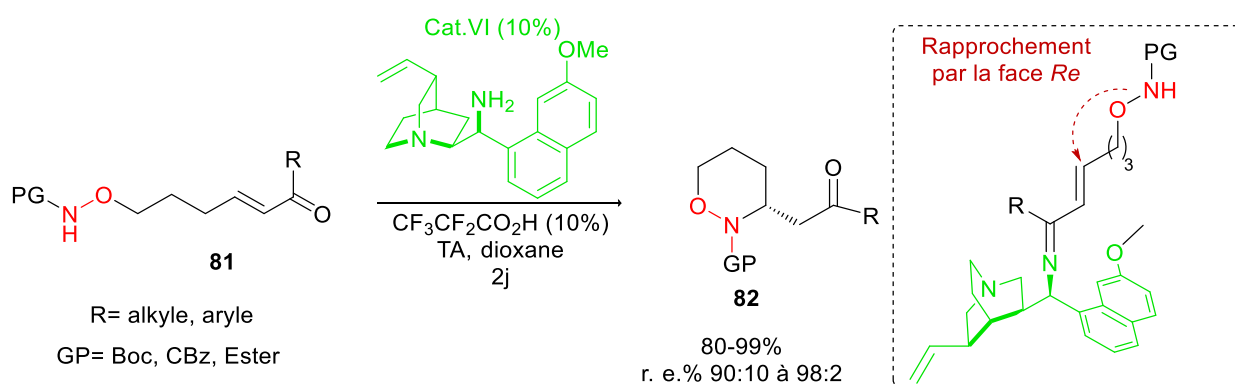


Schéma 38 : réaction d'aza-Michael intramoléculaire aminocatalysée

Pour conclure sur ce premier ensemble de résultats de la littérature, il ressort qu'en dépit d'une efficacité indiscutable pour la synthèse d'aldéhydes β -aminés énantioenrichis, cette stratégie iminium pour la réaction d'aza-Michael stéréosélective montre clairement ses limites

¹⁰⁴ Cheng, S.; Yu, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8607–8610.

vis-à-vis des énals β -aromatiques ; à notre connaissance à ce jour un seul exemple d'utilisation d'un cinnamaldéhyde, qui plus est ayant conduit au produit désiré avec un rendement modeste de 40%, a été reporté par l'équipe de Cordova (Schéma 36a).¹⁰¹

II-3- Aza-Michael/cyclisation aminocatalysée : étude bibliographique

Comme illustré ci-dessus pour la réaction d'aza-Michael aminocatalysée, l'effet de la liaison N-O a également été clairement constaté dans les réactions cascades aza-Michael/cyclisations aminocatalysées. Nous allons donc commenter les différentes approches de ce type qui ont été développées, en mettant à profit les bénéfices apportés par la liaison N-O durant l'utilisation de divers nucléophiles tels que des *N*-tosyloxycarbamates, *N*-hydroxycarbamates ainsi que des *N*-alcoxyacrylamides. Nous terminerons ce survol bibliographique en discutant également quelques exemples qui démontrent et exploitent cet effet dans divers modes d'activation organocatalytiques non covalents, et qui la plupart du temps mettent en jeu une catalyse bifonctionnelle.

II-3-1- Réaction d'aza-Michael/hémiacétalisation intramoléculaire

Dans le cadre de leurs efforts pour la synthèse de β -amino acides énantiométriques (Cf Schéma 36a)¹⁰¹, Cordova¹⁰⁵ et ses collaborateurs ont développé une cascade tandem aza-Michael/oxa-cyclisation intramoléculaire aminocatalysée en mettant à profit l'effet de la liaison N-O (Schéma 39). L'activation iminium de l'énal **2** par le catalyseur **I**, en utilisant cette fois des *N*-hydroxyl carbamates **83** comme dipôle 1,2-bi-nucléophile (à la place des analogues "protégés" *N*-alcoxy, cf schéma 36a) dans le CHCl₃ à 4 °C, a permis d'obtenir les isoxazolidin-5-ols désirés **84** avec des rendements acceptables et de bons excès énantiométriques quelle que soit la nature du groupement R¹. Dans cette variante, l'addition d'aza-Michael stéréocontrôlée est suivie d'une hémiacétalisation intramoléculaire par addition nucléophile de l'hydroxyle sur l'aldéhyde. Dans ce cas, les énals β -aromatiques ont montré une bonne réactivité *versus* celle constatée dans l'approche aza-Michael aminocatalysée citée auparavant (Schéma 36a). Ceci est probablement imputable à l'étape de cyclisation, qui constitue sans doute une force thermodynamique pouvant contrer la réversibilité de l'addition conjuguée est rendue favorable dans les réactions des cinnamaldéhydes.

¹⁰⁵ Ibrahim, I.; Rios, R.; Vesely, J.; Zhao, G.-L.; Córdoba, A. *Chem. Commun.* **2007**, 849–851

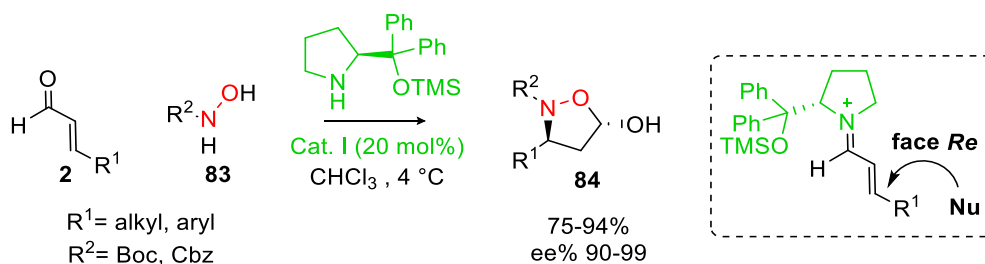


Schéma 39 : Réaction domino aza-Michael/aldol aminocatalysée

Un exemple apparenté a été proposé par Chen¹⁰⁶ et ses collaborateurs qui ont mis au point une réaction tandem aza-Michael/hemi-aminoacétalisation catalysée par le dérivé de la diphenyle proline **I** (Schéma 40). Après déoxygenation réductrice du produit primaire de la réaction, les tétrahydropyrimidin-2(1*H*)-ones **86** ont été obtenues efficacement à partir des énales **2** et de la *N,N*-dibenzyloxyurée **85** utilisée comme bi-nucléophile 1,3, en employant 10% de catalyseur en présence de 10% d'acide acétique.

Cet exemple significatif montre que dans le cas où $R = \text{Benzyl}$, l'addition de Michael se fait exclusivement par le groupement *N*-benzyloxy montrant de manière indiscutable l'importance de la liaison *N*-O vis-à-vis des analogues *N*-C.

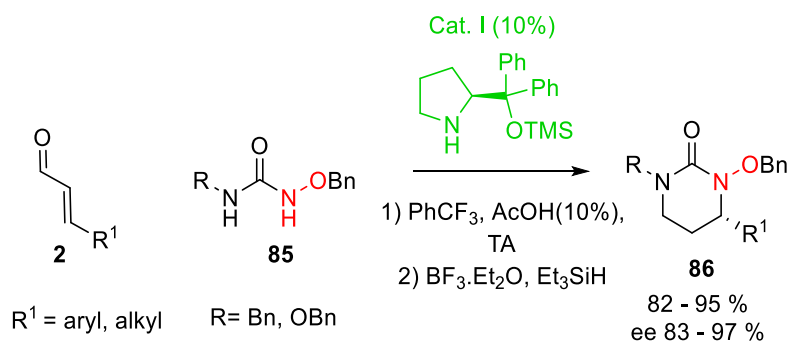


Schéma 40 : réaction tandem aza-Michael/hemi-aminal aminocatalysée

II-3-2- Séquence aza-Michael/S_N2

Les aziridines énantiométriques constituent la structure de base de plusieurs produits naturels et substances actives,¹⁰⁷ mais sont aussi des synthons chiraux de grand intérêt pour la synthèse stéréosélective de dérivés aminés.¹⁰⁸ Ceci explique le dynamisme des recherches dans ce domaine et les progrès qui ont été faits pour développer de nouvelles approches

¹⁰⁶ He, Z.; Zhou, Q.; Wu, L.; Chen, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1904–1908.

¹⁰⁷ (a) Sweeney, J. B. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 247–258.; (b) Na, Y.; Wang, S.; Kohn, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4666–4677, (c) Regueiro-Ren, A.; Borzilleri, R. M.; Zheng, X.; Kim, S.-H.; Johnson, J. A.; Fairchild, C. R.; Lee, F. Y. F.; Long, B. H.; Vite, G. D. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2693–2696.

¹⁰⁸ (a) Watson, I. D. G.; Yu, L.; Yudin, A. K. *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 194–206, (b) McCoull, W.; Davis, F. A. *Synthesis*. **2000**, 10, 1347–1365, (c) Tanner, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 599–619.

énantiosélectives permettant l'accès à ces motifs.¹⁰⁹ Dans cet esprit, la réaction cascade aza-Michael/S_N2 aminocatalysée a été largement utilisée pour l'aziridination des énales et énones via une séquence d'activations iminium-énamine, en employant des *N*-hydroxylamines judicieusement protégées sous une forme tosylate.

Ainsi en lien avec l'approche aza-Michael aminocatalysée développée par l'équipe de MacMillan⁹⁹ et Deng¹⁰⁰ ainsi que l'approche domino aza-Michael/hémiacétalisation développée par Cordova,¹⁰⁵ Melchiorre¹¹⁰ et ses collaborateurs ont développé une cascade iminium-énamine catalysée par le dérivé de quinine **VIII** pour synthétiser les aziridines **89** à partir des énones **2** et les *N*-tosyloxycarbamates **87** (Schéma 41).

Le *N*-tosyloxycarbamate **87** joue d'abord le rôle d'un nucléophile sous la catalyse iminium en attaquant l'iminium **A** par la face *Re* pour créer le lien stéréo-déterminant azote-carbone, puis celui d'un électrophile pour faciliter l'étape de cyclisation intramoléculaire de l'énamine **88** conduisant aux aziridines **89** désirées. Celles-ci sont obtenues avec de bons rendements et une bonne diastéréosélectivité en faveur des isomères *cis*. En cohérence avec les travaux de McMillan et de Li-Deng, seul l'adduit d'aza-Michael a été isolé en substituant le groupement tosyl par un méthyl. La même observation a été faite dans les réactions des carbamates *N*-Oacylés à cause des propriétés nucléofuges insuffisantes du carboxylate.

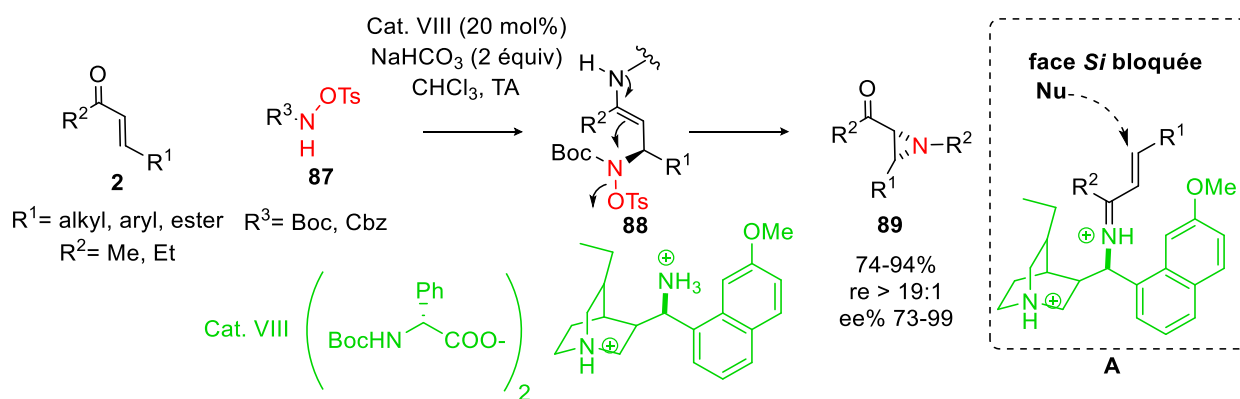


Schéma 41 : aziridination des énones **1** via une séquence aza-Michael/S_N2 aminocatalysée

Les auteurs ont démontré que l'utilisation d'une quantité stœchiométrique d'une base inorganique (NaHCO_3) est importante non seulement pour augmenter la cinétique de la

¹⁰⁹ (a) Osborn, H. M. I.; Sweeney, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1693–1715, (b) Pellissier, H. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 1509 (c) Hashimoto, T.; Nakatsu, H.; Yamamoto, K.; Watanabe, S.; Maruoka, K. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 607–613.

¹¹⁰ Pesciaoli, F.; De Vincentiis, F.; Galzerano, P.; Bencivenni, G.; Bartoli, G.; Mazzanti, A.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *120*, 8831–8834.

réaction mais également pour limiter la formation de sous-produits en neutralisant l'acide TsOH formé.

Les propriétés nucléofuges du tosylate constituent donc un élément clé dans la chimie discutée ici. Cela permet d'appréhender les *N*-tosyloxycarbamates comme des nitrènes formels et ainsi de proposer une méthode d'aziridination asymétrique dans des conditions extrêmement douces et sélectives. Il est indéniable que l'approche de catalyse binaire de Jørgensen que nous avons discutée précédemment (Schéma 37)¹⁰³ a bénéficié des travaux de Melchiorre. Notons également que l'aziridination de Melchiorre constitue elle-même une extension de méthodes d'époxydations apparentées introduites antérieurement par les groupes de Jørgensen et de List à l'aide d'hydroperoxydes comme réactifs ambidents.¹¹¹

L'équipe de Cordova¹¹² a appliqué cette stratégie pour développer le premier exemple d'aziridination d'énals α -substitués **2** qui a permis d'illustrer une nouvelle fois l'apport de la liaison N-O dans les réactions d'aza-Michael/cyclisation aminocatalysées (schéma 42). Les énals α -substitués **2** ont été mis en présence du catalyseur **I** en employant le *N*-tosyloxycarbamate **87** comme nitrène formel pour former, via l'intermédiaire énamine **89**, les aziridines **90** avec de bons rendements et rapports énantiomériques.

Notons que traditionnellement en organocatalyse l'activation des énals α -substitués par les amines secondaires est un exercice difficile à cause des effets stériques et électroniques qui compromettent l'étape de condensation de l'aminocatalyseur. En général, et à l'instar de l'activation des énones, les amines chirales primaires sont préférées. Le succès obtenu ici avec le prolinol de Jørgensen-Hayashi est donc certainement très lié à la forte réactivité intrinsèque des *N*-tosyloxycarbamates.

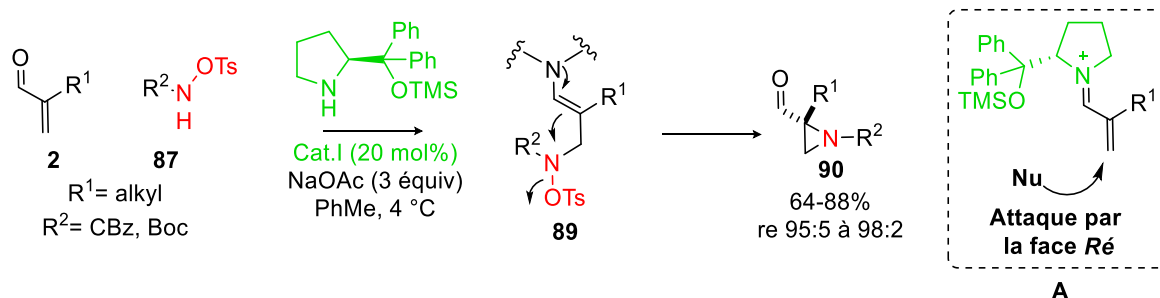


Schéma 42 : aziridination énantiosélective des énals α -substitués **1** via une séquence aza-Michael/ S_N2 aminocatalysée

¹¹¹ 27. (a) Marigo, M.; Franzen, J.; Poulsen, T. B.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 6964-6965, (b) Wang, X.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 1119-1122.

¹¹² Deiana, L.; Zhao, G.-L.; Lin, S.; Dziedzic, P.; Zhang, Q.; Leijonmarck, H.; Córdova, A. *Adv. Synth. Catal.* 2010, 352, 3201-3207.

En adaptant les conditions originelles de Melchiorre, l'équipe d'Hamada¹¹³ a utilisé cette stratégie pour l'aziridination des énones cycliques **92** (Schéma 43). En lien avec le dernier commentaire de la contribution précédente, une diamine primaire-secondaire **IX** est utilisée comme catalyseur pour promouvoir la formation de l'iminium **E**. En présence de l'acide benzoïque et de 5 équivalents de carbonate de sodium dans le chloroforme à température ambiante, le produit désiré **92** a été isolé avec des rendements acceptables et une excellente énantiosélectivité. L'utilisation de NaHCO₃ est encore une fois essentielle pour accélérer la réaction et éviter la décomposition du *N*-tosyloxycarbamate. L'iminium transitoire **E** subit une fois de plus l'attaque par la face *Re*. L'utilité potentielle de cette méthodologie a été illustrée par une application à la synthèse du (-)-agelastatin, un produit naturel utilisé comme anti-tumeur.¹¹⁴

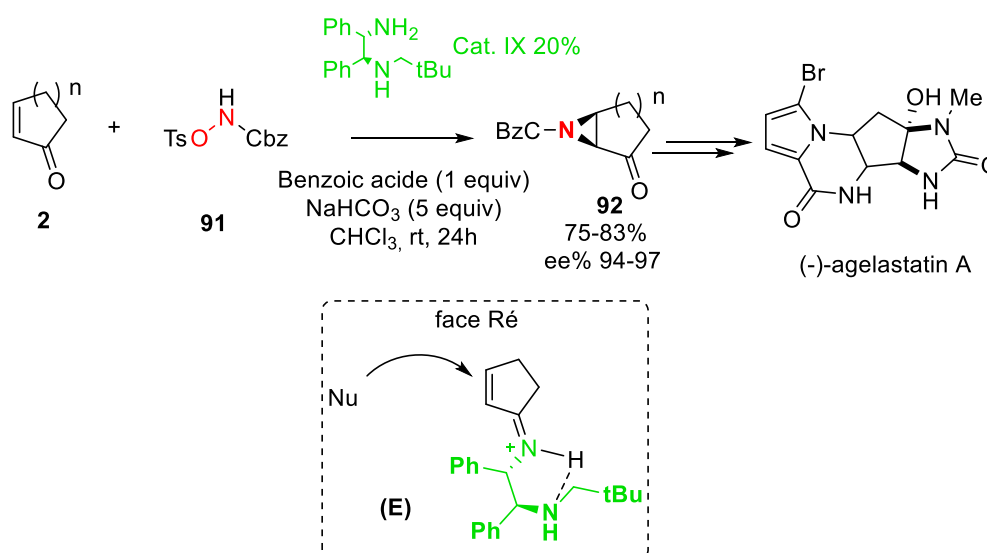


Schéma 43 : aziridination énantiosélective des énones cycliques **92** via une séquence aza-Michael/S_N2 aminocatalysée

L'équipe de Jørgensen a poursuivi son intérêt pour l'aziridination organocatalytique¹⁰³ en développant en 2013 une aziridination régio- et stéréosélective aminocatalysée de 2,4-diénaux γ -substitués.¹¹⁵ En utilisant le dérivé de diarylproline (*S*)-**IV** dans le CH₂Cl₂ en présence de NaOAc à température ambiante, les aziridines fonctionnalisées **95** ont été formées avec une excellente stéréosélectivité et des rendements moyens à bons (Schéma 44). L'utilisation des énaux vinylogues **93** encombrés en position β est essentielle pour favoriser l'addition régiosélective en position γ .

¹¹³ Menjo, Y.; Hamajima, A.; Sasaki, N.; Hamada, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5744–5747.

¹¹⁴ Li, Z.; Shigeoka, D.; Caulfield, T. R.; Kawachi, T.; Qiu, Y.; Kamon, T.; Arai, M.; Tun, H. W.; Yoshimitsu, T. *Med. Chem. Commun.* **2013**, *4*, 1093.

¹¹⁵ Halskov, K. S.; Naicker, T.; Jensen, M. E.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6382

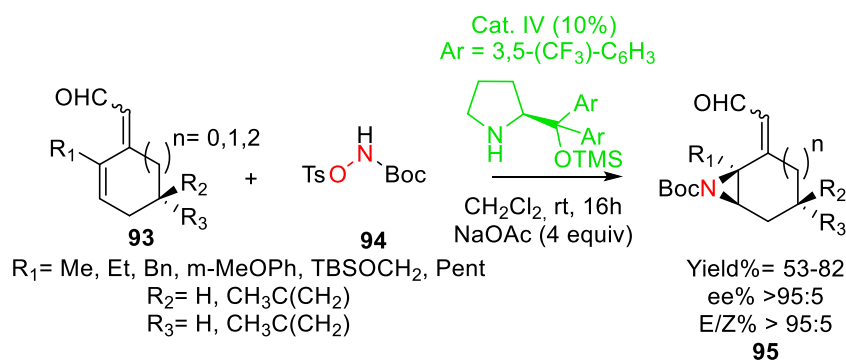


Schéma 44 : aziridination énantiosélective des 2,4-diénaux γ -substitués **1** via une réaction d'aza-Michael/ $\text{S}_{\text{N}}2$ aminocatalysée

Deux années auparavant, cette équipe avait utilisé les mêmes conditions dans une réaction de déracémisation employant une résolution cinétique dynamique (DYKAT : Dynamic Kinetic Asymmetric Transformation) aminocatalysée des énaux racémiques **96** (Schéma 45).¹¹⁶ Une addition équatoriale diastéréocontrôlée du *N*-tosyloxycarbamate **94** sur l'iminium généré à partir de l'énal **96** et de la diarylproline (*S*)-**IV**, a permis de former l'azidine spirocyclique désirée sous forme *meso* avec de bonnes stéréosélectivités et des rendements supérieurs à 85%.

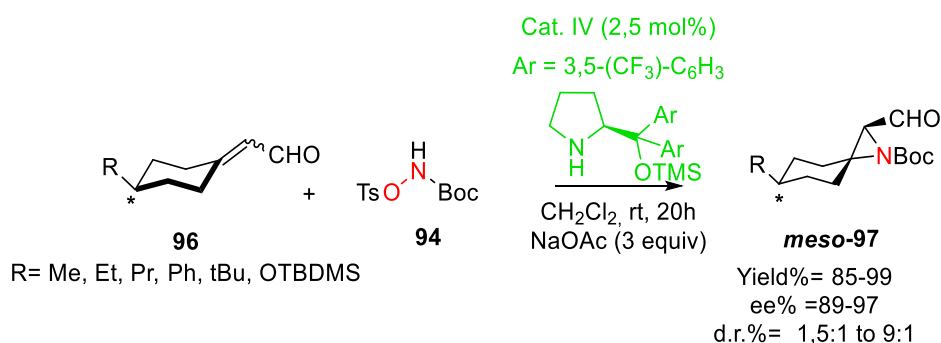


Schéma 45 : aziridination des énaux racémiques **1** via une séquence aza-Michael/ $\text{S}_{\text{N}}2$ aminocatalysée

Les auteurs ont montré que la diastéréosélectivité est non seulement influencée par l'encombrement du nucléophile mais également par les contraintes conformationnelles de l'énal cyclique (R axial ou équatoriale). En fait, l'augmentation de la taille de R crée une ancre conformationnelle qui favorise la forme chaise où R est équatorial. Ainsi, l'addition du nucléophile encombré par la face équatoriale est rendue favorable (schéma 46).

¹¹⁶ Jiang, H.; Halskov, K. S.; Johansen, T. K.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3842–3846.

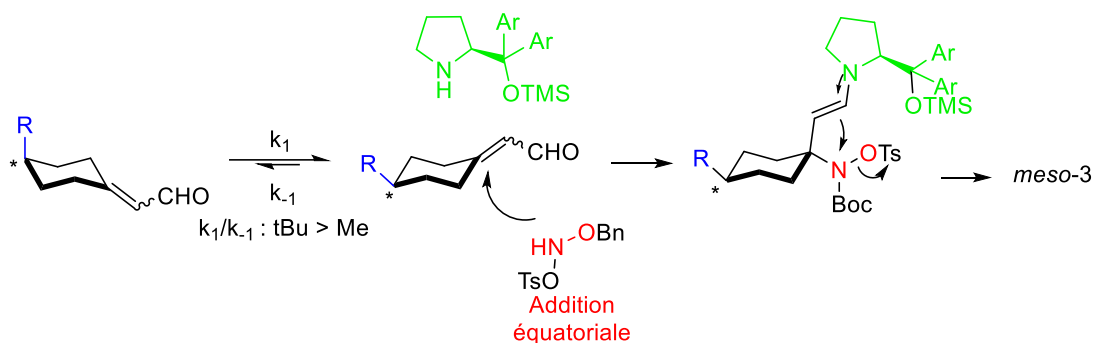


Schéma 46 : l'effet des contraintes conformationnelles sur la sélectivité de la réaction

II-3-3- Séquence aza-Michael/Michael

En 2012, Hamada¹¹⁷ et son équipe ont développé une approche domino aza-Michael/Michael amino-catalysée par l' α,α -diphényl prolinol silylé **I** en utilisant pour la première fois en organocatalyse un synthon de type *N*-alkoxyacrylamide **1** et les énal aromatiques ou aliphatiques **2** (Schéma 49). Les γ -lactames **100** ont ainsi été obtenus avec de bons rendements et rapports énantio- et diastéréosélectifs.

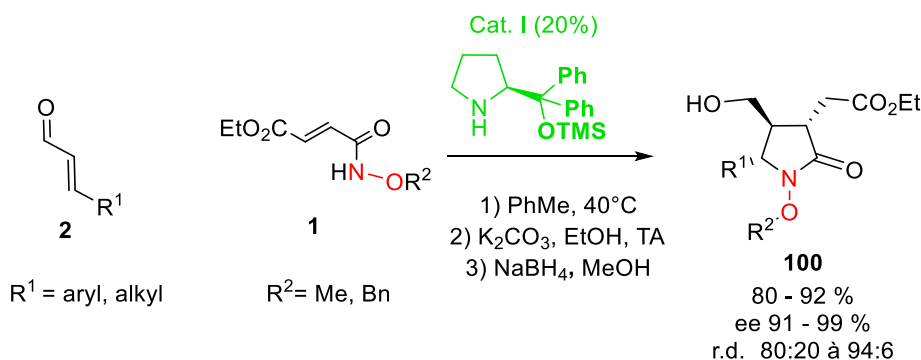


Schéma 49 : synthèse des γ -lactames **3** par une réaction domino aza-Michael/Michael aminocatalysée

Dans cet exemple qui s'apparente grandement à la stratégie que nous avons envisagée, la cyclisation s'effectue exclusivement sur le carbone situé en β de la fonction ester. Ainsi, les *N*-alkoxyacrylamides **1** se comportent comme des dipôles nucléophile-électrophile 1,3- et pas 1,4 en raison de la plus faible réactivité électrophile de la fonction amide comparée à l'ester. En fait, les auteurs n'ont pas indiqué la raison pour laquelle ils ont utilisé ce type de *N*-alkoxyacrylamides β -ester, peut-être en raison de la pauvre réactivité électrophile des *N*-alkoxyacrylamides non substitués.

Albrecht et ses collaborateurs ont développé une variante domino aza-Michael/Michael

¹¹⁷ Yokosaka, T.; Hamajima, A.; Nemoto, T.; Hamada, Y. *Tetrahedron Letters* **2012**, 53, 1245–1248.

relativement connexe à celle d'Hamada,¹¹⁷ dans laquelle le partenaire dipolaire est un *N*-alcoxy carbamate **98** inédit dont l'atome d'oxygène est interne à la molécule et relié à l'oléfine conjuguée devant subir la seconde étape de la séquence cascade, la cyclization de type Michael. Ainsi cette méthode exploite une nouvelle classe de dérivés *N*-alcoxyamines qui sont conçus pour agir comme des agents d'aminoylation 1,4-dipolaires. Leur transformation domino avec les énales, catalysée par le même dérivé de la proline **I** utilisé par Hamada, a conduit à la formation d'un assortiment relativement varié de tétrahydro-1,2-oxazines fonctionnalisées **99** (Schéma 47), conséquence d'une bonne tolérance fonctionnelle (nature de GEA : esters, cétones, sulfonyles et de la partie carbamate : Cbz, Boc).¹¹⁸ A ce sujet, il est intéressant de noter l'excellente réactivité des énales de type cinnamaldéhyde, probablement la conséquence de la force motrice thermodynamique de l'étape de cyclisation comme préalablement mentionné dans cette section. Un autre point particulier de cette étude mérite d'être souligné, la nature très inhabituelle du co-catalyseur acide le plus efficace parmi ceux testés : l'acide 4-diméthylamino benzoïque. D'après les auteurs, la sous unité basique diméthylamino jouerait un rôle important dans le transfert de proton du primo-adduit d'aza-Michael, accélérant ainsi la réaction en comparaison des additifs plus classiques tels que l'acide benzoïque.

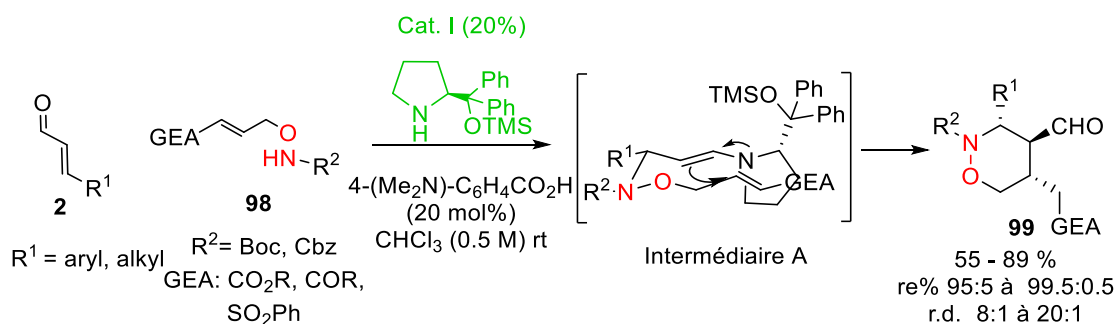


Schéma 47 : Aza-Michael/Michael intramoléculaire aminocatalysée

Les oxazines désirées **99** ont été obtenues avec des rendements d'acceptables à bons, ainsi qu'avec un excellent contrôle stéréochimique (diastéréo- et énantiométrique). La diastéréosélectivité de la réaction a été rationalisée par l'état de transition **A** de type Zimmerman-Traxler dans lequel tous les substituants sont orientés équatorialement ; l'hétéroaddition intermoléculaire stéréodéterminante, puis l'addition intramoléculaire de l'énamine sur l'accepteur de Michael se produisent par la face opposée du groupement encombré de l'aminocatalyseur **I**.

¹¹⁸ Yokosaka, T.; Hamajima, A.; Nemoto, T.; Albrecht, L. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3143–3146.

Sur le plan synthétique, en plus d'avoir démontré une nouvelle fois l'intérêt de la liaison N-O, les auteurs ont mis en lumière, au moyen de quelques post-transformations, que les oxazines ainsi obtenues constituent une plateforme intéressante pour l'accès à une diversité de molécules très hautement énantioenrichies (Schéma 48). En particulier la possibilité de facilement couper la liaison N-O a été démontrée, les 1,4-amino-alcools fonctionnalisés chiraux résultants évoluant spontanément par lactamisation (équation de droite).

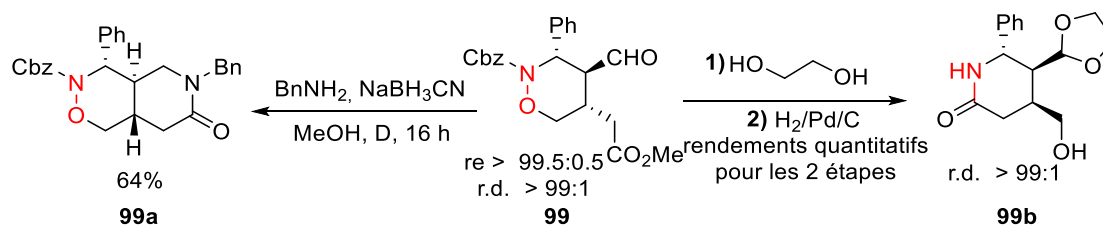


Schéma 48 : Valorisation synthétique des tétrahydro-1,2-oxazines

II-4- L'effet de la liaison N-O et l'organocatalyse bifonctionnelle non covalente

L'organocatalyse non covalente implique l'action de petites molécules organiques naturelles ou leurs dérivés faciles d'accès, pour catalyser des transformations chimiques en utilisant l'arsenal classique des interactions non covalentes. Cet accès facile et rapide à une large diversité de molécules optiquement pures a permis à l'organocatalyse non covalente de se développer de façon impressionnante durant les 20 dernières années et de s'affirmer comme une méthode très performante en synthèse organique asymétrique.¹¹⁹ Des catégories privilégiées de catalyseurs bifonctionnels chiraux combinant la présence d'une *amine tertiaire* et d'un *donneur de liaison hydrogène* (*urée* et *thiourée*, *squaramide* ou encore *diols à caractère acide*) ont montré une grande polyvalence en organocatalyse, et notamment une bonne efficacité pour la fonctionnalisation d'accepteurs de Michael mono- et di-activés via des approches domino.¹²⁰

Ce mode de catalyse a été utilisé par plusieurs équipes pour développer des réactions d'aza-Michael simples où en cascade pour accéder à des structures azotées énantioenrichies.^{74,75} Dans ce champ thématique, on recense un faible nombre d'exemples employant des nucléophiles azotés "N-O" en comparaison de l'approche iminium discutée dans la rubrique précédente. Dans cette section, nous limiterons notre propos à ces quelques

¹¹⁹ (a) Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 289; (b) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1520–1543; (c) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713–5743; (d) Nishikawa, Y. *Tetrahedron Letters* **2018**, 59, 216–223; (e) Yin, Y.; Zhao, X.; Qiao, B.; Jiang, Z. *Org. Chem. Front.* **2020**, 7, 1283–1296.

¹²⁰ Chauhan, P.; Mahajan, S.; Kaya, U.; Hack, D.; Enders, D. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 253–281.

II-4-2- Séquence aza-Michael/Michael catalysée par un squaramide bifonctionnel

Récemment, Sun et son équipe¹²⁵ ont développé une cascade aza-Michael/Michael organocatalysée par le squaramide dérivé de la quinine **XI** en utilisant des *N*-alcoxyacrylamides **1** comme dipôles formels 1,4 se comportant d'abord comme des aza-nucléophiles (Schéma 51). Cette stratégie, publiée après le début de cette thèse, est clairement très similaire à la séquence que nous avons envisagée en employant ici des accepteurs oxindoliques **104** plutôt que des énals ou énonés. Les spiro-oxindole pipéridin-2-ones **105** ont été formés avec de bons rendements et d'excellents excès énantio- et diastéréoisomériques sous l'action de seulement 2 mol% de charge catalytique ce qui illustre la bonne efficacité de ce système organocatalytique. Les auteurs ont montré encore une fois l'importance de la liaison N-O par la présence de groupements alcoxy et plus particulièrement benzyloxy sur l'azote de l'acrylamide (R^4) pour l'addition d'aza-Michael. L'utilisation d'un groupe acyl (Boc, Cbz, acetyl) comme groupe protecteur de l'azote du partenaire indolinone (nature de R^2) est primordiale pour la réussite du processus, et l'accès aux niveaux élevés de stéréocontrôle impose l'utilisation du Boc et du Cbz. Finalement il est intéressant de noter que la réaction fonctionne également lorsque l'acrylamide est substitué en position β ($R_6 \neq H$) et même par des substituants aromatiques, mais de façon globalement moins efficace et en restant limitée aux isomères de stéréochimie E. Un *N*-alcoxyacrylamide β -substitué de stéréochimie Z ($R_7 = Ph$) ainsi qu'un analogue α -méthylé ($R_5 = Me$) ont été testés sans réussite.

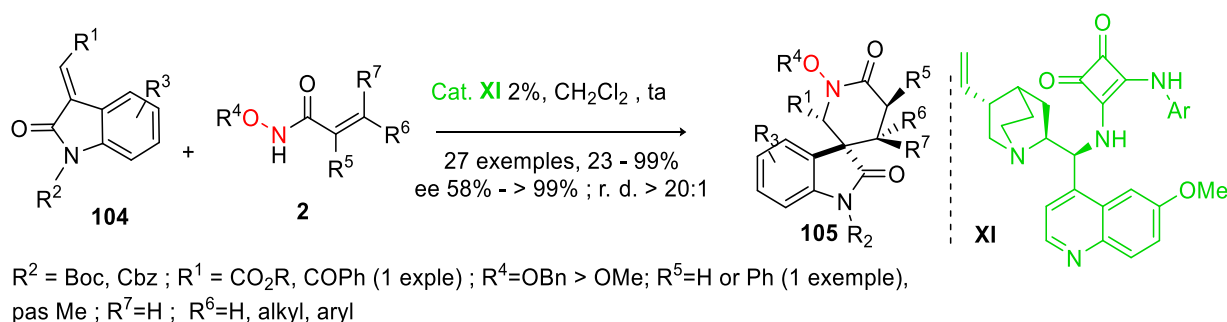


Schéma 51 : synthèse de δ -lactames spiro-oxindoliques via une séquence aza-Michael/Michael monotopie organocatalysée

III-Résultats et discussion

L'analyse bibliographique décrite ci-dessus fait clairement ressortir la rareté des approches catalytiques énantiosélectives, et particulièrement les réactions domino monotopes pour

¹²⁵ Tang, Q.-G.; Cai, S.-L.; Wang, C.-C.; Lin, G.-Q.; Sun, X.-W. *Org. Lett.* **2020**, 22, 3351–3355.

synthétiser des δ -lactames énanti enrichis. Ce constat a confirmé notre ambition de développer une version asymétrique de notre stratégie domino aza-Michael/Michael précédemment citée,^{46a} en utilisant des amino-catalyseurs chiraux et en mettant à profit la fonction *N*-alcoxyamide dans une stratégie iminium (Schéma 52).

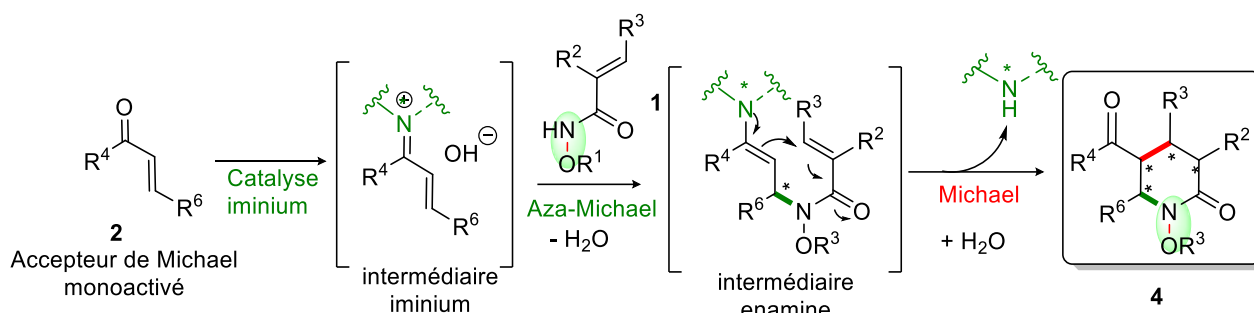


Schéma 52 : notre approche aza-Michael/Michael amino-catalysée

III-1- Synthèse des substrats de départ

Mon travail a démarré par un important effort de synthèse pour accéder aux partenaires de la réaction - les accepteurs de Michael et les acrylamides - ainsi qu'à certains catalyseurs non commerciaux ou disponibles sur le marché mais très onéreux, ce qui m'a permis de balayer une grande diversité de réactions : Wittig, HWE, Knoevenagel, oxydations, réduction, métathèse, couplage peptidique, amidation, etc... (Schéma 53).

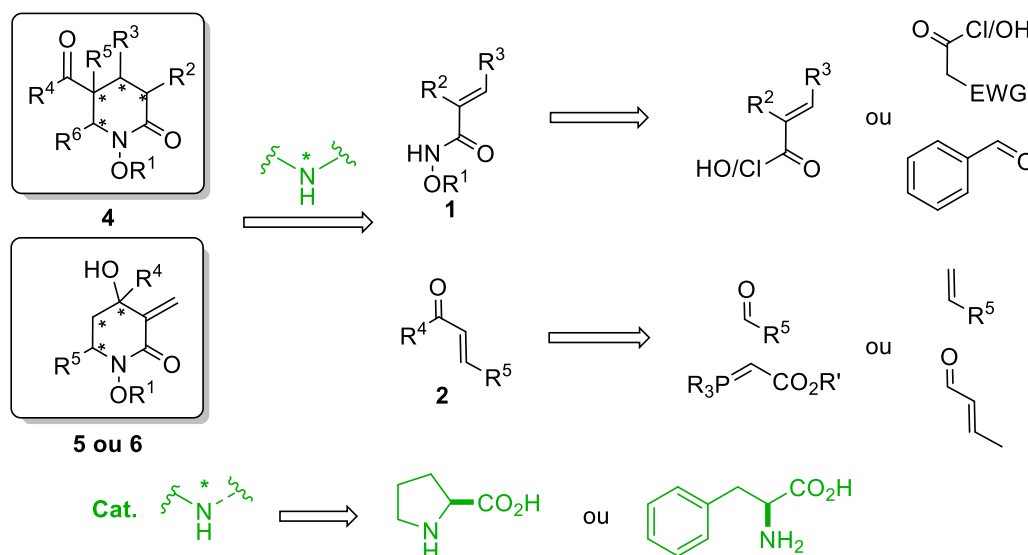


Schéma 53 : Schémas rétrosynthétiques d'accès aux substrats et catalyseurs

Premièrement, nous avons procédé à la synthèse des accepteurs de Michael mono-activés de type aldéhydes α,β -insaturés non commerciaux par des protocoles déjà décrits dans la

littérature. Globalement, trois stratégies de synthèse largement éprouvées ont été utilisées et ont montré une bonne efficacité pour accéder aux substrats désirés. Nous avons pour cela, en fonction des accepteurs visés, employé des approches en une seule étape via des réactions de métathèse et de Wittig ou bien en trois étapes toujours via Wittig ou HWE suivie par une séquence réduction / oxydation (Schéma 54).

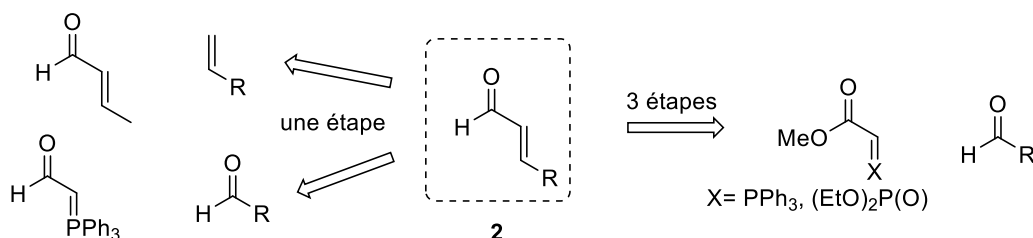


Schéma 54 : Schéma rétrosynthétique d'accès aux énaux fonctionnalisés non commerciaux

III-1-1- Synthèse des énaux fonctionnalisés via une réaction de métathèse croisée

La réaction de métathèse croisée est une stratégie particulièrement efficace généralement utilisée pour la synthèse des alcènes (Z et/ou E) en faisant réagir deux alcènes en présence d'un catalyseur métallique approprié en quantité catalytique.¹²⁶ A partir du crotonaldéhyde **2a** et de l'alcène **106a** qui a été obtenu par une réaction d'estérification¹²⁷ de l'acide pent-4-énoïque commercial avec le bromure de benzyle, l'énal γ -substitué **2n** a été obtenu avec un rendement de 74% (Schéma 55).¹²⁸ De même, l'alcène **106b** issu d'une silylation¹²⁹ du but-3-énoïl commercial en utilisant le chlorure de tri-isopropylsilane, a été mis en présence de crotonaldéhyde **2a** pour donner l'énal γ -substitué désiré **2p** avec un rendement de 62%.

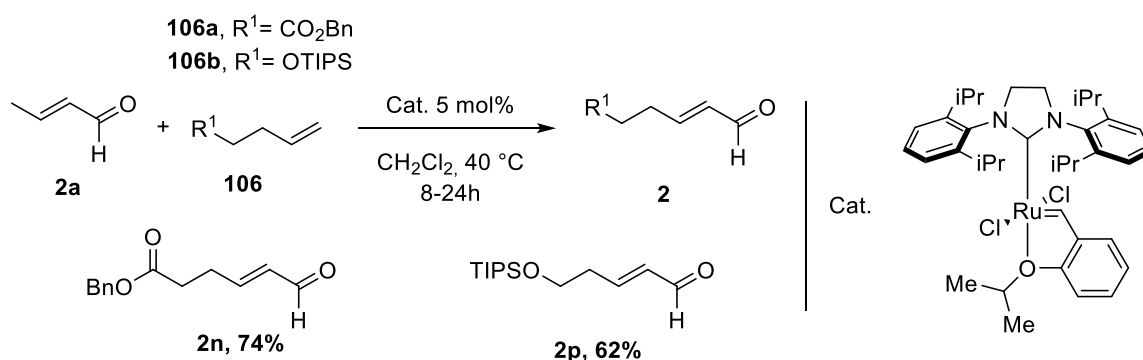


Schéma 55 : Synthèse des énaux **2n** et **2p** par une réaction de métathèse croisée

¹²⁶ Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117–7140.

¹²⁷ Kusuma, B. R.; Peterson, L. B.; Zhao, H.; Vielhauer, G.; Holzbeierlein, J.; Blagg, B. S. J. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6234–6253.

¹²⁸ Sirasani, G.; Paul, T.; Andrade, R. B. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2197–2205.

¹²⁹ Nguyen, T. L.; Ferrié, L.; Figadère, B. *Tetrahedron Letters* **2016**, *57*, 5286–5289.

III-1-2- Synthèse des énaux fonctionnalisés via la réaction de Wittig ou d'Horner–Wadsworth–Emmons

Pour les aldéhydes α,β -insaturés fonctionnalisés nous nous sommes tournés vers une réaction de Wittig en faisant réagir les aldéhydes **107** avec le 2-(triphénylphosphane ylidène) acétaldéhyde **108** (ylure stabilisé) dans le toluène (Schéma 56).¹³⁰ Cela nous a conduit aux isomères *E* des produits **2** avec des rendements décevants au regard des conversions complètes observées, sans doute la conséquence d'une dégradation des produits sur la colonne.

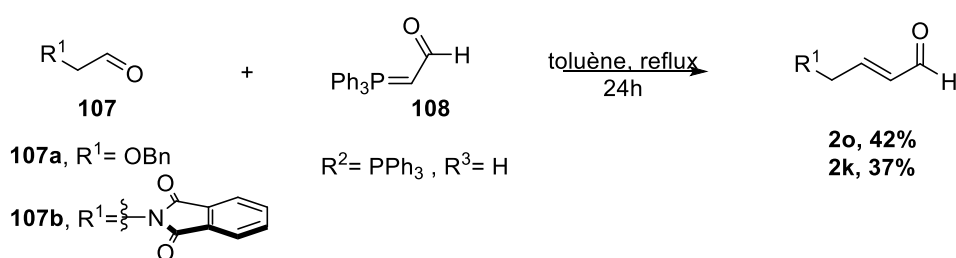


Schéma 56 : Synthèse des énaux β -ester et δ -substitués **59** via la réaction de Wittig ou d'Horner–Wadsworth–Emmons

Le substrat **107b** précurseur du produit **2k** a été obtenu par une réaction d'oxydation du *N*-(2-hydroxyéthyl) phthalimide avec l'acide 2-iodoxybenzoïque.¹³¹

La réaction d'Horner–Wadsworth–Emmons (HWE) est une variation de la réaction de Wittig qui donne majoritairement l'isomère *E* en utilisant des ylures de phosphonates. L'emploi de cette dernière¹³² nous a permis d'accéder à l'énal **2y** désiré quantitativement à partir des 2,2-diméthoxyacétaldéhyde **107c** et 2-(diéthoxyphosphoryl) acétate d'éthyle **108c** (Schéma 57). Le Carbanion phosphonate a été formé in situ en utilisant le K₂CO₃ comme base, et la déprotection de la fonction aldéhyde par l'acide para-toluènesulfonique a donné l'énal désiré **2y**.

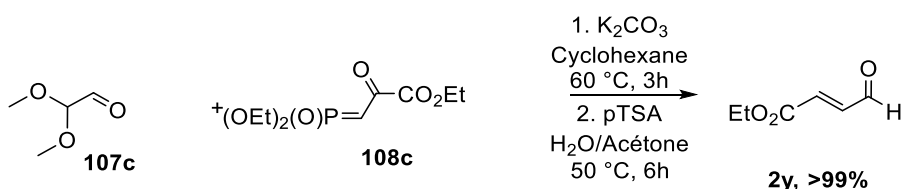


Schéma 57 : Synthèse des énaux β -ester **59** via la réaction de Horner–Wadsworth–Emmons

¹³⁰ Zhang, W. ; Sun, M. ; Salomon, R. G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5607–5615.

¹³¹ Falck, J. R.; He, A.; Fukui, H.; Tsutsui, H.; Radha, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4527–4529.

¹³² (a) Satoh, T.; Hanaki, N.; Kuramochi, Y.; Inoue, Y.; Hosoya, K.; Sakai, K. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2533–2549. (b) Stambouli, A.; Amouroux, R.; Chastrette, M. *Tetrahedron Letters* **1987**, *28*, 5301–5302.

III-1-3- Synthèse des énales β -aliphatiques

En suivant les procédures déjà décrites pour la synthèse de tels substrats, nous avons pu obtenir les composés souhaités en trois étapes sous la forme de l'isomère *E* majoritairement avec des rendements acceptables à excellents (Schéma 58). En fait, le choix de faire réagir les aldéhydes aliphatiques **111** avec des ylures stabilisés par un ester au lieu d'un aldéhyde est corrélé à leur bien meilleure stabilité vis-à-vis des conditions drastiques utilisées (chauffage à 110 °C).

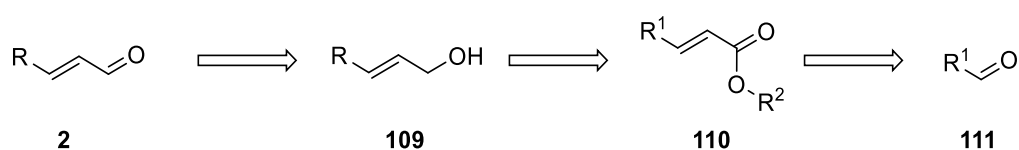


Schéma 58 : Schéma rétrosynthétique d'accès aux énales **2**

Cette stratégie a ainsi permis l'accès à une grande variété d'énales β -aliphatiques. En engageant les aldéhydes aliphatiques **111** dans une réaction de Wittig ou de HWE, les esters **110** ont été obtenus puis transformés en alcools **109** après réduction avec le DIBAL-H. Finalement, l'énal désiré **2** a été obtenu via une simple réaction d'oxydation.

III-1-3-a- Synthèse des esters α,β -insaturés via une réaction de Wittig

Pour tous les substrats **110e-x**, nous avons employé une réaction de type Wittig.¹³³ En revanche, dans la littérature, les conditions de HWE¹³⁴ ont été utilisées pour obtenir le substrat **110j**. En général, des rendements acceptables ont été obtenus (Schéma 59). Comme attendu, les cas présentant des substituants encombrants tels qu'un isopropyle (**110i**), un tertio-butyle (**110h**) et un cyclohexyle (**110l**) ont conduit à de plus faibles rendements.

¹³³ Yi, X.; Hu, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 4700–4704.

¹³⁴ Brown, S. P.; Dransfield, P. J.; Vimolratana, M.; Jiao, X.; Zhu, L.; Pattaropong, V.; Sun, Y.; Liu, J.; Luo, J.; Zhang, J.; Wong, S.; Zhuang, R.; Guo, Q.; Li, F.; Medina, J. C.; Swaminath, G.; Lin, D. C.-H.; Houze, J. B. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 726–730

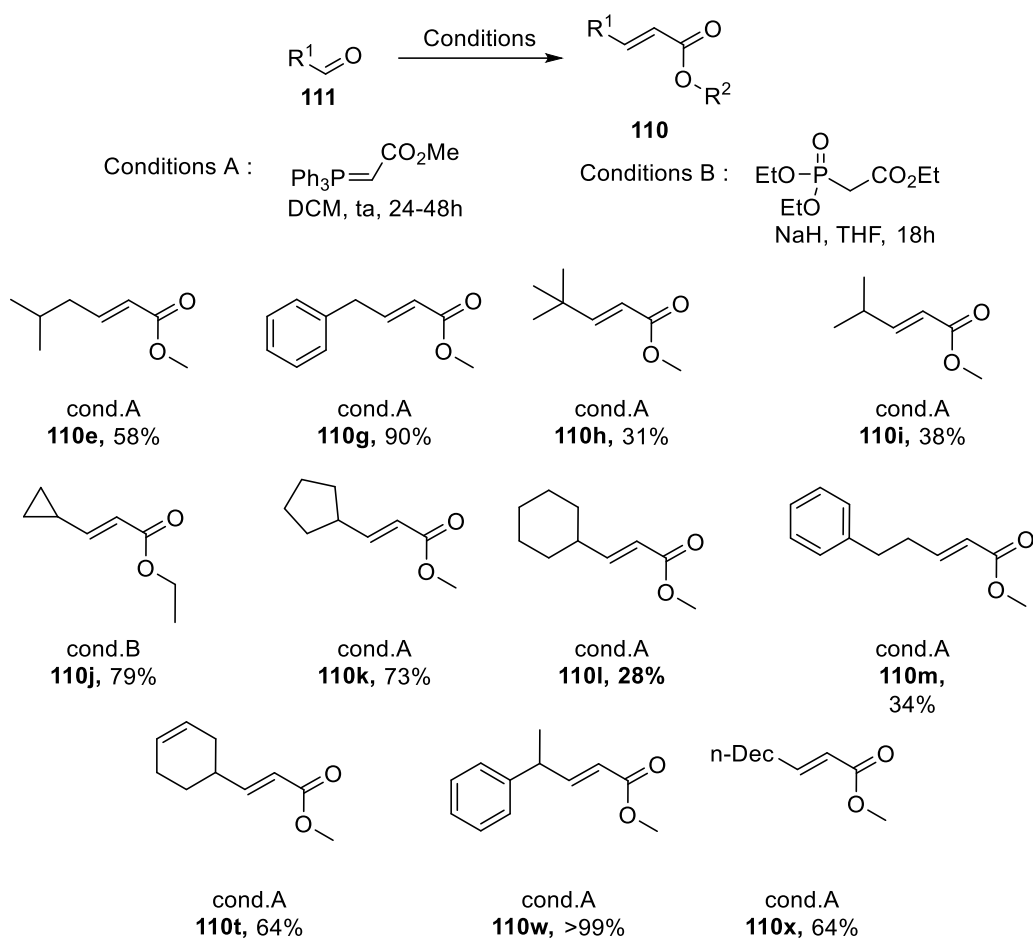


Schéma 59 : Synthèse des esters **110**

III-1-3-b- Synthèse des alcools allyliques

Pour la réduction des esters α,β -insaturés **110**, l'utilisation d'hydrure de diisobutylaluminium à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ est largement décrite dans la littérature. Ainsi, en appliquant ces conditions,^{133,135} les alcools allyliques **109** ont été obtenus avec de bons rendements sauf dans le cas du composé portant un substituant cyclopropyle **109j** (Schéma 60).

¹³⁵ Charette, A. B.; Molinaro, C.; Brochu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12168–12175.

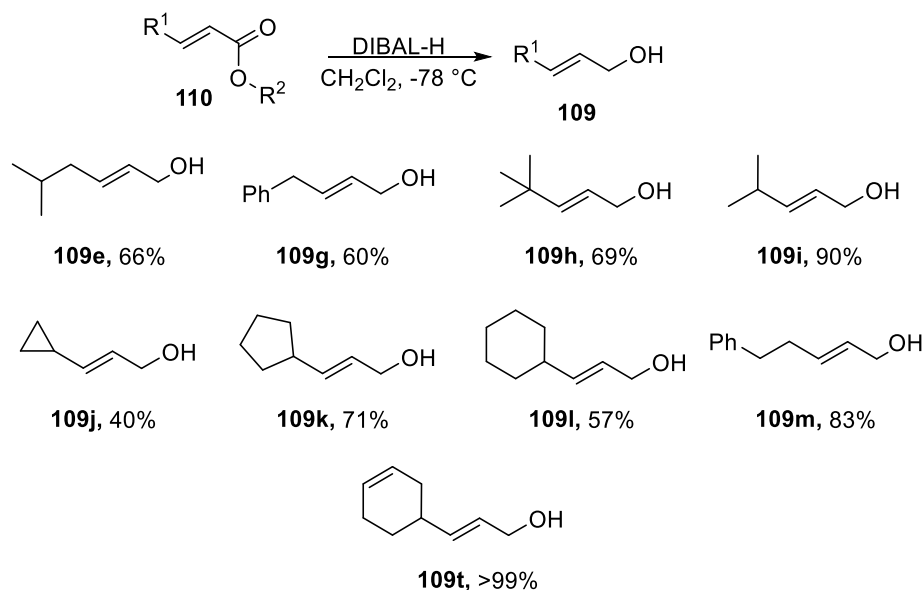


Schéma 60 : Synthèse des alcools allyliques **109** par réduction avec le DIBAL

III-1-3-c- Synthèse des énales

Pour clôturer cette séquence, les énales β -aliphatiques **2** ont été synthétisés à partir des alcools allyliques **109** en utilisant différentes conditions d'oxydation décrites dans la littérature.¹³⁶ La difficulté majeure dans cette étape fût la volatilité des produits obtenus ce qui explique les faibles à moyens rendements parfois obtenus (Schéma 61).

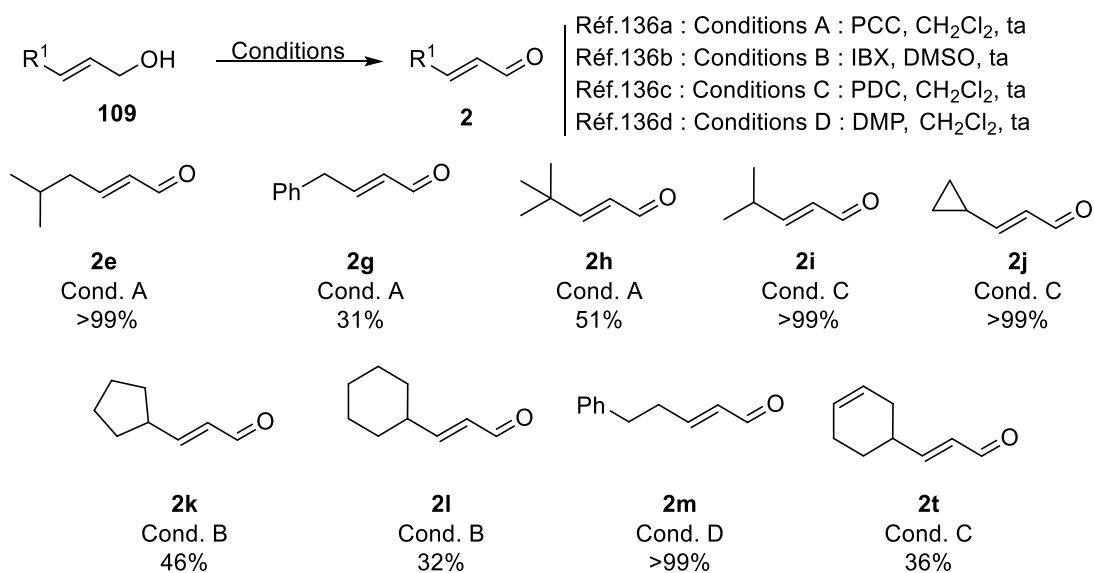


Schéma 61 : Oxydation des alcools allyliques **109**

¹³⁶ (a) Bulger, P. G.; Moloney, M. G.; Trippier, P. C. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3726-3737. (b) Stiller, J.; Marqués-López, E.; Herrera, R. P.; Fröhlich, R.; Strohmman, C.; Christmann, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 70-73. (c) Porey, A.; Santra, S.; Guin, J. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 5313-5327. (d) Ryan, W.; Bedard, K.; Baidilov, D.; Tius, M.; Hudlicky, T. *Tetrahedron Letters* **2018**, *59*, 2467-2469.

III-1-4- Synthèse des *N*-alcoxy- et *N*-alkylacrylamides

Les *N*-alcoxy- ou *N*-alkylacrylamides substitués ou non par un groupement aliphatique ou aromatique en positions α et/ou β , peuvent être synthétisés à partir des dérivés acides ou directement des chlorures d'acryloyles correspondants s'ils sont commerciaux (Schéma 62). Au final, les approches de synthèse de ces substrats dépendent des substituants présents sur la double liaison.

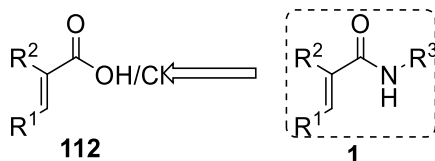


Schéma 62 : Schéma rétrosynthétique d'accès aux *N*-alcoxy et *N*-alkylacrylamides **1**

En général, les acrylamides **1** substitués en position α par un groupement alkyl ou bien en position β par un groupement aromatique, sont accessibles à partir des acides carboxyliques α,β -insaturés **112** via une réaction de couplage peptidique ou par une séquence consistant en simple chloration *in situ* en utilisant un agent de chloration tel que chlorure d'oxalyle, suivie d'une amidation. On peut également accéder aux acrylamides **1** substitués en position β par un groupement alkyl *via* une amidation des chlorures d'acryloyle commerciaux **112**.

III-1-4-a- Synthèse de *N*-alcoxyalcoxyacrylamides α et/ou β substitués

En suivant les conditions **A** déjà décrites dans la littérature,¹³⁷ les chlorure d'acryloyles **112** ont été mis en présence des alcoxyalcoxyamines dans un mélange EtOAc/H₂O ou dans le THF en présence d'une base minérale (K₂CO₃ ou Na₂CO₃). Nos synthons ambivalents **1** ont ainsi été isolés avec de bons rendements en employant la procédure **A** dans le cas où R³ = OBn mais pas lorsque R³ = OMe ou Me, ni pour l'accès au composé vinylogue **1g** (Schéma 63). Les *N*-alcoxyacrylamides substitués en position β par un aromatique ou une fonction ester (**1i-1n**), ainsi que le *N*-benzyloxy acrylamide **1h**, ont pour leur part été synthétisés avec des rendements faibles à bons en appliquant la procédure **B** à partir des acides correspondants **112**, les alcoxyamines et le chlorure d'oxalyle.¹³⁸ Nous constatons que quelle que soit la procédure appliquée pour accéder aux *N*-alcoxyacrylamides **1**, l'efficacité de la réaction est strictement dépendante de la nature des substrats engagés.

¹³⁷ (a) Hu, Z.; Tong, X.; Liu, G. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1702–1705. (b) Fukui, Y.; Liu, P.; Liu, Q.; He, Z.-T.; Wu, N.-Y.; Tian, P.; Lin, G.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15607–15614.

¹³⁸ (a) Kong, W.-J.; Liu, Y.-J.; Xu, H.; Chen, Y.-Q.; Dai, H.-X.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2146–2149 (b) Sugita, S.; Ueda, M.; Doi, N.; Takeda, N.; Miyata, O. *Tetrahedron Letters* **2016**, *57*, 1786–1789.

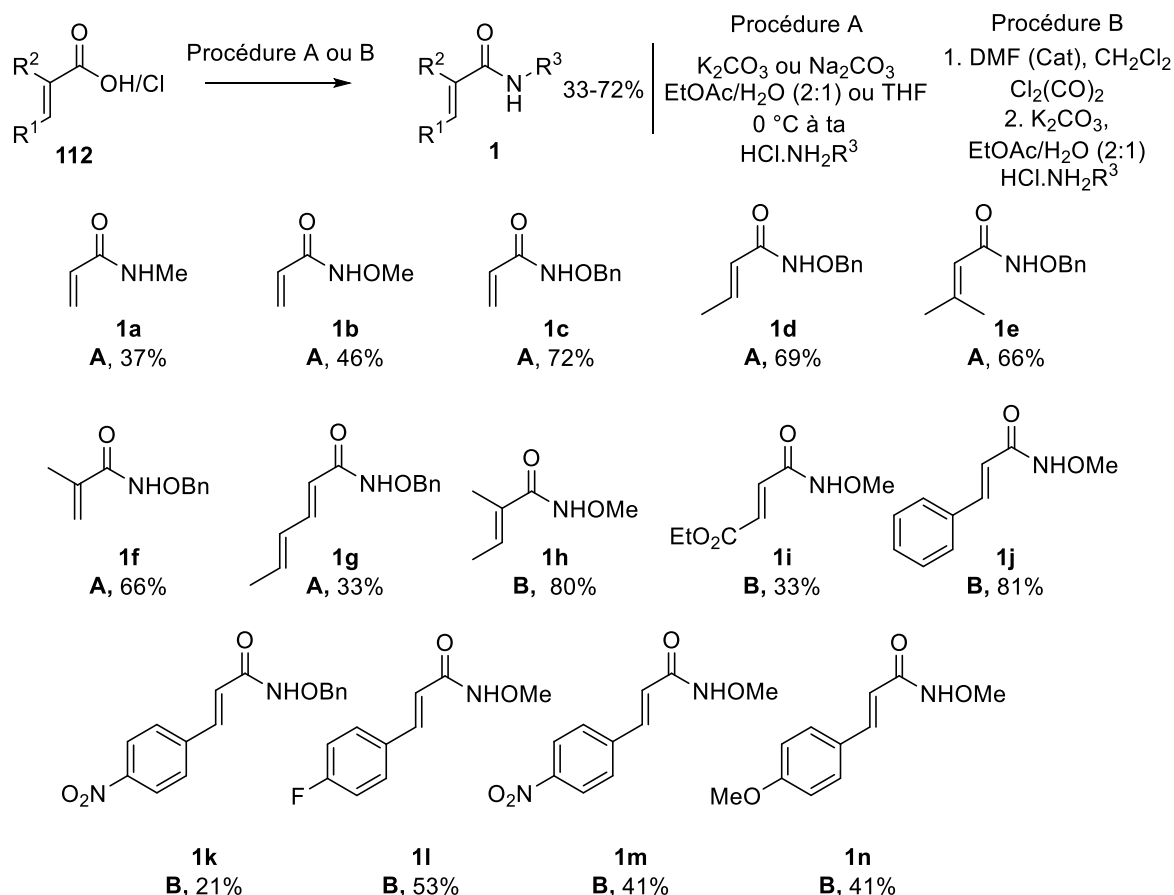


Schéma 63 : Synthèse des *N*-alcoxy- et *N*-alkylacrylamides 1

Nous avons également décidé de synthétiser des *N*-alcoxyacrylamides originaux plus sophistiqués afin d'augmenter à la fois la palette de réactivité des substrats ainsi que la diversité moléculaire des produits accessibles par notre stratégie (schéma 64a). En mettant à profit une approche récemment développée par l'équipe de Cossy¹³⁹, le *N*-benzyloxyacrylamide cyclique **1p** jamais décrit à ce jour a été synthétisé avec un rendement de 12% en deux étapes à partir de l'acide correspondant. Ce dernier a été préalablement isolé avec un rendement de 55% à partir du 1-bromocyclobutane-1-carboxylate d'éthyle commercial par chauffage à reflux en présence d'une base (KOH) (schéma 64b).¹⁴⁰ Le choix de ce substrat était aussi motivé par l'objectif de mesurer l'impact de l'effet de la tension de cycle du cyclobutène dans l'étape de cyclisation. Par ailleurs, les *N*-alcoxyacrylamides propioliques **1q** et **1r** ont été obtenus à partir des acides propioliques commerciaux avec des rendements moyens à bons (56-90%) en suivant une procédure décrite par l'équipe de

¹³⁹ Saiegh, T. J.; Chédotal, H.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8364–8368.

¹⁴⁰ Chen, Y.-J.; Hu, T.-J.; Feng, C.-G.; Lin, G.-Q. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 8773–8776.

Kubik.¹⁴¹ Les acides **112** ont été mis en réaction avec la benzyloxyamine **114** en présence d'une base et un agent de couplage pour donner les produits désirés.

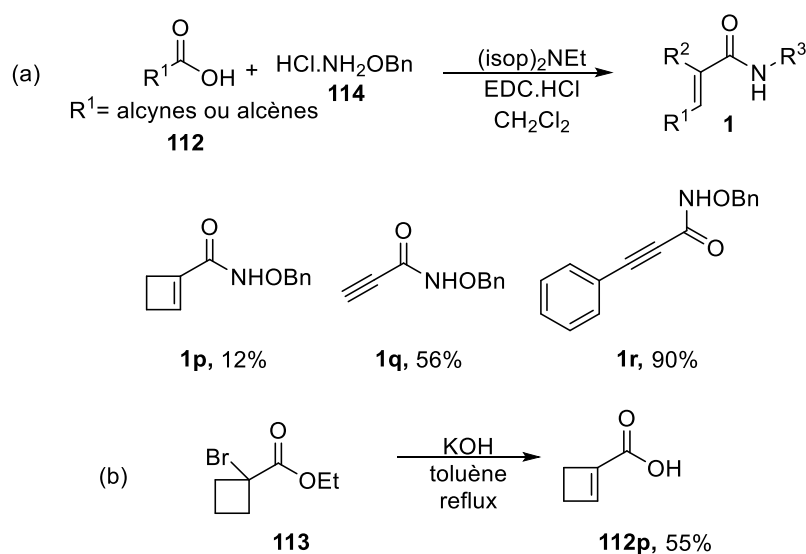


Schéma 64 : Synthèse des *N*-benzyloxyacrylamides (a) *via* une réaction de couplage peptidique (b) *via* une séquence élimination/saponification/couplage

Nous avons aussi synthétisé l'acrylamide **1s** pour tester l'effet du groupement sulfonyle dans le processus domino, en présageant d'un caractère plus électrophile de l'insaturation comparé aux *N*-alcoxyacrylamides analogues. Pour cela nous avons selon une méthodologie déjà décrite mis en réaction la benzyloxyamine **114** et le chlorure de 2-chloroéthane-1-sulfonyle **115** en présence de triéthylamine et le produit **1s** a été formé avec 14% de rendement (Schéma 65).¹⁴²

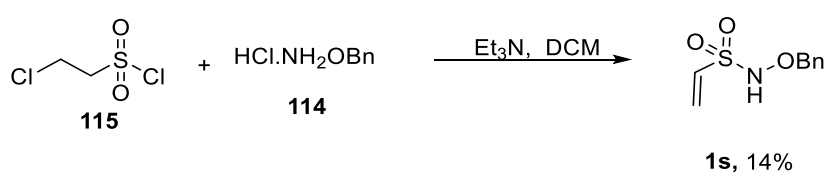


Schéma 65 : Synthèse du *N*-(benzyloxy)éthènesulfonamide **1s**

III-1-4-b- Synthèse des *N*-alcoxyacrylamides α -substitués par un groupement attracteur (GEA)

Toujours dans l'esprit d'augmenter l'électrophilie en tant qu'accepteurs de Michael des *N*-alcoxyacrylamides, nous avons décidé de positionner des groupements attracteurs tels qu'un

¹⁴¹ Brandhuber, F.; Zengerle, M.; Porwol, L.; Bierwisch, A.; Koller, M.; Reiter, G.; Worek, F.; Kubik, S. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 3425.

¹⁴² Zhou, A.; Rayabarapu, D.; Hanson, P. R. *Org. Lett.* **2009**, 11, 531–534.

ester ou un nitrile en position α . Il est important de noter qu'à notre connaissance, la synthèse de ces composés n'est pas décrite au contraire de leurs équivalents *N*-alkylés.¹⁴³

L'accepteur de Michael **1t** a été obtenu en deux étapes à partir du chlorure de 3-oxopropanoate de méthyle **117** et la benzyloxyamine **114**. Ceux-ci ont réagi en présence de K_2CO_3 pour donner le *N*-benzyloxyamide **116t** avec un rendement de 50%. Le produit désiré a alors été formé avec un bon rendement (71%) par une condensation de Knoevenagel entre l'amide précédent et le benzaldéhyde co-catalysée par l'acide acétique et la pipéridine (Schéma 66a). Par la même stratégie, le *N*-alcoxyacrylamide **1z** a été obtenus avec de plus faible rendement de 9 (Schéma 66b).

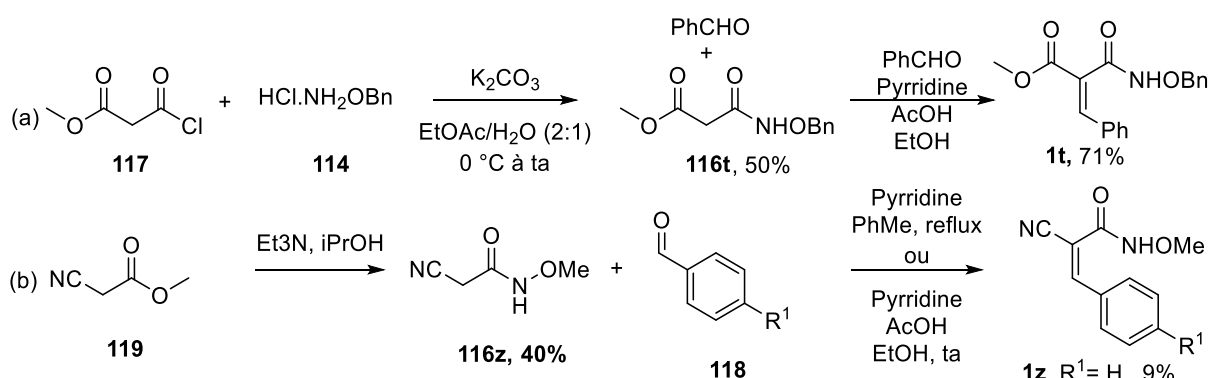


Schéma 66 : Synthèse de *N*-alcoxyacrylamides α -substitués *via* une séquence amidation/réaction de Knoevenagel

III-1-5- Synthèse des catalyseurs racémiques et énanti enrichis

Après cet important travail de synthèse des substrats, nous nous sommes concentrés sur la synthèse de certains organocatalyseurs onéreux (Schéma 67). En se basant sur la littérature abordée au premier chapitre, nous avons choisi les dérivés de proline, les dérivés d'imidazolidinones ainsi que les dérivés de quinquina, catalyseurs qui ont été largement utilisés et fait leurs preuves pour activer les énals et les énonés dans des réactions d'aza-Michael et d'aza-MIRC (voir Chapitre 1).

¹⁴³ (a) Patent; THE REAGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA; Taunton, J. R., John W.; Maglathlin, R.; Serafimova, I.; Cohen, M. S.; Miller, R.; Paavilainen, V.; McFarland, J.; Krishnan, S.; US2013/35325; (2013); (A1) English (b) Allgäuer, D. S.; Mayr, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 6379–6388

Chapitre 2

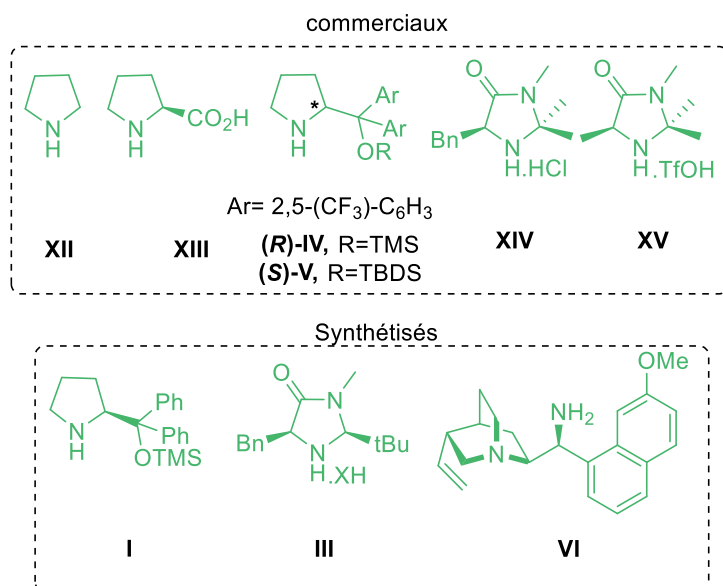


Schéma 67 : organocatalyseurs commerciaux et synthétisés utilisés dans notre approche

En termes de réactivité, Mayr¹⁴⁴ et ses collaborateurs ont montré que l'électrophilie d'iminiums générés à partir de cinammaldéhyde et d'imidazolidinones ou de dérivés de proline est plus élevée comparée aux iminiums issus d'autres amines secondaires (Schéma 68).

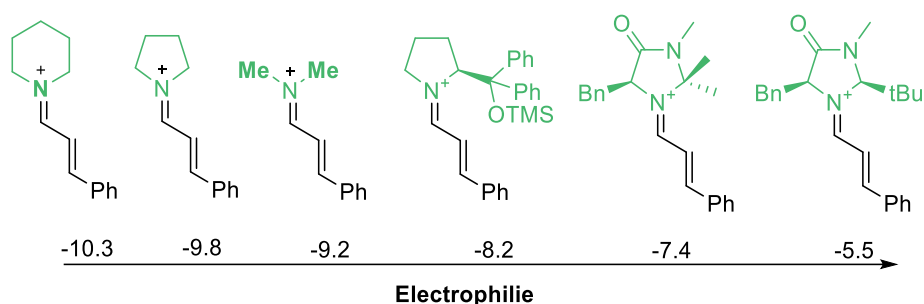


Schéma 68 : Echelle d'électrophilie des iminiums selon Mayr

III-1-5-a- Dérivé de proline : catalyseur de Jørgensen-Hayashi énantiopur

Les organocatalyseurs dérivés d'éthers silylés de diarylprolinols énantiopurs ont été plus largement utilisés en synthèse énantiosélective que les imidazolidinones de MacMillan et constituent ainsi des organocatalyseurs "privilegiés" en aminocatalyse (Cf. chapitre 1 et 2). Parmi ceux-ci, le catalyseur de Jørgensen-Hayashi diarylproline a montré de bonnes efficacité et fiabilité dans une grande variété de réactions asymétriques.¹⁴⁵ Initialement ce type de

¹⁴⁴ (a) Mayr, H.; Lakhdar, S.; Maji, B.; Ofial, A. R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1458–1478. (b) Lakhdar, S.; Ammer, J.; Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9953–9956

¹⁴⁵ Donslund, B. S.; Johansen, T. K.; Poulsen, P. H.; Halskov, K. S.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13860–13874.

catalyseur a été développé par Jørgensen et Hayashi pour catalyser les réactions d' α -fonctionnalisation des aldéhydes.¹⁴⁶

Différentes voies de synthèse multi-étapes à partir de la (*S*)-proline ont été décrites pour accéder à ce catalyseur optiquement pur. Nous avons choisi de panacher ces différentes stratégies et de puiser dans chacune d'entre elles afin d'employer pour chaque étape la plus efficace décrite.

En suivant la procédure décrite par Periasamy et ses collaborateurs,^{147a} l'ester *N*-protégé **XIIIa** a été obtenu en une seule étape avec un rendement *quasi* quantitatif de 96% *via* une protection de l'azote suivie d'une estérification de la fonction acide (Schéma 69). Ensuite, une réduction chimiosélective de l'ester méthylique par le bromure de phénylmagnésium formé in situ, nous a permis d'obtenir l'alcool **XIIIb** avec 45% de rendement.^{147b} Une déprotection¹⁴⁸ de l'azote en présence de l'hydroxyde de potassium suivie d'une silylation¹⁴⁹ par le chlorure de triméthylsilane a fourni le catalyseur **I** souhaité avec 15% de rendement global pour les 4 étapes.

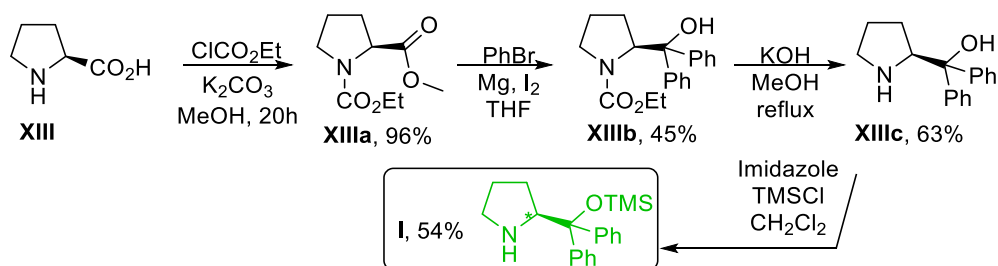


Schéma 69 : synthèse du catalyseur de Jørgensen-Hayashi E

III-1-5-b- Dérivé d'imidazolidinone : catalyseur de MacMillan II

Comme nous l'avons déjà montré dans le premier chapitre, ce dérivé d'imidazolidinone a démontré une bonne énantiosélectivité dans les réactions d'aza-Michael. En effet, contrairement au catalyseur de 1^{ère} génération **XIV**, le sel d'iminium généré par ce catalyseur **III** à partir d'énals est plus électrophile selon l'échelle de Mayr (Schéma 68). C'est pourquoi nous avons choisi de synthétiser et tester ce catalyseur dans notre processus.

¹⁴⁶ Franzén, J.; Marigo, M.; Fielenbach, D.; Wabnitz, T. C.; Kjærsgaard, A.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296–18304.

¹⁴⁷ (a) Bhaskar Kanth, J. V.; Periasamy, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5127–5132. (b) Gautier, F.-M.; Jones, S.; Martin, S. J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 229–231.

¹⁴⁸ Forni, J. A.; Novaes, L. F. T.; Galaverna, R.; Pastre, J. C. *Catalysis Today* **2018**, *308*, 86–93.

¹⁴⁹ Murar, C. E.; Harmand, T. J.; Bode, J. W. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2017**, *25*, 4996–5001.

Premièrement, une estérification de la phénylalanine **IIIa** (énantioenrichie ou racémique) catalysée par le chlorure de triméthylsilane nous a donné le phénylalaninate de méthyle **IIIb** quantitativement.¹⁵⁰ L'amidation de **IIIb** par la méthylamine (**IIIc**, 72%) suivie d'une condensation avec le pivalaldehyde conduit quantitativement à la base de Schiff **III d**.¹⁵¹ Pour accéder au produit cyclisé **III** final, nous avons suivi une procédure décrite par l'équipe de MacMillan.¹⁵² En présence de FeCl₃ et en chauffant à 65 °C dans le THF, le catalyseur **III** a été isolé avec d'excellents rendements sous ses formes racémique et énantioenrichie. Pour éviter sa dégradation, le catalyseur a été conservé sous forme de sel d'ammonium (Schéma 70).

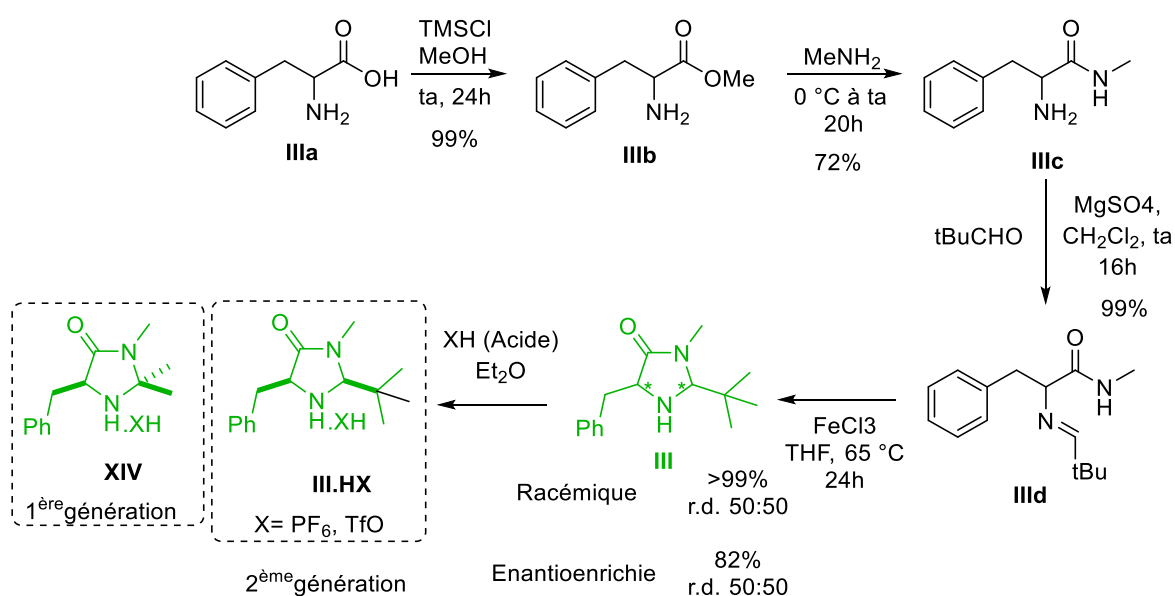


Schéma 70 : synthèse du dérivé d'imidazolidinone J (MacMillan II)

III-1-5-c- Dérivé de quinquina : 9-amino-9-deoxyepiquinine

Durant les deux dernières décennies, l'utilisation des amines primaires chirales en organocatalyse s'est largement développée. Ces organocatalyseurs ont montré une grande efficacité pour activer, dans des réactions énantiosélectives organocatalysées, les accepteurs de Michael carbonylés les moins réactifs : les énones et les énals α -substitués. En particulier, les amines primaires de type 9-amino-9-deoxyepiquinine dérivées de l'alcaloïde quinine ont

¹⁵⁰ Li, J.; Sha, Y. *Molecules* **2008**, *13*, 1111–1119.

¹⁵¹ Leonard, D. J.; Ward, J. W.; Clayden, J. *Nature* **2018**, *562*, 105–109

¹⁵² Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7894–7895.

démontré leur grand potentiel synthétique en aminocatalyse en tant que catalyseurs bifonctionnels.¹⁵³

Nous avons choisi la 9-amino-9-deoxyepiquinine **VI** pour activer les énones non seulement pour son efficacité dans les réactions d'aza-Michael aminocatalysées (Cf. Chapitre 1) *versus* d'autres amines primaires, mais aussi pour son accessibilité à partir de produits naturels commerciaux peu onéreux (quinine). En suivant l'approche décrite par Melchiorre et ses collaborateurs,¹⁵⁴ le catalyseur **VI** a été obtenu en 3 étapes à partir de la quinine **VIa** (Schéma 71). Par une réaction de S_N2 de type Mitsunobu en présence de DPPA comme nucléophile, l'alcool énanti enrichi **85** a été substitué par un motif azido, lequel a ensuite été réduit en amine primaire par la réaction de Staudinger. Le produit **VI** a été formé avec 71% de rendement sous forme de sel de chlorure d'ammonium après un traitement acide.

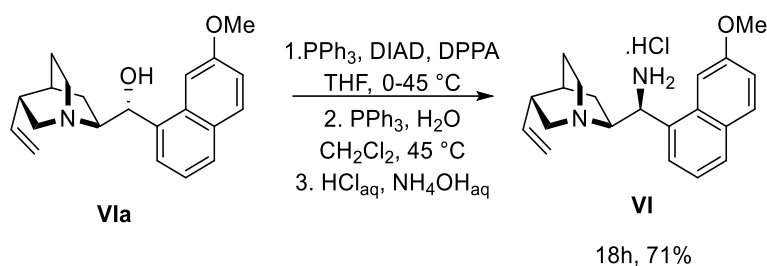


Schéma 71 : synthèse du catalyseur **VI** par une séquence Mitsunobu/Staudinger

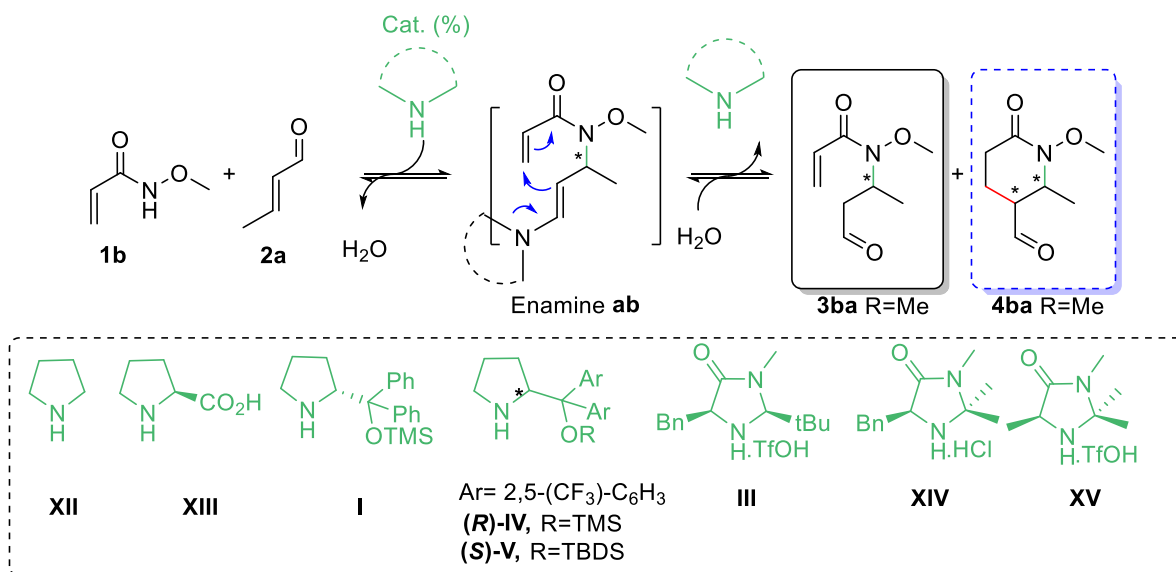
III-2- Résultats obtenus à partir d'énals β-aliphatiques/aromatiques et d'énones β-aliphatiques

III-2-1- Résultats à partir d'énals β-aliphatiques

Dans un premier temps, plusieurs conditions (catalyseur, solvant, température, additif) ont été testées sur le crotonaldéhyde **1b** et seuls les résultats les plus pertinents sont présentés (Tableau 1). Pour les entrées 2 à 5, les excès énantiomériques n'ont pas été déterminés en raison des faibles rendements obtenus.

¹⁵³ (a) Jiang, L.; Chen, Y.-C. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 354-365. (b) Xu, L.-W.; Luo, J.; Lu, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 1807,

¹⁵⁴ Cassani, C.; Martín-Rapún, R.; Arceo, E.; Bravo, F.; Melchiorre, P. *Nat Protoc* **2013**, *8*, 325-344.

Tableau 1 : conditions testées à partir du crotonaldéhyde **2a** et du N-méthoxyacrylamide **1b**


	Cat. 20%	Solvant	Additif (%)	T°C	Heures	4ba	3ba	ee
1	XII	CHCl ₃	-	ta	24	-	83	-
2	XII	CHCl ₃	thiourée	Ta à 50	20	-	48	-
3	I	CHCl ₃	NaOAc (50%)+4A T.M	ta	26	-	35	n.d
4	I	PhMe	-	40	48	Pas de réaction		
5	XV	CHCl ₃	-	-10 à ta	26	-	18	n.d
6	XV	CHCl ₃	-	50	120	-	12	n.d
7	(+/-)- III	CHCl ₃	TfOH	ta	48	-	54	-
8	(+/-)- III	CHCl ₃	-	ta	48	-	51	-
9	IV	CHCl ₃	-	0	6	-	77	94
10	V	CHCl ₃	-	0	6	-	84	97
11	V	MeOH	-	0	48	-	33	81
12	V	MeOH/CHCl ₃	-	0	48	-	72	93

L'utilisation de la pyrrolidine **XII** sans additif à température ambiante a conduit à l'adduit **3ba** avec un bon rendement de 83% mais aucune trace de produit cyclique désiré **4ba** n'a été observée (entrée 1, Tableau 1). Puis nous avons testé comme additif le catalyseur de Schreiner (thiourée) avec comme objectif d'augmenter l'électrophilie de l'acrylamide de l'énamine par chélation avec les deux oxygènes de la fonction amide (Schéma 72).

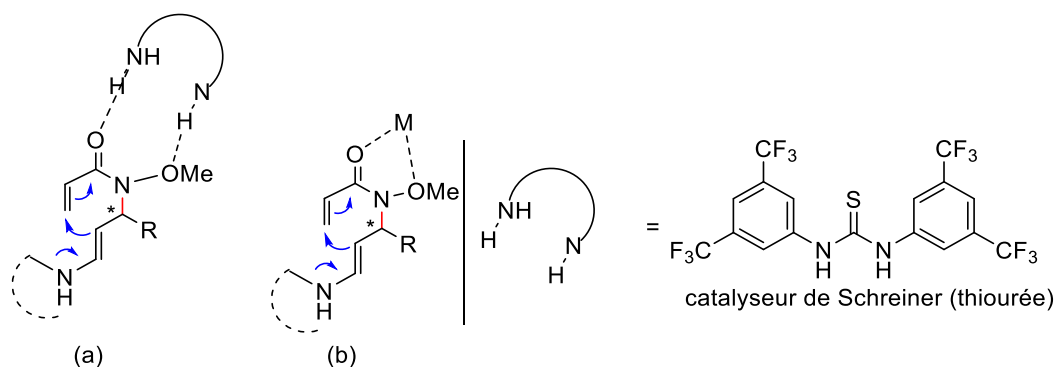


Schéma 72 : Mode de chélation envisagé d'une thiourée ou d'acides de Lewis avec la fonction *N*-alcoxyamide

Malheureusement là encore seul l'adduit **3ba** a été obtenu avec 48% de rendement (entrée 2, Tableau 1). Ensuite, nous avons employé des conditions déjà décrites par l'équipe de Wang¹⁵⁵ sur des substrats similaires. Le produit désiré **4ba** n'a pas été obtenu et de nouveau seul l'adduit de Michael **3ba** a été isolé avec un rendement faible de 35% (entrée 3, Tableau 1). Aucune réactivité n'a été observée lorsque l'on a engagé le même catalyseur sans additif dans des conditions déjà décrites par l'équipe d'Hamada¹¹⁸ (Entrée 4, Tableau 1). Puis, nous avons testé le catalyseur imidazolidinone **XV** dans CHCl₃ sans additif (sous la forme amino et non pas triflate ammonium). Dans ces conditions, l'adduit **3ba** a été obtenu avec des rendements de 18% et 12% à température ambiante et 50°C respectivement, toujours sans traces du produit désiré **4ba** (entrées 5-6, Tableau 1). En présence de l'imidazolidinone **III** à température ambiante, avec ou sans acide triflique comme additif, seul l'adduit **3ba** a été obtenu avec des rendements de l'ordre de 50% (entrées 7-8, Tableau 1). Nous avons également testé le dérivé de prolinol électro-appauvri et encombré **IV** dans le CHCl₃ à 0 °C sans additif. Dans ces conditions, en utilisant seulement 10% de catalyseur, nous n'avons encore une fois obtenu que l'adduit **3ba** avec 77% de rendement et un excellent niveau de stéréocontrôle (94% d'ee, entrée 9, Tableau 1). L'utilisation du catalyseur **V** plus encombré que **IV** nous a permis d'isoler l'adduit **3ba** avec un bon rendement (84%) et un ee encore meilleur de 97% (entrée 10, Tableau 1). Afin d'évaluer l'effet des solvants protiques fréquemment utilisés en catalyse iminium, nous avons testé le méthanol sans additif à 0°C ce qui a conduit au produit non cyclisé avec un rendement faible de 33% et 81% d'ee (entrée 11, Tableau 1). Assez logiquement, l'emploi d'un mélange de solvants CHCl₃/MeOH (8:2) a permis de restaurer la performance globale de la réaction et de se rapprocher des résultats

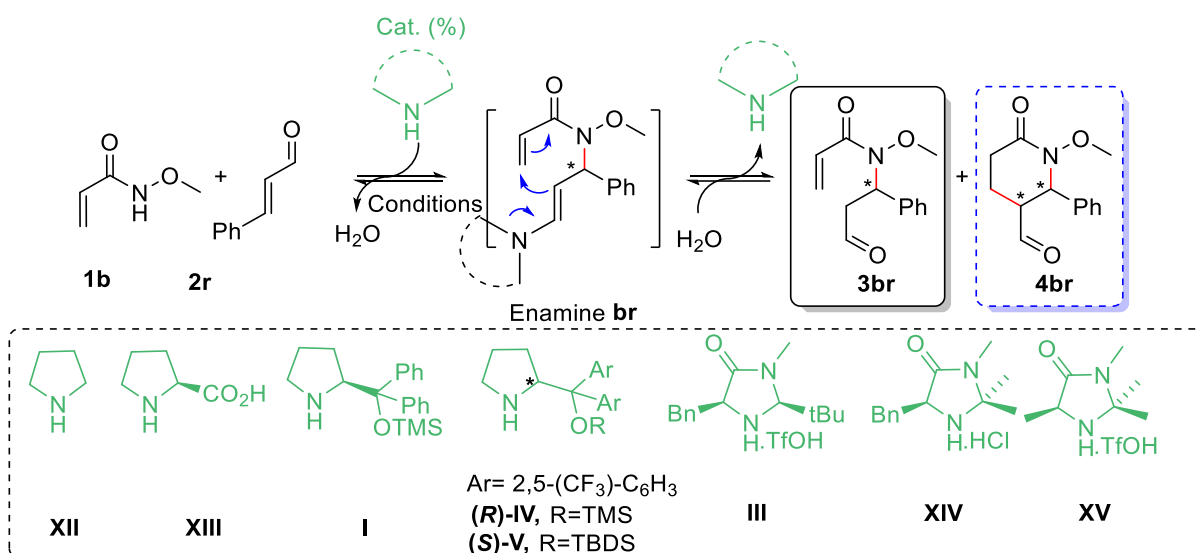
¹⁵⁵ Li, H.; Wang, J.; Xie, H.; Zu, L.; Jiang, W.; Duesler, E. N.; Wang, W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 965–968.

obtenus dans le CHCl₃ seul : 72% de rendement (*versus* 84%) et 93% d'ee (*versus* 97%) (entrée 12, Tableau 1).

III-2-2- Résultats à partir d'énal β-aromatiques

Afin d'appréhender l'effet du substituant en position β des aldéhydes α,β-insaturés et en particulier celui d'un groupement aromatique *versus* un alkyle, le *trans*-cinnamaldehyde **2r** a alors été employé comme substrat modèle. Les résultats les plus significatifs sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2 : conditions testées à partir du cinnamaldehyde **2r** et du *N*-méthoxyacrylamide **2b**



Entrée	Cat. 20%	Solvant	Additif (%)	T °C	t(h)	Rdt% (4br)	Rdt% (3br)	ee.%
1	XII	DCM	BzOH (30%)	ta à 50	168	-	-	-
2	XII	DCM	NaOAc (50%)	ta à 50	168	-	-	-
3	XII	MeCN	K ₂ CO ₃ (20%)	ta à 50	96	-	-	-
4	III	CHCl ₃	TfOH	ta à 62	72	-	-	-
5	XII	MeOH	BzOH (10%)	ta	18	-	20	-
6	IV	MeOH	BzOH (10%)	ta	48	-	9	10
7	V	MeOH	-	ta	72	-	10	10
8	IV	MeOH	TBAB (10%)	ta	48	-	11	0
9	I	MeOH	4-NO ₂ C ₆ H ₄ CO ₂ H (10%)	ta	60	-	6	30

Premièrement, nous avons employé les catalyseurs **XII**, **I** et **III** dans différentes conditions. Malheureusement, aucune réactivité n'a été observée lorsque nous avons utilisé 20% de pyrrolidine **XII** dans le CH₂Cl₂ à température ambiante ou en chauffant, en présence

d'additifs acides ou basiques (entrées 1 et 2, Tableau 2). Ces premiers résultats marquent d'emblée la nettement moins bonne réactivité des dérivés de cinnamaldéhyde par rapport aux énals aliphatiques dans la réaction étudiée. Ensuite, nous avons testé des conditions basiques déjà développées au laboratoire^{46a} pour accéder aux δ -lactames à partir des accepteurs de Michael di-activés mais encore une fois aucune évolution de la réaction n'a été constatée (entrée 3, Tableau 2). La même observation a malheureusement été faite pour l'essai catalysé par le dérivé d'imidazolidinone synthétisé **III** (entrée 4, Tableau 2). Le méthanol ayant été décrit pour sa grande efficacité lors des réactions de Michael d'aldéhydes conjugués β -aromatiques,¹⁵⁶ la suite de l'étude a été réalisée avec ce solvant. Ainsi, l'utilisation comme catalyseur de la pyrrolidine **XII** dans CH₃OH en présence d'acide benzoïque à température ambiante, ne fournit que l'adduit **3br** avec faible rendement de 20% qui constitue néanmoins notre premier résultat encourageant dans cette série (entrée 5, Tableau 2). En présence du système co-catalytique **IV** / acide benzoïque, seul le produit d'aza-Michael **3br** a été obtenu avec un très faible rendement de 9% et un excès énantiomérique de 10% (entrée 6, Tableau 2). Un résultat très similaire est obtenu en l'absence d'acide (rendement 10% et ee = 10%) (entrée 7, Tableau 2). Ces deux résultats confirment la tendance préalablement entrevue lors de l'étude modèle du crotonaldéhyde, à savoir que la présence d'un additif TfOH (en série imidazolidone dans ce cas), n'influence pas le profil de l'addition d'aza-Michael (Cf entrées 7 et 8 du Tableau 1). Le TBAB (bromure de tétrabutylammonium) a ensuite été engagé comme additif car il est connu pour favoriser à la fois la formation de l'ion iminium et générer l'ion hydroxyle qui peut déprotoner l'azote de l'acrylamide pour augmenter sa nucléophilie.¹⁵⁷ Seul le produit **3br** a encore une fois été obtenu avec un rendement très décevant de 11% et 0% d'ee (entrée 8, Tableau 2). Finalement, un faible rendement (6%) avec une augmentation significative d'ee (30%) ont été constatés avec le catalyseur **I**, plus nucléophile que **IV** en présence de l'acide para-nitro-benzoïque comme additif (Entrée 9, Tableau 2).

L'apport du méthanol pourrait s'expliquer de la façon suivante : en générant l'hémiacétal du produit formé, il favoriserait probablement légèrement l'équilibre vers le produit d'aza-Michael **3br** dans le cas du *trans*-cinnamaldéhyde **2r** (Schéma 37).¹⁵⁶ L'utilisation des catalyseurs moins nucléophiles (**I**, **IV**) dans CH₃OH pourrait aussi conduire au ralentissement de l'étape d'aza-Michael en générant un ion iminium moins stable.¹⁵⁶

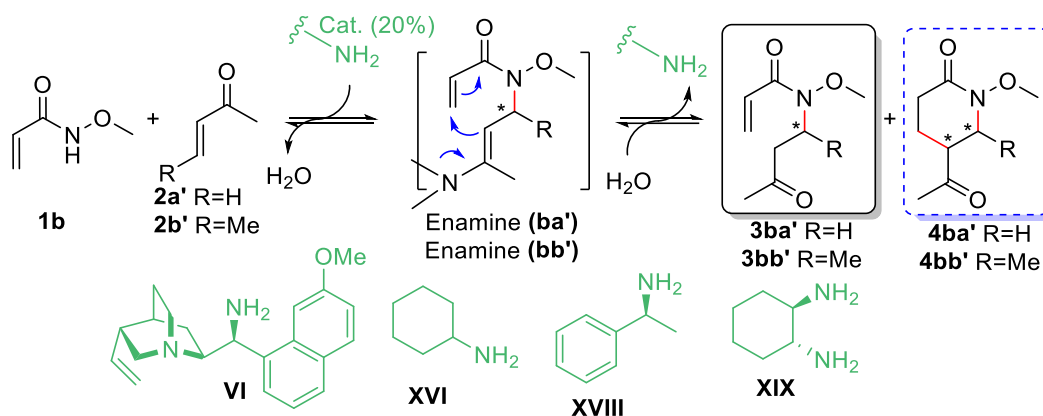
¹⁵⁶ Duce, S.; Alonso, I.; Lamsabhi, A. M.; Rodrigo, E.; Morales, S.; García Ruano, J. L.; Poveda, A.; Mauleón, P.; Cid, M. B. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 22–34.

¹⁵⁷ Duce, S.; Mateo, A.; Alonso, I.; García Ruano, J. L. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5184–5186.

III-2-3- Résultats à partir d'énones β -aliphatiques

Parallèlement à ces essais sur les énales, nous avons aussi testé la réactivité des énonés en utilisant des amines primaires chirales ou racémiques en présence de différents catalyseurs et additifs (Tableau 3). Pour cette étude nous avons choisi le méthyl vinyl cétone **2a'** ou la pent-3-én-2-one **2b'** en réaction avec le *N*-méthoxyacrylamide **1b** comme substrats modèles.

Tableau 3 : conditions testées à partir des énonés **2** et le *N*-méthoxyacrylamide **1b**



Entre	énone	Cat. 20%	Solvant	Additif (%)	T °C	t(h)	Rdt% (3)	Rdt% (4)	ee.%
1	2a'	VI	DCM	HCl	ta	42	traces	-	nd
2	2a'	(+/-)-XVI	DCM	TFA (40%)	ta	20	-	-	-
3	2b'	XVIII	DCM	TFA (40%)	ta	24	-	-	-
4	2b'	VI	DCM	TFA (40%)	ta	30	23	-	80
5	2b'	(+/-)-XIX	DCM	TFA (40%)	ta	48	4	-	nd
6	2b'	(+/-)-XIX	DCM	BzOH (40%)	ta	48	22	-	nd

2a' a été engagé dans la réaction cascade en présence du catalyseur **VI** dans le dichlorométhane à température ambiante. Dans ces conditions, le produit aza-cyclique **4ba'** n'a pas été observé et seules des traces de l'adduit **3ba'** ont été isolées (entrée 1, Tableau 3). Aucune réactivité n'a été constatée en utilisant la cyclohexanamine **XVI** en présence d'acide trifluoroacétique (TFA) comme additif (entrée 2, Tableau 3). Cette absence de réactivité nous a poussé à tester la pent-3-én-2-one **2b'** comme substrat en utilisant le catalyseur **XVIII** de structure simple, malheureusement sans succès (Entrée 3, Tableau 3). En revanche et de façon plutôt attendue, l'adduit **3bb'** a pu être obtenu avec un excès énantiomérique significatif de 80% en utilisant une formulation largement éprouvée en aminocatalyse énantiosélective : le catalyseur **VI** en présence d'acide trifluoroacétique¹⁵⁸ (entrée 4, Tableau 3). Malheureusement

¹⁵⁸ (a) Qiao, Z.; Shafiq, Z.; Liu, L.; Yu, Z.-B.; Zheng, Q.-Y.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, *49*, 7294–7298; (b) J.-W.; Chen, W.; Li, R.; Zeng, M.; Du, W.; Yue, L.; Chen, Y.-C.; Wu, Y.; Zhu, J.;

un rendement très insatisfaisant de 23% a été enregistré et n'a pas pu être amélioré par des essais complémentaires avec ce système co-catalytique. De la même manière, aucune amélioration n'a été constatée suite à l'utilisation du catalyseur **XIX** (entrée 5, Tableau 3) ou en changeant l'additif acide, le produit d'aza-Michael **3bb'** n'étant obtenu qu'avec 22% de rendement (entrée 6, Tableau 3). L'utilisation de l'organocatalyseur **VI** en présence d'autres additifs que le TFA, notamment la phénylglycine NHBoc selon les travaux de Melchiorre,¹¹⁰ a démontré d'excellentes performances en organocatalyse énantiosélective. Par manque de temps, mais également parce que les δ -lactames visés n'ont jamais été observés ni avec les énals ni avec les énones, nous n'avons pas poussé dans cette direction.

Deux hypothèses ont été formulées afin d'expliquer ces résultats (Schéma 73) : (i) la forte réversibilité de l'addition de Michael qui empêcherait la formation du composés cycliques visés **4** (ii) la faible réactivité électrophile des accepteurs de Michael de type *N*-alcoxyacrylamides **1** devant réagir dans l'étape de cyclisation comme montré par les exemples décrits dans la littérature.

Aussi, on peut expliquer l'obtention de l'adduit **3ba** (Tableau 1) avec un rendement bien supérieur à ceux des analogues **3br** et **3bb'** (Tableaux 1 et 2) par une faible stabilité thermodynamique de ces deux derniers par rapport au *trans*-cinnamaldéhyde **2r** et à la pent-3-én-2-one **2b'**, respectivement, favorisant ainsi grandement l'étape de retro aza-Michael pour finalement aboutir à un équilibre fortement déplacé vers les partenaires réactionnels.

Deng, J.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 389–392. (c) Xie, J.-W.; Yue, L.; Chen, W.; Du, W.; Zhu, J.; Deng, J.-G.; Chen, Y.-C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 413–415.

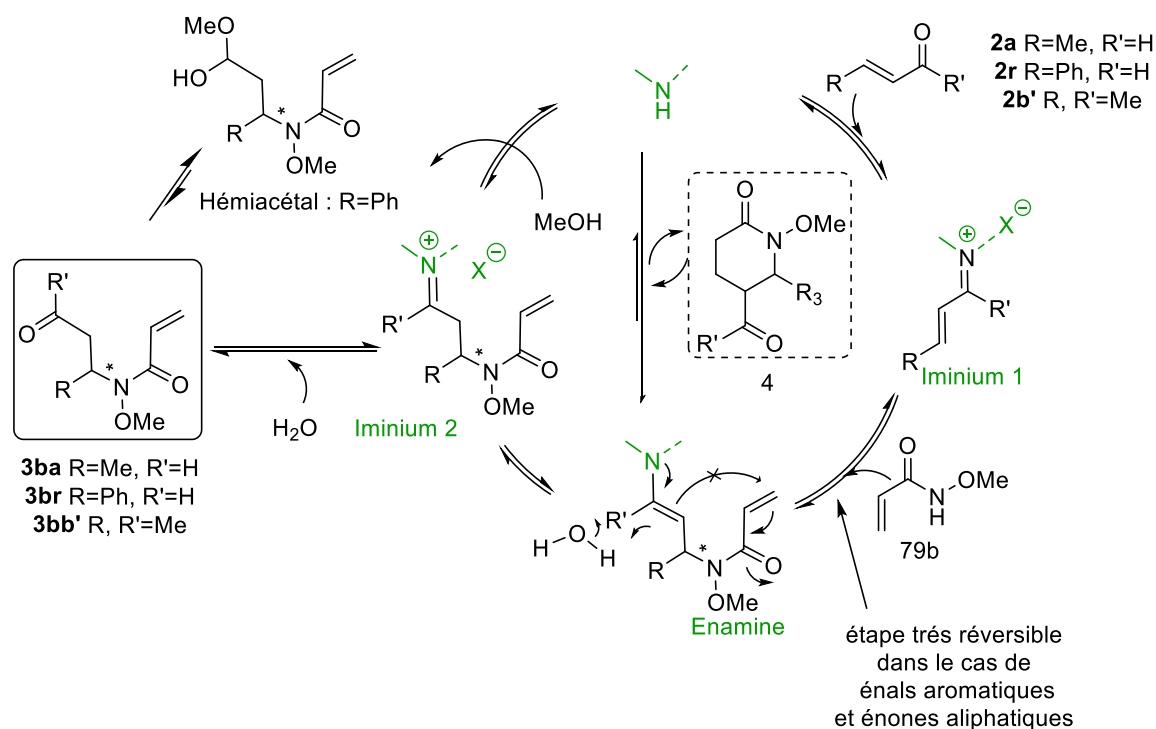


Schéma 73 : Mécanisme proposé pour la formation des adduits **3**

Afin de lever ce verrou, des acides de Lewis (MgBr_2 , ZnCl_2 , FeCl_3 , MgCl_2 , $\text{Bi}(\text{OTf})_3$) ont été employés de manière séquencée suite à la réaction d'aza-Michael, en quantités catalytique ou stœchiométrique afin d'augmenter la réactivité de l'énamine **ba** en misant sur une chélation avec les deux atomes d'oxygène de la fonction amide (Schéma 74).⁸⁶ Dans ces conditions, soit une dégradation du milieu réactionnel ou un *statu quo* de la réaction ont été observées aussi bien à température ambiante qu'en chauffant.

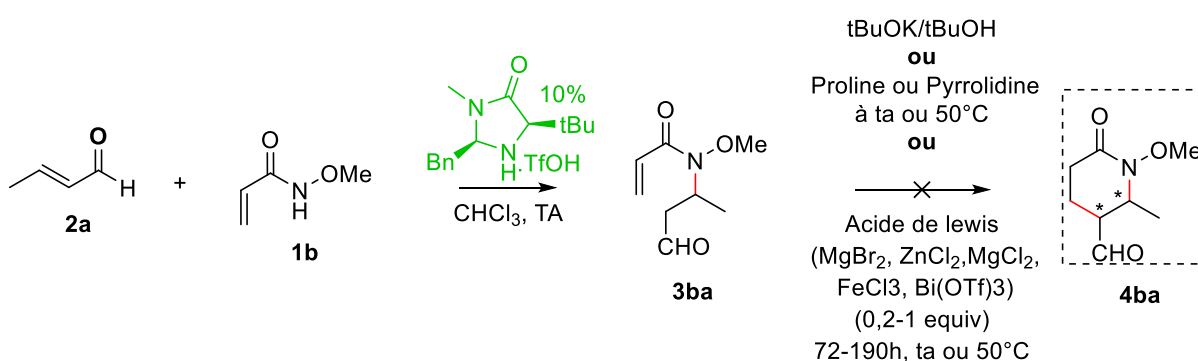


Schéma 74 : Effets de l'ajout d'acides de Lewis

Le t-BuOK étant une base décrite pour réaliser la cyclisation d'énolates cétoniques¹⁵⁹ apparentés à ceux pouvant être obtenus à partir du produit d'aza-Michael **3ba**, nous l'avons testé sur **3ba** préalablement isolé, mais de nouveau aucun produit cyclisé n'a été observé.

¹⁵⁹ Takasu, K.; Nishida, N.; Ihara, M. *Synlett*. **2004**, *10*, 1844–1846

Alternativement, nous avons essayé de promouvoir la cyclisation par adjonction d'un deuxième catalyseur (pyrrolidine, proline) suite à la formation de l'adduit **3ba** puis isolé, mais là encore aucune évolution de la réaction n'a été observée que ce soit à température ambiante ou après chauffage à 50°C.

L'absence de cyclisation en présence de tBuOK pourrait remettre en cause notre seconde hypothèse qui suggère un manque d'électrophilie de l'acrylamide pour expliquer l'absence de cyclisation, et plutôt faire émerger l'idée que de fortes contraintes géométriques rendraient inaccessible l'état de transition à six centres requis pour la cyclisation.

Après nous avons tenté d'éclairer ce dilemme en étudiant l'effet d'un groupement attracteur en position α du *N*-alcoxyacrylamide. En utilisant les conditions développées par He¹⁶⁰ et ses collaborateurs, l' α -cyano *N*-méthoxyacrylamide **1z** a été mis en présence du crotonaldéhyde **2r** et de la pyrrolidine **XII** dans le chloroforme. A température ambiante ou en chauffant à 100 °C, le produit désiré **4za** n'a pas été observé, néanmoins, l'adduit **3za** a été obtenu avec un rendement faible de 34% (Schéma 75). S'il n'invalide pas entièrement l'hypothèse d'une électrophilie insuffisante du *N*-alcoxy acrylamide pour permettre la cyclisation, ce nouveau résultat supporte l'idée que l'absence de cyclisation désirée pourrait être imputée à des contraintes organisationnelles et géométriques.

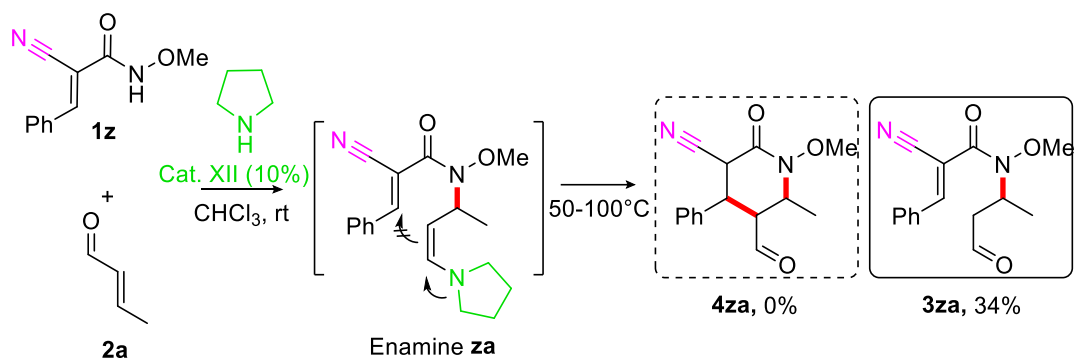


Schéma 75 : Effet d'un groupement nitrile sur l'électrophilie du *N*-benzyloxyacrylamide **1z**

He et ses collaborateurs¹⁶⁰ ont d'abord observé l'absence de l'addition 1,4 intermoléculaire de l'énamine **za** générée à partir de l'éthanal **E** sur le *N*-benzylacrylamide **123** (Schéma 76). Ils ont ensuite montré que la présence d'un groupement attracteur comme CN en position α de l'acrylamide est primordiale pour la cyclisation. Dans ce cas, le produit **122** a été obtenu avec d'excellents rendement et excès énantiomérique de 94% et un ratio diastéréomérique

¹⁶⁰ He, Y.; Kang, T.-R.; Liu, Q.-Z.; Chen, L.-M.; Tu, Y.-L.; Liu, Y.-J.; Chen, T.-B.; Wang, Z.-Q.; Liu, J.; Xie, Y.-M.; Yang, J.-L.; He, L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4054–4057.

acceptable (6 :1). Inspirés par ces observations, nous avons engagé le *N*-méthoxyacrylamide activé **1z** dans les mêmes conditions, mais dans notre cas et à notre grande surprise aucune réactivité n'a une fois encore été constatée (Schéma 76).

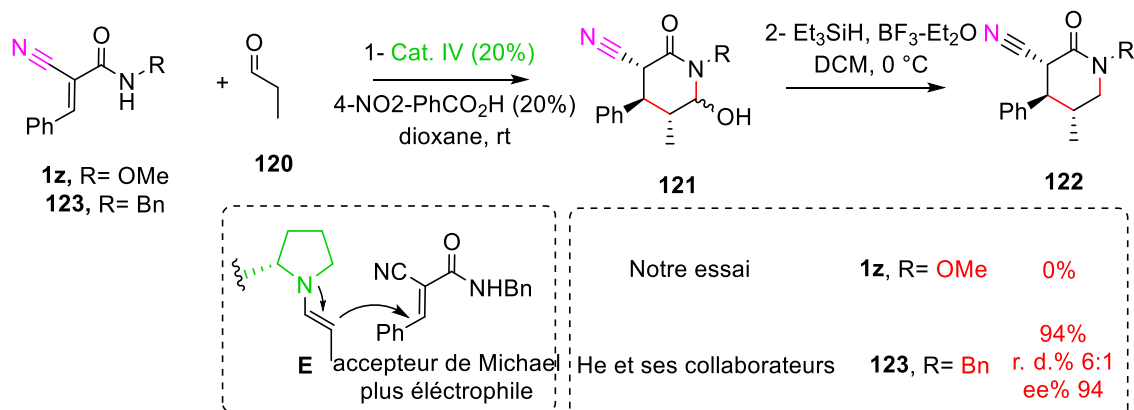


Schéma 76 : Comparaison d'un *N*-alcoxy- et *N*-alkylamide dans une cascade addition de Michael/hemiaminalisation intramoléculaire

Au regard de ces résultats, une troisième hypothèse a été formulée : le groupement OR sur l'atome d'azote pourrait être à l'origine de contraintes empêchant l'addition 1,4 intramoléculaire de l'énamine sur l'acrylamide bloquant ainsi l'étape de cyclisation. Pour tenter de vérifier cela, nous avons essayé de déprotéger l'azote de l'adduit **3** (OMe, OBn) pour ensuite tester l'amide secondaire déprotégé dans les conditions de la cyclisation. L'utilisation de différents jeux de conditions de déalkoxylation déjà décrits dans la littérature¹⁶¹ ont été évalués mais malheureusement nous n'avons constaté aucune évolution de la réaction (Schéma 77).

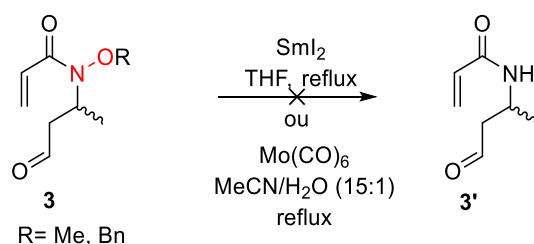


Schéma 77 : conditions testées pour couper la liaison N-O

Il est intéressant de noter que dans leur stratégie de réaction domino préalablement illustrée dans le schéma 76, Hamada¹¹⁸ et ses collaborateurs avait probablement pris en compte la faible réactivité électrophile du *N*-alcoxyacrylamide **1**; ainsi, la présence de l'ester en position β était absolument nécessaire pour promouvoir la réaction d'une part, et l'orienter vers la

¹⁶¹ SmI₂ : Buttard, F.; Berthonneau, C.; Hiebel, M.-A.; Brière, J.-F.; Suzenet, F. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 3702–3714.
Mo(CO)₆ : Wardrop, D. J., Burge, M. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10271–10284.

formation du γ -lactame au détriment du δ -lactame d'autre part. D'un autre côté, les résultats obtenus par l'équipe de Sun (schéma 51)¹²⁵ pourraient s'expliquer par la réactivité et la géométrie différentes des partenaires réactionnels et du catalyseur (squaramide bifonctionnel) mis en jeu, ils précisent d'ailleurs dans leur article que dans leur cas la cyclisation est irréversible.

Malgré tous nos efforts pour synthétiser des δ -lactames énanti enrichis par une réaction domino aza-Michael/Michael amino-catalysée, le produit cyclique désiré n'a jamais été obtenu, peut-être à cause de la faible électrophilie du *N*-alcoxyacrylamide en tant qu'accepteur de Michael vis-à-vis un nucléophile de type énamine, ou bien à cause de contraintes géométriques empêchant l'accès à un conformère de bas niveau énergétique pouvant conduire à la cyclisation. En revanche, nous avons pu obtenir certains composés résultant de la réaction d'aza-Michael avec parfois d'excellents rendements et excès énantiomériques (Schéma 78). Comme nous l'avons mentionné en chapitre 1, les catalyseurs testés (*S*)-**I**, (*S*)-**V** et (*S,S*)-**III** favorisent l'attaque par la face la moins encombrée (*Ré*) de l'iminium formé tandis que le catalyseur (*R*)-**IV** favorise l'attaque par la face (*Si*).

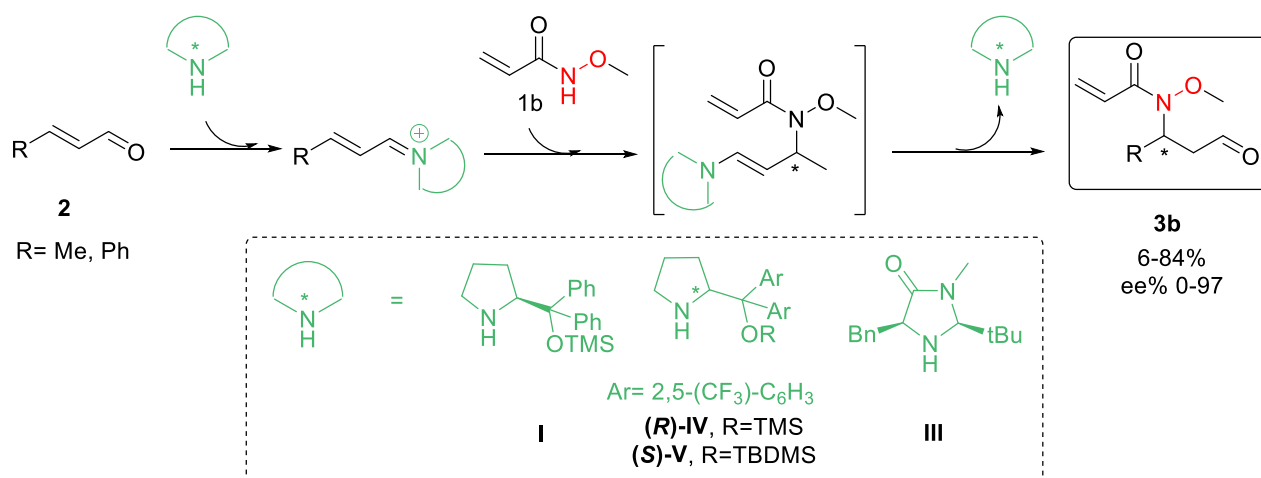


Schéma 78 : Obtention des adduits **3** avec de bons rendements et excès énantiomériques

Comme les résultats de la littérature en matière de réactions d'aza-Michael non domino se limitent à l'utilisation de *N*-alkoxy et *N*-silyloxy carbamates,^{99,100,101,102a,102b} il nous a semblé intéressant de poursuivre et d'étendre notre propre étude centrée sur les *N*-alkoxy amides, car elle pourrait permettre l'accès à de nouveaux types de β -amino aldéhydes fonctionnalisés et énanti-enrichis, et dotés pour certains d'un potentiel intéressant de brique moléculaire

facilement transformable. Encore une fois, seuls les résultats les plus pertinents sont présentés dans la suite de ce chapitre.

III-3- Résultats de la réaction aza-Michael aminocatalysée

En nous basant sur les études bibliographiques et nos résultats discutés au-dessus (Tableaux 1-3), nous avons testé différentes conditions et catalyseurs en engageant le crotonaldéhyde **2a** et un *N*-alcoxyacrylamide β aromatique ou aliphatique comme substrats modèles (schéma 79, Tableaux 4-6). Au début de ma thèse, nous avons choisi le *N*-méthoxyacrylamide substitué par un phényle en position β comme substrat car il est facilement repéré en UV-visible et également moins volatile que son analogue non substitué.

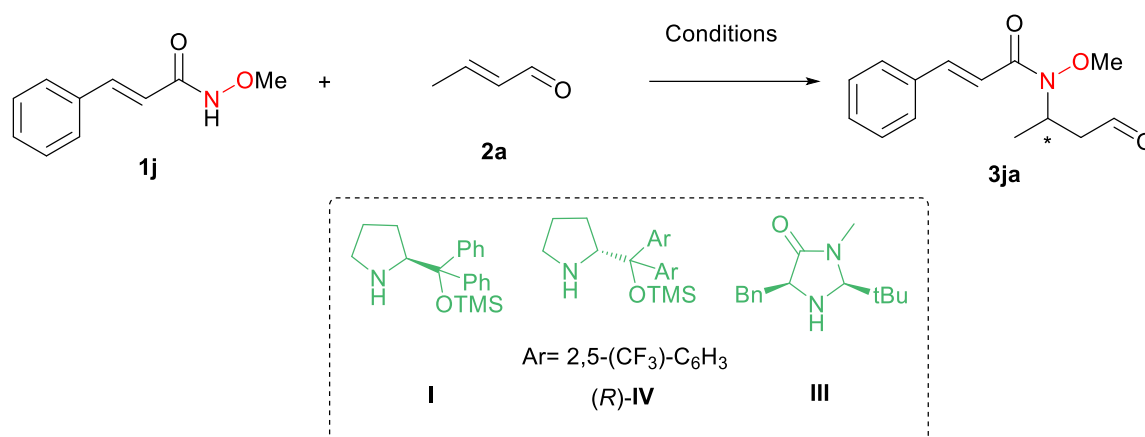


Schéma 79 : optimisation de la réaction aza-Michael aminocatalysée

III-3-1- Résultats obtenus en utilisant le catalyseur I

Nous avons tout d'abord employé des conditions déjà décrites par l'équipe de Wang¹⁶² sur des substrats similaires en utilisant le catalyseur **I** dans le chloroforme à température ambiante et le NaOAc comme base faible probablement pour activer le nucléophile azoté par liaison hydrogène. Rappelons que ces conditions avaient déjà été testées avec la réaction modèle initiale mettant en jeu l'acrylamide non substitué **2a** et qu'un modeste rendement de 35% pour le produit **3ba** avait été obtenu après 26 h de réaction. De façon cohérente avec ce résultat, quelle que soit la concentration du milieu (0.2 M ou 0.05 M), le produit désiré **3ja** a été obtenu avec des rendements et excès énantiomériques faibles (entrées 1-2, Tableau 4). Une diminution d'excès énantiomérique et de rendements a été constatée dans les trois solvants PhCH₃, DCM ou DMF (entrées 2-5). L'inversion du rapport stœchiométrique des partenaires de la réaction (cette fois en faveur de l'énal) a généralement permis d'améliorer le rendement

¹⁶² Li, H.; Wang, J.; Xie, H.; Zu, L.; Jiang, W.; Duesler, E. N.; Wang, W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 965–968.

chimique mais *a contrario* a conduit à une diminution du stéréocontrôle (entrées 6-8).

Tableau 4 : Optimisation de la réaction d'aza-Michael en utilisant le catalyseur **I**

entrée	1j/2a (equiv)	Solvant	additif	C(M)	T°C	t(h)	Rd%	Ee%
1	1,2/1	CHCl ₃	NaOAc 50%, 4A MS	0,2	ta	24(26) ^a	17(35)	40(nd)
2	1,2/1	CHCl ₃	NaOAc 50%, 4A MS	0,05	ta	24	15	32
3	1,2/1	PhMe	NaOAc 50%, 4A MS	0,2	ta	24	20	8
4	1,2/1	DCE	NaOAc 50%, 4A MS	0,2	ta	18	43	16
5	1,2/1	DMF	NaOAc 50%, 4A MS	0,2	ta	18	8	24
6	1/1,3	CHCl ₃	4A MS	0,2	ta	24	38	14
7	1/1,3	DCE	NaOAc 50%, 4A MS	0,2	ta	18	62	20
8	1/1,3	DCM/EtOH(9/1)	NaOAc 50%, 4A MS	0,2	ta	18	62	8

a : résultat obtenu avec le N-méthoxy arylamide **1b** non substitué en β

III-3-2- Résultats obtenus en utilisant le catalyseur **III**

Ensuite, nous avons engagé le catalyseur **III** (MacMillan II) dans des conditions décrites et préalablement discutées dans ce chapitre (Schéma 34).⁹⁹ Préalablement testé sous une forme racémique dans l'étude modèle précédente, celui-ci avait conduit à l'adduit de Michael désiré **3ba** avec des rendements de l'ordre de 50%. De nouveau les résultats obtenus ici avec le substrat **1j** s'alignent avec ceux de **1b** ; ainsi quel que soit le temps de la réaction, des rendements moyens (50%-61%) et excès énantiomériques acceptables (55%) ont été obtenus (entrées 1 et 2, Tableau 5), mais ces performances restent bien en deçà de celles décrites par MacMillan pour l'addition des *N*-silyloxy carbamates (Schéma 34).⁹⁹ L'utilisation d'un additif acide n'a pas eu d'effet sur le rendement et seule une diminution de l'excès énantiomérique a été constatée (entrée 3). En rapport avec les résultats de MacMillan, il aurait été intéressant de préparer et tester l'analogue *N*-*O*-*tert*-butyl diméthyl silyloxy de notre acrylamide cinnamique **1j** mais cela n'a pas pu être fait faute de temps.

Tableau 5 : optimisation de la réaction d'aza-Michael en utilisant le catalyseur **II**

Entrée	1j/2a(equiv)	Solvant	Additif	C(M)	T°C	t(h)	Rd%	Ee%
1	1/2	CHCl ₃	-	0,2	0 à ta	30 (48) ^a	50(51 ^a)	55
2	1/2	CHCl ₃	-	0,2	0 à ta	48(168) ^b	61(51 ^b)	55(55) ^b
3	1/2	CHCl ₃	TFA 20%	0,2	0 à ta	48(48) ^a	62(54) ^a	29

(a) : résultat obtenu avec le N-méthoxy arylamide **1b** non substitué en β en utilisant (±)-**III**, (b) : le produit a été isolé après 168h

III-3-3- Résultats obtenus en utilisant le catalyseur IV

Le catalyseur pyrrolidinique de Jorgensen-Hayashi (*R*)-IV plus encombré que III avait donné d'excellents résultats durant la synthèse du produit **3ba** (6 h, 77%, 94% ee - Tableau 1, entrée 9). Employée de nouveau ici dans des conditions identiques à précédemment (sans additif et à température ambiante), cette amine a conduit au produit désiré **3ja** avec un rendement satisfaisant de 68% et un bon excès énantiomérique de 82% (entrée 1, Tableau 6) qui restent toutefois inférieurs à ceux de l'étude modèle. En doublant la proportion d'aldéhyde, l'excès énantiomérique a été légèrement amélioré mais surtout le produit a été isolé avec un rendement pratiquement quantitatif (entrée 2). Nous n'avons pas observé d'effet de solvant notable sur le stéréocontrôle ; ainsi PhCH₃ et CH₂Cl₂ n'améliorent pas l'excès énantiomérique (86% et 83% respectivement), et le dernier nommé provoque une légère baisse de rendement (entrées 3-4). Lors de l'étude modèle précédente, l'utilisation du catalyseur (*S*)-V "de seconde génération" a permis d'améliorer de quelques pourcents l'excès énantiomérique de la réaction d'aza-Michael conduisant à **3ba** (Tableau 1, entrée 10), cependant compte tenu du coût de synthèse plus onéreux de ce catalyseur nous avons préféré privilégier une optimisation des performances de l'analogue plus simple et moins coûteux (*R*)-IV. Ainsi, l'utilisation d'additifs acides comme l'acide benzoïque ou 4-nitrobenzoïque permet une légère augmentation des excès énantiomériques de 86% et 87% respectivement (entrées 5-6) au détriment des rendements (77% et 79%). En outre, aucun effet de la concentration ou de dilution du milieu n'a été observé (entrées 7 et 8). En revanche, une amélioration significative de l'induction asymétrique (93% ee) et une légère diminution du rendement chimique (84%) ont été observées lors de l'abaissement de la température de l'ambiante à 0 °C (entrée 9). Cette tendance ne s'est pas prolongée en baissant encore davantage la température à -15°C (entrée 10), cependant un excellent rendement a pu être obtenu en prolongeant la durée de la réaction, ce qui nous permet d'accéder à un résultat très satisfaisant avec le catalyseur IV.

Tableau 6 : optimisation de la réaction d'aza-Michael en utilisant le catalyseur **IV**

Entrée	1j/2a (equiv)	Solvant	Additif	C(M)	T°C	t(h)	Rd%	Ee%
1	1/1,3	CHCl ₃	-	0,2	ta	24	68	82
2	1/2,5	CHCl ₃	-	0,2	ta	20	99	85
3	1/2,5	PhCH ₃	-	0.2	ta	20	96	86
4	1/2,5	CH ₂ Cl ₂	-	0.2	ta	20	87	83
5	1/2,5	CHCl ₃	BzOH	0.2	ta	20	77	86
6	1/2,5	CHCl ₃	4-NO ₂ PhCO ₂ H	0.2	ta	20	79	87
7	1/2,5	CHCl ₃	-	0.5	ta	20	80	85
8	1/,5	CHCl ₃	-	0.05	ta	20	83	86
9	1/2,5	CHCl ₃	-	0,2	0	24	84	93
10	1/2,5	CHCl ₃	-	0,2	-15	24(40)	66(90)	93

III-3-4- Effet du substituant sur l'atome d'azote

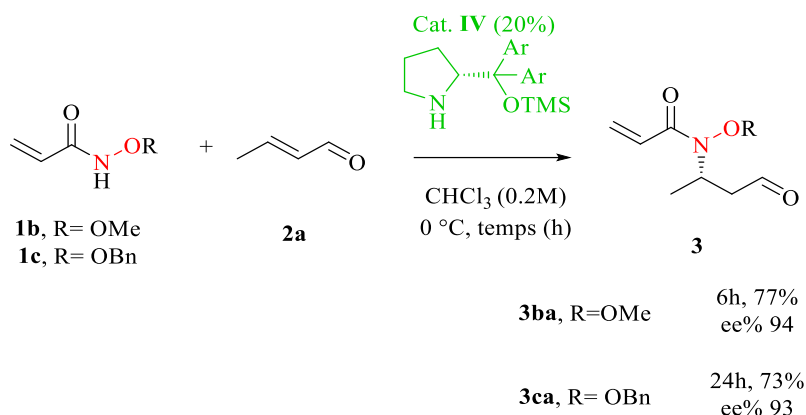


Schéma 80 : effet du substituant sur l'atome d'azote

Afin de tester l'effet du substituant porté par l'atome d'azote et toujours dans l'idée de maximiser l'induction asymétrique par le catalyseur le moins onéreux **IV**, le *N*-benzyloxyacrylamide **1c** a été engagé dans les meilleures conditions obtenues ci-dessus avec le catalyseur **IV** (CHCl₃, 0 °C).

Ces conditions sont celles qui avaient été appliquées préalablement au *N*-méthoxyacrylamide **1b** et qui avaient permis d'accéder au produit désiré en seulement 6h avec 77% de rendement et 94% d'excès énantiomérique (Tableau 1, entrée 9 et schéma 80). Le remplacement du méthyle de **1b** par le benzyle plus encombré de **1c** n'a pas eu l'effet escompté, puisqu'une légère diminution du rendement (73%) et de l'induction asymétrique (93%) ont été enregistrés. Nous constatons également que la réaction est bien plus rapide en utilisant le *N*-alcoxyacrylamide non substitué en position β (6 h *versus* 24 h pour R=OMe, Cf

schéma 80 et Tableau 1, entrée 9 *versus* l'entrée 9 du Tableau 6).

III-3-5- Exemple de la réaction

Ayant établi les conditions optimales (entrée 9, tableau 6), nous avons alors exemplifié la réaction d'aza-Michael en utilisant différents *N*-alcoxyacrylamides et énales β -aliphatiques synthétisés préalablement.

III-3-5-a- Utilisation de *N*-alcoxyacrylamides β -aromatiques

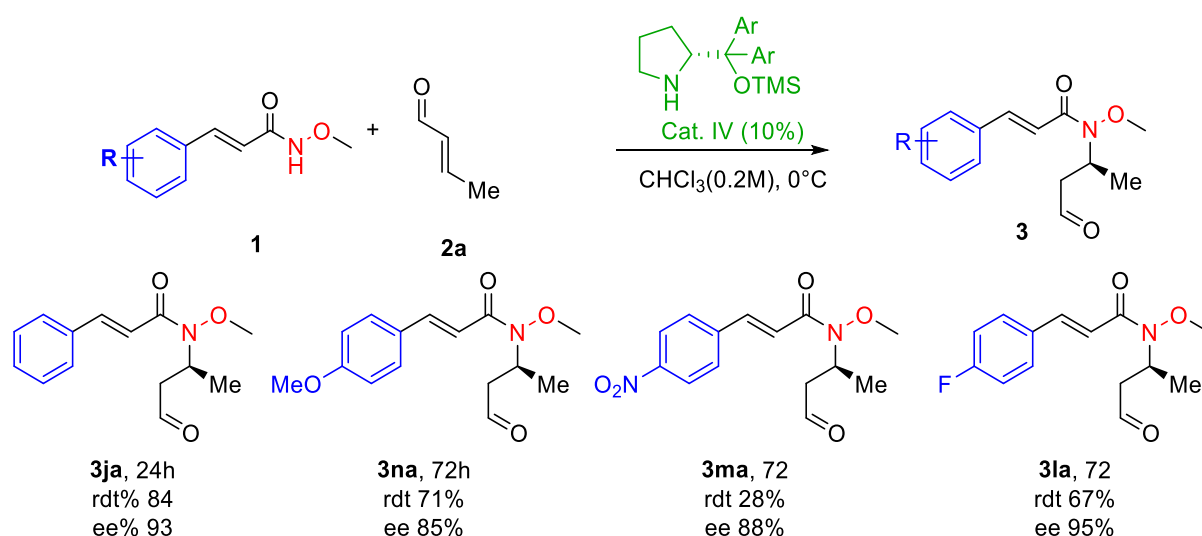


Schéma 81 : synthèse des adduits **3ja-3la** énantioenrichis à partir des *N*-alcoxyacrylamides β -aromatiques **1j-1l**

Dans le cas où $R=H$, le produit **3ja** a été formé après 24h avec 84% de rendement et 93% d'excès énantiomérique (Tableau 6, entrée 6 et Schéma 81). Une baisse d'efficacité un peu surprenante a été observée en substituant la position para par un groupement donneur (OMe), le produit **3na** étant isolé après 72h avec 71% de rendement et 85% d'excès énantiomérique. De façon plus logique, le rendement a chuté drastiquement dans le cas de la présence d'un groupement nitro en para ($R=NO_2$) et le produit **3ma** a été formé avec un rendement de 28% et 88% d'excès énantiomérique. Ce résultat pourrait s'expliquer par l'influence du groupement nitro qui défavoriserait l'addition d'aza-Michael par la diminution de la nucléophilie de l'atome d'azote. Des résultats acceptables ont été restaurés dans le cas d'un substituant fluor ($R=F$).

III-3-5-b- Utilisation de *N*-alcoxyacrylamides α et/ou β -aliphatiques

Dans un second temps nous avons testé l'effet de substituants alkyles ou ester en position α et/ou β de la double liaison de l'acrylamide sur l'addition d'aza-Michael (Schéma 82). Premièrement, la réaction du *N*-benzyloxycrotonamide (substituant méthyle en position β), a donné le produit **3da** avec 74% de rendement et 93% d'excès énantiomérique, un résultat comparable en tous points à celui de l'analogue acrylique conduisant à **3ca** (Cf schémas 80 et 82). Des rendements moins bons ont été observés dans le cas des composés disubstitués en position β ou substitués en position α par un groupement méthyle, les trois produits **3ea**, **3ha** et **3fa** ayant été isolés avec 33% de rendement mais toujours de bons excès énantiomériques. Une faible réactivité a également été constatée en employant un substrat portant un β -ester, l'alcool correspondant **3ia** étant formé avec 26% de rendement et 82% d'excès énantiomérique ; dans cet exemple, l'aldéhyde a été réduit in situ pour des raisons de stabilité. On peut penser que, comme dans le cas de l'aromatique portant un groupement nitro vu auparavant, la fonction ester diminue la nucléophilie de l'azote.

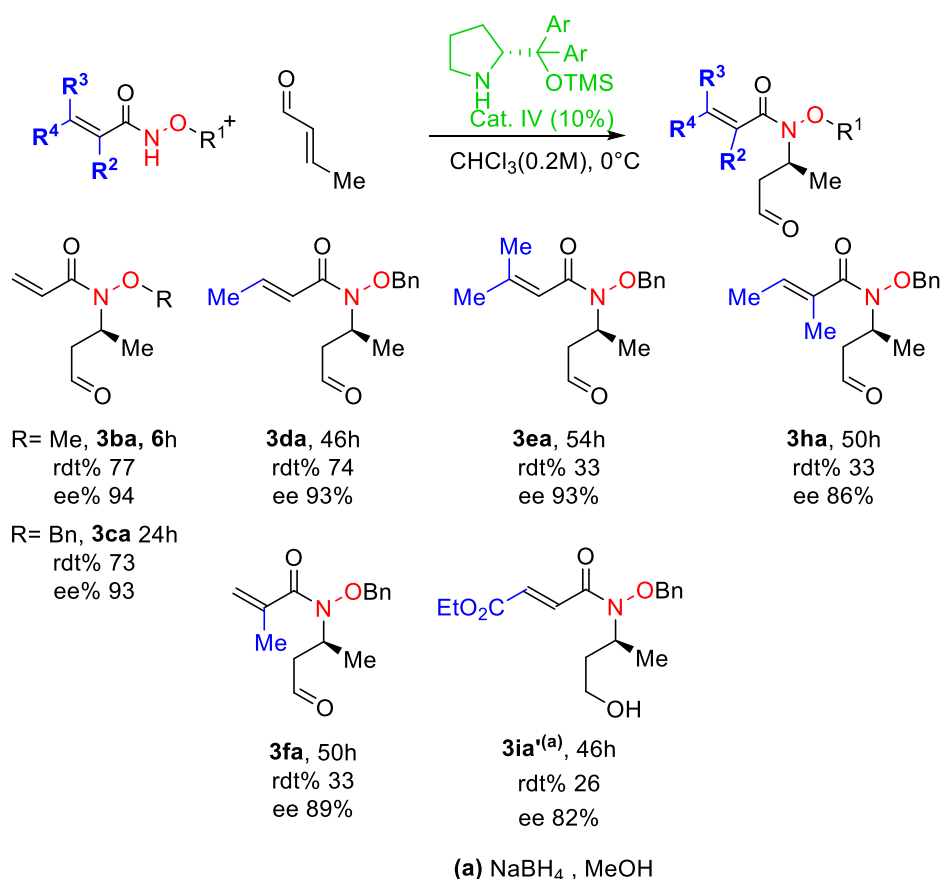


Schéma 82 : Synthèse des adduits **3ba-3ia** énantioenrichis à partir de *N*-alcoxyacrylamides α et/ou β -aliphatique **1b-1i**

III-3-5-c- Utilisation d'énals plus encombrés

Après ces premiers résultats, différents énals avec une chaîne aliphatique plus longue qu'un méthyle (Et, Pr, Dec) ont alors été engagés (Schéma 83). Globalement de très bons excès énantiomériques ont été obtenus avec une légère baisse de rendement pour les chaînes les plus longues.

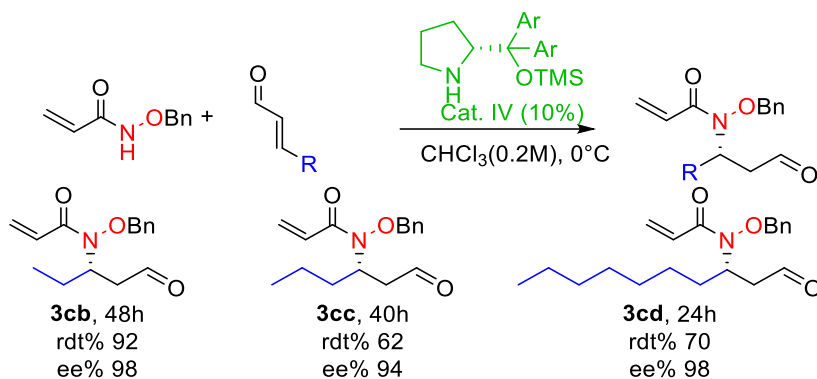


Schéma 83 : Utilisation d'énals plus encombrés

III-3-5-d- Utilisation de *N*-benzyloxyamides plus originaux

Pour finir cette partie sur l'exemplification, d'autres types de *N*-alcoxyamides originaux ont été testés dans notre approche aza-Michael aminocatalysée et les différents substrats testés ont conduit à une série de résultats homogènes (Schéma 84). En utilisant les amides cyclobuténique **1p** ou vinylogue **1g**, les produits **3pa** et **3ga** ont été formés avec 68% et 73% de rendements respectivement et une bonne énantiosélective (83%). De plus, les *N*-benzyloxyamides propargyliques substitués ou non, conduisant aux produits **3qa** et **3ra**, ont eux aussi conduit à des résultats très satisfaisants.

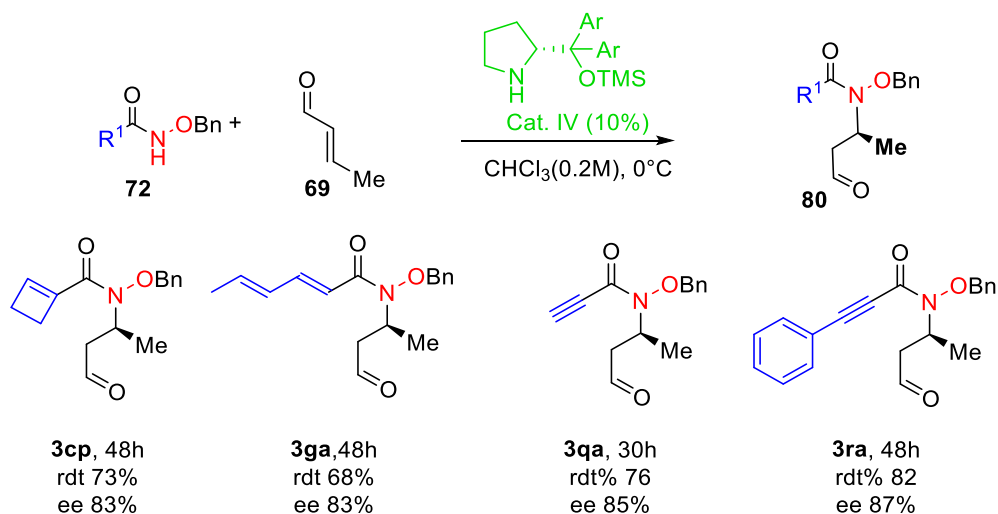


Schéma 84 : Exemplification de la réaction d'aza-Michael aminocatalysée

III-3-6- L'effet de la liaison *N*-alkoxy versus *N*-alkyl dans notre approche aza-Michael

Encore une fois, en lien avec les travaux précédents de l'équipe, la supériorité des *N*-alkoxyacrylamides comparée à leurs analogues *N*-alkylés a été très clairement observée (Schéma 85a). De fait, contrairement au *N*-méthoxyacrylamide **1b** qui a donné par réaction avec le crotonaldéhyde l'adduit **3ba** avec des bons rendements et excès énantiomérique, aucune réactivité n'a été observée en engageant le *N*-méthylacrylamide **1a** dans différentes conditions (Schéma 85b).

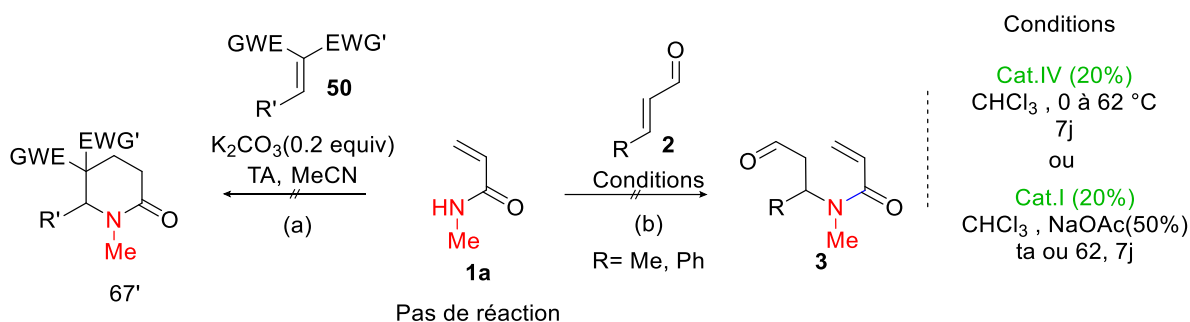


Schéma 85 : Utilisation de *N*-méthylacrylamides comme nucléophiles

IV-Conclusion

Nous avons testé différentes conditions (solvant, additifs, température, etc) pour orchestrer notre approche domino aza-Michael/Michael en utilisant des amino-catalyseurs synthétisés ou commerciaux à partir de *N*-alcoxyacrylamides et d'énals ou d'énones. Malheureusement, nous ne sommes pas parvenus à synthétiser le produit cyclique désiré, et seul le produit d'aza-Michael a été obtenu dans certains cas, à partir des énals β-aliphatiques, avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques. L'étude réalisée a semblé montrer l'impossibilité d'atteindre un état de transition permettant la formation du δ-lactame visé, ou le cas échéant la forte réversibilité de la deuxième étape (Michael/rétro- Michael intramoléculaire) et/ou une faible réactivité électrophile des acrylamides qui empêchent la formation du produit cyclique désiré. Ce problème de réversibilité est très significatif et impacte considérablement la réaction d'aza-Michael dans le cas des énals β-aromatiques et possiblement celle des énones β-aliphatiques, entraînant des rendements allant de très faibles à moyens pour les produits d'aza-Michael correspondants.

Parallèlement à ces essais de cyclisation, j'ai continué à optimiser les conditions d'obtention des produits d'aza-Michael énantiomériquement enrichis afin d'améliorer les rendements et les

excès énantiomériques en jouant sur différents paramètres. Ainsi, 18 aldéhydes β -aminés ont été obtenus avec des rendements faibles à excellents et globalement de bons à très bons excès énantiomériques. Ces résultats permettent d'étendre la portée des réactions d'aza-Michael organocatalysée qui étaient jusqu'alors limitées aux *N*-oxy carbamates.

Parallèlement à ces travaux, en cherchant à tirer profit de ces bons résultats, nous avons pu développer une autre approche cyclisante qui nous a permis d'obtenir des δ -lactames énantiorenrichis originaux. Ainsi, dans le chapitre suivant, nous présenterons les résultats obtenus dans une approche séquentielle inédite aza-Michael/Morita-Baylis-Hillman aminocatalysée qui a été développée.

**Chapitre. 3 : Nouvelles séquences
aza-Michael/Morita-Baylis-Hillman
organocatalytiques**

I- Introduction

Développer de nouvelles séquences réactionnelles dans des conditions douces, permettant la formation de plusieurs liaisons afin d'accéder à des molécules complexes, continue de stimuler les chimistes organiciens. Notre objectif initial était de mettre au point un processus domino aza-Michael intermoléculaire/Michael intramoléculaire diastéréo- et énantiosélectif à partir d'acrylamides et d'énals ou énones en orchestrant une séquence catalytique iminium/énamine afin d'accéder à des δ -lactames hautement fonctionnalisés. Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, malgré tous nos efforts, nous n'avons pas été en mesure de concrétiser ce plan, et seuls les produits d'aza-Michael **3** ont pu être isolés. Cependant, il est important de rappeler qu'après de nombreuses optimisations ces composés d'addition 1,4 ont été obtenus avec de bons rendements grâce à la présence du motif *N*-alcoxy, mais surtout avec de bonnes énantiosélectivités. S'ils ne valident que partiellement notre postulat initial, ces résultats demeurent très prometteurs pour le développement d'autres réactions cascades ou domino que celles espérées au début de notre projet, dans le but ultime d'accéder à de nouveaux hétérocycles azotés énantioenrichis. Dans cette optique, l'analyse de la présence conjointe d'un motif acrylamide accepteur de Michael et d'une fonction carbonyle (aldéhyde ou cétone) dans notre produit d'aza-Michael **4** nous a semblé propice au développement d'une cascade organocatalytique inédite où l'addition d'aza-Michael énantiosélective serait télescopée avec une cyclisation de type Morita-Baylis-Hillman (Schéma 86).

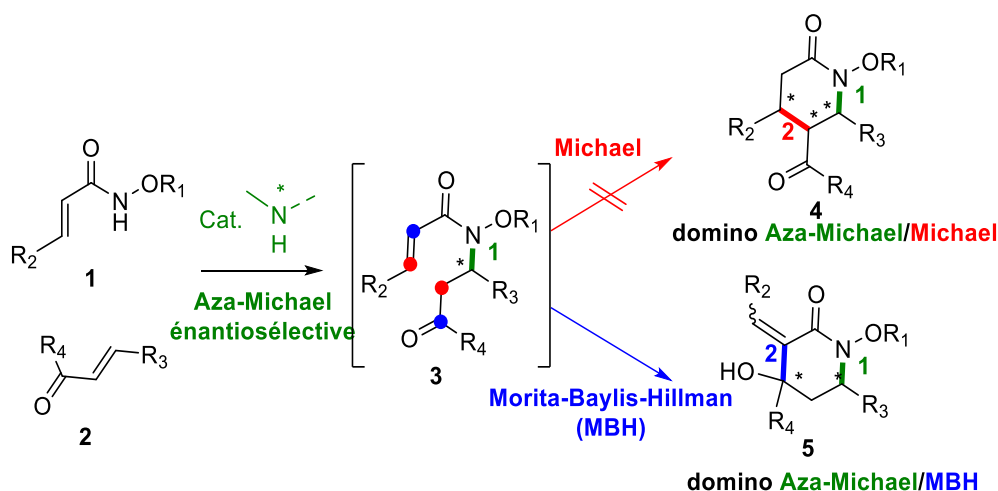


Schéma 86 : Réaction domino aminocatalysée initialement envisagée et séquence alternative

Comme cela a été présenté dans le chapitre 1, les δ -lactames **5** portant un substituant α -méthylène sont particulièrement intéressants d'un point de vue synthétique (Schémas 87 et figure 3).⁹ Il est en effet possible de les convertir en 3-alkylpiperidines **124** qui constituent la

structure de base de plusieurs pharmacophores avec des applications en chimie médicinale.

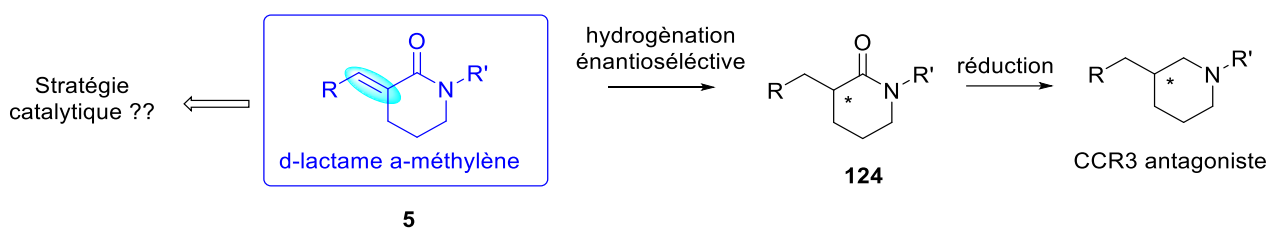


Schéma 87 : Synthèse de pipéridines biologiquement actives à partir de δ -lactames α -méthylène

A notre connaissance, aucune méthodologie catalytique monotopé ou séquentielle n'a été reportée pour synthétiser les δ -lactames α -méthylène **5**. En revanche, des réactions stœchiométriques en une seule ou plusieurs étapes sous conditions drastiques ont été publiées pour accéder à ce motif cyclique. En 1971, Rapoport¹⁶³ a développé la première synthèse de ces δ -lactames α -méthyléniques à partir de l'acide nicotinique en trois étapes (Schéma 88). Depuis, d'autres approches stœchiométriques ont été abordées en utilisant des réactifs nocifs dans des conditions dures de chauffage, à partir de substrats comme des δ -lactames,¹⁶⁴ des alcools homopropargyliques,¹⁶⁵ des diesters,¹⁶⁶ des alènes.¹⁶⁷

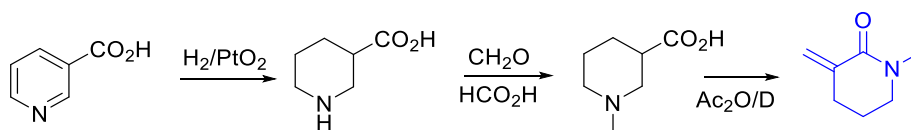


Schéma 88 : Première synthèse de δ -lactames α -méthylène

C'est pourquoi notre stratégie domino aza-Michael/MBH catalytique originale serait particulièrement intéressante afin d'accéder en une seule étape à des δ -lactames α -méthylène diastéréo- et énanti enrichis.

Par ailleurs, la réaction de Morita-Baylis-Hillman (MBH) est un outil de synthèse dans la palette de réactions à disposition des chimistes organiciens, qui permet d'aboutir à la création de liaisons C-C à partir des substrats simples et accessibles.¹⁶⁸ Ses principaux attributs concernent l'emploi traditionnel de conditions douces et simples, ainsi que l'implication d'une parfaite économie d'atomes au service d'une relative polyvalence dans les

¹⁶³ Rueppel, M. L.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3877–3883.

¹⁶⁴ Klutchko, S.; Hoefle, M.-L. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 104–109

¹⁶⁵ Campi, E. M.; Chong, J. M.; Jackson, W. R.; Van Der Schoot, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2533–2542.

¹⁶⁶ Yang, J.; Cohn, S. T.; Romo, D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 763–766

¹⁶⁷ Yoneda, E.; Zhang, S.-W.; Zhou, D.-Y.; Onitsuka, K.; Takahashi, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8571–8576.

¹⁶⁸ Revues sur la réaction de MBH : (a) Basavaiah, D.; Naganaboina, R. T. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 14036–14066. (b) Basavaiah, D.; Veeraraghavaiah, G. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 68–78. (c) Ma, G.-N.; Jiang, J.-J.; Shi, M.; Wei, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 5496. (d) Ciganek, E. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 1997; pp. 201–350.

combinaisons des partenaires de réactions envisageables. Concrètement, cette réaction permet la formation d'une liaison carbone-carbone entre la position α d'un accepteur de Michael **126** et un carbone électrophile (imine, aldéhyde, cétone) en présence d'un catalyseur nucléophile comme les phosphines ou des amines tertiaires (Schéma 89)

Depuis sa découverte en 1968 par Morita¹⁶⁹ (catalyse phosphine) puis en 1972 par Baylis et Hillman¹⁷⁰ respectivement (catalyse amine tertiaire), elle a connu, et plus particulièrement durant ces deux dernières décennies, de grandes avancées.

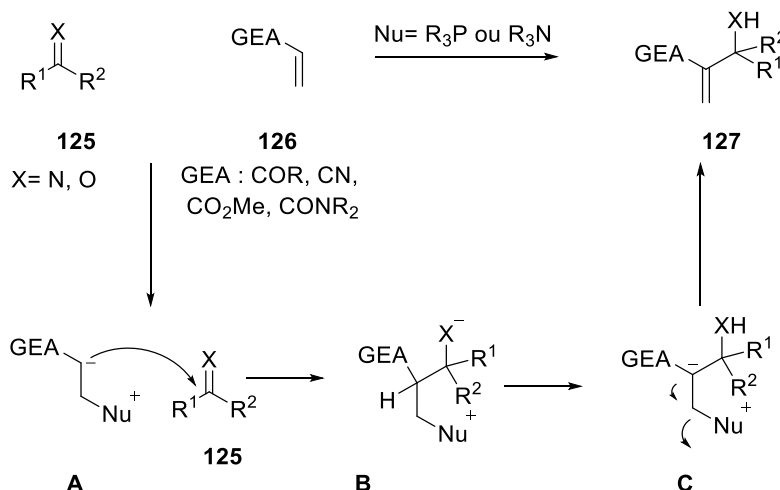


Schéma 89 : Représentation générale de la réaction de Morita-Baylis-Hilman (MBH)

La réaction est initiée par une addition réversible du nucléophile sur l'accepteur **126** qui génère l'intermédiaire zwitterionique **A** réagissant ensuite avec l'électrophile **125** pour former l'intermédiaire **B**. Un transfert de proton suivi par une réaction d'élimination donne le produit de Morita-Baylis-Hilman **127** (alcool ou amine allylique). D'autres types d'accepteurs ont été utilisés comme les allènes,¹⁷¹ les alcynes¹⁷² et des systèmes vinylogues.¹⁷³ Cette réaction fascinante offre un accès simple et rapide à des molécules fonctionnalisées et fonctionnalisables qui peuvent être mises à profit dans d'autres transformations. Les produits issus de la réaction de MBH et en particulier les carbonates et acétates allyliques (alcools allyliques protégés), ont montré une bonne réactivité dans différentes transformations catalytiques énantiosélectives. On peut citer les réactions de substitution allylique (S_N2' et

¹⁶⁹ Morita, K.-I.; Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815.

¹⁷⁰ Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D. Offenlegungsschrift 21155113, US Patent 3,743,669, 1972, [Chem. Abstr., 1972, 77, 34174]

¹⁷¹ Selig, P.; Turočkin, A.; Raven, W. *Synlett* **2013**, *24*, 2535–2539.

¹⁷² (a) Suzuki, D.; Urabe, H.; Sato, F. *Angewandte Chemie* **2000**, *112*, 3428–3430., (b) Senapati, B. K.; Hwang, G.-S.; Lee, S.; Ryu, D. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4398–4401.

¹⁷³ Radha Krishna, P.; Narsingam, M.; Srinivas Reddy, P.; Srinivasulu, G.; Kunwar, A. C. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 8885–8888.

S_N2) organocatalysées utilisant un large spectre de nucléophiles azotés,¹⁷⁴ carbonés.¹⁷⁵ Également, des transformations domino énantiosélective ont été développés à partir de ces synthons.¹⁷⁶

Dans ce chapitre, nous n'aborderons pas le vaste champ des réactions de MBH énantiosélectives¹⁷⁷ car c'est la première étape de notre cascade envisagée (aza-Michael) qui serait l'étape énantiocontrôlée. Après survol bibliographique rapide sur la réactivité des acrylamides dans des réactions de MBH inter- et intramoléculaires ainsi que la réaction d'aza-Michael catalysée par des bases de Lewis, nous discuterons les résultats des deux approches domino/cascade aza-Michael/MBH que nous avons mis au point.

II- Réactivité des acrylamides dans la réaction de Morita–Baylis–Hillman (MBH)

L'utilisation des acrylamides en tant qu'accepteurs de Michael dans la réaction de MBH reste très limitée et moins développée dans la littérature comparée aux analogues nitriles conjugués ou acrylates par exemple. Ceci peut sans doute s'expliquer pour partie par la faible réactivité électrophile de ces accepteurs discutée dans le chapitre précédent qui pourrait défavoriser l'attaque du nucléophile (base de Lewis) sur la double liaison (Schéma 90). De plus, dans le cas des acrylamides secondaires *N*-substitués, la présence d'un proton labile sur l'azote pourrait résulter en une réaction acido-basique compétitive dans le cas où une amine tertiaire serait utilisée comme catalyseur (Schéma 88b).¹⁷⁸ Pour l'heure il y a moins d'exemples dans la littérature de processus intramoléculaires qu'intermoléculaires au départ d'acrylamides comme accepteurs de Michael.

¹⁷⁴ (a) Dočekal, V.; Šimek, M.; Dračínský, M.; Veselý, J. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 13441–13445. (b) Yao, L.; Wang, C.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 384–388. (c) Zhao, X.; Kang, T.; Shen, J.; Sha, F.; Wu, X. *Chin. J. Chem.* **2015**, *33*, 1333–1337.

¹⁷⁵ (a) Enevoldsen, M. V.; Overgaard, J.; Pedersen, M. S.; Lindhardt, A. T. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 1204–1208. (b) Chen, P.; Yue, Z.; Zhang, J.; Lv, X.; Wang, L.; Zhang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13316–13320 (c) Huang, L.; Wei, Y.; Shi, M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1396–1405.

¹⁷⁶ Teng, H.-L.; Huang, H.; Tao, H.-Y.; Wang, C.-J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5494–5496, Transformation organocatalysées énantiosélectives : Liu, T.-Y.; Xie, M.; Chen, Y.-C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4101–4112. Non énantiosélective : (a) Zhong, N.-J.; Wang, Y.-Z.; Cheng, L.; Wang, D.; Liu, L. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 5214–5227.

¹⁷⁷ Les réactions de MBH et aza-MBH énantiosélectives, (a) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 2831–2861., (b) Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6659–6690. (c) Mansilla, J.; Saá, J. M. *Molecules* **2010**, *15*, 709–734. (d) Masson, G.; Housseman, C.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4614–4628.

¹⁷⁸ Singh, R. M.; Bharadwaj, K. C.; Tiwari, D. K. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2975–2980

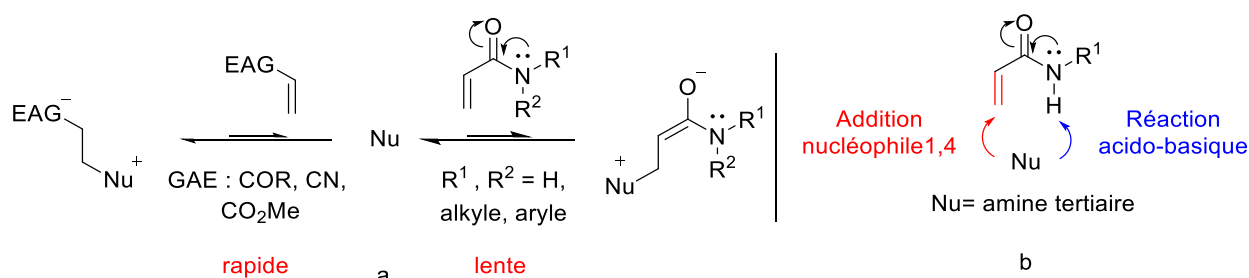


Schéma 90 : faible réactivité des acrylamides dans la réaction de MBH et réaction acide/base compétitive

II-1- Les acrylamides dans des réactions de MBH intermoléculaires

Dans leurs efforts pour augmenter la réactivité électrophile des acrylamides en tant que accepteurs de Michael dans la réaction de MBH intermoléculaire, plusieurs équipes ont essayé de mettre en place des conditions réactionnelles en jouant sur les solvants, la température, et la nature des substrats. En 2002, Hu¹⁷⁹ et ses collaborateurs ont développé la première réaction de MBH à partir d'acrylamides et d'aldéhydes aromatiques dans un mélange H₂O/dioxane à température ambiante (Schéma 91a, Cond. A). Les auteurs ont constaté que le *N*-isopropylacrylamide et *N,N*-diméthylacrylamide ne réagissent pas dans les mêmes conditions, probablement à cause de la forte délocalisation du doublet libre de l'azote. En 2004, les travaux de Connon¹⁸⁰ portant également sur la réactivité des acrylamides dans la réaction de MBH, ont démontré l'effet du phénol comme agent de transfert de proton (Schéma 91a, Cond. B) et les acrylamides *N*-mono et *N,N*-disubstitués n'ont pas été étudiés. Parmi les acrylamides *N*-monosubstitués, seuls les dérivés *N*-arylés ont été évalués par Guo¹⁸¹ et ses collaborateurs en constatant une réactivité très faible pour ces acrylamides ainsi que leurs versions *N,N*-diméthylées dans un milieu non protique (Schéma 91c, Cond. D). La supériorité des *N*-arylacrylamides a été expliquée par la délocalisation du doublet libre de l'azote vers l'aryle (effet mésomère attracteur), ce qui augmenterait en retour l'effet attracteur du carbonyle rendant ainsi les *N*-arylacrylamides plus réactifs. En chauffant à 80 °C, Brière¹⁸² et ses collaborateurs ont réussi à faire réagir le *N,N*-diméthyle acrylamide avec le formaldéhyde pour former le produit **131** avec un rendement de 71% (Schéma 91d, Cond. E). Bharadwaj¹⁸³ et ses collaborateurs ont étudié la réaction entre des dérivés de l'isatine et des *N*-arylacrylamides en présence d'un agent protique (PhOH) pour former les produits **132**

¹⁷⁹ Yu, C.; Hu, L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 219–223.

¹⁸⁰ Faltin, C.; Fleming, E. M.; Connon, S. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6496–6499.

¹⁸¹ Guo, W.; Wu, W.; Fan, N.; Wu, Z.; Xia, C. *Synthetic Communications* **2005**, *35*, 1239–1251.

¹⁸² Davoust, M.; Brière, J.-F.; Metzner, P. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3048–3051

¹⁸³ Bharadwaj, K. C. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 5384–5389.

(Schéma 91e, Cond. F). De plus, ils ont considéré le *N*-2-hydroxyphénylacrylamide permettant une liaison hydrogène intramoléculaire (Schéma 91f, Cond. G). Selon les auteurs, cette liaison hydrogène intramoléculaire proximale augmenterait l'électrophilie de l'accepteur *N*-2-hydroxyphénylacrylamide et stabiliserait les intermédiaires énolates formés. Dans leurs études de comparaison entre auxiliaires chiraux ester ou amide dans la réaction de MBH asymétrique, l'équipe de Tang¹⁸⁴ a synthétisé les produits **129** avec une bonne induction asymétrique en utilisant la triméthylamine comme catalyseur (Schéma 91b, Cond. C). Récemment, dans leurs efforts pour étudier la réactivité de *N*-alkylacrylamides dans la réaction de MBH, Queneau¹⁸⁵ et son équipe ont pu trouver des conditions optimales pour ce type de substrat en utilisant la 3-hydroxyquinuclidine (3-HDQ) comme catalyseur dans un mélange H₂O/2-MeTHF (Schéma 91f, Cond. H). L'alcool et l'acide issus de la réduction et l'oxydation de l'aldéhyde ont été constatés comme produits secondaires de la réaction justifiant ainsi les faibles rendements mesurés dans certains exemples. En résumé, on constate clairement une réactivité nettement supérieure des acrylamides non substitués et *N*-monosubstitués comparés à leurs analogues *N,N*-disubstitués dans la réaction de MBH. De plus, l'analyse globale de ces différentes contributions fait ressortir que le 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) a été largement et efficacement employé comme catalyseur pour activer les acrylamides.

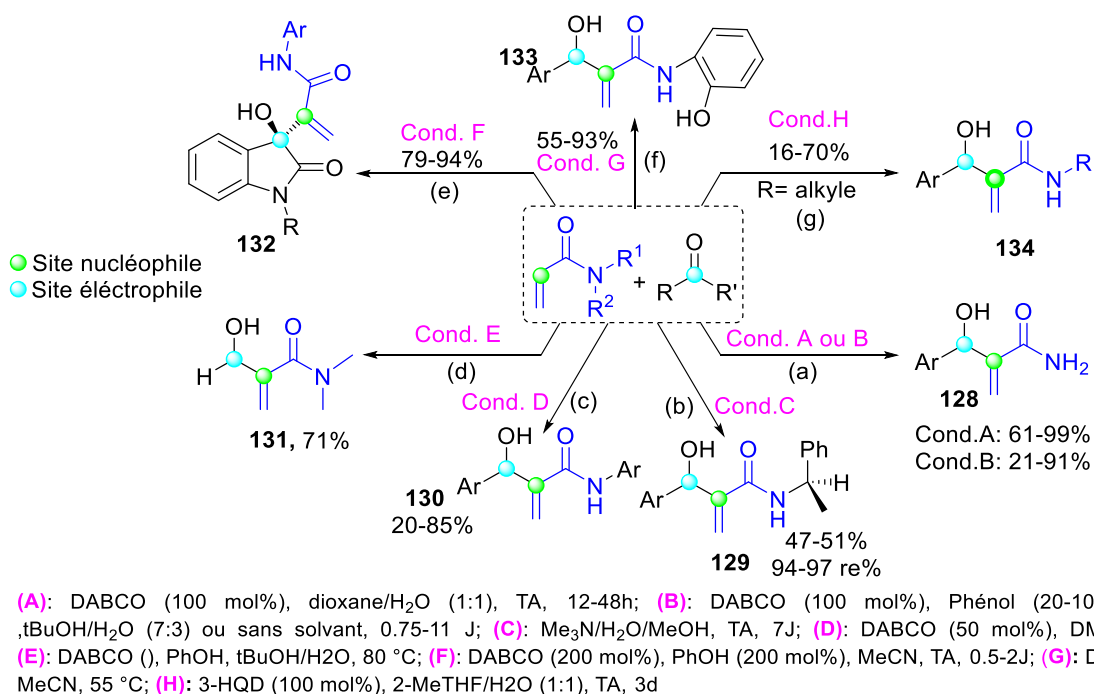


Schéma 91 : acrylamides en tant qu'accepteurs dans une réaction de MBH intermoléculaire

¹⁸⁴ He, K.; Zhou, Z.; Zhao, G.; Tang, C. *Heteroatom Chem.* **2006**, *17*, 317–321.

¹⁸⁵ Yue, X.; Verrier, C.; Ahmar, M.; Queneau, Y. *Comptes Rendus. Chimie* **2021**, *24*, 319–330.

II-2- Les acrylamides dans des réactions de MBH intramoléculaires

Comme signalé auparavant, la réactivité des acrylamides dans des réactions de MBH intramoléculaires est encore moins abordée dans la littérature, constat pouvant être en partie justifié par la nécessité de synthétiser en plusieurs étapes les substrats acrylamides fonctionnalisés. Corey¹⁸⁶ et son équipe ont testé pour la première fois cette réaction en partant de l'acrylamide cétone **A** ($R^4=Me$). Les β -lactames désirés **136** ont été obtenus après sept jours avec 90% de rendement en utilisant la quinuclidine comme catalyseur (Schéma 92a). De même, en 2014, Basavaiah¹⁸⁷ et ses collaborateurs ont employé la même réaction pour synthétiser les γ et δ -lactames **137** en partant de l'acrylamide aldéhyde **135** ($R^4=H$), et les γ -lactames à partir des acrylamides cétones **A** ($R^4=Ar$) (schéma 89b, 92c). Il faut noter que le substrat **135** a nécessité dans tous les cas quatre étapes de synthèse.

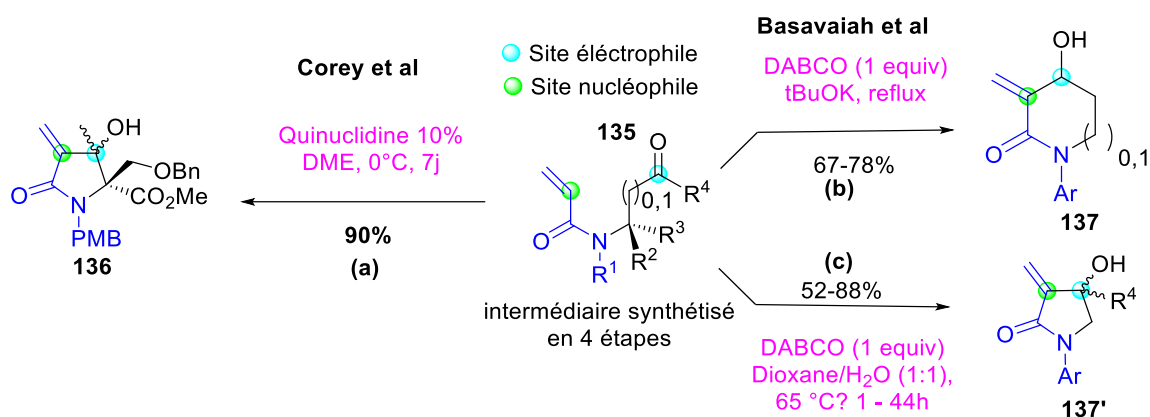


Schéma 92 : Acrylamides en tant qu'accepteurs dans des réactions de MBH intramoléculaires

Dans leurs efforts dédiés à la synthèse de l'alcaloïde calothrixin B (un antimalarique), Liu¹⁸⁸ et son équipe ont développé très récemment une séquence monotope MBH/électrocyclisation 6π /déhydroaromatization pour accéder aux motifs pentacycliques **139** (Schéma 93a). L'utilisation de DBU comme catalyseur sous chauffage (80 °C) permet l'addition du nucléophile sur la position β encombrée de l'acrylamide pour enclencher la réaction. Aussi, une autre variation de la réaction de MBH intramoléculaire sur les acrylamides β -mono-et disubstituée a été développée par Hoefgen¹⁸⁹ en utilisant PBU₃ comme catalyseur pour la synthèse des spiro-lactames **141** (Schéma 93b). Ces deux exemples particuliers, développés par Liu et Hoefgen, ont démontré non seulement la possibilité

¹⁸⁶ Reddy, L. R. ; Saravanan, P. ; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6230-6231.

¹⁸⁷ Basavaiah, D. ; Reddy, G. C. ; Bharadwaj, K. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1157-1162 ; (b) Basavaiah, D. ; Reddy, G. C. ; Bharadwaj, K. C. *Tetrahedron*. **2014**, *70*, 7991-7995 ; (c) Basavaiah, D et al. *Tetrahedron*. **2017**, *73*, 859-867.

¹⁸⁸ Liu, Y.; Xu, M.; Xie, K.; Liu, S. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 737-741.

¹⁸⁹ Pigge, F. C.; Dhanya, R.; Hoefgen, E. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2887-2890.

d'utiliser des acrylamides encombrés en position β (Liu et al) mais aussi la possibilité d'employer d'autres électrophiles très particuliers comme des complexes métal-arènes (Hoefgen).

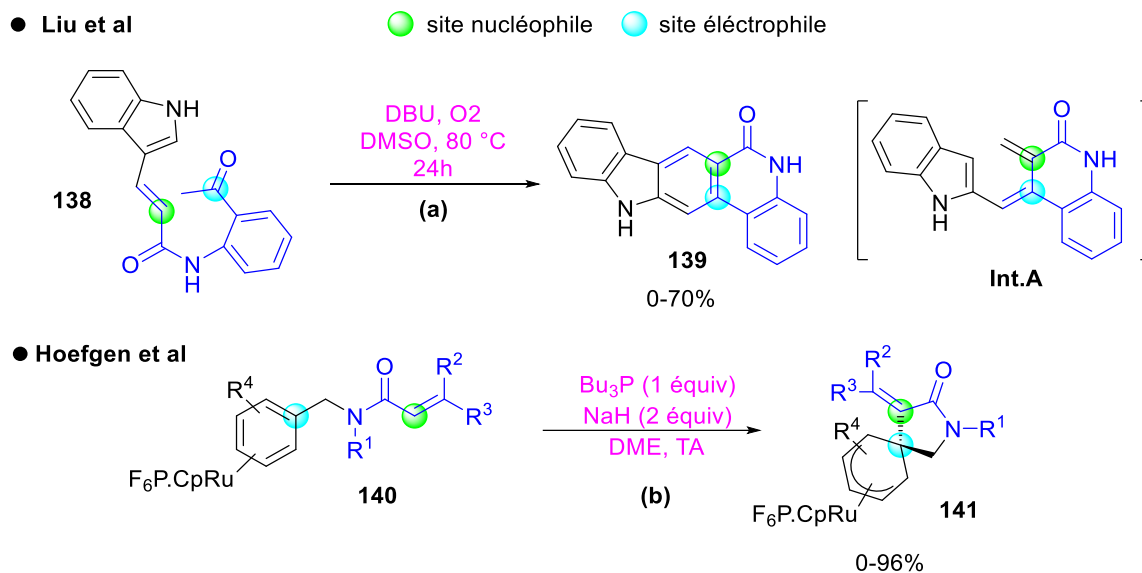


Schéma 93 : (a) séquence monotope MBH/électrocyclisation 6π /déhydroaromatisation (b) utilisation de l'électrophile Ru-arène comme accepteur

III-Réaction d'aza-Michael/MBH séquentielle diastéréo- et énantiosélective

Nos échecs répétés concernant la séquence domino initialement envisagée aza-Michael/Michael malgré la grande réussite de l'étape d'aza-Michael (voir chapitre 2) nous ont poussé à chercher une approche alternative de cyclisation afin d'obtenir des δ -lactames énantioenrichis. Pour rappel, l'obtention du produit **3** qui porte à la fois un accepteur de Michael (*N*-alcoxyacrylamide) et un aldéhyde (ou une cétone), nous semblait être un bon candidat pour une réaction de type MBH intramoléculaire ouvrant possiblement la voie à une nouvelle réaction monotope aza-Michael/MBH organocatalysée diastéréo- et énantiosélective (Schéma 94).

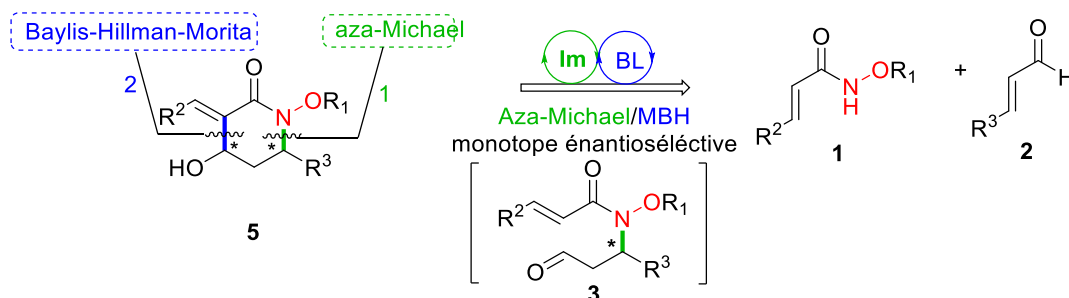


Schéma 94 : Réaction monotope aza-Michael/MBH séquentielle énantiosélective envisagée

Il faut noter qu'à notre connaissance les approches cascades/domino ou multicomposantes aminocatalysées (catalyse iminium) incluant une étape de MBH sont rares dans la littérature. La seule approche répertoriée qui se rapproche de la stratégie que nous souhaitons développer, a été publiée par Jørgensen¹⁹⁰ et ses collaborateurs. Ils cherchaient à développer une approche cascade Michael/Michael aminocatalysée, à partir de l'énal **2** et du réactif de Nazarov **142** en utilisant le dérivé de proline comme organocatalyseurs mais, étonnamment, le composé **143** attendu n'a pas été observé (Schéma 95a). De fait, seul le produit **144** a été obtenu via une séquence Michael/MBH intramoléculaire (Schéma 95b).

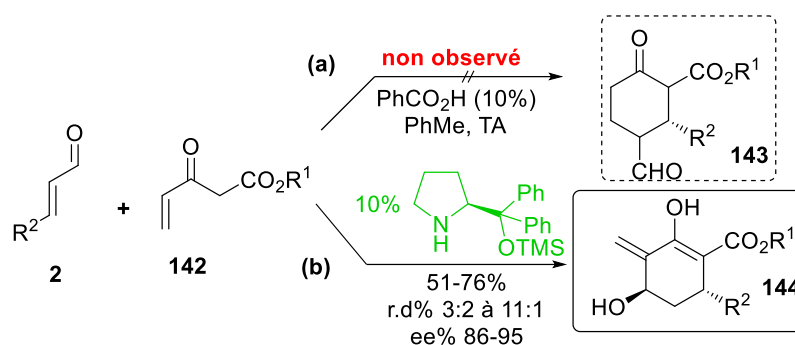


Schéma 95 : Réaction de Michael/MBH aminocatalysée

Ce résultat inattendu a été expliqué par la faible réactivité électrophile du réactif de Nazarov qui empêche l'addition intramoléculaire de l'énamine (intermédiaire **b**, Schéma 96). Ainsi, l'aldéhyde **c** formé intermédiairement réagit avec le catalyseur pour conduire à l'intermédiaire **d**. Une cyclisation de l'énolate sur l'aldéhyde donne le produit **3** après une réaction d'élimination et une tautomérisation céto-énolique.

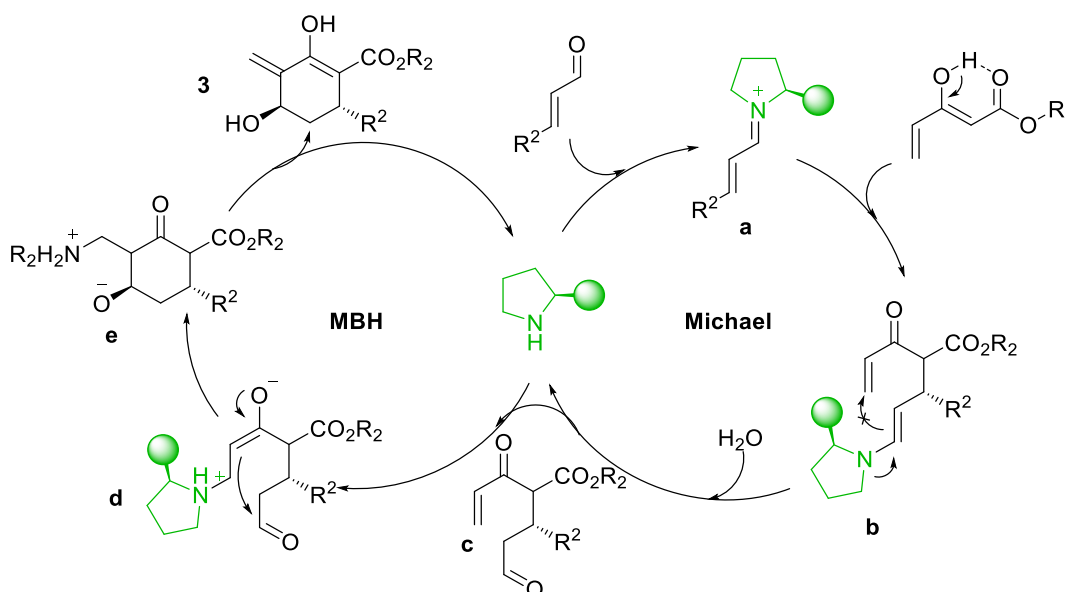


Schéma 96 : Mécanisme proposé de la réaction de Michael/MBH

¹⁹⁰ Cabrera, S.; Alemán, J.; Bolze, P.; Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 121–125.

Ce résultat est intéressant à plus d'un titre concernant ce projet de thèse. D'une part, il met clairement en lumière la difficulté, comme nous l'avons constaté, de l'étape de Michael intramoléculaire de l'énamine lorsque l'accepteur n'est pas assez réactif et/ou impose des contraintes conformationnelles incompatibles avec la cyclisation. D'autre part, leurs travaux démontrent aussi la capacité polyvalente des dérivés de la proline de jouer à la fois le rôle classique d'un aminocatalyseur pour former l'ion iminim et celui plus inhabituel d'une base de Lewis pour déclencher la réaction de MBH, et cela en quantité catalytique.

III-1- Résultats et discussions

III-1-1- Optimisation de la réaction MBH à partir du produit aza-Michael

Dans un premier temps nous nous sommes basés sur les précédents de la littérature cités ci-dessus afin de tester la faisabilité de la réaction de MBH sur l'adduit **3** racémique isolé avec des rendements acceptables à partir du crotonaldéhyde **2a** et des *N*-alcoxyacrylamides **1** via une réaction d'aza-Michael aminocatalysée par la pyrrolidine (Schéma 97). Le choix de cet aldéhyde aliphatique commercial repose sur les résultats présentés dans le chapitre 2, qui montrent la meilleure réactivité des énales aliphatiques comparés à leurs analogues aromatiques.

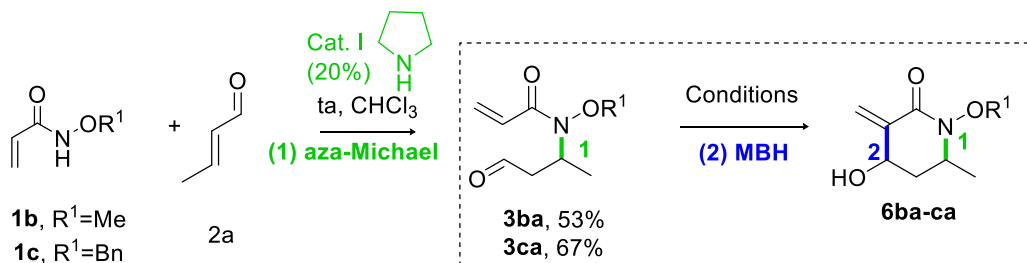
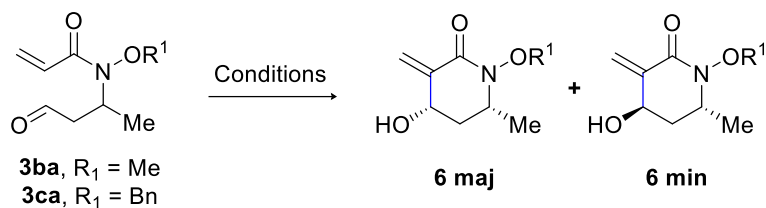


Schéma 97 : Synthèse de l'adduit **4** à partir des *N*-alcoxyacrylamides **1** et le crotonaldéhyde **2**

De nombreux paramètres comme la nature de groupement R^1 , le solvant, le catalyseur et la température ont été évalués (Tableau 7). Nous avons commencé notre optimisation à partir de l'adduit d'aza-Michael **3ba** (R^1 =méthyle) comme substrat modèle. En utilisant comme catalyseur le DABCO (1 équiv.) qui a fait ses preuves dans cette réaction comme nous l'avons vu ci-dessus, dans le CHCl_3 à température ambiante, le produit désiré **6ba** a été obtenu avec une conversion moyenne (48%) et un faible rapport diastéréomérique (55:45) après 24h (entrée 1, Tableau 7). Aucun effet de température sur la diastéréosélectivité n'a été constaté en chauffant à $60\text{ }^\circ\text{C}$, cependant le produit cyclique a été obtenu avec une meilleure conversion de 77% (entrée 2). A cette même température mais cette fois dans un solvant

protique tel que le *tertio*-butanol (*t*-BuOH), le produit a été observé avec une conversion totale après seulement 5 heures sans amélioration du rapport diastéréomérique (entrée 3). Comme attendu après 5h à température ambiante, une moins bonne conversion de 71% mais toutefois bien meilleure que dans CHCl₃, a été observée (comparer les entrées 1 et 4). Ce résultat confirme l'effet positif des solvants protiques tels que les alcools sur la cinétique de la réaction de MBH présenté au début de ce chapitre. Aucune amélioration de la diastéréosélectivité n'a été constatée dans le mélange de solvant CHCl₃:*t*-BuOH (1:1) aussi bien à TA qu'en chauffant à 60 °C (entrées 5 et 6) avec cependant une conversion plus faible (34%) à TA comme précédemment dans le *t*-BuOH seul. Afin de tester l'effet du groupement R₁ sur la conversion et la stéréosélectivité, nous avons alors engagé l'adduit **3ca** (N-OBenzyl) dans les conditions optimales obtenues jusqu'à présent qui permettaient de garder le chloroforme comme co-solvant, celui-ci étant le meilleur pour l'étape d'aza-Michael énantiosélective (DABCO comme catalyseur dans un mélange CHCl₃:(CH₃)₃COH sans additif à 60 °C, entrée 6). Le produit **6ca** a alors été obtenu avec une bonne conversion et un rapport diastéréoisomérique légèrement amélioré de 66:34 certainement liée à l'encombrement stérique supérieur du groupement benzyle vis-à-vis d'un méthyle (entrée 7). Aucune réactivité n'a été observée lorsqu'on a utilisé le DBU ou P(Bu)₃ (entrées 8 et 9). L'effet de la concentration a aussi été évalué mais aucune différence notable n'a été observée (entrées 10 et entrée 11). Nous avons alors remplacé le *t*-BuOH par une quantité catalytique de BINOL sans perte au niveau de la réactivité ni, malheureusement, gain sur le stéréocontrôle, ce qui était le but recherché (entrée 12). L'utilisation de la quinine (20%) a permis d'améliorer légèrement le r.d. à 74:26 mais au détriment de la conversion (54%, entrée 13). L'usage d'un alcool portant un proton plus acide tel que CH₃OH comme co-solvant avec CHCl₃ dans un rapport (1:1) ou (8:2) est resté sans effet (entrées 14 et 15).

Des nucléophiles phosphorés ont alors été engagés pour catalyser le processus. L'emploi de Ph₃P (50 mol%) à température ambiante en utilisant toujours CH₃OH comme co-solvant avec le chloroforme (8:2) nous a permis d'obtenir après 5h le produit **6ca** avec de bonnes conversion et surtout sélectivité (respectivement 100% et 84:16, entrée 16). Une conversion plus faible a été observée en diminuant la charge du catalyseur (20 mol%, entrée 17). Finalement d'autres phosphines plus ou moins nucléophiles telles que P(4-MeC₆H₄)₃, P(Cy)₃, BINAP, P(OEt)₃ ont été testées sans grand succès (entrées 18 à 21).

Tableau 7 : Optimisation de la réaction de MBH à partir de l'adduit **3** racémique

R ¹	entrée	Base (equiv)	Solvent (M)	T°	t(h)	Conv(%)	r.d(%)	
Me	1	DABCO (1)	CHCl ₃ (0.2)	TA	24	48	55/45	
	2			62	24	77	55/45	
	3		<i>t</i> -BuOH (0.2)	62	5	100	52/48	
	4			TA	5	71	53/47	
	5		CHCl ₃ : <i>t</i> -BuOH(1:1) (0.2)	TA	5	34	52/48	
	6			62	5	95	51/49	
Bn	7	DABCO (1)	CHCl ₃ : <i>t</i> -BuOH(1:1) (0.2)	62	5	100	66/34	
	8	DBU (1)			5	degradation	-	
	9	P(Bu) ₃ (1)			5	degradation	-	
	10	DABCO (1)	CHCl ₃ : <i>t</i> -BuOH(1:1) (0.5)	62	5	100	67/33	
	11				CHCl ₃ : <i>t</i> -BuOH(1:1) (0.05)	5	87	66/34
	12				CHCl ₃ (BINOL 20%) (0.2)	5	95	68/32
	13				CHCl ₃ (quinine 20%) (0.2)	5	58	74/26
	14				CHCl ₃ :MeOH(1:1) (0.2)	5	100	68/32
	15				CHCl ₃ :MeOH(80:20) (0.2)	8	100	68/32
	16	PPh ₃ (0.5)	CHCl ₃ :MeOH(80:20) (0.2)	TA	5	100	84/16	
	17	PPh ₃ (0.2)			5	54	85/15	
	18	(4-MeC ₆ H ₄) ₃ P (0.2)			24	Pas de reaction	-	
	19	(Cy) ₃ P (0.2)			24			
	20	BINAP (0.2)			48			
	21	(EtO) ₃ P (0.2)			4j	traces	-	

A partir des résultats obtenus, on peut constater que, comme attendu, l'utilisation de solvants ou co-solvants alcooliques est importante pour augmenter la cinétique de la réaction sans doute par la formation de l'état de transition **D** plus stable de type Zimmerman-Traxler (Schéma 13, Int **D**).¹⁹¹ En Effet, l'alcool peut jouer le rôle d'un relai pour transférer le proton de la position α de l'amide vers l'alcoolate formé.

¹⁹¹ Aggarwal, V. K. ; Fulford, S. Y. ; Lloyd-Jones, J.C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1706–1708.

III-1-2- Mécanisme et stéréochimie

En termes de mécanisme, l'adduit **3** entre dans le cycle catalytique par l'addition 1,4 de PPh_3 formant le zwitterion **A** (Schéma 98). L'énolate formé réagit alors avec l'aldéhyde pour donner le nouveau zwitterion **B**, celui-ci stabilise vraisemblablement l'état de transition et de façon concomitante favorise le transfert du proton de la position α de l'amide vers l'alcoolate (étape cinétiquement déterminante) pour donner le troisième zwitterion **C** du cycle catalytique. Enfin ce dernier subit une β -élimination de PPh_3 et donne le produit racémique désiré majoritairement *syn* **6**.

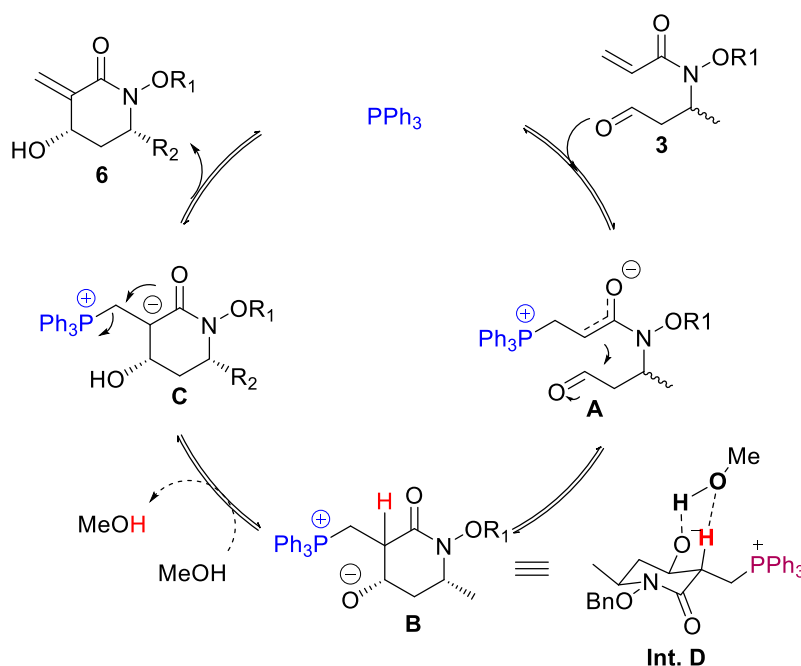


Schéma 98 : cycle catalytique de la réaction de MBH

A partir d'équilibres conformationnels sans doute complexes dans l'adduit de Michael **3**, nous proposons un modèle raisonnable qui permettrait d'expliquer les stéréochimies relatives *syn* et *anti*, respectivement obtenues pour les diastéréoisomères majoritaire et minoritaire (Schéma 99). Ainsi, l'addition conjuguée réversible de la triphényl phosphine sur **3**, conduirait préférentiellement à l'intermédiaire **1** où l'aldéhyde et le CO de l'amide adopteraient un arrangement équatorial – axial permettant d'éviter les interactions répulsives dipôle-dipôle entre les deux carbonyles.¹⁹² Cet intermédiaire **1** évoluerait vers l'état de transition **1** (ET1) qui positionnerait les substituants méthyle et alcoolate en équatoriale. En plus de ces contraintes stériques moindre, cet état de transition **1** pourrait également faciliter le transfert de proton requis pour former le produit et libérer la phosphine, entre la position α

¹⁹² (a) Brzezinski, L. J. ; Rafel, S. ; Leahy, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4317-4318 ;(b) Barrett, A- G. M. ; Cook, A. S. ; Kamimura, A. *Chem. Commun.* **1998**, 2533–2534 (c) Kim, B. H. ; Curran, D. P. *Tetrahedron.* **1993**, *49*, 2. 293-318

de l'amide et l'alcoolate via un assemblage avec un donneur de proton (co-catalyse) qu'on peut assimiler à un état de transition type Zimmerman-Traxler (**ET₁ ZT**). Ce modèle aboutirait au produit *syn* majoritaire (\pm)-(*S,R*)-**6**. Inversement le produit minoritaire (\pm)-(*S,S*)-**7** *anti* proviendrait de l'intermédiaire concurrent **2** moins favorable sur les plans stérique et électronique (l'aldéhyde en axial, existence d'interactions dipôle-dipôle importantes avec le carbonyle de l'amide). Cet intermédiaire conduirait à l'état de transition **2** (**ET₂**) moins favorable avec le groupement alcoolate en axial dont la participation au transfert de proton via un assemblage pseudocyclique de type "Z-T" est difficilement envisageable. Pour terminer, il est important de noter que l'orientation équatoriale proposée pour le motif CH₂P⁽⁺⁾Ph₃ dans nos modèles est en parfaite cohérence avec la configuration Z généralement préférée par les énolates amide Z en milieu basique¹⁹³.

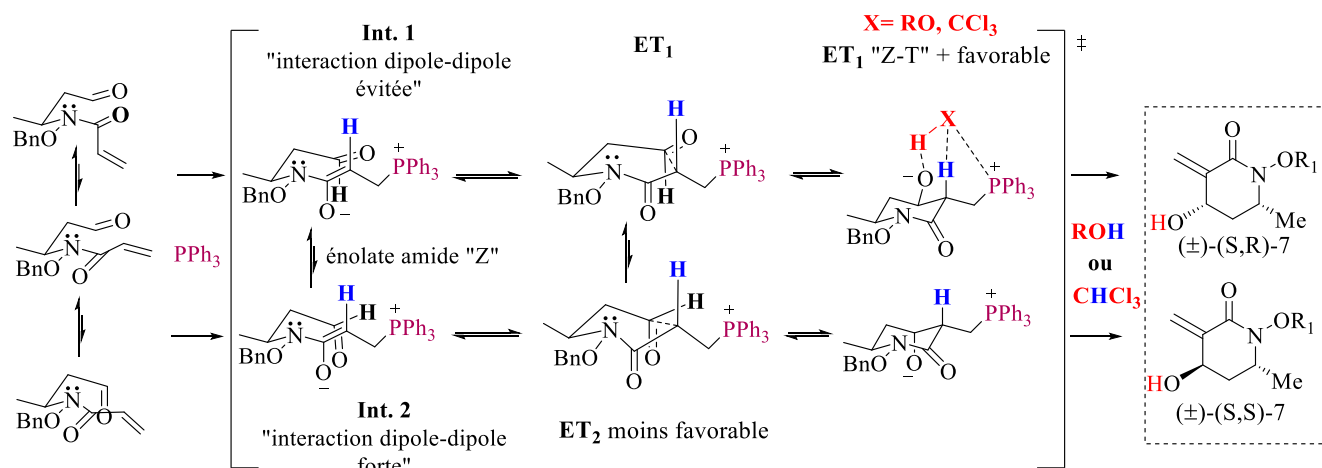


Schéma 99 : Justification de la sélectivité observée

Les bénéfices apportés par l'utilisation de la triphénylphosphine à la place du DABCO en termes de cinétique (conversion complète en 5 h à température ambiante pour 0.5 équiv PPh₃ versus 62°C pour 1 équiv DABCO) et de stéréocontrôle (r.d. 68 :32 → 84 :16) pourrait s'expliquer par une contribution du phosphonium à la stabilisation de l'état de transition ET1 "Z.T." grâce à l'intervention d'une interaction P-O avec le co-solvant alcool.^{194a} Cette interaction pourrait également contraindre géométriquement l'alcool (réduire sa flexibilité et le fixer dans une conformation particulière) et ainsi faciliter le transfert de proton intramoléculaire et par suite logique la β-élimination du catalyseur nucléophile.

¹⁹³ Nógrádi, M. *Stereoselective Synthesis*, 2nd Edn. VCH. Weinheim, **1995**, 191.

¹⁹⁴ Interactions P-O : (a) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* 2003, 103, 811. (b) Ciganek, E. *Org. React.* 1997, 51, 201. (c) Langer, P. *Angew.Chem., Int. Ed.* 2000, 39, 3049. (b) Nucléophilie DABCO vs PPh₃ : <http://www.cup.lmu.de/oc/mayr/DBintro.html>

Une autre hypothèse peut être émise pour proposer une explication sur le plus faible diastéréocontrôle caractérisant les réactions promues par le DABCO. Celui-ci étant significativement plus nucléophile que la triphénylphosphine ($N_{\text{DABCO}} = 18.80$ versus $N_{\text{PPh}_3} = 14.33$),^{194b} une épimérisation *syn* → *anti* du produit formé par addition conjuguée réversible du DABCO (et de tout autre base de Lewis de nucléophilie supérieure à PPh₃) pourrait être envisagée. Il aurait été souhaitable de vérifier cela par des expériences de contrôle sur le mélange isolé des deux diastéréoisomères de notre produit mais nous n'avons pas pris le temps de le faire.

Cette stéréochimie relative des composés cycliques obtenus a été déterminée par RMN (NOESY). De fait, pour le produit majoritaire **5cm**, nous observons clairement une interaction dans l'espace (effet NOE) entre le proton **3** en α de l'oxygène et le proton **6** en α de l'azote (Figure 7) confirmant ainsi la relation *syn* entre la fonction alcool et la chaîne alkyle. Aussi, la géométrie W (zigzag) entre H₃ et H₆ a été confirmée par la valeur du couplage à distance ⁴J_{H₃-H₆ (2.18 MHz). La stéréochimie *syn* de nos composés cycliques a pu être confirmée très récemment par des études de diffraction aux rayons-X réalisées par une collaboration avec le Dr. Jérôme Lhoste de l'institut des molécules et matériaux du Mans (IMMM) (schéma 100 pour le produit **5ca** et schéma 108 pour **5cs**).}

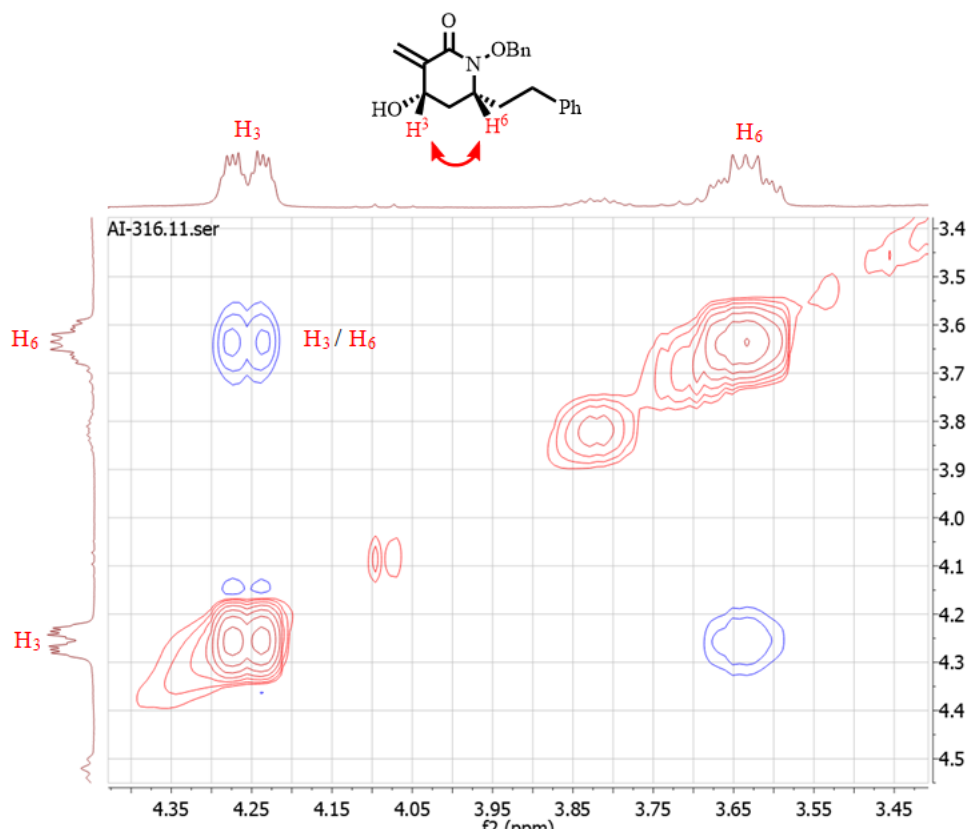


Figure 7 : Attribution de la stéréochimie *syn* pour le diastéréoisomère majoritaire par NOESY

Après cette optimisation de la réaction de MBH à partir de l'adduit **3** racémique, et avec les conditions optimales définies auparavant pour l'étape d'aza-Michael aminocatalysée énantiosélective (voir chapitre 2), nous avons cherché à réaliser ces deux étapes de façon monotope non séquencée (Schéma 100a). Le produit désiré a bien été obtenu avec un bon rendement et rapport diastéréoisomérique, mais de façon surprenante sous la forme d'un mélange racémique. En d'autres termes l'aminocatalyseur n'intervient pas dans le mécanisme réactionnel dans les conditions opératoires appliquées.

Afin de comprendre ce résultat, nous avons alors engagé les substrats de départ en présence de PPh₃ seul. De manière intéressante, le produit désiré a été obtenu avec un rendement similaire (69%) et le même rapport diastéréoisomérique montrant ainsi que la phosphine catalyse les 2 étapes du processus (Schéma 100b).

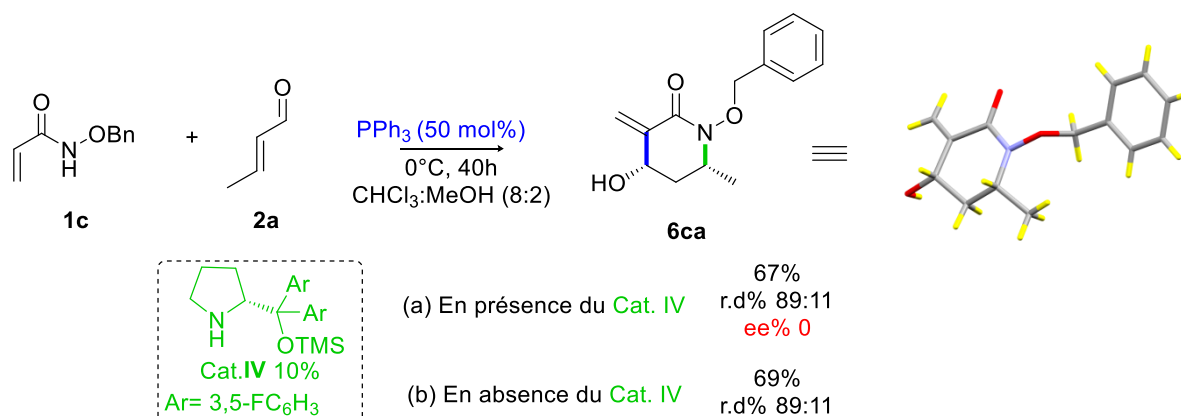


Schéma 100 : Résultats de la réaction d'aza-Michael/MBH monotope

Nous pouvons donc expliquer l'absence d'induction asymétrique par deux processus compétitifs : (i) la réaction d'aza-Michael est catalysée par PPh₃ et (ii) la nucléophilie supérieure de la triphénylphosphine *versus* le *N*-benzyloxyacrylamide conduisant à l'addition 1,4 réversible de la triphénylphosphine sur l'iminium formé **A** limitant fortement l'étape stéréocontrôlé d'aza-Michael en formant l'énamine **C** (Schéma 101). L'inhibition (via l'espèce **C**) de l'iminium **A** par la triphénylphosphine favorise l'addition 1,4 réversible de celle-ci sur l'énal **2a** non activé pour former le zwitterion **B**. Ainsi, la formation du produit non énantioenrichi implique un autre mécanisme qui sera discuté ultérieurement dans la partie aza-Michael/MBH monotope de ce chapitre.

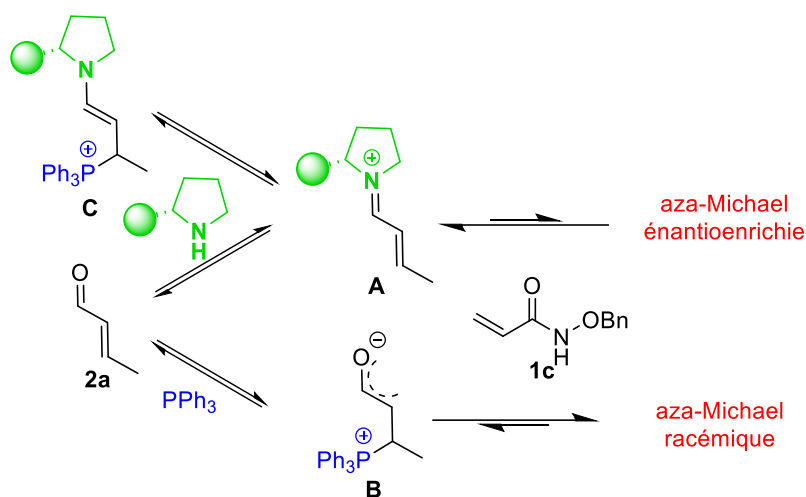


Schéma 101 : réaction compétitive de PPh₃

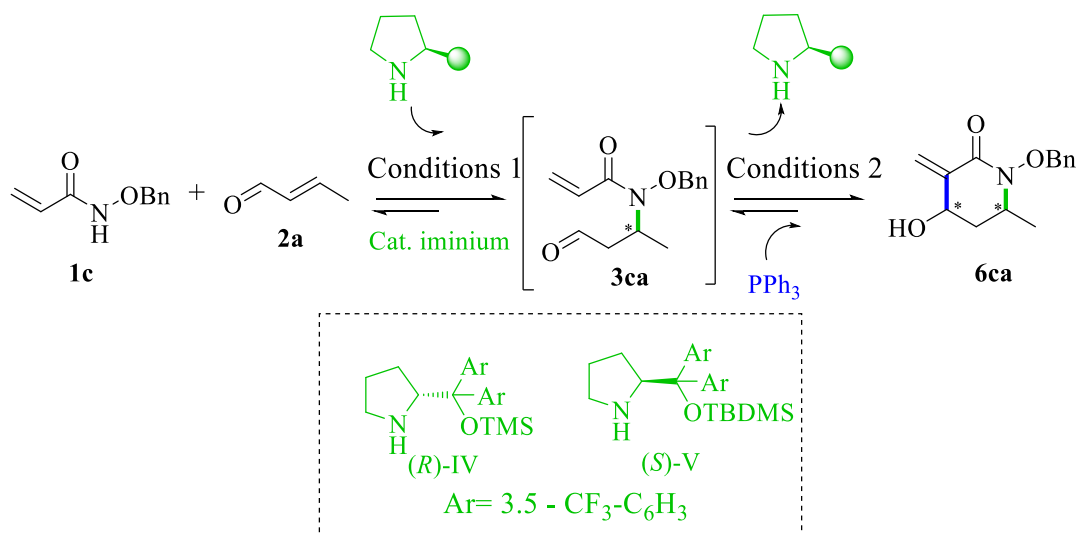
III-1-3- Optimisation de la réaction d'aza-Michael/MBH en monotope séquentiel

Afin de contourner cette compétition conduisant à la formation d'un produit racémique, nous avons décidé de faire la réaction en séquentiel, c'est-à-dire de former dans un premier temps l'adduit d'aza-Michael énantiométriquement enrichi en présence de l'amine chirale avant l'ajout de PPh₃. En nous basant sur les résultats obtenus précédemment pour les deux étapes du processus (voir chapitre 2 pour la réaction d'aza-Michael énantiosélective et ci-dessus pour la réaction de MBH) plusieurs essais ont été réalisés afin de trouver la combinaison catalyseurs/solvants la plus optimale pour cette séquence (Tableau 8).

En appliquant les meilleures conditions de la première étape et sans ajouter l'alcool comme co-solvant en deuxième étape, le produit désiré **6ca** a été obtenu après 96 h non seulement avec des rendement et diastéréosélectivité acceptables, mais aussi un bon excès énantiomérique de 89% (Entrée 1, Tableau 8). Ce premier résultat valide à la fois notre approche alternative et le fait que la présence initiale de PPh₃ inhibe l'iminium formé. L'addition d'isopropanol comme co-solvant n'a pas eu d'impact sur la stéréosélectivité mais a permis une légère hausse du rendement (70%, entrée 2). Ce choix de solvant au lieu du méthanol est basé sur les résultats d'optimisation de la réaction d'aza-Michael/MBH monotope non séquencée catalysée par PPh₃ qui seront discutés plus loin dans ce chapitre. Par contre, l'utilisation d'isopropanol comme co-solvant dès le début a conduit à une baisse de l'excès énantiomérique (82%) et du rendement (68%, entrée 3), conformément à nos observations du chapitre 2. Finalement nous avons testé le catalyseur (*S*)-**V** plus encombré dans le CHCl₃ à 0 °C puis à température ambiante. A 0 °C, le produit **6ca** a été obtenu avec un excellent excès énantiomérique de 95% sans améliorer le rendement et la diastéréosélectivité

(entrée 4). Des effets contrastés mais globalement néfastes ont été observés à température ambiante : si la réaction fût nettement plus rapide (48h versus 90h), le rendement significativement amélioré (83% versus 68%) et la diastéréosélectivité pas impactée, l'énantiosélectivité en revanche a chuté drastiquement (80% ee versus 95%, entrée 5). Au final, nous avons donc retenu les conditions de l'entrée 4 pour la suite de notre étude.

Tableau 8 : optimisation de la réaction d'aza-Michael/MBH énantiosélective séquentielle



entrée	Conditions 1	Conditions 2	T(h) ^a	rdt%	rd%	ee%
1	Cat. IV (10%), CHCl ₃ , 0°C	PPh ₃ (50%), CHCl ₃ , TA	96	67	89:11	89
2	Cat. IV (10%), CHCl ₃ , 0°C	PPh ₃ (50%), CHCl ₃ :i-PrOH (8:2), TA	96	70	89:11	89
3	Cat. IV (10%), CHCl ₃ :i-PrOH (8:2), 0°C	PPh ₃ (50%), CHCl ₃ :i-PrOH (8:2), TA	72	61	89:11	82
4	Cat. V (10%), CHCl ₃ , 0°C	PPh ₃ (50%), CHCl ₃ , TA	90	68	89:11	95
5	Cat. IV (10%), CHCl ₃ , TA	PPh ₃ (50%), CHCl ₃ , TA	48	83	89 :11	80

a : temps pour les deux étapes

III-1-4- Exemple

Avec ces conditions optimisées en main, nous avons évalué l'efficacité de cette transformation séquentielle sur différents aldéhydes α,β -insaturés **2** (Schéma 102).

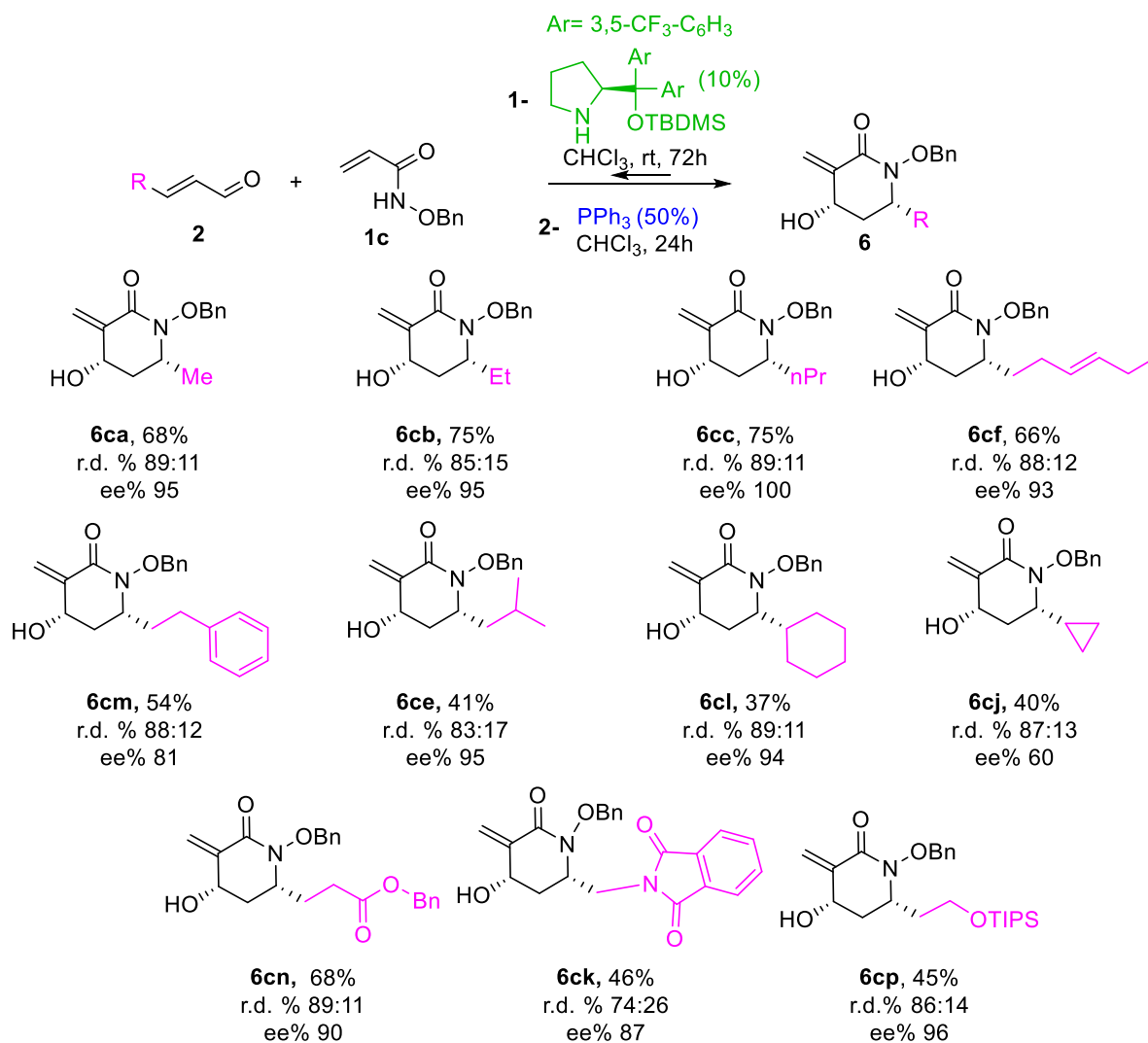


Schéma 102 : exemplification de la réaction aza-Michael/MBH aminocatalysée séquentielle

Globalement, on observe des rendements et diastéréosélectivités analogues pour les composés **6ca-6cm** même si on peut noter un excellent excès énantiomérique dans le cas de **6cc** et à l'inverse plus faible pour **6cm**. Une plus faible réactivité a été observée dans le cas de groupements encombrés tel que CH₂CH(CH₃)₂ (**6ce**, 41%), cyclohexyle (**6cl**, 37%) et cyclopropyle (**6cj**, 40%), avec toujours de bonnes sélectivités sauf dans le cas du cyclopropyle qui a conduit à un excès énantiomérique très moyen (60%, Schéma 99). Le processus développé est aussi compatible avec des énals portant une fonction ester, imide ou alcool protégé (produits **6cn**, **6ck** et **6cp** respectivement), des rendements acceptables étant obtenus en même temps que de bons excès diastéreo- et énantiomériques, avec des performances un peu moins bonnes pour le dérivé de phtalimide **6ck**.

En termes de mécanisme proposé, comme nous avons vu en Chapitre 2, l'aldéhyde **2** réagirait avec le catalyseur (*S*)-**V** pour former majoritairement l'ion iminium (*E*)-**A**, puis une

addition hétéroconjuguée de l'acrylamide **1** sur cet ion générerait l'intermédiaire énamine **B** qui conduirait au produit d'aza-Michael **3** après hydrolyse (Schéma 103). Conformément à ce que nous avons déjà illustré (Schémas 95 et 96), **4** réagirait alors avec le PPh_3 pour former l'intermédiaire **C** qui s'additionnerait intramoléculairement sur la fonction aldéhyde pour donner l'énolate **D**. Un transfert de proton de la position α de l'amide vers l'alcoolate serait suivie par une β -élimination de PPh_3 conduisant au produit désiré **7** tout en régénérant le catalyseur phosphoré.

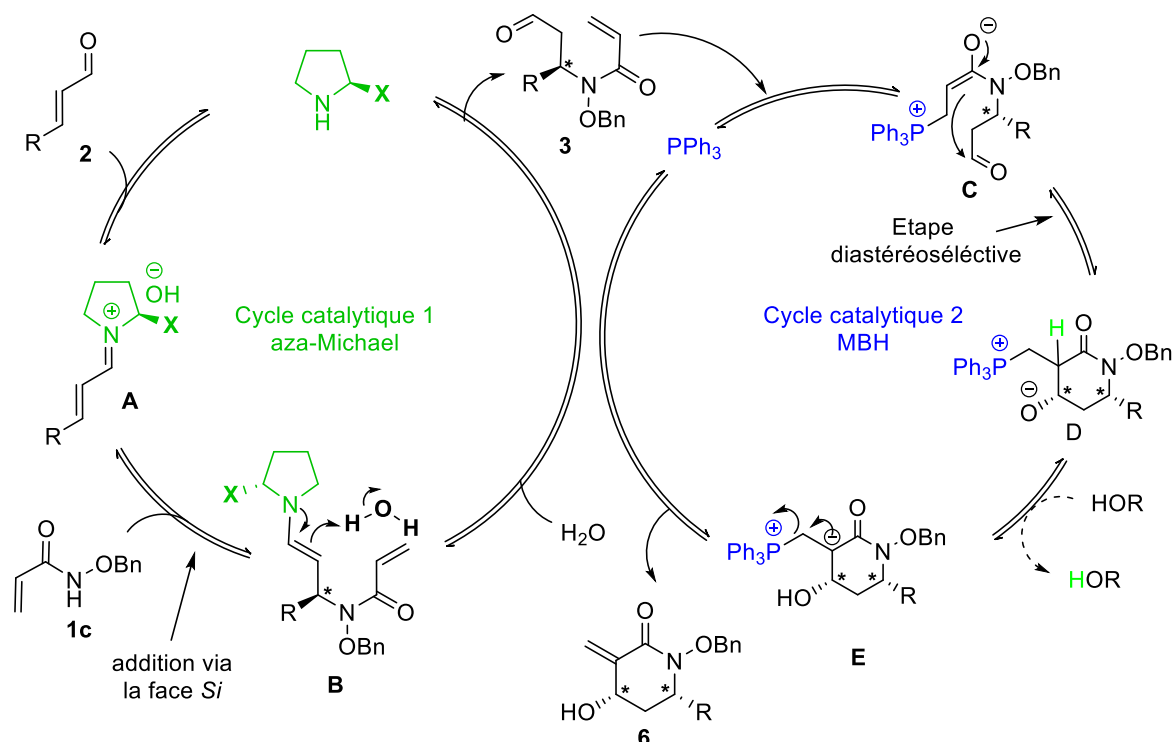


Schéma 103 : double cycle catalytique proposé

En ce basant sur les travaux précédants de la littérature (Cf. Chapitre 1, Schémas 16 et 26, et Chapitre 2) nous postulons que le processus est initié par une addition sélective (via la face *Ré*) du *N*-benzyloxyacrylamide **1c** sur l'iminium **A**, ce qui conduirait au final à l'obtention de l'énantiomère (*S,R*)-**6** majoritaire.

IV-Réaction domino aza-Michael/MBH monotope catalysée par la triphénylphosphine

Comme indiqué ci-dessus, il apparaît que la triphénylphosphine est en mesure de catalyser seule la séquence domino aza-Michael/MBH. Bien que celle-ci ne soit pas énantiosélective, son intérêt synthétique est néanmoins évident : (i) un même catalyseur catalyse les réactions d'aza-Michael et MBH, (ii) tous les réactifs sont ajoutés dès le départ dans une procédure

simplifiée qui en outre devrait nous permettre d'étendre cette stratégie aux accepteurs de Michael de type cinnamaldéhydes (substituant aryl en β) qui sont non compatibles avec la réaction d'aza-Michael (voir chapitre 2).

Les phosphines ont été largement utilisées comme catalyseurs pour l'addition de Michael entre un pro-nucléophile et un accepteur de Michael.¹⁹⁵ En 1973, White and Baizer¹⁹⁶ ont rapporté la première addition de Michael catalysée par diverses phosphines (PBU₃, Me₂PPh, Ph₂PMe, PPh₃), à partir de 2-nitropropane et des alcènes pauvres en électrons. Cette stratégie est apparue comme une bonne alternative pour éviter l'utilisation des bases fortes azotées. Depuis ces travaux préliminaires, cette stratégie a été largement développée en utilisant des pro-nucléophiles carbonés,¹⁹⁷ oxygénés,¹⁹⁸ azotés,¹⁹⁹ soufrés²⁰⁰ ou encore phosphorés.²⁰¹ Il faut noter que des réactions de Michael énantiosélectives catalysées par des phosphines bifonctionnelles chirales constituent un axe de recherche relativement récent et prospère.^{197a,202}

Le zwitterion **b** découlant de l'attaque de la phosphine sur l'accepteur de Michael agit comme une base relativement forte et déprotonne le nucléophile NuH (Schéma 104). S'ensuit alors un cycle autocatalytique qui débute alors par l'addition 1,4 de l'anion du pro-nucléophile sur l'accepteur de Michael qui génère le carbanion (ou l'énolate) **e**, et se clôt par la déprotonation d'une autre molécule du pro-nucléophile par cet énolate pour former le produit d'addition **f**.

¹⁹⁵ (a) Guo, H.; Fan, Y. C.; Sun, Z.; Wu, Y.; Kwon, O. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 10049–10293. (b) Methot, J. L.; Roush, W. R. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2004**, *346*, 1035–1050.

¹⁹⁶ White, D. A.; Baizer, M. M. *Tetrahedron Letters* **1973**, *14*, 3597–3600.

¹⁹⁷ (a) Izumi, S.; Kobayashi, Y.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 696–699. (b) Lumbierres, M.; Marchi, C.; Moreno-Mañas, M.; Sebastián, R. M.; Vallribera, A.; Lago, E.; Molins, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 2321–2328. (c) Gómez-Bengoa, E.; Cuerva, J. M.; Mateo, C.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8553–8565.

¹⁹⁸ (a) Stewart, I. C.; Bergman, R. G.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8696–8697. (b) Jenner, G. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 4807–4810.

¹⁹⁹ (a) Wang, D.; Wei, Y.; Shi, M. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 480–485. (b) Gimbert, C.; Moreno-Mañas, M.; Pérez, E.; Vallribera, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8305–8310.

²⁰⁰ (a) Shin, J.; Matsushima, H.; Chan, J. W.; Hoyle, C. E. *Macromolecules* **2009**, *42*, 3294–3301. (b) Shin, J.; Nazarenko, S.; Hoyle, C. E. *Macromolecules* **2009**, *42*, 6549–6557.

²⁰¹ (a) Huang, T.-Z.; Chen, T.; Saga, Y.; Han, L.-B. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 7085–7093. (b) Il'in, A. V.; Fatkhutdinov, A. R.; Salin, A. V. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* **2016**, *191*, 1628–1629.

²⁰² (a) Mato, R.; Manzano, R.; Reyes, E.; Carrillo, L.; Uria, U.; Vicario, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9495–9499. (b) Yang, W.; Yuan, K.; Song, H.; Sha, F.; Wu, X. *Chin. J. Chem.* **2015**, *33*, 1111–1114

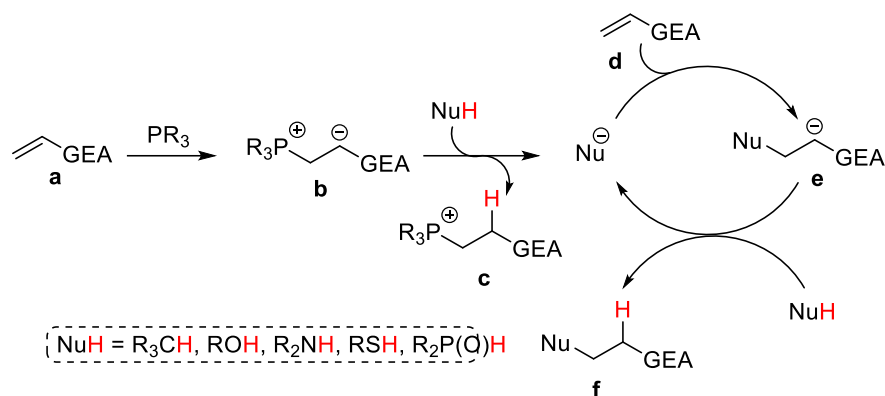


Schéma 104 : Addition de Michael catalysée par des phosphines

Par la suite, nous discuterons rapidement les exemples de réactions d'aza-Michael catalysées par des phosphines reportées dans la littérature. Dans ce domaine, l'équipe de Xia²⁰³ a réalisé une jolie addition 1,4 du carbamate **145** sur les chalcones et énonés cycliques **2'**, catalysée par le PPh₃ (10 mol%) en présence de chlorure de triméthylsilane (Schéma 105a). La faible nucléophilie des carbamates a imposé l'utilisation de TMSCl pour activer les accepteurs de Michael **1**, aucune réactivité n'étant obtenue en son absence. Shi²⁰⁴ et ses collaborateurs ont développé une addition d'aza-Michael pour synthétiser les indolizines **148** fonctionnalisées à partir de l'indolizine 1,3-disubstituée **147** et l'acrylate **2** en employant une quantité catalytique de triphénylphosphine à température ambiante (Schéma 105b). De même, Vallribera²⁰⁵ et ses collaborateurs ont développé cette réaction d'aza-Michael en utilisant cette fois la tributylphosphine dans l'acétonitrile à reflux (Schéma 105c) à partir des acrylates et différents types de pro-nucléophiles (sulfonamides, thioacetamides, 4-nitroaniline, acétamides, urées, etc). Les auteurs ont constaté que les meilleurs rendements ont été obtenus lorsque le pK_a du pro-nucléophiles était inférieur à 20 (dans le DMSO). On peut aussi citer une réaction d'aza-Michael réalisée par Huang²⁰⁶ et ses collaborateurs utilisant les allénoates comme accepteur de Michael en présence d'hydrazones comme pro-nucléophiles. Il faut noter que les accepteurs de Michael de type allènes ont été largement utilisés dans la réaction aza-Michael P-catalysée.¹⁹⁵

²⁰³ Xu, L.-W.; Xia, C.-G. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 4507–4510.

²⁰⁴ Wang, D.; Wei, Y.; Shi, M. *Asian Journal of Organic Chemistry* **2013**, *2*, 480–485.

²⁰⁵ Gimbert, C.; Moreno-Mañas, M.; Pérez, E.; Vallribera, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8305–8310.

²⁰⁶ Li, E.; Xie, P.; Yang, L.; Liang, L.; Huang, Y. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 603–610.

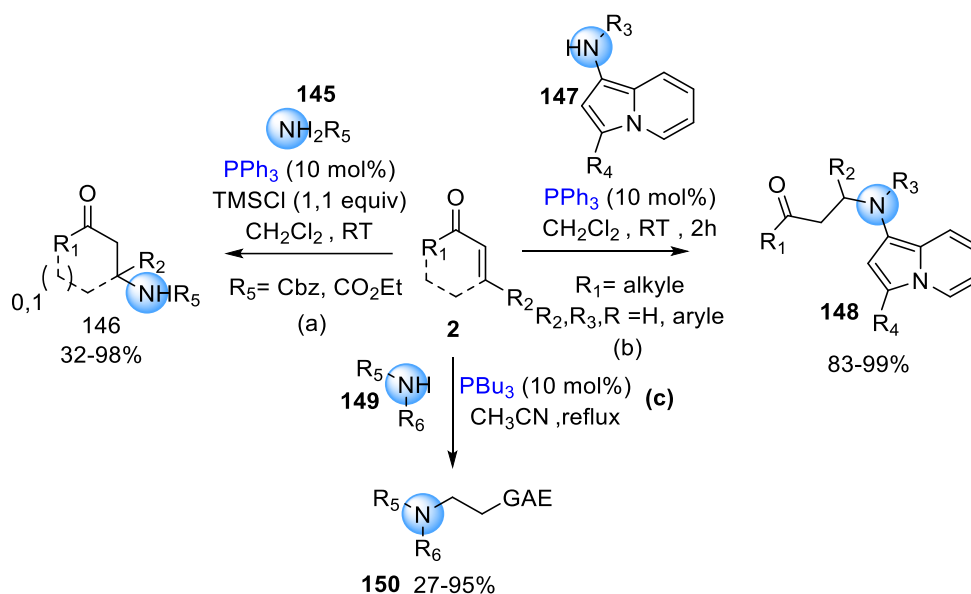


Schéma 105 : Réactions d'aza-Michael catalysées par des phosphines

La réaction domino/cascade ou multi-composante aza-Michael/MBH catalysée par des phosphines n'a jamais été développée à notre connaissance. Néanmoins, il existe quelques exemples de la cascade inverse MBH/aza-Michael dans la littérature. Une stratégie multicomposants d'aza-MBH/Michael ou d'aza-MBH/aza-Michael chimiosélective catalysées par PPh_3 ou EtPPh_2 a été développée par Lin²⁰⁷ et ses collaborateurs (Schéma 106A). Ils ont ainsi synthétisé des amines et alcools **154** hautement fonctionnalisés avec une très bonne diastéréosélectivité. Marinetti²⁰⁸ et son équipe ont de leur côté rapporté une autre version intramoléculaire de cette cascade pour former des pyrrolines fonctionnalisées en utilisant des imines comme 1,2-dipôles électrophile-nucléophile. Les produits ont été isolés avec des bons rendements et rapports diastéréoisomérique (Schéma 106B). Une approche domino MBH/oxa-Michael organocatalysée a été développées par Chen,²⁰⁹ et ses collaborateurs pour la synthèse 4-aminochromane **160** en employant cette fois des phosphines chirales (Schéma 106C). Enfin, d'autres accepteurs de Michael comme les propionaldéhydes ont été engagés par l'équipe d'Alemán dans une réaction domino oxa-Michael/aza-MBH aminocatalysée pour accéder aux 4-amino-4H-chromenes **163** (schéma 106D).²¹⁰

²⁰⁷ (a) Syu, S.; Lee, Y.-T.; Jang, Y.-J.; Lin, W. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2888–2891., (b) Syu, S.; Wang, D.-W.; Chen, P.; Hung, Y.-T.; Jhang, Y.-W.; Kao, T.-T.; Lee, Y.-T.; Lin, W. *Tetrahedron Letters* **2010**, *51*, 5943–5946.

²⁰⁸ (a) Duvvuru, D.; Betzer, J.-F.; Retailleau, P.; Frison, G.; Marinetti, A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 483–493., (b) Schuler, M.; Duvvuru, D.; Retailleau, P.; Betzer, J.-F.; Marinetti, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4406–4409.

²⁰⁹ Ay, S.; Gérard, E.; Shi, M.; Bräse, S. *Synlett* **2010**, *2010*, 128–130.

²¹⁰ Alemán, J.; Núñez, A.; Marzo, L.; Marcos, V.; Alvarado, C.; García Ruano, J. L. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9453–9456.

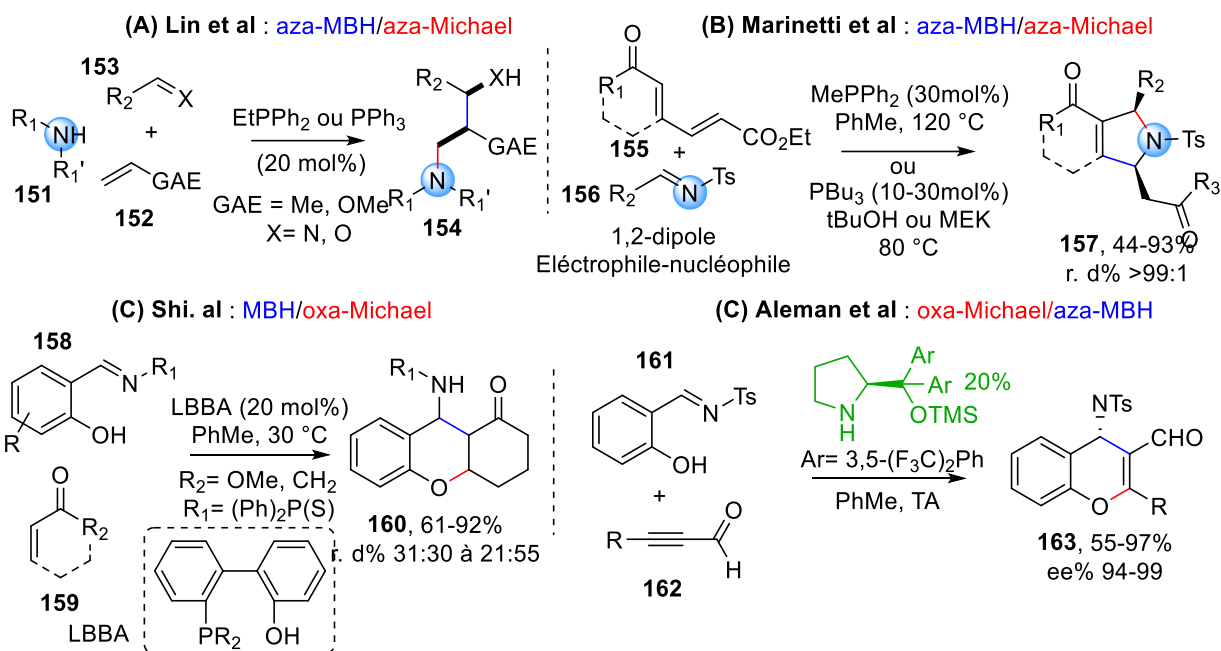


Schéma 106 : Réactions domino/cascade ou multicomposants MBH/Michael reportées dans la littérature

A la lumière de cette étude bibliographique, notre réaction domino aza-Michael/MBH serait la première approche catalytique développée dans la littérature à partir de substrats simples et accessibles conduisant en une étape à des δ -lactames polysubstitués (Schéma 107).²¹¹ En outre, à notre connaissance, la réactivité des *N*-alcoxyacrylamides comme dipôles-1,3 bi-nucléophiles n'a jamais été étudiée dans une réaction domino.

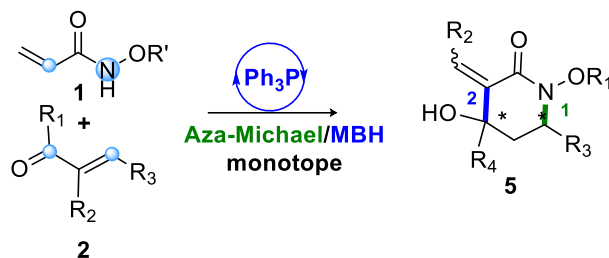


Schéma 107 : Réaction domino aza-Michael/MBH catalysée par la triphénylphosphine

IV-1- Résultats et discussion

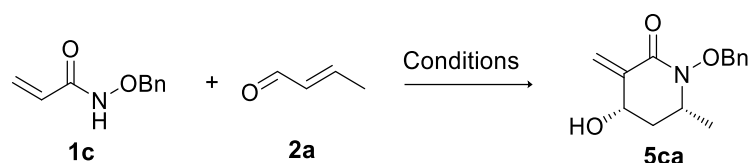
Compte tenu des résultats obtenus dans la partie aza-Michael aminocatalysée (Chapitre 2), et la réactivité différente observée entre les énales β -aromatiques et celle des β -aliphatiques, due entre autres à la réversibilité de la réaction d'aza-Michael, nous avons effectué deux optimisations séparées pour notre variante P-catalysée de la réaction domino aza-Michael/MBH.

²¹¹ Pour rappel la seule approche Michael/MBH monotope similaire développée par l'équipe de Jorgensen a été discutée précédemment.

IV-1-1- Résultats obtenus à partir d'aldéhyde insaturés β -aliphatiques

Nous avons choisi comme substrats modèles le crotonaldéhyde **2a** et le *N*-benzyloxyacrylamide **1c**. Après une longue optimisation des conditions expérimentales résumée dans le Tableau 3, nous avons sélectionné les conditions les plus douces conduisant au produit cyclique voulu avec un bon rendement et une diastéréosélectivité correcte (Entrée 2).

Tableau 9 : Optimisation à partir d'énals β -aliphatiques



	Cata. %	Solvent (l/M)	T °C	t (h)	rdt%	r. d. %
1	-	<i>i</i> -PrOH (0.2)	ta	24h	0	0
2	PPh ₃ (50)	<i>i</i> -PrOH (0.2)	ta	20h	83	89 : 11
3	DABCO (50)	<i>i</i> -PrOH (0.2)	ta	35h	26	80 : 20
4 ^a	DMAP (50)	<i>i</i> -PrOH (0.2)	ta	35h	36	82 : 18
5	(Bu) ₃ P (50)	<i>i</i> -PrOH (0.2)	ta	20h	Dégradation	
6	(Cy) ₃ P (50)	<i>i</i> -PrOH (0.2)	ta	20h	0	0
7	(4-MeOPh) ₃ P (50)	<i>i</i> -PrOH (0.2)	ta	9h	46	98 : 2
8	PPh ₃ (50)	EtOH (0.2)	ta	24h	74	92 : 8
9	PPh ₃ (50)	DCM (0.2)	ta	48h	64	88 : 12
10	PPh ₃ (50)	CHCl ₃ (0.2)	ta	72h	53	89 : 11
11	PPh ₃ (50)	MeCN (0.2)	ta	48h	71	83 : 17
12 ^a	PPh ₃ (50)	DMF (0.2)	ta	70h	24	89 : 11
13	PPh ₃ (50)	HFIP (0.2)	ta	24h	0	0
14 ^b	PPh ₃ (50)	<i>i</i> -PrOH (0.2)	ta	20h	65	89 : 11
15 ^c	PPh ₃ (20)	<i>i</i> -PrOH (0.2)	ta	20h	56	89 : 11
16	PPh ₃ (20)	<i>i</i> -PrOH (0.2)	50	20h	69	89 : 11
17	PPh ₃ (50)	<i>i</i> -PrOH (0.2)	50	7h	86	89 : 11

Conditions : **1** (0.282 mmol, 1 équivalent), **2** (0.564 mmol, 2 équivalent), solvant (0.2 M),
 (a) : RMN montre la trace de nombreux sous-produits, (b) : 1.5 équivalent de **2** ont été utilisés, (c) : 14% de produit d'aza-Michael est récupéré

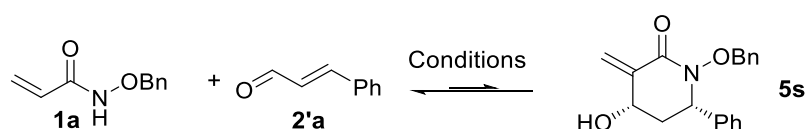
IV-1-2- Résultats à partir d'aldéhydes insaturés β -aromatiques

La faisabilité du processus en version monotope couplée avec le fait qu'un solvant protique comme le méthanol favorise un peu l'équilibre vers le produit d'aza-Michael nous ont amenés

à réinvestir les aldéhydes insaturés β -aromatiques. Notre hypothèse de travail était que si l'intermédiaire obtenu après la réaction d'aza-Michael pouvait réagir rapidement dans une réaction de MBH intramoléculaire non équilibrée, la séquence globale devrait être compatible avec ces aldéhydes présentant un bien plus grand défi.

Différents paramètres ont été testés cette fois sur le cinnamaldehyde **2'a** et le *N*-benzyloxy acrylamide **1c** utilisés comme substrats modèles (Tableau 10). Encore une fois de très nombreux paramètres (solvants, température, catalyseurs) ont été évalués. Au terme de cette étude, le meilleur résultat a été obtenu à une température de 40 °C dans l'isopropanol, conditions permettant d'isoler le produit voulu avec un rendement certes décevant de 40% mais en revanche de façon très satisfaisante sous la forme d'un seul diastéréoisomère (entrée 15). Ces conditions sont proches, à la température et au temps près, des conditions employées avec les énales aliphatiques et bien que le rendement soit moyen, notre hypothèse de travail a été validée

Tableau 10 : optimisation à partir d'énales β -aromatiques



	Cat. 2 (%)	solvant (0.2M)	T°C	t(h)	rdt(%)	r. d. (%)
2	PPh ₃ (50)	MeOH	rt	48	Pas de réaction	
3	PPh ₃ (50)	CHCl ₃	62	120	20	100:0
4	DABCO(50)	CHCl ₃	62	168	11	90:10
5	(Bu) ₃ P(50)	CHCl ₃	62	18	Dégradation	
6	(Bu) ₃ P(5)	CHCl ₃	62	18	Dégradation	
7	(OMe) ₃ P (50)	CHCl ₃	62	18	6	100:0
8	PPh ₃ (50)	THF	62	54	Pas de réaction	
9	PPh ₃ (50)	Dioxane	62	54	Pas de réaction	
10	PPh ₃ (50)	DCM	62	54	8	96:4
11	PPh ₃ (50)	MeCN	62	144	18	99:1
12	PPh ₃ (50)	MeOH	62	56	36	93:7
13	PPh ₃ (50)	^t BuOH	62	48	43	92:8
14	PPh ₃ (50)	^t BuOH	40	96	40	98:2
15	PPh ₃ (50)	isoproanol	40	50	40	100:0

IV-1-3- Exemplification

Différents énales β -aliphatiques et aromatiques ont été engagés dans cette approche domino (Schéma 108). On peut tout d'abord constater que le *N*-benzyloxyacrylamide présente une

bien meilleure réactivité que son analogue *N*-méthoxylé (Schéma 23, comparaison de **5ba** et **5ca**, 81% rendement *vs* 53%) et permet également une légère amélioration du ratio diastéréoisomérique (89:11 *vs* 85:15). C'est pourquoi nous avons poursuivi l'étude avec le *N*-benzyloxyacrylamide. Comme pour la séquence séquentielle présentée auparavant, des résultats homogènes en termes de rendements et de sélectivités ont été obtenus avec des énaux portant une chaîne carbonée (**5ca-5cf**). Dans le cas de systèmes cycliques plus encombrés (**5cj-5cl**), des rendements faibles à moyens ont été obtenus avec une bonne diastéréosélectivité. Malheureusement aucune évolution n'a été observée en utilisant des groupements très encombrés comme un isopropyle ou un tertio-butyle (**5ch-5ci**), ce qui paraît plutôt cohérent avec la forte demande stérique imposée par la phospho-addition 1,4. Le même constat peut être fait en employant un énal substitué par un benzyle (**5cg**, R²= CH₂Ph), cette fois probablement en lien avec l'acidité du proton benzylique, qui doit favoriser sa déprotonation. D'autres énaux fonctionnalisés ont été engagés aussi dans cette cascade, et des rendements et stéréosélectivités acceptables ont été constatés (**5cn-5ck**) sauf dans le cas du CH₂-phthalimide. L'ensemble des résultats obtenus dans cette série marquent une certaine complémentarité avec ceux enregistrés lors de l'approche énantiosélective séquentielle (Cf schéma 99). Nous avons ensuite poursuivi avec l'exemplification des énaux β-aromatiques. Celle-ci s'est avérée décevante : une faible réactivité a été observée pour tous les substituants autres qu'un phényl et l'étude modèle du cinnamaldéhyde est donc de loin restée la meilleure (**5cr**, 40%, 100% syn). Seul un exemple parmi les moins décevants est présenté ici en série *p*-cinnamaldéhyde.

Pour finir, il est important de noter que malgré tous nos efforts, dans tous les cas présentés ci-dessus nous n'avons pas été en mesure de séparer les diastéréoisomères.

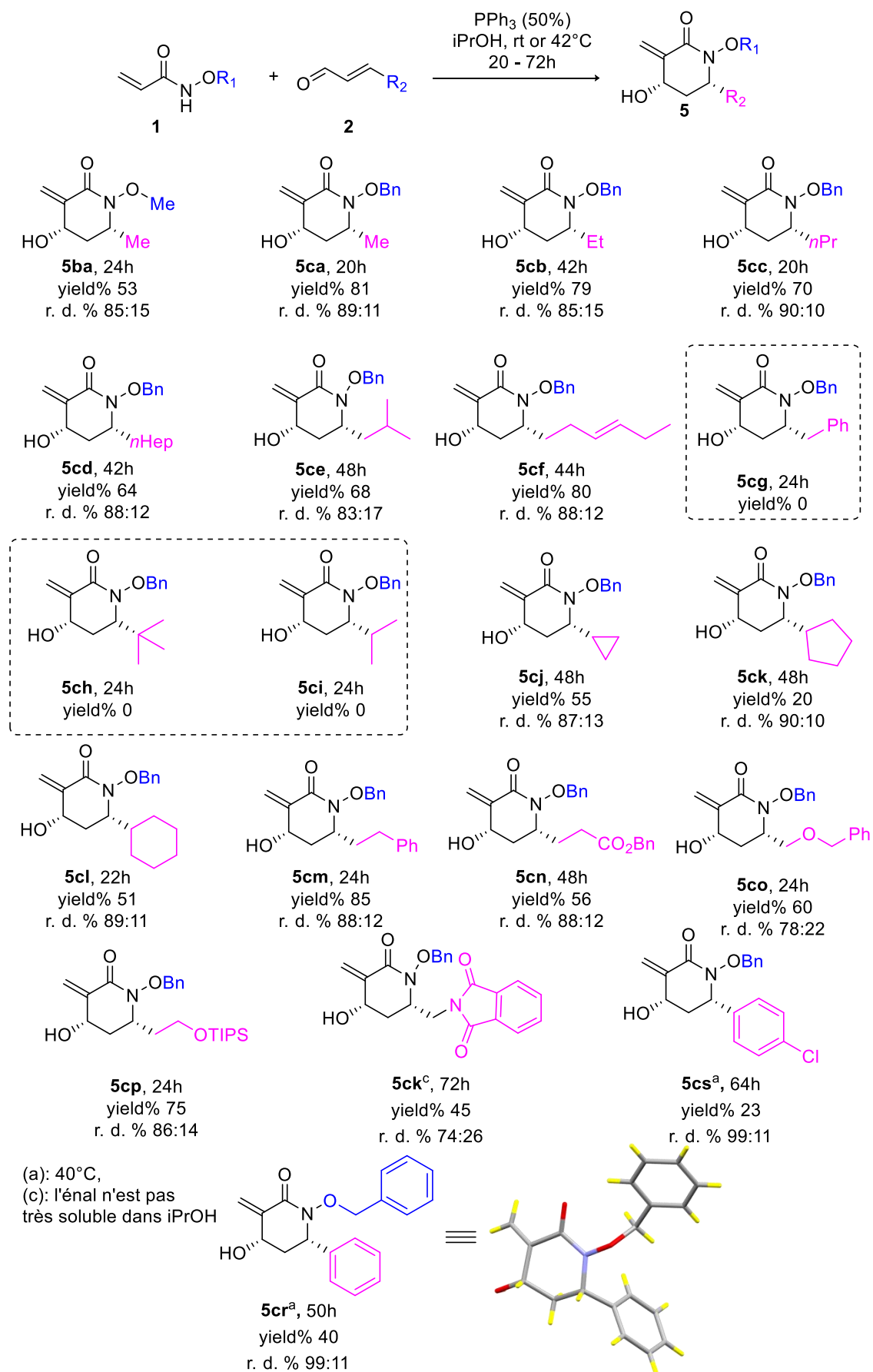


Schéma 108 : Exemplification à partir d'énals β -aliphatiques et aromatiques, énal α -substitués et énone

Les énaux α -substitués et les énones, qui sont des substrats présentant un défi synthétique plus élevé, ont montré une bonne réactivité en utilisant les conditions optimales appliquées dans le cas des énaux aromatiques (Schéma 109). Globalement, des résultats très comparables à ceux des aldéhydes en termes de stéréocontrôle ont été enregistrés. L'énal α -méthylé (méthacrylal) a été engagé dans la réaction domino et le produit correspondant **5cu** a été obtenu avec un rendement moyen de 49% et un r.d de 84:16 conforme à celui du crotonaldéhyde. En ce qui concerne les énones, en partant de la (*E*)-pent-3-èn-2-one la moins encombrée (méthylée en position 2), le produit cyclique **5cb'** a été formé avec un bon rendement de 61% et une diastéréosélectivité également analogue à celle issue du crotonaldéhyde. De la même manière, la cétone aromatique analogue plus encombrée a donné un résultat dans la lignée de celui du cinnamaldéhyde, avec l'obtention d'un très bon stéréocontrôle et d'un faible rendement de 33% pour **5cc'** (La stéréochimie des trois produits n'est pas déterminée).

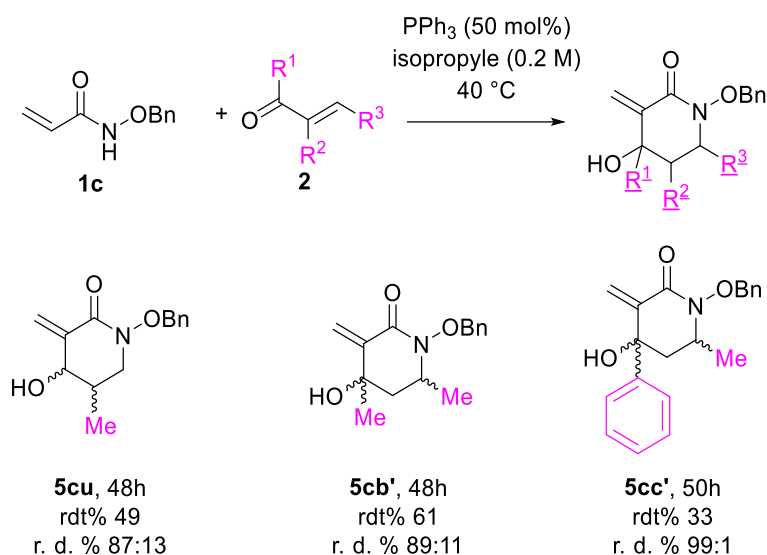


Schéma 109 : Exemplification à partir d'énones et énaux α -substitués

Notre proposition mécanistique est en toute logique une simple juxtaposition des deux cycles catalytiques préalablement proposés pour chacune des deux réactions (Cf schémas 98, 99, 104 et 103). Une première addition 1,4 de PPh_3 sur l'énal génère l'intermédiaire **A** qui déprotone le *N*-alcoxyacrylamide **1** ($\text{pK}_a \sim 8-9$)⁹⁹ en générant l'intermédiaire anionique **C** plus nucléophile (Schéma 110). Celui-ci s'additionne sur l'énal **2** pour former le carbanion **D** en équilibre avec sa forme énolate. Pour fermer ce premier cycle catalytique, le carbanion **D** déprotone une deuxième molécule de *N*-alcoxyacrylamide **1** pour former l'adduit **3**. Ensuite, ce produit d'aza-Michael entre dans le second cycle catalytique en réagissant avec PPh_3 pour donner le zwitterion **E** qui, par aldolisation intramoléculaire donne le zwitterion **F**.

Finalement, un transfert de proton assisté par le solvant protique génère le zwitterion **G** conduisant au produit désiré **5** après β -élimination de PPh_3 .

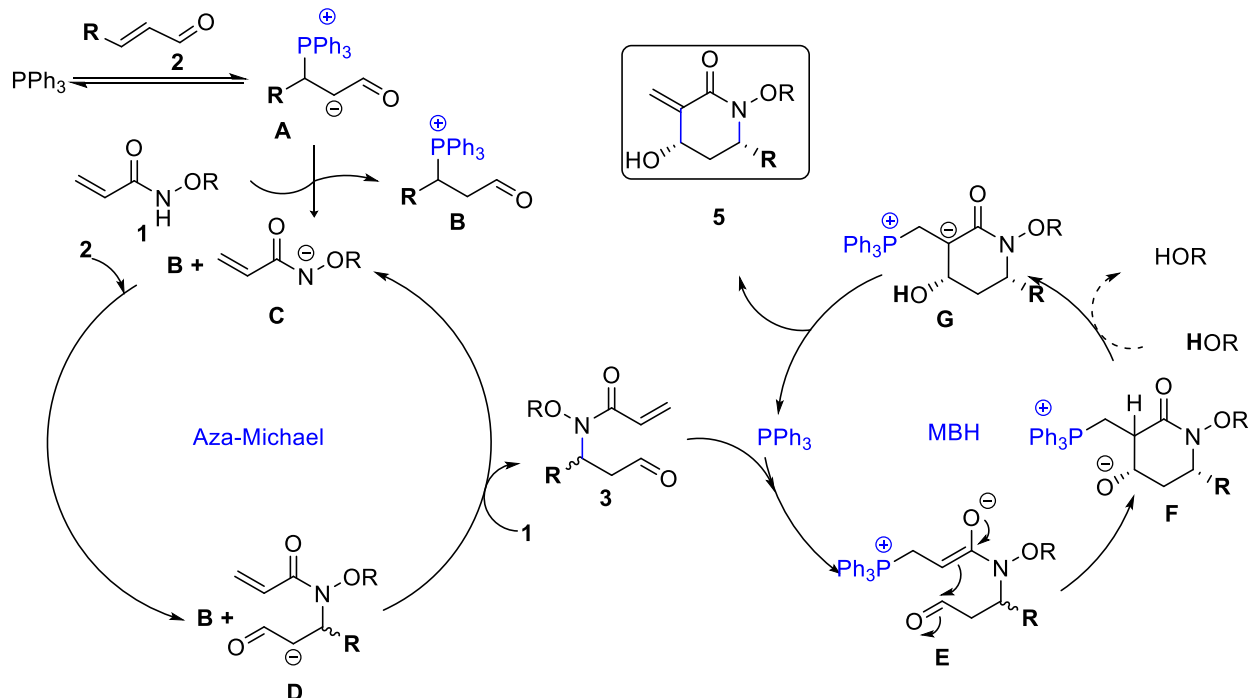


Schéma 110 : Double cycle catalytique de la réaction domino aza-Michael/MBH catalysée par PPh_3

Ce mécanisme proposé est appuyé par le résultat présenté dans le Tableau 9, entrée 13. Pour rappel, lorsque l'hexafluoropropan-2-ol (HIFP) a été utilisé comme solvant, aucune conversion n'a été observée. On peut envisager que ce solvant, qui a un pK_a d'environ 9.42 (dans l'eau)²¹² a pu jouer le rôle d'un acide reprotonant le zwitterion **A** en lieu et place de l'acrylamide **1c**, stoppant ainsi le processus domino (Schéma 111).

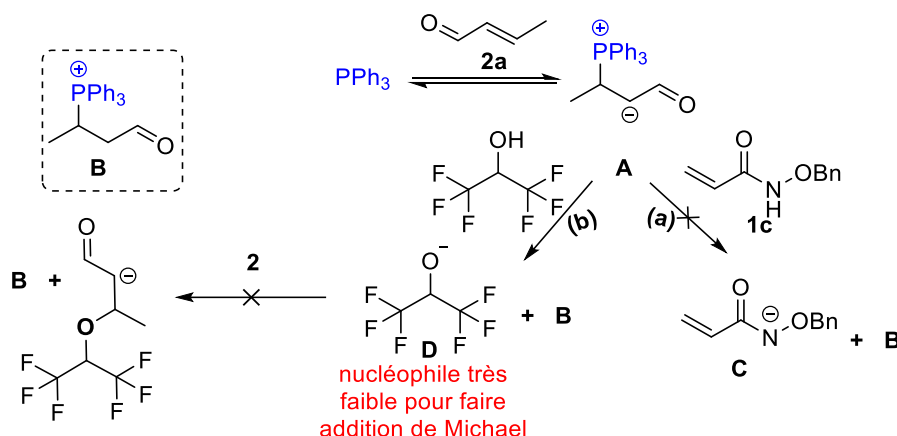


Schéma 111 : Inhibition de la réaction en présence de HIFP

²¹² Kütt, A.; Leito, I.; Kaljurand, I.; Sooväli, L.; Vlasov, V. M.; Yagupolskii, L. M.; Koppel, I. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2829–2838.

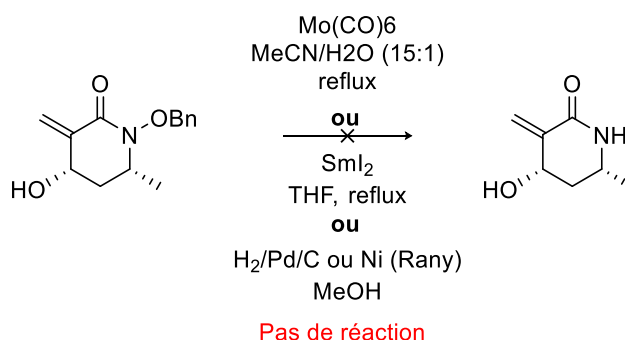


Schéma 114 : Essais de coupure de la liaison N-O

V- Valorisations des produits d'aza-Michael/MBH

L'obtention d'un produit fonctionnalisable portant une double liaison exocyclique et une fonction alcool ouvre la possibilité de faire des post-transformations très variées comme des additions de Michael, des époxydations, des réactions d'hydrométtallation ainsi que des réactions de métathèse croisée permettant en principe de facilement et rapidement augmenter la diversité moléculaire de ces systèmes (Figure 8).

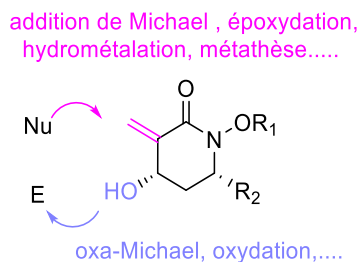


Figure 8 : Post-fonctionnalisations possibles des δ -lactames obtenus

Nous avons engagé nos produits dans trois réactions différentes afin d'en évaluer leur potentiel : (i) une réaction de thio-Michael stéréosélective, (ii) une réaction d'époxydation et (iii) une réaction domino oxa-Michael/Michael diastéréosélective. Des produits hétéro(poly)cycliques ont été formés avec des rendement acceptables et jusqu'à 3 centres stéréogènes ont été créés.

V-1- Réactions de thio-Michael

Nous avons tout d'abord synthétisé le lactame (*R,S*)-**6** énantiomériquement enrichi via les conditions déjà mentionnées ci-dessus (Tableau 8, entrée 5) afin de tester sa réactivité vis-à-vis de nucléophiles soufrés tels que le thiophénol et ses dérivés (Schéma 115). Il faut noter qu'une réaction similaire avait été faite précédemment sur le même type de substrat par l'équipe

d'Hoefle²¹⁴ en utilisant HSCOCH₃ comme nucléophile.

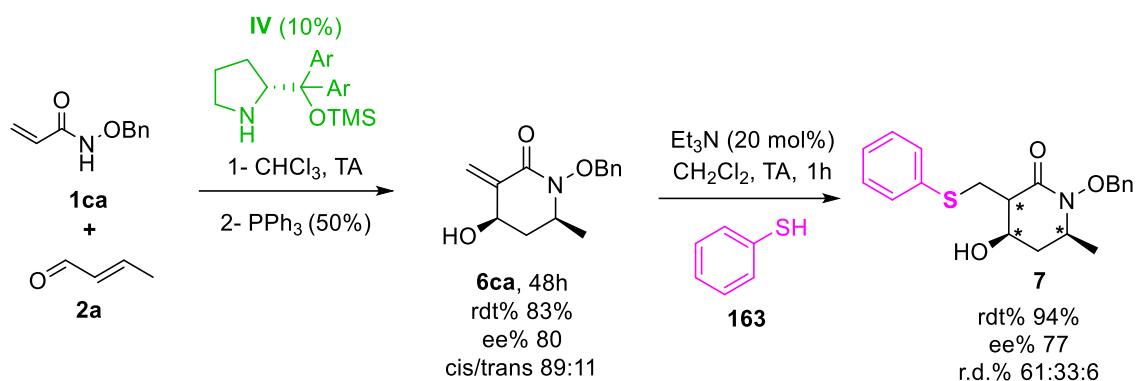


Schéma 115 : Réaction de thio-Michael sur le lactame énantiométrique **6ca**

Nous avons dans un premier temps engagé le substrat (*R,S*)-**6ca** sous la forme de 2 diastéréoisomères inséparables dans un rapport 89:11, énantiométrique à 80% pour l'énantiomère majoritaire, avec le thiophénol (1,2 équiv) en présence de 20 mol% de triéthylamine dans le dichlorométhane à température ambiante (Schéma 115). Ainsi, le produit désiré a été obtenu après une 1h avec un excellent rendement (94%), un excès énantiométrique légèrement érodé (77%) sous la forme de 3 diastéréoisomères (61:33:6) dont celui à 6% résultant du diastéréoisomère minoritaire présent initialement. Il faut noter qu'en l'absence de base, une dégradation du milieu a été observée. Ensuite, nous avons engagé d'autres thiols aromatiques diversement substitués avec le même substrat (Schéma 116). Dans le cas d'un groupement attracteur en position para (4-Cl-C₆H₄SH), le produit **7cab** a été formé avec un rendement de 79% sans améliorer de la distribution diastéréoisomérique et le 2-Br-C₆H₄SH a fourni le produit **7cac** avec un rendement sensiblement inférieur de 62% mais encore acceptable. Afin de tester l'effet d'un groupement donneur, nous avons engagé le *para*-MeO-C₆H₄SH dans la réaction et le lactame **7cad** a été isolé avec un bon rendement (84%) et un rapport diastéréoisomérique légèrement plus élevé que les cas précédents (69:22:9), avec une fois encore une très légère érosion de l'excès énantiométrique. Une faible réactivité a été constatée en utilisant le 4,5-MeO-C₆H₄SH, le produit étant isolé avec 34% de rendement et une diastéréosélectivité très faible mais un enrichissement optique préservé. Il semble que l'acidité du thiol joue un rôle prépondérant sur la cinétique de l'addition, comme le montre le résultat du produit mono-méthoxylé **7cad** (7h) comparé à celui du produit di-méthoxylé **7cae** (24h), et de manière plus générale l'ensemble des résultats de cette série.

²¹⁴ Klutchko, S.; Hoefle, M. L.; Smith, R. D.; Essenburg, A. D.; Parker, R. B.; Nemeth, V. L.; Ryan, M.; Dugan, D. H.; Kaplan, H. R. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 104–109.

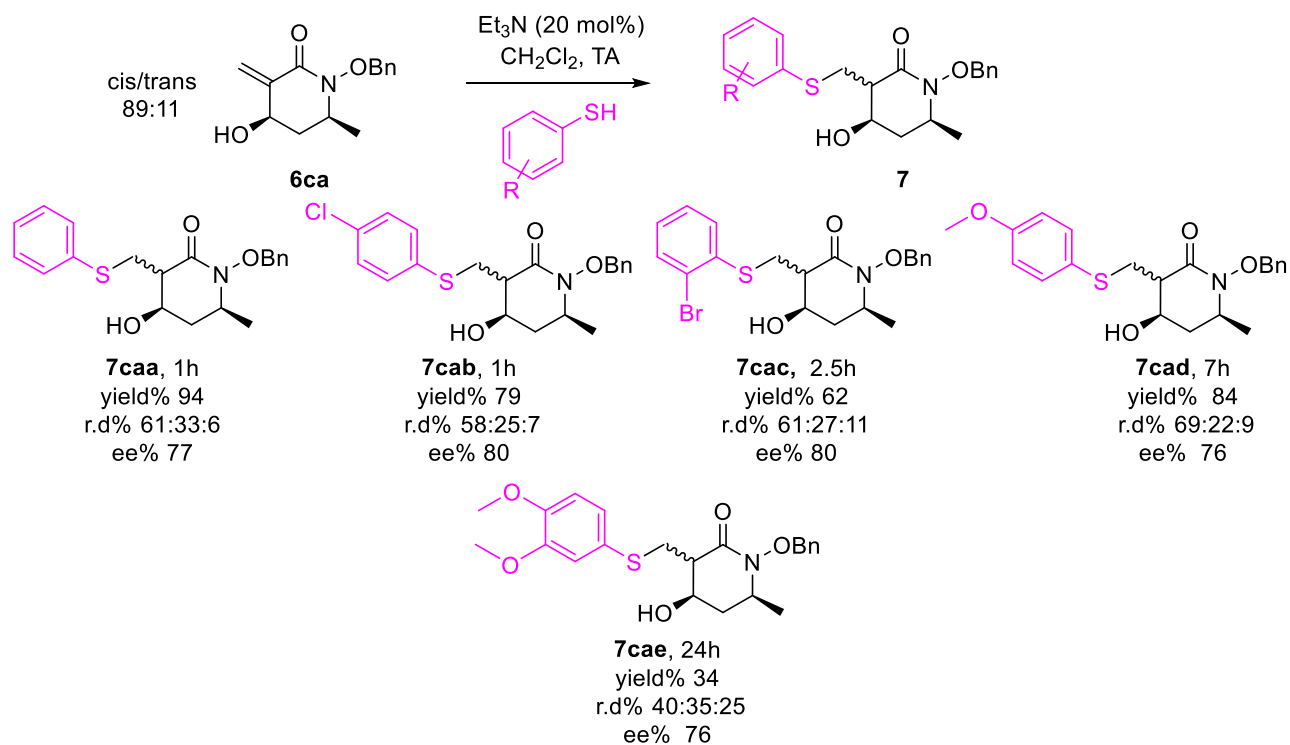


Schéma 116 : Exemplification de la réaction de thio-Michael sur le lactame 5

Pour résumer, cinq produits ont ainsi été obtenus avec des rendements faibles à bons, une diastéréosélectivité acceptable et une conservation de l'enrichissement optique.

V-2- Réaction cascade oxa-Michael/Michael diastéréosélective

La réaction d'oxa-Michael est classiquement employée pour la synthèse de molécules oxygénées. Cette approche a été largement développée dans la littérature en versions énantiosélective et racémique.²¹⁵ De plus, les réactions domino/cascade oxa-Michael cyclisantes ont permis d'accéder efficacement à des molécules cycliques oxygénées complexes, on peut citer notamment les réactions cascade oxa-Michael/Michael très proches de la séquence initialement prévue dans notre projet de thèse.²¹⁶

La présence d'un alcool allylique dans notre structure cyclique, combinée à la relative faible nucléophilie des nucléophiles oxygénés, nous a poussé à penser à une réaction domino oxa-Michael/Michael stéréosélective en employant un accepteur de Michael di-activé pour conduire à des hétéro-bicycles (Schéma 117). Avec cette stratégie, nous pourrions accéder à des molécules complexes multi-substituées contenant jusqu'à 5 centres stéréogènes.

²¹⁵ (a) Ahmad, T.; Ullah, N. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 1329–1344., (b) Das, T.; Mohapatra, S.; Mishra, N. P.; Nayak, S.; Raiguru, B. P. *ChemistrySelect* **2021**, 6, 3745–3781.

²¹⁶ Wang, Y.; Du, D.-M. *Org. Chem. Front.* **2020**, 7, 3266–3283.

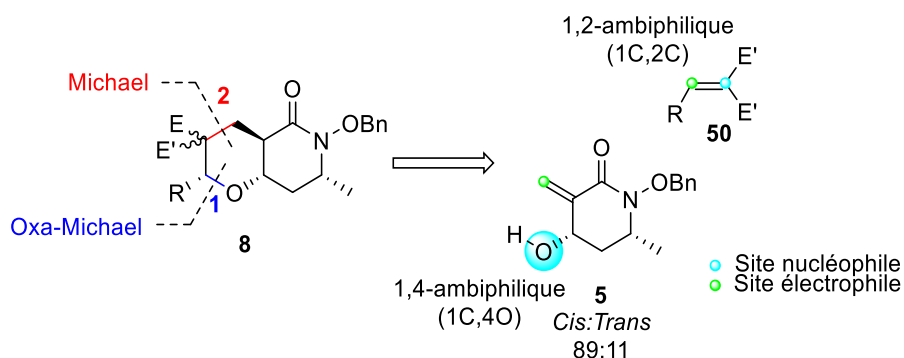
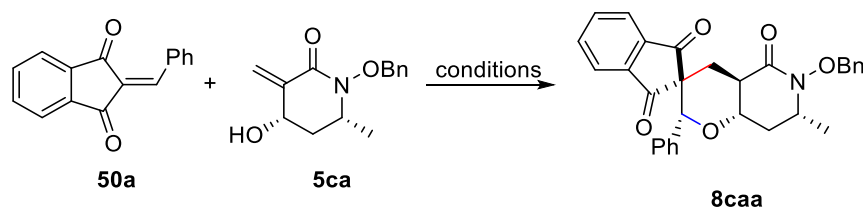


Schéma 117 : Réaction domino oxa-Michael/Michael diastéréosélective

Nous sommes partis cette fois d'un mélange racémique du substrat **5ca** (Cis/Trans 89:11) mis en réaction avec l'indane-1,3-dione **50ca** dans des conditions décrites dans la littérature pour des substrats similaires.²¹⁷ Ainsi en utilisant 3 équivalents de Cs₂CO₃ dans le CHCl₃ à température ambiante, le produit désiré **8caa** a été formé avec un faible rendement de 28% et un rapport diastéréoisomérique de 59:41 (entrée 1, Tableau 11). Une dégradation a été constatée en utilisant le NaH comme base dans le THF (entrée 2). Les bases de Lewis telles que des amines tertiaires ou les phosphines connues comme nous l'avons vu pour amorcer des réactions d'addition 1,4 ont ensuite été testées. En présence de DABCO ou de PPh₃ à TA ou en chauffant à 50°C, seules des traces de produit désiré **8caa** ont été observées par RMN ¹H dans le cas du DABCO et une dégradation du milieu réactionnel avec PPh₃ (entrées 3 et 4). Nous sommes alors retournés au promoteur initial Cs₂CO₃, et de nouveau dans le CHCl₃ à température ambiante mais en inversant la stœchiométrie des substrats **50a** et **5ca** le produit **8caa** a été formé avec 42% de rendement et un rapport diastéréoisomérique toujours faible mais inversé de 43:57 (entrée 5). Le remplacement du CHCl₃ par le CH₂Cl₂ comme solvant, a permis de clairement améliorer la réaction, et le produit a pu être isolé avec un rendement et un rapport diastéréoisomérique maintenant acceptables (60%, 32:68, Entrée 6). Une diminution de la quantité du substrat **5ca** a ramené la diastéréosélectivité à son niveau initial lorsque la réaction était conduite dans le CHCl₃ (entrées 7-8 *versus* 5). Afin d'évaluer l'effet du contre ion de la base, nous avons engagé K₂CO₃, et cette fois aucune conversion n'a été observée, ce qui marque un effet césium très clair et permet de comprendre le choix des auteurs qui n'avait pas été justifié (Entrée 9). De plus, aucune amélioration n'a été apportée en baissant la température à -20 °C puis en la laissant remonter à 0 °C (entrée 10).

²¹⁷ Reddy, Y. P.; Gudise, V. B.; Settipalli, P. C.; Anwar, S. *ChemistrySelect* **2021**, *6*, 4456–4460.

Tableau 11 : Optimisation de la réaction d'oxa-Michael/Michael

	Base(equiv)	Additive (%)	Solvent	T °C	t(h)	50a (equiv)	5ca (equiv)	r.d %	Rdt %
1	Cs ₂ CO ₃ (3)	-	CHCl ₃	TA		2	1	59 : 41	28
2	NaH (1)	-	THF	TA	18	2	1	dégradation	
3	-	DABCO (100%)	CHCl ₃	TA à 50	36	2	1	Traces ^a	
4	-	PPh ₃ (50%)	CHCl ₃	TA à 50	48	2	1	dégradation	
5	Cs ₂ CO ₃ (3)	-	CHCl ₃	TA	3	1	2	43 : 57	42
6	Cs ₂ CO ₃ (3)	-	CH ₂ Cl ₂	TA	3	1	2	32 : 68	60
7	Cs ₂ CO ₃ (3)	-	CH ₂ Cl ₂	TA	42	1	1	48 :52	43
8	Cs ₂ CO ₃ (3)	-	CH ₂ Cl ₂	TA	24	1	1.5	41 :59	63
9	K ₂ CO ₃ (3)	-	CH ₂ Cl ₂	TA	48	1	2	Pas de reaction	
10	Cs ₂ CO ₃ (3)	-	CH ₂ Cl ₂	-20 à 0	72	1	2	34:66	46

Afin d'exemplifier cette réaction domino, divers substrats ont été synthétisés via la réaction de Knoevenagel (**50b-c**), qui ont ensuite été engagés en employant les meilleures conditions obtenues ci-dessus (entrée 6, Tableau 11). Comme pour notre cascade aza-Michael/MBH de la série cinnamaldéhyde précédemment illustrée dans le schéma 108, une chute de réactivité a été observée dès que nous avons dévié du substrat modèle **50a**. Concrètement ici, un faible rendement a été isolé aussi bien dans le cas d'un substituant aromatique substitué par un groupement attracteur (**8cab**, 23%) ou donneur (**8cac**, 14%, Schéma 118). Malheureusement, lorsque nous avons engagé d'autres types d'accepteurs comme le céto-ester **10d** ou cyano-ester **10e**, aucune conversion n'a été observée ce qui démontre la réactivité exaltée des alkyldènes dérivés de l'indane-1,3-dione.

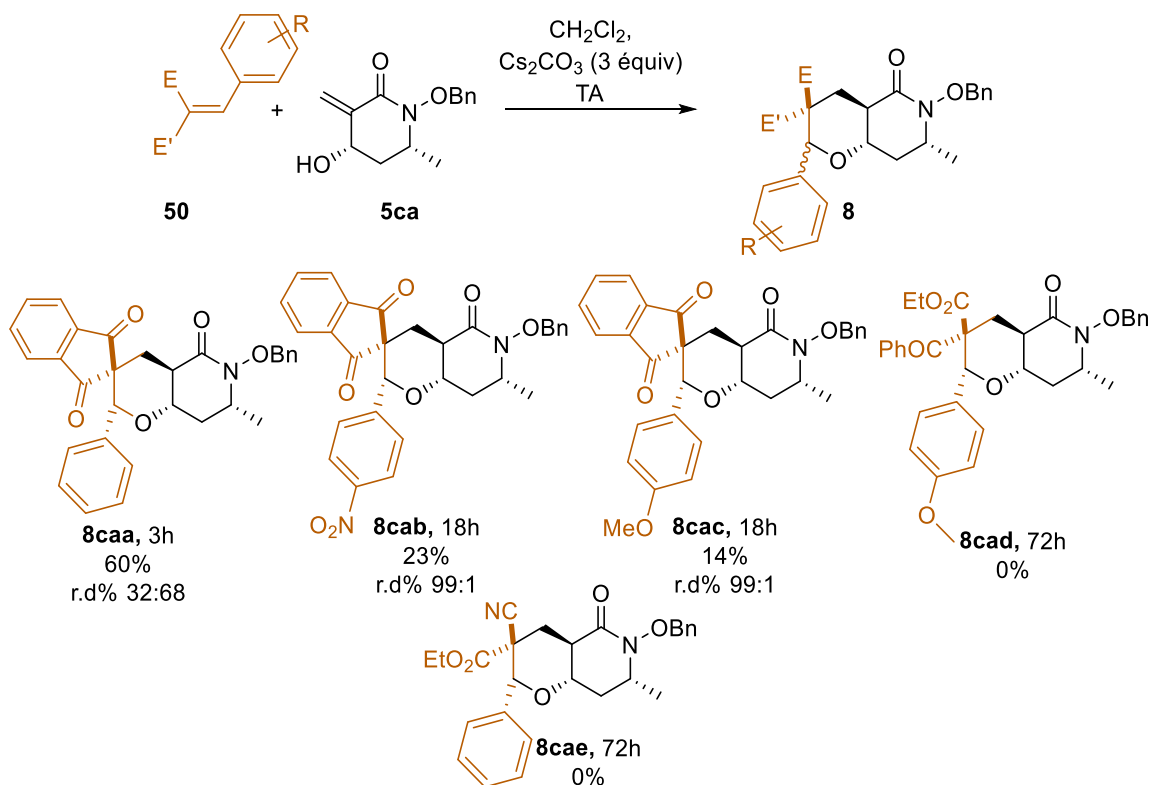


Schéma 118 : Exemplification de la réaction domino oxa-Michael/Michael

Au bilan, nous sommes parvenus à synthétiser trois produits tétracycliques comportant une jonction spiranique avec des rendements et ratio diastéréoisomériques faibles à bons. D'un point de vue mécanistique, la déprotonation du substrat **5** génère l'alcoolate **A** qui s'additionne via une oxa-Michael sur l'indanedione **7** pour donner l'intermédiaire énolate très délocalisé **B** (Schéma 119). Une addition de Michael intramoléculaire de ce dernier sur le N-benzyloxyamide conjugué exocyclique génère le second énolate **C** puis enfin le produit désiré **8** après protonation.

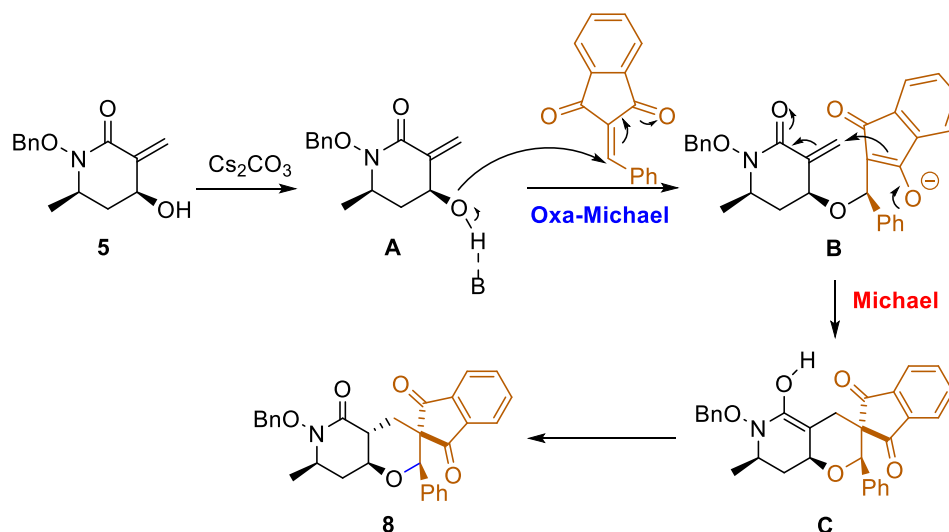


Schéma 119 : Mécanisme proposé de la réaction domino oxa-Michael/Michael

A partir des données RMN du produit **8cab**, nous avons pu proposer une stéréochimie relative du produit **8** majoritaire via le couplage 3J entre le proton H^2 et H^1 (Figure 9). Ainsi, La valeur ce couplage ($^3J_{H^1-H^2} = 13.1$ Hz) est en accord avec un arrangement axiale-axiale permettant la formation du produit *trans*. Encore, le groupement aromatique adoptera sans doute un arrangement équatoriale pour minimiser les contraintes stériques.

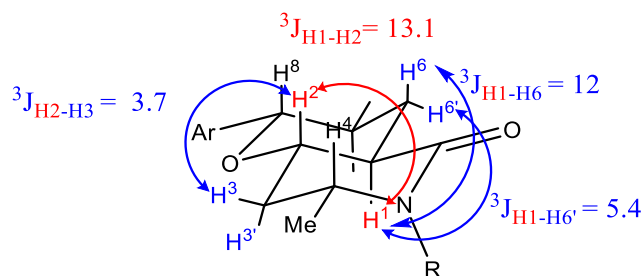


Figure 9 : Stéréochimie proposée pour le produit **8**

V-3- Réaction d'époxydation diastéréosélective

L'époxydation est une stratégie puissante pour accéder à des cycles oxygénés à 3 chaînons en oxydant des doubles liaisons par des métaux de transition ou des oxydants organiques. Durant plusieurs années, d'importants progrès ont été faits afin de développer des réactions d'époxydation catalytiques racémiques et/ou asymétriques.²¹⁸ Dans ce contexte, l'époxydation des doubles liaisons exo-cycliques est un outil très intéressant pour accéder à des molécules spiro-cycliques oxygénées. Selon notre recherche bibliographique, depuis les travaux de Rapoport²¹⁹ et ses collaborateurs, l'époxydation d'une double liaison exocyclique en position α d'un lactame n'a pas été reportée. En conséquence, nous avons envisagé comme application une réaction d'époxydation diastéréosélective du produit racémique **5** pour accéder au spirooxiridinolactames **9** (Schéma 120). En utilisant les conditions déjà développées par Rapoport, le produit désiré a été obtenu avec un rendement de 58% et un rapport diastéréoisomérique de 83:11:6 à partir d'un mélange de diastéréoisomères non séparables du produit **5** (r.d% 89:11). Probablement, les diastéréomères minoritaires obtenus sont issus du diastéréomère minoritaire (**anti**)-**5**. La stéréochimie relative du produit est proposée sur la base des propriétés chimiosélective de *m*-CPBA qui favorise la *cis*-époxydation dans le cas

²¹⁸ (a) L. P. C. Nielsen, E. N. Jacobsen. *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis* (Ed.: A. K. Yudin), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, 229. (b) Marigo, M.; Franzén, J.; Poulsen, T. B.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964–6965. (c) Katsuki, T.; Martin, V. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 1996; pp. 1–299. (d) Lauret, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2359–2383.

²¹⁹ (a) Rueppel, M. L.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3877–3883. (b) Rueppel, M. L.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5781–5783.

des alcools allyliques.²²⁰

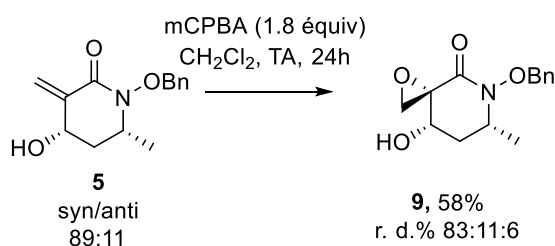


Schéma 120 : époxydation diastéréosélective de **5** par *m*-CPBA

VI-Conclusion

Le chapitre 2, malgré l'efficacité de la réaction d'aza-Michael aminocatalysée, s'était terminé sur un constat d'échec concernant la faisabilité d'une séquence monotope aza-Michael/Michael entre des acrylamides et des énal. Dans la première partie de ce chapitre 3 nous avons présenté une approche alternative qui a permis d'accéder à des δ -lactames de façon efficace à partir des mêmes substrats. En fait deux méthodologies complémentaires ont été développées : (i) une approche racémique par un processus domino aza-Michael/MBH catalysée par PPh_3 seul et (ii) une voie énantiosélective en faisant une réaction monotope séquencée d'aza-Michael/MBH aminocatalysée pour l'étape d'aza-Michael et catalysée par PPh_3 pour l'étape de MBH. Ces deux méthodologies se sont montrées efficaces en termes de rendements et sélectivité et nous ont permis d'obtenir un large panel de lactames polysubstitués portant en outre une double liaison exocyclique.

Nos premières utilisations de ces lactames d'intérêt dans quelques réactions tirant profit de leur réactivité spécifique ont été présentées dans la dernière partie de ce chapitre. Ces transformations nous ont permis d'augmenter la diversité moléculaire et accéder à des molécules poly(hétéro)cycliques avec 3 à 5 centres stéréogènes. Ainsi, nous avons réussi à synthétiser 5 produits énantioenrichis avec de bons rendements et stéréosélectivité acceptable via une réaction d'addition thio-Michael en employant des nucléophiles soufrés. Ensuite, nous avons engagé nos lactames dans une réaction domino oxa-Michael/Michael racémique. Cet effort nous a permis d'isoler 3 produits spiraux(tétra)cycliques avec des rendements faibles à bons et une diastéréosélectivité acceptable. Finalement, nous avons réussi une époxydation avec le *m*-CPBA et le produit désiré a été isolé avec un rendement et rapport diastéroisomérique acceptables.

²²⁰ Itoh, T.; Jitsukawa, K. ; Kaneda, K. ; Teranishi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 159-169.

Conclusion générale et perspectives

I- Conclusion générale

En se basant sur les résultats obtenus par notre équipe lors d'une thèse précédente, notamment la réactivité nettement supérieure des *N*-alcoxyacrylamides versus leurs analogues *N*-alkylés, l'objectif initial de ce travail de thèse visait à débloquer les principaux verrous de cette première approche afin de former des δ -lactames énanti enrichis (Schéma 117a, Travaux précédents). Pour ce faire, nous avons envisagé de mettre à profit la réactivité exacerbée des *N*-alcoxyacrylamides **1** afin de les faire réagir par activation iminium avec les énales et énonés **2** comme accepteurs de Michael mono-activés (Schéma 117b, Objectif initial de la thèse)..

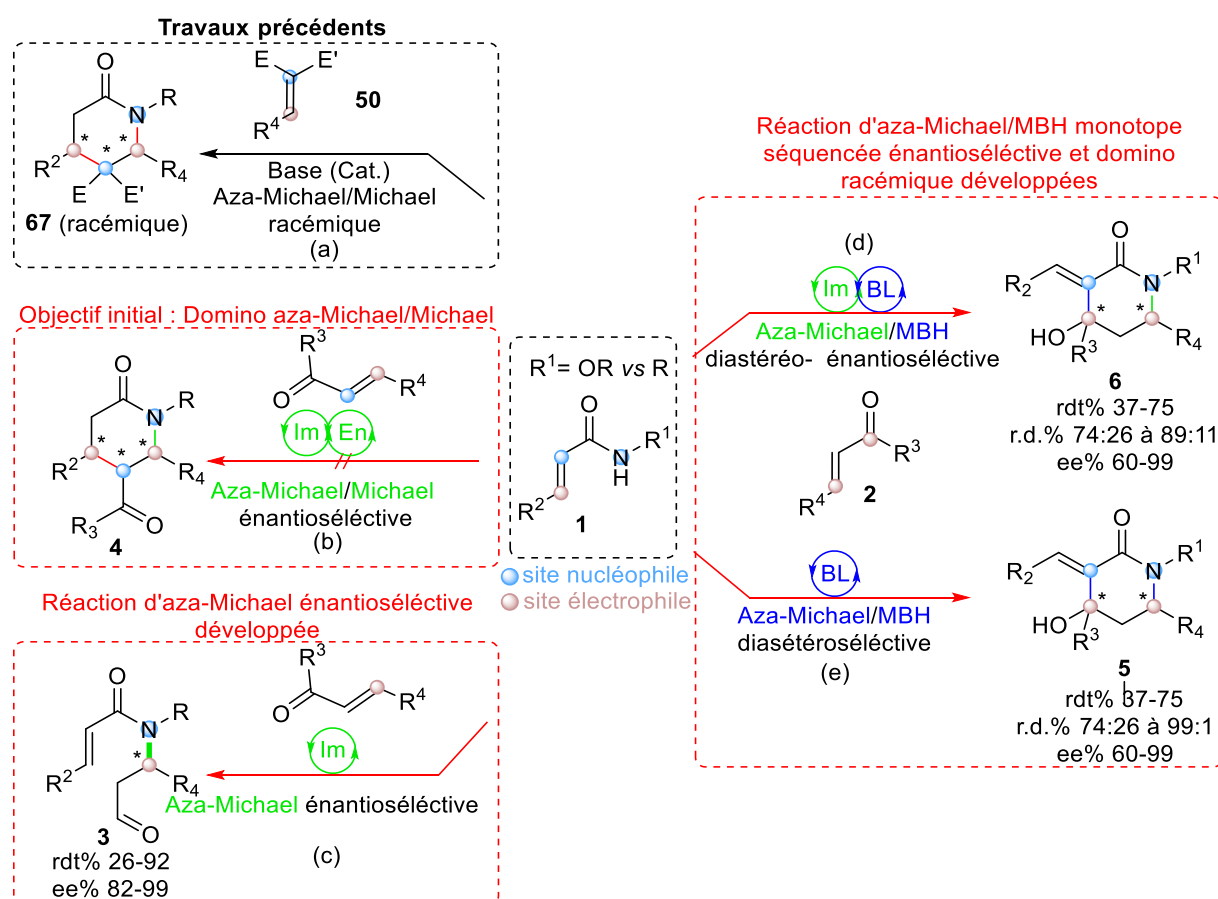


Schéma 121 : travaux précédents et les différentes approches énantiosélectives/racémiques explorées

Dans le premier chapitre de ce manuscrit, nous avons mis en lumière l'intérêt de l'approche domino aza-Michael/Michael aminocatalysée envisagée dans un premier temps vis-à-vis des méthodes déjà développées par d'autres groupes de recherche pour la synthèse des δ -lactames énanti enrichis. En particulier, nous avons pu constater l'utilisation très

limitée des synthons acrylamides dans des approches aza-MIRC catalysées Dans le deuxième chapitre ont été présentés les différentes conditions et substrats qui ont été évalués pour orchestrer la réaction domino aza-Michael/Michael en utilisant les amino-catalyseurs synthétiques ou commerciaux. Malheureusement, nous n'avons pas été en mesure d'obtenir les produits cycliques désirés et seuls les adduits d'aza-Michael **3** hautement fonctionnalisés ont été isolés avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques à partir des énals β -aliphatiques (Schéma 117c). L'étude réalisée a semblé montrer la forte réversibilité de la deuxième étape (Michael/rétro-Michael intramoléculaire) et/ou une faible réactivité électrophile des acrylamides qui empêchent la formation du produit cycliques souhaité.

Face à cet échec, des approches alternatives énantiosélectives et racémiques ont été considérées et ont été discutées dans le troisième chapitre. Ainsi, nous avons abordé les résultats obtenus dans des approches aza-Michael/Morita-Baylis-Hillman (MBH) monotopes séquentielles et domino inédites que nous avons pu mettre au point pendant la thèse (Schéma 117d-e). L'approche hautement énantiosélective a été rendue possible par la combinaison séquentielle entre la catalyse iminium (étape d'aza-Michael) et une base de Lewis en quantité catalytique (étape MBH). Ainsi, des δ -lactames portant une double liaison exocyclique et comportant deux centres stéréogènes ont été isolés avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques (Schéma 117d). De plus, nous avons montré qu'il était possible de réaliser une approche domino aza-Michael/Morita-Baylis-Hillman racémique en utilisant uniquement la triphénylphosphine comme catalyseur, ce qui nous a amené à synthétiser une large gamme de δ -lactames α -méthylène avec des bons rendements et rapports diastéréoisomériques (Schéma 117e). Il est important de noter que cette méthodologie permet d'employer les énals β -aromatiques incompatibles avec la réaction d'aza-Michael seule, bien qu'ils aient montré une réactivité plus faible que leurs analogues β -aliphatiques. Des réactions de post-fonctionnalisation ont aussi été effectuées permettant d'augmenter la diversité moléculaire et d'offrir des architectures polycycliques comportant jusqu'à quatre centres stéréogènes. Dans les trois approches (aza-Michael, aza-Michael/MBH monoatome séquentielle domino) développées dans cette thèse, aucune réactivité n'a été constatée en employant les *N*-alkyl acrylamides, ce qui confirme les résultats obtenus précédemment au sein de notre équipe concernant la nette supériorité des amides *N*-alcoylés vs *N*-alkylés qui ont servi d'hypothèse initiale de travail de ce sujet de recherche. Nos résultats montrent encore une fois l'effet significatif de la liaison N-O sur la nucléophilicité de l'atome d'azote.

Enfin, en collaboration avec l'équipe du professeur Christophe Rochais du CERMN de Caen, nous chercherons dans le futur à tester les structures prédéfinies synthétisées pendant ce travail, pour leur susceptibilité à jouer un rôle biologique au niveau du Système Nerveux Central (SNC) ou comme antioxydants qui sont des axes qui intéressent fortement notre partenaire.

II- Perspectives

Les résultats obtenus dans ce travail, notamment l'induction asymétrique excellente constatée et la réactivité trivalente spécifique des *N*-alcoxyacrylamide (bis-Nucléophiles et Électrophiles), ont donné lieu à une nouvelle thèse intitulée « Synthèse Stéréosélective d'Hétérocycles Azotés par Réactions Monotopes Domino (SyStéMD) ». L'objectif majeur de celle-ci sera le développement de deux approches complémentaires afin de poursuivre et mettre en valeur les travaux présentés dans ce manuscrit.

1^{ère} perspective : En se basant sur les bons résultats obtenus via l'addition de thio-Michael sur les δ -lactames énanti enrichis synthétisés, une réaction d'aza-Michael/MBH/Michael monotope séquentielle/ stéréosélective a été envisagée (Schéma 122a). L'objectif dans un premier temps sera d'optimiser la stéréosélectivité de la dernière étape (Michael) puis, d'essayer d'élargir la gamme de nucléophiles possibles afin d'augmenter la diversité moléculaire. Le choix du NuX sera important car il ne doit pas s'additionner sur la fonction aldéhyde (ou de façon réversible), de plus il faut éviter/limiter la reprotonation de l'énolate formé lors de l'addition du Nu pour défavoriser la formation du produit.

- (a) 1^{ère} approche : aza-Michael/MBH/Michael séquencée ou monotope
 (b) 2^{ème} approche : aza-Michael/Michael/aldol séquencée ou monotope

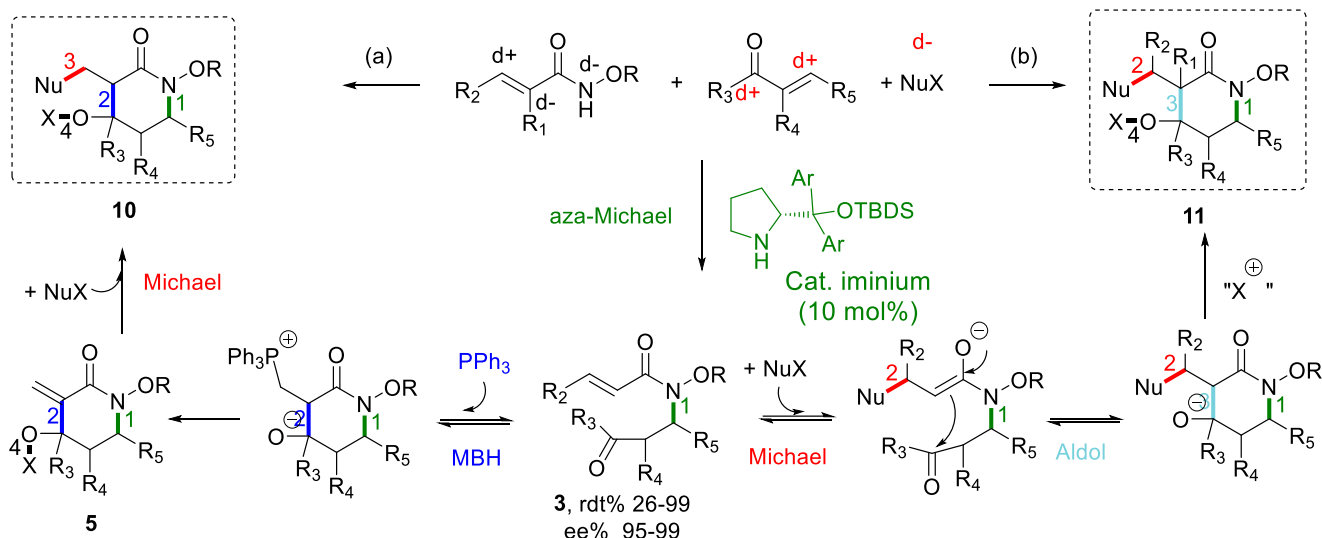


Schéma 122 : (a) domino aza-Michael/MBH-Michael, (b) : domino aza-Michael/Michael/aldol

2^{ème} perspective : toujours dans l'esprit de trouver d'autres alternatives pour cycliser en tirant profit des bons excès énantiomérique obtenus dans l'étape d'aza-Michael, nous avons pu développer, à la fin des travaux de ce manuscrit, une réaction d'aza-Michael/thio-Michael/aldol monotope séquencée à partir de l'acrylamide **1** et le crotonaldéhyde **2** (Schéma 123).

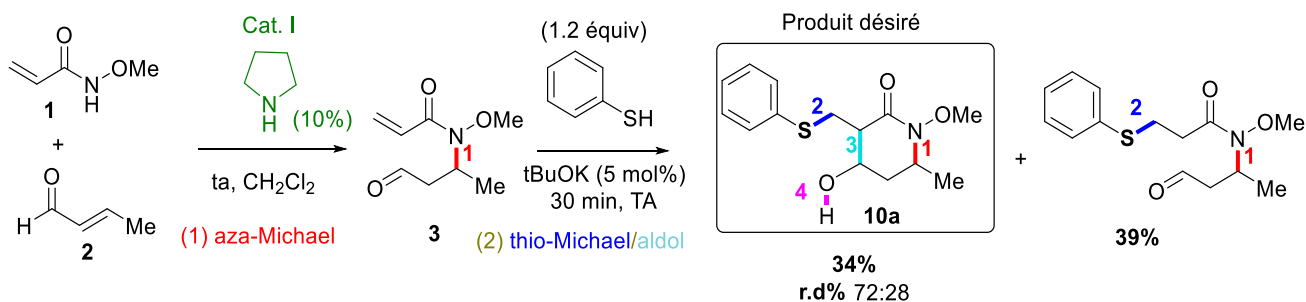


Schéma 123 : résultats préliminaires de la cascade aza-Michael/thio-Michael/aldol

Ainsi, des résultats encourageants ont été obtenus en utilisant le thio-phénol comme nucléophile. Plusieurs conditions (catalyseur, solvant, température, additif) ont été testées, et le meilleur résultat a été constaté en utilisant 1.2 équivalent de thio-phénol en présence de tert-butylate de potassium (5 mol%), à température ambiante. Le produit cyclique désiré **10a** a été obtenu minoritairement par rapport au produit ouvert avec un rendement de 34% et un

rapport diastéréoisomérique de 72:28. Cette nouvelle cascade a permis non seulement la création de quatre liaisons au même temps mais aussi la formation de trois centre stéréogènes. C'est à notre connaissance la première fois qu'un acrylamide a été utilisé dans la même séquence monotope comme bis-nucléophile et électrophile. Selon le type de nucléophile engagé, cette méthodologie synthétique ambitieuse devrait permettre la synthèse d'une large gamme de plateformes moléculaires poly(hétéro)cycliques diastéro- énatioenrichies d'intérêt (schéma 123b).

Les travaux de cette thèse ont donné lieu à un revue, trois publications espérées dont une en cours de rédaction et 5 communication en congrès

Publication :

- 1- **20 Years of Forging N-Heterocycles from Acrylamides through Domino/Cascade Reactions**, Alahyen, I.; Benhamou, L.; Dalla, V.; Taillier, C.; Comesse, S. *Synthesis* **2021**, 1503-7932.

Communications:

Orales:

Conception of enantioselective domino processes for the synthesis of highly tunable δ -lactams, Alahyen, I.; Dalla, V.; Taillier, C.; Comesse, S, *The 29th European Colloquium on Heterocyclic Chemistry (EHC2021)* - University of Rouen Normandie - Rouen, France, 27 avril 2021.

Organocatalytic domino Aza-Michael/Michael Reaction for the Synthesis of highly Functionalized δ -Lactams, Alahyen, I.; Dalla, V.; Taillier, C.; Comesse, S, *Journée de l'Ecole Doctorale Normande de Chimie (JEDNC2020)* - University of Rouen Normandie - Mont Saint Aignan, France, 27 Nov 2020

Affiches :

Organocatalytic domino Aza-Michael/Michael Reaction for the Synthesis of highly Functionalized δ -Lactams, Alahyen, I.; Dalla, V.; Taillier, C.; Comesse, S, *Journées de Chimie Organique 2019 (JCO2019)* - École polytechnique Palaiseau - Palaiseau, France, 29-31 Octobre 2019 |

Conception of enantioselective domino processes for the synthesis of highly tunable N-heterocyclic compounds, Alahyen, I.; Dalla, V.; Taillier, C.; Comesse, S, *Journée de l'Ecole Doctorale Normande de Chimie (JEDNC2019)* – University of Caen Normandie - Caen, France, 5 Juillet 2019

Organocatalytic synthesis of highly tunable N-heterocyclic compounds, Alahyen, I.; Dalla, V.; Taillier, C.; Comesse, S, *Journées Nord-Ouest Européennes des Jeunes Chercheurs (JNOEJC)* – University of Caen Normandie - Mont Saint Aignan, France, 20-21 june 2019.

Supporting Information

Supporting information

I- General Information

✓ Reactions and purifications

The preparations of substrates were performed in an oven-dried flask under argon atmosphere and were stirred with a magnetic Stirrer. The catalytic reactions were performed in oven-dried glassware under argon atmosphere and were stirred with a magnetic Stirrer. All work-up and purification procedures of substrates were carried out with reagent-grade solvents under ambient atmosphere. Thin layer chromatography (TLC) were performed with silica gel analytical plates (F₂₅₄) of 0.25 mm thickness (Macherey-nagel) and visualized by UV light (254 or 365 nm) quenching and staining with KMnO₄. Separation procedure was carried out using Interchim Puriflash 430 System equipped with UV detector. Silicon dioxide (SiO₂) (30 to 50 μm) from Macherey-Nagel was used as the solid phase and a mixture of EtOAc/cyclohexane, if not otherwise stipulated, has served as eluent.

✓ Characterizations

Infrared (IR) spectra were recorded on a Frontier Fourier transform infrared spectrophotometer instrument (Perkin Elmer) and are reported in wavenumbers (neat, cm⁻¹). NMR spectra were recorded at 298K on a Bruker Advance 300 spectrometer (¹H: 300 MHz, ¹³C: 75 MHz) in deuterated chloroform (CDCl₃), using TMS as internal standard (δ = 0). Chemical shifts (δ) are given in ppm relative to residual solvent peaks. Data for ¹H NMR are reported as follows: chemical shift (multiplicity, coupling constants where applicable, number of hydrogens). Abbreviations are as follows: s (singlet), d (doublet), t (triplet), dd (doublet of doublet), dt (doublet of triplet), ddd (doublet of doublet of doublet), q (quartet), m (multiplet), br (broad). The diastereoisomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture. Optical rotations were measured using a 1.0 mL cell with a 1.0 dm path length on a JASCO P-2000. Melting points were measured on a Stuart scientific analyzer SMP10 capillary melting Point Apparatus and uncorrected. High resolution ESI mass spectra were measured on 6530 Q-TOF Agilent System spectrometer. Normal phase HPLC analysis were conducted on a Agilent HPLC system 1260 infinity equipped with Daicel chiral-stationary-phase column IA (particule size: 5 μm 4.6 mm x 25 mm), IB (5 μm 4.6 mm x 25 mm) or IC (5

um 4.6 mm x 25 mm).

✓ Solvents and reagents

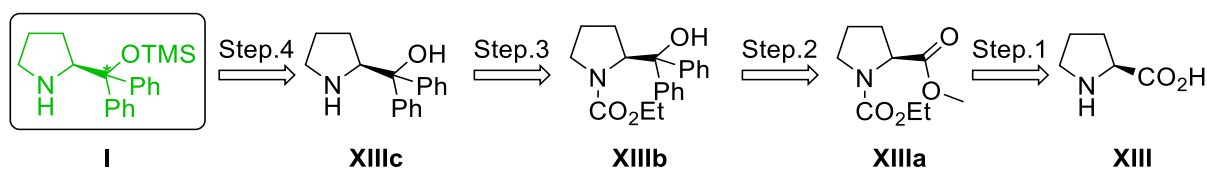
All starting Materials were purchased from commercial suppliers (Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, Fluorochem) and were used without further purification. Dichloromethane, ether, toluene, DMSO were distilled from CaH₂ under argon. THF was distilled from Na metal. Catalyst **IV**, **V** and **XV** were purchased from Sigma Aldrich, and used as received. Isopropanol was purchased from Sigma-Aldrich and used without distillation.

II- Compounds description

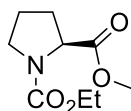
In this section, the numbering of atoms for the attribution of chemical shifts (¹H and ¹³C) is not following IUPAC rules.

• Procedure for the Synthesis of Catalysts

- Jorgensen-Hayashi catalyst



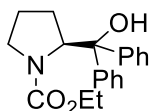
Step.1: Synthesis of 1-Ethyl 2-methyl (S)-pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (**XIIIa**)



K₂CO₃ (8.7 mmol, 1.19 g) was added at room temperature to a solution of L-proline **XIII** (8.7 mmol, 1g) in MeOH (20 ml, 0.4 M) under an argon atmosphere, then ethyl carbonochloridate (19.08 mmol, 1.82 ml) was added dropwise to the mixture at 0°C over 30 min and the mixture was heated to room temperature. After 16h, the reaction mixture was quenched by addition of water (8 ml). The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 × 10 mL) and the aqueous organic washed with saturated NaCl aqueous solution (3 × 60 mL) and dried over MgSO₄. The solvent was removed in vacuo to directly afford product **B**

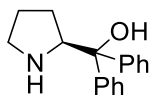
as clear oil (1.34 g, 77%). Compound analyses (^1H NMR) were in agreement with those described in the literature.^{147a}

Step.2: Synthesis of Ethyl (*S*)-2-(hydroxydiphenylmethyl)pyrrolidine-1-carboxylate (XIIIb)



To a freshly distilled THF (8 ml) in 250 ml dried three necked round-bottomed flask equipped with a dropping funnel and under an atmosphere of argon, Mg (26.6 mmol, 0.64g, 4 equiv.) dissolved in anhydrous THF (8 ml) was added with a catalytic amount of I_2 (4.8 mg). After 15 min, PhBr (26.6 mmol, 2.75 ml, 4 equiv.) dissolved in anhydrous THF (18 ml) was added dropwise to the mixture through dropping funnel over 45 min. When the addition was finished, the mixture was allowed to stir at reflux for 1h. A solution of *N*-Boc-L-proline ethyl ester **B** (6.65 mmol, 1.34g, 1 equiv.) in anhydrous THF (10 ml) was then added dropwise through the dropping funnel at 0°C . The mixture was then stirred at this temperature for 1h and at room temperature for 4h. The reaction mixture was quenched by addition of water (40 ml) and filtered through path of celite 545 Celite 545e 545. The filtrate was extracted with Et_2O (2x25 ml) and dried over MgSO_4 and the solvent was removed in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography (Cyclohexane/ EtOAc 9:1) to afford product **C** as yellow solid (0.96 g, 45%). Compound analyses (^1H NMR) were in agreement with those described in the literature.^{147b}

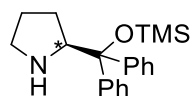
Step.3: Synthesis of (*S*)-diphenyl(pyrrolidin-2-yl)methanol (XIIIc)



To a solution of **B** (23.6 mmol, 7.7 g, 1 equiv.) in anhydrous MeOH (60 ml), KOH (236 mmol, 13 g) was added and the mixture was stirred under reflux for 22h. The solvent was removed in vacuo and water (80 ml) was added. The aqueous layer was extracted twice with dichloromethane (80 mL each) and the organic layer was washed with saturated NaCl aqueous solution (100 mL), dried over MgSO_4 and the solvent was removed in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography (Cyclohexane/ EtOAc 95:5 to 40:60) to afford product **D** as yellow solid (2.46 g, 40%). Compound analyses (^1H NMR) were in

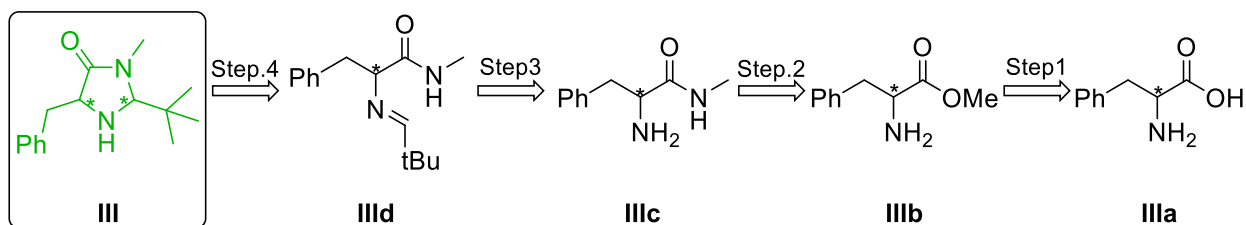
agreement with those described in the literature.¹⁴⁸

Step.4: Synthesis of (S)-2-(diphenyl((trimethylsilyl)oxy)methyl)pyrrolidine (I)

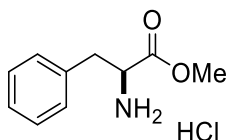


Imidazole (4.22 mmol, 287 mg, 3 equiv.) was added to a solution of **D** (1.4 mmol, 357mg, 1 equiv.) in anhydrous dichloromethane (2.8 ml, 0.6M). TMSCl (3.5 mmol, 0.44 ml, 2.5 equiv.) was then added dropwise, the solution was stirred for 18h and MTBE (2.4 ml) was added. After 30 min, the mixture was filtered through a path of celite 545. The filtrate was washed with water (2x10 ml) and saturated NaCl aqueous solution (10 ml). The organic layer was dried over MgSO₄ and the solvent was removed in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc 95:5 to 80:20) to afford product **E** as yellow oil (247 mg, 54%). Compound analyses (¹H and ¹³C NMR) were in agreement with those described in the literature.²²¹

o MacMillan catalyst



Step.1: Synthesis of Methyl L-phenylalaninate hydrochloride (IIIb)

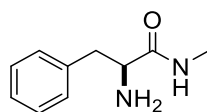


To L-phenylalanine (6.05 mmol, 1g, 1 equiv.), trimethylsilyl chloride (12.10 mmol, 1.53 ml, 2 equiv.) was added dropwise with stirring over 15 min and anhydrous MeOH was then added and the mixture was stirred for another 24h at room temperature. The solvent was removed in vacuo and the product **F** was obtained as a colorless solid (1.3g, 99%). Compound

²²¹ Lim, J.; Chintalapudi, V.; Gudmundsson, H. G.; Tran, M.; Bernasconi, A.; Blanco, A.; Song, L.; Challis, G. L.; Anderson, E. A. *Org. Lett.* **2021**, 23, 7439–7444.

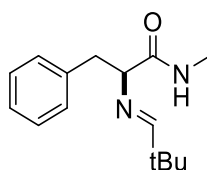
analyses (^1H NMR) were in agreement with those described in the literature.¹⁵⁰

Step.2: Synthesis of (S)-2-amino-N-methyl-3-phenylpropanamide (IIIc)



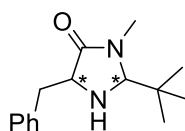
To a solution of CH_3NH_2 (33% solution in ethanol 22.93 mmol, 3.7 ml, 2 equiv.), (S)-1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-aminium (11.46 mmol, 2.4 g, 1 equiv.) was added at 0°C and allowed to warm to room temperature. After 20h, EtOH was removed in vacuo and saturated NaHCO_3 aqueous solution (20 ml) was added to the resulting brown solid. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (3x20 ml) and the combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated. The product **G** was obtained as a white solid (1.33 g, 65%). Compound analyses (^1H NMR) were in agreement with those described in the literature.¹⁵¹

Step.3: Synthesis of (S,E)-2-((2,2-dimethylpropylidene)amino)-N-methyl-3-phenylpropanamide (III d)



To a solution of amide **G** (7.14 mmol, 1.33g, 1 equiv.) in anhydrous dichloromethane, MgSO_4 (7.14 mmol, 898 mg, 1equiv.) then pivalaldehyde (11.9 mmol, 1.21 ml, 1.5 equiv.) were added and the mixture was stirred for 16h. The solution was filtered through path of celite 545 and filtrate was concentrated in vaccum. The product **G** was obtained as a white solid (1.7 g, 99%). Compound analyses (^1H NMR) were in agreement with those described in the literature.¹⁵¹

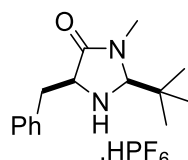
Step.4: Synthesis of (2S,5S)-5-benzyl-2-(tert-butyl)-3-methylimidazolidin-4-one (III)



To a solution of **I** (6.86 mmol, 1.69 g, 1equiv.) in anhydrous THF (34 ml), FeCl_3 (2.06

mmol, 333.5 mg, 0.3 equiv.) was added and the mixture was refluxed for 24h. The mixture was filtered through path of celite 545 and washed with EtOAc. After concentration the crude product was purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc 80:20 to 70:30) to afford (*R,S*)-**J** as a white solid (0.47g, 28%) and (*S,S*)-**J** as a white solid (0.46g, 28%). Compounds analysis (^1H NMR) were in agreement with those described in the literature.¹⁵²

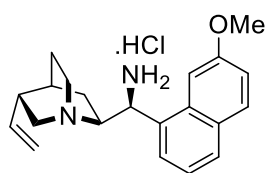
(2*S*,5*S*)-5-benzyl-2-(tert-butyl)-3-methylimidazolidin-4-one hexafluoro phosphane (K)



To a solution of hexafluorophosphine acid (55 wt. % in H_2O , 1.45 mmol, 213.4 μl , 1.05 equiv.) in anhydrous Et_2O (38 ml), (*S,S*)-**J** (1.38 mmol, 342 mg, 1 equiv.) dissolved in Et_2O (22 ml) was added at 0°C and allowed to warm to room temperature. The mixture was stirred at this temperature for 40 min and at 0°C for 10 min. the product was recovered after a suction filtration as a white solid (340 mg, 99%). Compound analyses (^1H and ^{13}C NMR) were in agreement with those described in the literature.²²²

- 9-amino(9-deoxy)epi cinchona alkaloids

(*S*)-(7-methoxynaphthalen-1-yl)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methanamine hydrochloride VI



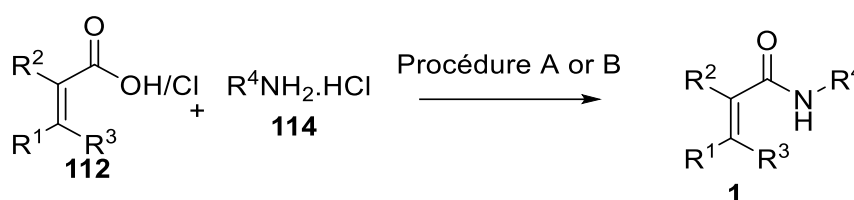
To cinchona alkaloid **VIa** (3.08 mmol, 1g, 1 equiv.) and triphenylphosphine (3.7 mmol, 970 mg, 1,2 equiv.), anhydrous THF (12 ml) was added and the mixture was stirred for 5 min. DIAD (3.7 mmol, 0.73 ml, 1,2 equiv.) was added dropwise at 0°C followed by a slow addition of DPPA (3.7 mmol, 0.79 ml, 1,2 equiv.) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 4h. The yellow mixture was then heated for 2h at 45°C . A second portion of triphenylphosphine (3.7 mmol, 970 mg, 1,2 equiv.) was added and the mixture was stirred for another 2h at 45°C . Water (0.7 ml) was added and the solution was stirred for 4h at

²²² Grošelj, U.; Beck, A.; Schweizer, W. B.; Seebach, D. *HCA* **2014**, *97*, 751–796.

45°C. After 16h, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and the solvent was removed under vacuum. Dichloromethane (19 ml) and HCl (16 ml, 2M) aqueous solution were added. The aqueous layer was washed with dichloromethane (2x20ml) and concentrated under vacuum to give a yellow solid (0.70g, 71%). Compound analyses (^1H and ^{13}C NMR) were in agreement with those described in the literature.¹⁵⁴

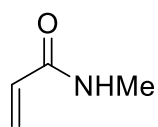
▪ **Procedure for the Synthesis of acrylamides**

Typical procedure for the synthesis of N-alkoxy acrylamide 1a-1n

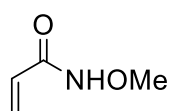


Procedure A: To a mixture of EtOAc/H₂O (2:1), *N*-alkoxyamine hydrochloride (1 equiv.) and K₂CO₃ or Na₂CO₃ (2 equiv.) were added. The mixture was cooled to 0°C and acryloyl chloride **112** (1.05) was added dropwise. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 4h. Water was then added and the aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc 10:1 to 1:10).

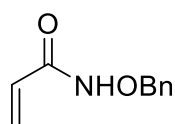
Procedure B: To a solution of acid **112** (1 equiv.) in anhydrous dichloromethane (0.5M) and catalytic amount of DMF, oxalyl (1.2 equiv.) was added dropwise at 0°C. After 4h, the mixture was concentrated under vacuum. The suspension was dissolved in EtOAc/H₂O (2:1) and K₂CO₃ (2 equiv.), *N*-alkoxyhydroxylamine hydrochloride **114** (1 equiv.) were added and the mixture was stirred at room temperature for 4h. The aqueous layer was extracted 3 times with EtOAc and the combined organic layers were washed by saturated NaHCO₃ and NaCl aqueous solutions. The crude product was purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc 10:1 to 1:10).

N-methylacrylamide (1a)

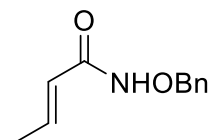
Following the general procedure **A**, product **1a** was isolated as a white solid: 351mg, 37%. Compound analyses ($^1\text{H NMR}$) were in agreement with those described in the literature.²²³

N-methoxyacrylamide (1b)

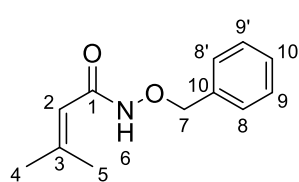
Following the general procedure **A**, product **1b** was isolated as white solid: 540 mg, 45%. Compound analyses ($^1\text{H NMR}$) were in agreement with those described in the literature.¹³⁷

N-(benzyloxy)acrylamide (1c)

Following the general procedure **A**, product **1c** was isolated as white solid: 3.2g, 72%. Compound analyses ($^1\text{H NMR}$) were in agreement with those described in the literature.¹³⁷

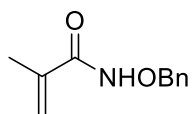
(E)-N-(benzyloxy)but-2-enamide (1d)

Following the general procedure **A**, product **1d** was isolated as white solid: 820mg, 69%. Compound analyses ($^1\text{H NMR}$) were in agreement with those described in the literature.¹²⁵

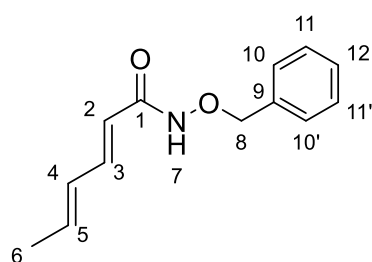
N-(benzyloxy)-3-methylbut-2-enamide (1e)

Following the general procedure **A**, product **1e** was isolated as a white solid: 850mg, 66% yield, mp 72-74 °C, $R_f = 0.48$ (EtOAc:Cyclo 6:4). **IR** (cm^{-1}): 3122, 3055, 1981-1800, 1658, 1624. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.59 (br, 1H₆), 7.43 – 7.29 (m, 5H_{Ar}), 5.47 (br, 1H₂), 4.87 (s, 2H₇), 2.15 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H₄), 1.82 (s, 3H₅). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 166.0(C₁), 153.7(C₃), 135.5(C₁₀), 129.2(x2(C_{8,8'})), 128.7(C₁₀), 128.6(x2(C_{9,9'})), 114.1 (C₂), 78.4(C₇), 27.5(C₅), 20.2(C₄). **HRMS** (ESI): C₁₂H₁₅NO₂ (M+H)⁺ m/z Calcd. for 206,1176, found 206,1176.

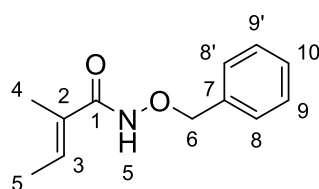
²²³ Jöst, C.; Nitsche, C.; Scholz, T.; Roux, L.; Klein, C. D. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 7590–7599

N-(benzyloxy)methacrylamide (1f)

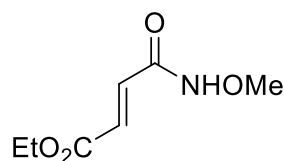
Following the general procedure **A**, product **1f** was isolated as a white solid: 66%. Compound analyses (^1H NMR) were in agreement with those described in the literature.¹²

(2E,4E)-N-(benzyloxy)hexa-2,4-dienamide (1g)

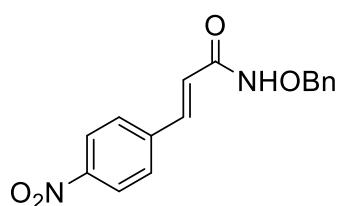
Following the general procedure **A**, product **1g** was isolated as a white solid: 222mg, 44%, mp 95-97 °C, $R_f = 0.42$ (EtOAc:Cyclo 6:4). **IR** (cm^{-1}): 3236, 3027, 2000-1800, 1656, 1633, 1617. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.81 (br, 1H₇), 7.55 – 7.15 (m, 6H_{Ar,2}), 6.23 – 6.01 (m, 2H_{5,3}), 5.96 – 5.54 (m, 1H₄), 4.89 (s, 2H₈), 1.82 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H₆). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 165.50(C₆), 142.92(C₆), 139.14(C₆), 135.25(C₉), 129.90(C_{10,10'}), 128.81(C₁₂), 128.68(C_{11,11'}), 117.09(C₄), 78.68(C₈), 18.73(C₆). **HRMS** (ESI): calcd. for C₁₃H₁₅NO₂ (M+H)⁺ m/z Calcd. for 218,1176, found. 218,1152.

(E)-N-methoxy-2-methylbut-2-enamide (1h)

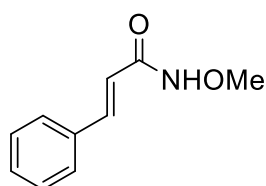
Following the general procedure **B**, product **1h** was isolated as a white solid: 1.65g, 80%, mp 65 °C, $R_f = 0.46$ (EtOAc:Cyclo 6:4). **IR** (cm^{-1}): 3197, 3065, 1958-1820, 1658, 1621. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.23 (br, 1H₅), 7.42 – 7.26 (m, 5H_{Ar}), 6.35 – 6.22 (m, 1H₃), 4.88 (s, 2H₆), 1.74 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H₄), 1.67 – 1.61 (m, 3H₅). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168.21(C₁), 135.5(C₇), 131.5(C₃), 129.6(C₂), 129.0 (C_{8,8'}), 128.4(C₁), 128.3(C_{9,9'}), 77.8(C₆), 13.7(C₅), 12.0(C₄). **HRMS** (ESI): calcd. for C₁₂H₁₅NO₂ (M+H)⁺ m/z Calcd. for 206,1176, found 206,1181.

Ethyl (E)-4-(methoxyamino)-4-oxobut-2-enoate (1i)

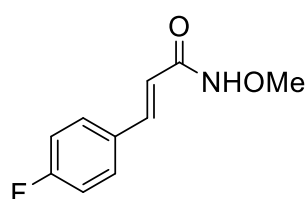
Following the general procedure **B**, product **1i** was isolated as a white solid: 1.2g, 33%. Compound analyses (^1H NMR) were in agreement with those described in the literature.¹¹⁸

(E)-N-(benzyloxy)-3-(4-nitrophenyl)acrylamide (1j)

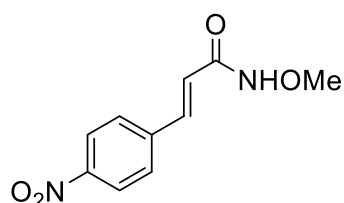
Following the general procedure **B**, product **1j** was isolated as a white solid: 325mg, 21%. Compound analyses (^1H NMR) were in agreement with those described in the literature.¹²⁵

N-methoxycinnamamide (1k)

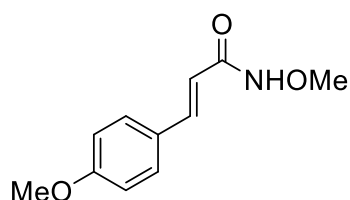
Following the general procedure **B**, product **1k** was isolated as a white solid: 2.9g, 81%. Compound analyses (^1H NMR) were in agreement with those described in the literature.^{137a}

(E)-3-(4-fluorophenyl)-N-methoxyacrylamide (1l)

Following the general procedure **B**, product **1l** was isolated as a white solid: 307mg, 53%. Compound analyses (^1H NMR) were in agreement with those described in the literature.²²⁴

(E)-N-methoxy-3-(4-nitrophenyl)acrylamide (1m)

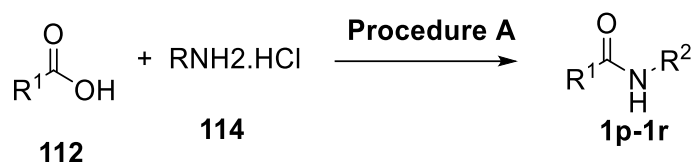
Following the general procedure **B**, product **1m** was isolated as a white solid: 230mg, 41%. Compound analyses (^1H NMR) were in agreement with those described in the literature.^{46a}

(E)-N-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)acrylamide (1n)

Following the general procedure **B**, product **1n** was isolated as a white solid: 238mg, 41%. Compound analyses (^1H NMR) were in agreement with those described in the literature.²²⁴

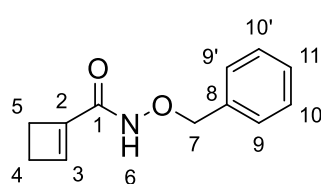
²²⁴ Inamoto, K.; Kawasaki, J.; Hiroya, K.; Kondo, Y.; Doi, T. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 4332.

Typical procedure for the synthesis of *N*-alkoxyacrylamides **1p-1r**



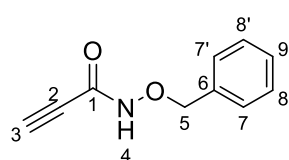
Procedure A: To a solution of *N*-alkoxyhydroxylamine **114** in anhydrous dichloromethane (0.2M), triethylamine (6 equiv.) was added. Acid **112** (1 equiv.), Hydroxybenzotriazole hydrate (1.5 equiv.), 1-Éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (1.5 equiv.) were then successively added. After 4h, the mixture was diluted with EtOAc. Then Organic layer was successively washed with HCl solution (1M), water, brine and dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc 10:1 to 1:10).

N-(benzyloxy)cyclobut-1-ene-1-carboxamide (**1p**)

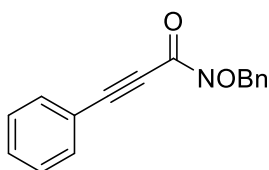


Following the general procedure **A**, product **1p** was isolated as a white solid: 51mg, 10% yield, mp 118-120 °C, $R_f = 0.36$ (EtOAc:Cyclo 6:4). **IR** (cm^{-1}): 3182, 3068, 1960-1819, 1648, 1621. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.51 (br, 1H₆), 7.48 – 7.31 (m, 5H_{Ar}), 6.73 – 6.53 (m, 1H₃), 4.92 (s, 2H₇), 2.73 – 2.60 (m, 2H₅), 2.52 – 2.42 (m, 2H₄). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 161.0(C₁), 142.5(C₂), 138.5(C₃), 135.1 (C₈), 129.2(C_{9,9'}), 128.8 (C₁₁), 128.6 (C_{10,10'}), 78.6(C₇), 28.9(C₅), 27.5(C₄). **HRMS** (ESI): calcd. for C₁₂H₁₃NO₂ (M+H)⁺ m/z Calcd. for 204,1019, found. 204,1025.

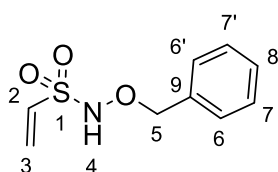
N-(benzyloxy)propiolamide (**1q**)



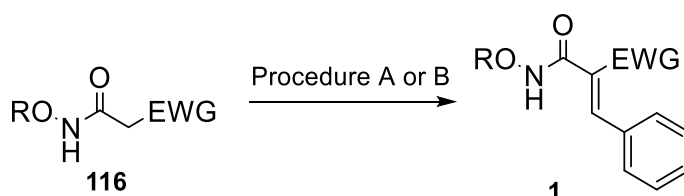
Following the general procedure **A**, product **1q** was isolated as a white solid: 680mg, 56%, mp 83-84 °C, $R_f = 0.42$ (EtOAc:Cyclo 6:4). **IR** (cm^{-1}): 3194, 3129, 2102, 2000-1800, 1622. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.41 (br, 1H₄), 7.43 – 7.26 (m, 5H_{Ar}), 4.89 (s, 2H₅), 2.87 (s, 1H₃). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 155.7(C₁), 150.48(C₂), 134.6 (C₆), 129.3(C_{7,7'}), 128.9(C₉), 128.7(C_{8,8'}), 78.5(C₅), 74.3(C₃). **HRMS** (ESI): calcd. for C₁₀H₉NO₂ (M+Na)⁺ m/z Calcd. for 198,0531, found.198.0530.

***N*-(benzyloxy)-3-phenylpropiolamide (1r)**

Following the general procedure **A**, product **1r** was isolated as a white solid: 760mg, 90%. Compound analyses (^1H NMR) were in agreement with those described in the literature.²²⁵

Typical procedure for the synthesis of *N*-alcoxyacrylamide 1s***N*-(benzyloxy)ethenesulfonamide (1s)**

To a solution of *N*-benzylhydroxylamine hydrochloride (6.26 mmol, 1g, 1equiv.) and triethylamine (15.03 mmol, 2.11 ml, 2.4 equiv.) in anhydrous dichloromethane (39 ml, 0.16M), 2-chloroethane-1-sulfonyl chloride (15.03 mmol, 1.58 ml, 2.4 equiv.) was added. After 4h, the reaction was quenched with water (30ml) and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (20 ml). The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc 60:40). The product **1s** was isolated as a white solid: 185mg, 14%, mp 99-103 °C, $R_f = 0.53$ (EtOAc:Cyclo 6:4). IR (cm^{-1}): 3187, 3115, 1970-1822, 1332, 1157. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.37 (s, 5 H_{Ar}), 7.13 – 7.01 (m, 1 H_4), 6.63 (dd, $J = 16.6, 9.9$ Hz, 1 H_2), 6.42 (d, $J = 16.6$ Hz, 1 H_3), 6.13 (d, $J = 9.9$ Hz, 1 $\text{H}_{3'}$), 4.97 (s, 2 H_5). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 135.19 (C_9), 133.14 (C_2), 131.14(C_3), 129.52(x2($\text{C}_{6,6'}$)), 128.91(C_8), 128.68(x2($\text{C}_{7,7'}$)), 79.66(C_5). HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ m/z Calcd. for 214,0532, found. 214,1152.

Typical procedure for the synthesis of *N*-alcoxyacrylamides 1t-1z

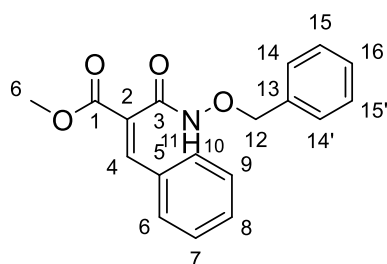
Procedure A: To a solution of *N*-alcoxyamide α -ester **116** (1 equiv.) in ethanol,

²²⁵ Hu, L.; Xu, S.; Zhao, Z.; Yang, Y.; Peng, Z.; Yang, M.; Wang, C.; Zhao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13135–13138.

benzaldehyde (1 equiv.), piperidine (0.1 equiv.) and acetic acid (0.1 equiv.) were added successively at room temperature. After 18h, a solution of brine was added slowly and aqueous the layer was extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with water, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc).

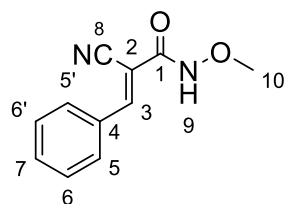
Procedure B: To a solution of *N*-alcoxyamide α -ester **116** (1,1 equiv.) in toluene, benzaldehyde (1 equiv.), piperidine (0.04 equiv.) were added successively at room temperature and the mixture was refluxed for 18h. A solution of brine was added slowly and aqueous layer was extracted with dichloromethane. the combined organic layers were washed with water, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc).

Methyl (*E*)-2-((benzyloxy)carbamoyl)-3-phenylacrylate (**1t**)



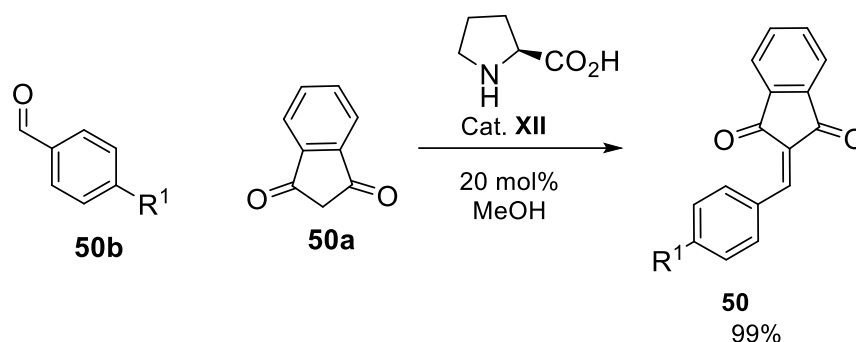
Following the general procedure **A**, product **1t** was isolated as a white solid: 460 mg, 71%, mp 80-82 °C, $R_f = 0.30$ (EtOAc:Cyclo 6:4). **IR** (cm⁻¹): 3219, 3062, 1950-1893, 1731, 1651, 1627,, **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.50 – 8.40 (br, 1H₁₁), 7.76 (s, 1H₄), 7.57 – 7.47 (m, 2H_{6,10}), 7.43 – 7.34 (m, 3H_{7,8,9}), 7.34 – 7.27 (m, 5H_{14,14',15,15',16}), 4.95 (s, 2H₁₂), 3.80 (s, 3H₆). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 165.0(C₁), 163.8(C₃), 145.0(C₄), 135.0(C₁₃), 132.5(C₅), 131.1(C₈), 130.1(x2(C_{6,10})), 129.5(x2(C_{7,9})), 129.0(x2(C_{14,14'})), 128.9(C₁₆), 128.6(x2(C_{15,15'})), 125.1(C₂), 78.2(C₁₂), 52.8(C₆). **HRMS** (ESI): m/z Calcd. for C₁₈H₁₇NO₄ (M+H)⁺ 312,1230, found. 312,1246.

(*E*)-2-cyano-*N*-methoxy-3-phenylacrylamide (**1z**)



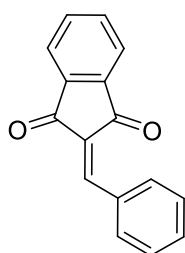
Following the general procedure **B**, product **1z** was isolated as a white solid: 68mg, 9%, mp 98-100 °C, $R_f = 0.33$ (EtOAc:Cyclo 6:4). **IR** (cm⁻¹): 3151, 3038, 2218, 1963-1800, 1656. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.45 (s, 1H₉), 8.36 (s, 1H₃), 7.92 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H_{5,5'}), 7.50 (dt, $J = 15.1, 7.3$ Hz, 3H_{6,6',7}), 3.89 (s, 3H₁₀). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.2(C₁), 154.2(C₃), 133.3(C₄), 131.7(x2(C_{5,5'})), 130.9(x2(C_{6,6'})), 129.4(C₇), 116.0(C₈), 100.9(C₂), 65.0(C₁). **HRMS** (ESI): calcd. for C₁₁H₁₀N₂O₂ (M+H)⁺ m/z Calcd. for 203,0815, found. 312,0818.

Typical procedure for the synthesis of Michael acceptors **50**



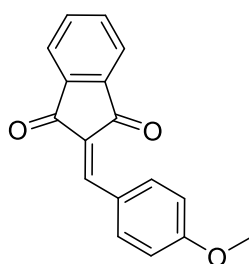
Procedure A: To a solution of indanedione **50a** (1equiv.) in MeOH (0.3 M) was added aldehyde **50b** (1.2equiv.) then proline **XII** (0.1 equiv.). The resulting mixture was stirred for 18h at room temperature. A precipitate was formed and the reaction mixture was filtered through a glass filter then washed with MeOH to obtain the product.

2-benzylidene-1H-indene-1,3(2H)-dione (**50a**)



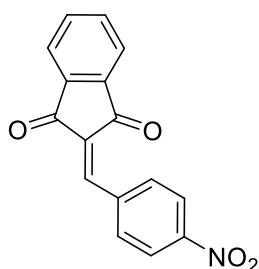
Following the general procedure **A**, product **50a** was isolated as a yellow solid: 99% . Compound analyses (¹H NMR) were in agreement with those described in the literature.²²⁶

2-(4-methoxybenzylidene)-1H-indene-1,3(2H)-dione (**50b**)



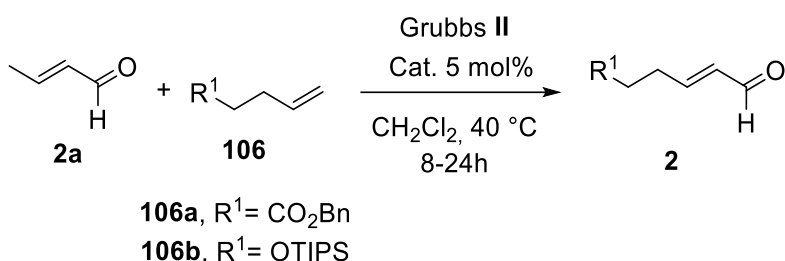
Following the general procedure **A**, product **50b** was isolated as a yellow solid: 800 mg, 99% . Compound analyses (¹H NMR) were in agreement with those described in the literature.²²⁶

²²⁶ Manjappa, K. B.; Peng, Y.-T.; Jhang, W.-F.; Yang, D.-Y. *Tetrahedron* **2016**, 72, 853–861.

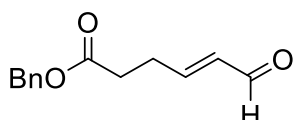
2-(4-nitrobenzylidene)-1H-indene-1,3(2H)-dione (50c)

Following the general procedure **A**, product **50c** was isolated as a yellow solid: 810mg, 99%. Compound analyses (^1H NMR) were in agreement with those described in the literature.²²⁶

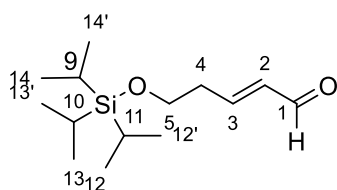
▪ **Typical procedure for the synthesis of enals 2n-2p**



Procedure A: Alkene **106** (1 equiv.) in anhydrous dichloromethane and catalyst **G.II** (0.03 equiv.) were added successively to a solution of crotonaldehyde **50** (10 equiv.) in anhydrous dichloromethane. The mixture was refluxed for 2h and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc).

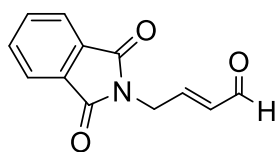
Benzyl (E)-6-oxohex-4-enoate (2n)

Following the general procedure **A**, product **2n** was isolated as a yellow solid: 74%. Compound analyses (^1H NMR) were in agreement with those described in the literature.²²⁷

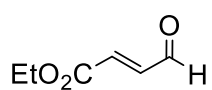
(E)-5-((triisopropylsilyloxy)pent-2-enal (2p)

Following the general procedure **A**, product **2p** was isolated as an orange oil: 62% yield, $R_f = 0.8$ (EtOAc:Cyclo 6:4). IR (cm^{-1}): 2866, 2728, 1695, 1655. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H_1), 6.92 (dt, $J = 15.7, 6.9$ Hz, 1H_2), 6.17 (ddt, $J = 15.7, 7.9, 1.5$ Hz, 1H_3), 3.86 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H_5), 2.56 (qd, $J = 6.2, 1.5$ Hz, 2H_4), 1.18 – 0.90 (m, $21\text{H}_{9-14'}$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 194.3(C_1), 149.0(C_2), 134.3(C_3), 61.7(C_5), 36.5(C_4), 18.0(x6($\text{C}_{12,12',13,13',14,14'}$)), 12.0(x3($\text{C}_{9,10,11}$)). HRMS (ESI): m/z calcd. for

²²⁷ Komori, S.; Yamaguchi, Y.; Murakami, Y.; Kataoka, Y.; Ura, Y. *ChemCatChem* **2020**, *12*, 3946–3955.

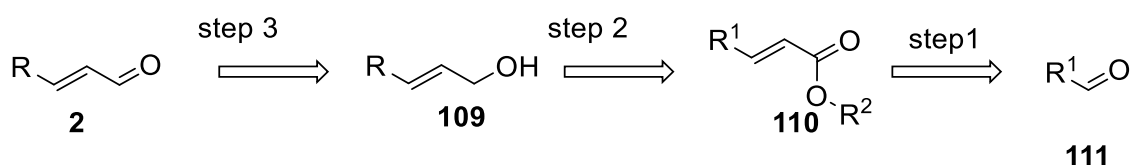
(E)-4-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)but-2-enal (2k)

Following the general procedure **A**, product **2k** was isolated as a yellow solid: 146mg, 37%. Compound analyses (^1H NMR) were in agreement with those described in the literature.²²⁸

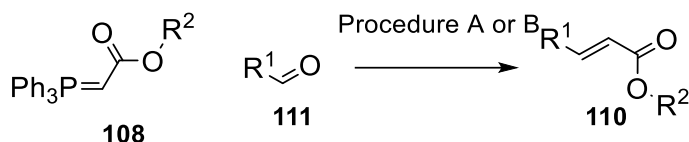
Ethyl (E)-4-oxobut-2-enoate (2y)

Following the general procedure **B**, product **2y** was isolated as a yellow oil: 91mg, 25%. Compound analyses (^1H NMR) were in agreement with those described in the literature.²²⁹

- **Typical procedure for the synthesis of enals 2e-2t**



- Step 1: Wittig or HWH



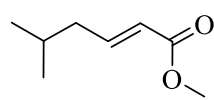
Procedure A: phosphane **108** (1.1 equiv.) was added at 0°C to a solution of aldehyde **111** (1 equiv.) in anhydrous dichloromethane and the mixture was allowed to warm to room temperature under stirring. The solvent was evaporated, the crude was dissolved in a Et₂O/pentane (1:1) mixture at 0°C and filtered through a path of celite 545 and washed with Et₂O/pentane (1:1). The solvent was evaporated and the product was purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc).

Procedure B: phosphonate **108** (1.2 equiv.) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (1.2 equiv.) were added to a solution of aldehyde **111** (1 equiv.) and LiCl (1.5 equiv.) in acetonitrile and the solution was stirred for 24h at room temperature. The solution was quenched with a mixture of EtOAc/H₂O (1:1) and the aqueous layer was extracted with

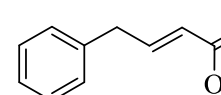
²²⁹ Cermola, F.; Di Gioia, L.; Graziano, M. L.; Iesce, M. R. *Journal of Chemical Research* **2005**, 2005, 677–681.

EtOAc (3x20). The combined organic layers were washed with an aqueous solution of HCl (1M), brine and dried over MgSO₄. After removal of the solvent under vacuum, The desired product was purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc).

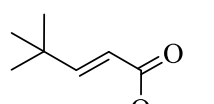
Methyl (*E*)-5-methylhex-2-enoate (**110e**)

 Following the general procedure **A**, product **110e** was isolated as a colorless oil: 1.93g, 58%. Compound analyses (¹H NMR) were in agreement with those described in the literature.²³⁴

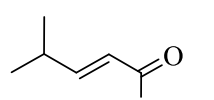
Methyl (*E*)-4-phenylbut-2-enoate (**110g**)

 Following the general procedure **A**, product **110g** was isolated as a yellow oil: 2.65 mg, 90%. Compound analyses (¹H NMR) were in agreement with those described in the literature.²³⁰

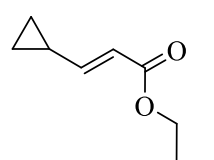
Methyl (*E*)-4,4-dimethylpent-2-enoate (**110h**)

 Following the general procedure **A**, product **110h** was isolated as a colorless oil: 2g, 31%. Compound analyses (¹H NMR) were in agreement with those described in the literature.²³¹

Methyl (*E*)-4-methylpent-2-enoate (**110i**)

 Following the general procedure **A**, product **110i** was isolated as a colorless oil: 2g, 38%. Compound analyses (¹H NMR) were in agreement with those described in the literature.²³²

Methyl (*E*)-3-cyclopropylacrylate (**110j**)

 Following the general procedure **B**, product **110j** was isolated as a colorless oil: 1.58 mg, 79%. Compound analyses (¹H NMR) were in agreement with

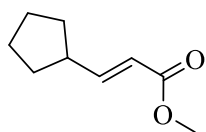
²³⁰ Maffei, M.; Giacoia, G.; Mancuso, R.; Gabriele, B.; Motti, E.; Costa, M.; Della Ca', N. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2017**, *426*, 435–443.

²³¹ Gatzemeier, T.; Kaib, P. S. J.; Lingnau, J. B.; Goddard, R.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 2464–2468.

²³² Barrett, A. G. M.; Tam, W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4653–4664.

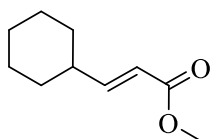
those described in the literature.²³³

Ethyl (*E*)-3-cyclopentylacrylate (**110k**)



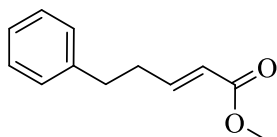
Following the general procedure **A**, product **110k** was isolated as a colorless oil: 690mg, 73%. Compound analyses (¹H NMR) were in agreement with those described in the literature.^{136b}

Methyl (*E*)-3-cyclohexylacrylate (**110l**)



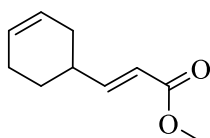
Following the general procedure **A**, product **110l** was isolated as a colorless oil: 819 mg, 28%. Compound analyses (¹H NMR) were in agreement with those described in the literature.^{136b}

Methyl (*E*)-5-phenylpent-2-enoate (**110m**)



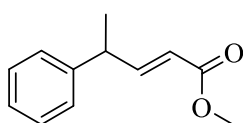
Following the general procedure **A**, product **110m** was isolated as a yellow oil: 471mg, 34%. Compound analyses (¹H NMR) were in agreement with those described in the literature.²³⁴

Methyl (*E*)-3-(cyclohex-3-en-1-yl)acrylate (**110t**)



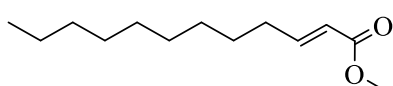
Following the general procedure **A**, product **110t** was isolated as a colorless oil: 960mg, 64%. Compound analyses (¹H and ¹³C NMR) were in agreement with those described in the literature.²³⁵

Methyl (*E*)-4-phenylpent-2-enoate (**110w**)



Following the general procedure **A**, product **110** was isolated as a colorless oil: 1g, 99%. Compound analyses (¹H NMR) were in agreement with those described in the literature.^{136b}

Methyl (*E*)-dodec-2-enoate (**110x**)

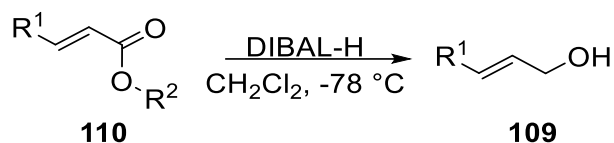


Following the general procedure **A**, product **110x** was isolated as a colorless oil: 918mg, 64%. Compound analyses (¹H NMR) were in agreement with those described in the literature.^{136b}

²³³ Hendy, C. M.; Smith, G. C.; Xu, Z.; Lian, T.; Jui, N. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 8987–8992.

²³⁴ Sanz-Marco, A.; Blay, G.; Muñoz, M. C.; Pedro, J. R. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 8958–8961.

²³⁵ Gucma, M.; Gołębiewski, W. M.; Michalczyk, A. K. *Journal of Molecular Structure* **2014**, *1060*, 223–232.

Step 2: reduction

Procedure A: To a stirred solution of ester **110** (1equiv.) in anhydrous dichloromethane, DIBAL-H (2.5 equiv, 0.2 M in hexane) was added under argon atmosphere at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and the mixture was stirred for 1h. The reaction was quenched then with Rochelle salt and methanol at 0°C and the aqueous layer was extracted 3 times with dichloromethane. The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO_4 . The product was purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc).

(E)-5-Methylhex-2-en-1-ol (109e)

Following the general procedure **A**, product **109e** was isolated as a clear oil: 1g, 66%. Compound analyses (^1H NMR) were in agreement with those described in the literature.²³⁴

(E)-4-Phenylbut-2-en-1-ol (109g)

Following the general procedure **A**, product **109g** was isolated as a colorless oil: 1.2g, 60%. Compound analyses (^1H NMR) were in agreement with those described in the literature.^{136a}

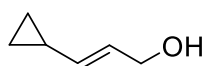
(E)-4,4-Dimethylpent-2-en-1-ol (109h)

Following the general procedure, **A**, product **109h** was isolated as a colorless oil :1g, 59%, Compound analyses (^1H and NMR) were in agreement with those described in the literature.²³⁶

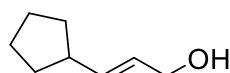
(E)-4-Methylpent-2-en-1-ol (109i)

Following the general procedure, **A**, product **109i** was isolated as a colorless oil: 1.5g, 99%. Compound analyses (^1H NMR) were in agreement with those described in the literature.³⁰

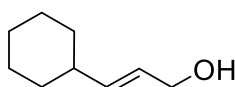
²³⁶ Tosatti, P.; Horn, J.; Campbell, A. J.; House, D.; Nelson, A.; Marsden, S. P. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3153–3157.

(E)-3-Cyclopropylprop-2-en-1-ol (109j)

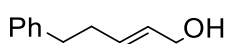
Following the general procedure, **A**, product **109j** was isolated as a colorless oil: 400mg, 40%. Compound analyses (^1H NMR) were in agreement with those described in the literature.²³⁷

(E)-3-Cyclopentylprop-2-en-1-ol (109k)

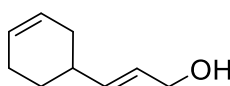
Following the general procedure, **A**, product **109k** was isolated as a colorless oil: 400mg, 71%. Compound analyses (^1H NMR) were in agreement with those described in the literature.^{136b}

(E)-3-Cyclohexylprop-2-en-1-ol (109l)

Following the general procedure, **A**, product **109l** was isolated as a colorless oil: 358mg, 57%. Compound analyses (^1H NMR) were in agreement with those described in the literature.^{136b}

(E)-5-Phenylpent-2-en-1-ol (109m)

Following the general procedure **A**, product **109m** was isolated as a colorless oil: 663mg, 83%. Compound analyses (^1H NMR) were in agreement with those described in the literature.²³⁸

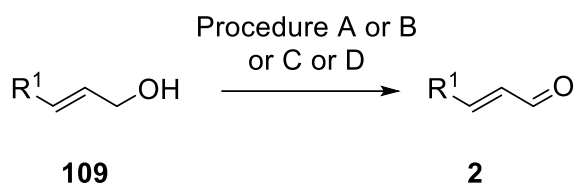
(E)-3-(cyclohex-3-en-1-yl)prop-2-en-1-ol (109t)

Following the general procedure **A**, product **109t** was isolated as a colorless oil: 790mg, 99%. Compound analyses (^1H and ^{13}C NMR) were in agreement with those described in the literature.²³⁹

²³⁷ Trost, B. M.; Shen, H. C.; Horne, D. B.; Toste, F. D.; Steinmetz, B. G.; Koradin, C. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2577–2590.

²³⁸ Chen, Y.-G.; Shuai, B.; Ma, C.; Zhang, X.-J.; Fang, P.; Mei, T.-S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2969–2972.

²³⁹ Dumas, A.; Müller, D. S.; Curbet, I.; Toupet, L.; Rouen, M.; Baslé, O.; Mauduit, M. *Organometallics* **2018**, *37*, 829–834.

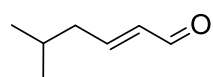
Step 3: oxydation

Procedure A: Alcohol **109** (1 equiv.) was added at room temperature to a solution of PCC (1.5 equiv.) in anhydrous dichloromethane and the mixture was stirred for 3h. The reaction was diluted with Et₂O, the mixture was filtered through a small path of celite 545 and washed with Et₂O. The product was purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc).

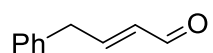
Procedure B: To a solution of alcohol **109** (1 equiv.) in anhydrous DMSO (0.2M) was added a solution of IBX (2.5 equiv.) in DMSO (0.2M). The enal was purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc).

Procedure C: Alcohol **109** (1 equiv.) was added at room temperature to a solution of PDC (1.5 equiv.) in anhydrous dichloromethane (0.2M) and the mixture was stirred for 3h. The reaction mixture was diluted with Et₂O, filtered through a small path of celite 545 and washed with Et₂O. The product was purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc).

Procedure D: To a solution of alcohol **109** (1 equiv.) in dichloromethane (0.08), was added DMP (1.2 equiv.) and NaHCO₃ (5 equiv.). The mixture was stirred at 0 °C for 30 min and room temperature for 30 min. The mixture was then quenched with a saturated solution of Na₂S₂O₃. The aqueous layer was extracted 3 times with dichloromethane. The combined organic layers were then dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum.

(E)-5-Methylhex-2-enal (2e)

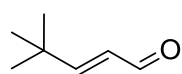
Following the general procedure **A**, product **2e** was isolated as a colorless oil: 960mg, 99%. Compound analyses (¹H NMR) were in agreement with those described in the literature.²³⁴

(E)-4-Phenylbut-2-enal (2g)

Following the general procedure **A**, product **2g** was isolated as an orange oil: 367mg, 31%. Compound analyses (¹H NMR) were in agreement with

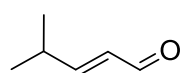
those described in the literature.^{136a}

(E)-4,4-Dimethylpent-2-enal (2h)



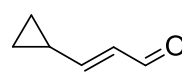
Following the general procedure **A**, product **2h** was isolated as a colorless oil: 350mg, 51%. Compound analyses (¹H NMR) were in agreement with those described in the literature.²⁴⁰

(E)-4-Methylpent-2-enal (2j)



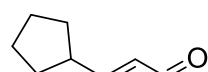
Following the general procedure **C**, product **2j** was isolated as a colorless oil: 485mg, 99%. Compound analyses (¹H NMR) were in agreement with those described in the literature.²⁴¹

(E)-3-Cyclopropylacrylaldehyde (2j)



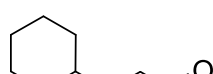
Following the general procedure **C**, product **2j** was isolated as a colorless oil: 387mg, 99%. Compound analyses (¹H NMR) were in agreement with those described in the literature.²⁴²

(E)-3-Cyclopentylacrylaldehyde (2k)



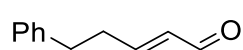
Following the general procedure **B**, product **2k** was isolated as a colorless oil: 179mg, 46%. Compound analyses (¹H NMR) were in agreement with those described in the literature.^{136b}

(E)-3-Cyclohexylacrylaldehyde (2l)



Following the general procedure **B**, product **2l** was isolated as a colorless oil: 32%. Compound analyses (¹H and ¹³C NMR) were in agreement with those described in the literature.^{136b}

(E)-5-Phenylpent-2-enal (2m)

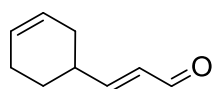


Following the general procedure **D**, product **2m** was isolated as a yellow oil: 99%. Compound analyses (¹H NMR) were in agreement with those described in the literature.³²

²⁴⁰ Bellassoued, M.; Majidi, A. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 2517

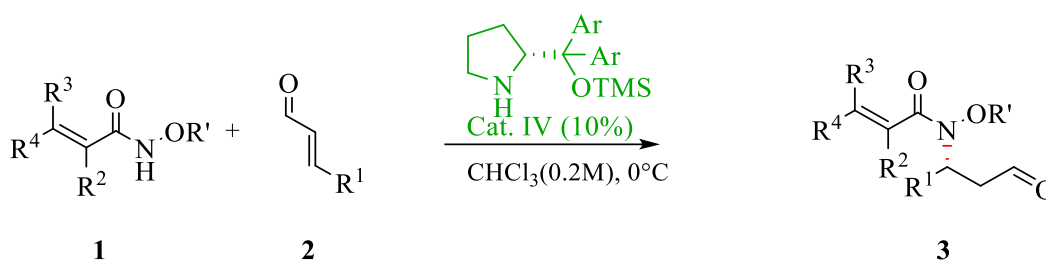
²⁴¹ Y. CHRETIE-BESSIEVE and H. LEOLTE. *C. R. Hebd. Seances Acad Sci.* 255, 723 (1962).

²⁴² Porey, A.; Santra, S.; Guin, J. *J. Org. Chem.* 2019, 84, 5313–5327.

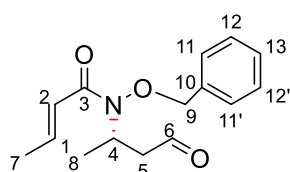
(E)-3-(Cyclohex-3-en-1-yl)acrylaldehyde (2t)

Following the general procedure C, product **2t** was isolated as a pale-yellow oil: 279mg, 36%. Compound analyses (^1H NMR) were in agreement with those described in the literature.²⁴³

- **General procedure for the catalytic enantioselective aza-Michael route**



Procedure: *N*-alkoxyacrylamide **1** (1 equiv.) was added at 0 °C to a solution of enal **1** (2.5 equiv.) and catalyst **IV** (10 mol%) in CHCl_3 (1.4 ml, 0.2M) under inert atmosphere. The resulting mixture was stirred for 72h at this temperature. At the end of the reaction, the solution was evaporated under reduced pressure. The residue was purified on a silica gel column using Cyclohexane/ethyl acetate (80:20 to 60:40) as eluent to give enantioenriched compound **3**.

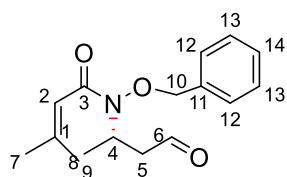
(S,E)-N-(Benzyloxy)-N-(4-oxobutan-2-yl)but-2-enamide (3da)

This product was isolated as a colorless oil (50 mg, yield% 74). $R_f = 0.48$ (EtOAc:Cyclo 6:4). **IR** (cm^{-1}): 3033, 2975, 2938, 2218, 1724, 1660, 1630. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.72 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H₆), 7.56 – 7.32 (m, 5H_{Ar}), 7.00 (dq, $J = 14.0, 6.9$ Hz, 1H₁), 6.39 (dq, $J = 15.2, 1.7$ Hz, 1H₂), 5.04 – 4.81 (m, 3H_{9,4}), 2.88 (ddd, $J = 16.7, 7.5, 2.4$ Hz, 1H₅), 2.67 (ddd, $J = 16.7, 6.4, 1.7$ Hz, 1H₅), 1.89 (dd, $J = 6.9, 1.7$ Hz, 3H₇), 1.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H₈). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 200.3 (C₆), 168.9(C₃), 144.0(C₂), 134.6(C₁₀), 129.0(C₁₃), 129.0(C_{11,11'}), 128.9(C_{12,12'}), 121.3(C₁), 79.6(C₉), 50.1(C₄), 48.2(C₅), 18.5(C₇), 18.4(C₈). **HPLC:** Chiralpak ic column [Hept:iPrOH (70:30)] flow rate 1.0 mL/min; $\tau_{\text{major}} = 22.37$ min, $\tau_{\text{minor}} = 25.388$ min, (93% ee). $[\alpha]_D = +38$ ($c = 0.12$, CH_2Cl_2). **HRMS** (ESI): calcd. for

²⁴³ Schmidt, A.; Hilt, G. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2708–2711.

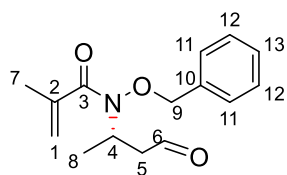
$C_{15}H_{19}NO_3$ ($M+H$)⁺ : 262.1438, Found 262.1441.

(S)-N-(Benzyloxy)-3-methyl-N-(4-oxobutan-2-yl)but-2-enamide (3ea)

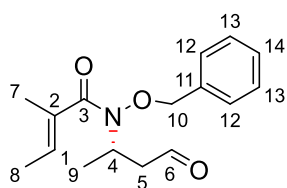


This product was isolated as a colorless oil, (20 mg, yield% 33). R_f = 0.5 (EtOAc:Cyclo 6:4). **IR** (cm^{-1}) : 3033, 2975, 2937, 2730, 1723, 1650. **1H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9.72 (t, J = 2.0 Hz, 1H₁₀), 7.45 – 7.29 (m, 5H_{Ar}), 6.19 – 6.06 (m, 1H₂), 5.03 – 4.91 (m, 1H₄), 4.85 (m, 2H₆), 2.84 (ddd, J = 16.6, 7.5, 2.4 Hz, 1H₅), 2.64 (ddd, J = 16.6, 6.3, 1.8 Hz, 1H_{5'}), 2.11 (d, J = 1.3 Hz, 3H₈), 1.89 (d, J = 1.4 Hz, 3H₇), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H₉). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 200.4(C₁₀), 170.0(C₃), 153.9(C₁), 134.8(C₁₁), 129.1(C_{12,12'}), 129.0(C₁₄), 128.8(C_{13,13'}), 115.7(C₂), 79.3(C₆), 49.6(C₄), 48.2(C₅), 27.7(C₇), 20.4(C₈), 18.4(C₉). **HPLC**: Chiralpak ic column [Hept:iPrOH (70:30)] flow rate 1.0 mL/min; τ_{major} = 51.38 min, τ_{minor} = 53.54 min, (92% ee). $[\alpha]_D^{25}$ = +44 (c = 0.03, CH_2Cl_2). **HRMS** (ESI): calcd. for $C_{16}H_{21}NO_3$ ($M+H$)⁺ : 276.1594, Found 276.1605.

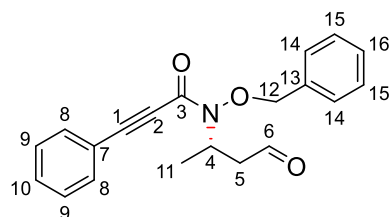
(S)-N-(Benzyloxy)-N-(4-oxobutan-2-yl)methacrylamide (3fa)



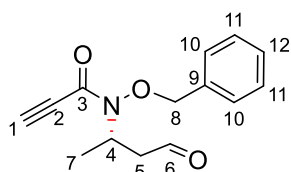
This product was isolated as a colorless oil, (22 mg, yield% 33). R_f = 0.42 (EtOAc:Cyclo 6:4). **IR** (cm^{-1}) : 3033, 2976, 2731, 1723, 1656, 1625, 1454, 1375. **1H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9.69 (t, J = 1.6 Hz, 1H₆), 7.44 – 7.30 (m, 5H_{Ar}), 5.36 – 5.23 (m, 2H₁), 4.96 – 4.74 (m, 3H_{4,9}), 2.90 (ddd, J = 17.3, 7.8, 1.9 Hz, 1H₅), 2.59 (ddd, J = 17.2, 5.9, 1.3 Hz, 1H_{5'}), 2.00 (s, 3H₇), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 3H₈). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 199.8(C₆), 173.0(C₃), 141.0(C₂), 134.9(C₁₀), 129.4(C_{11,11'}), 129.0(C₁₃), 128.7(C_{12,12'}), 117.6(C₁), 78.5(C₉), 51.0(C₄), 47.7(C₅), 19.8(C₇), 18.7(C₈). **HPLC**: Chiralpak ic column [Hept:iPrOH (70:30)] flow rate 1.0 mL/min; τ_{major} = 48.44 min, τ_{minor} = 51.16 min, (88% ee). $[\alpha]_D^{25}$ = +14 (c = 0.07, CH_2Cl_2). **HRMS** (ESI): calcd. for $C_{15}H_{19}NO_3$ ($M+H$)⁺: 262.1438, Found 262.1437.

(*S,E*)-*N*-(Benzyloxy)-2-methyl-*N*-(4-oxobutan-2-yl)but-2-enamide (3ha)

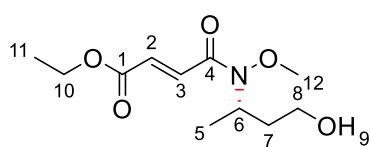
This product was isolated as a colorless oil (22 mg, yield% 33). $R_f = 0.42$ (EtOAc:Cyclo 6:4). **IR** (cm^{-1}): 3197, 3065, 3038, 2975, 2889, 1658, 1621. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.68 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H₆), 7.44 – 7.29 (m, 5H_{Ar}), 5.95 (qd, $J = 6.8, 1.6$ Hz, 1H₁), 4.88 – 4.70 (m, 3H_{4,10}), 2.86 (ddd, $J = 17.1, 7.7, 2.0$ Hz, 1H₅), 2.57 (ddd, $J = 17.1, 5.9, 1.4$ Hz, 1H_{5'}), 1.86 (t, $J = 1.4$ Hz, 3H₇), 1.77 – 1.71 (m, 3H₈), 1.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H₉). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 200.0(C₆), 174.2(C₃), 135.1(C₁₁), 132.6(C₂), 129.5(C_{12,12'}), 128.9(C₁), 128.9(C₁₄), 128.7(C_{13,13'}), 78.4(C₁₀), 51.1(C₄), 47.8(C₅), 18.7(C₉), 13.7(2xC_{8,7}). **HPLC**: Chiralpak ic column [Hept:iPrOH (70:30)] flow rate 1.0 mL/min; $\tau_{\text{major}} = 27.28$ min, $\tau_{\text{minor}} = 30.46$ min, (86% ee). $[\alpha]_D = +48$ ($c = 0.06$, CH_2Cl_2). **HRMS** (ESI): calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 276.1594, Found 276.1600.

(*S*)-*N*-(Benzyloxy)-*N*-(4-oxobutan-2-yl)-3-phenylpropiolamide (3ra)

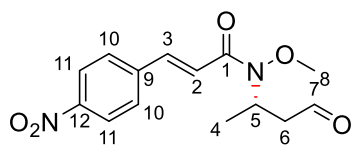
This product was isolated as a yellow oil (52 mg, yield% 82), $R_f = 0.5$ (EtOAc:Cyclo 6:4). **IR** (cm^{-1}): 2731, 2214, 1723, 1634. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.67 (t, 1H₆), 7.57 – 7.22 (m, 10H_{Ar}), 5.10 – 4.95 (m, 3H_{4,12}), 2.82 (dd, $J = 17.2, 7.0$ Hz, 1H₅), 2.64 (dd, $J = 17.0, 6.7$ Hz, 1H_{5'}), 1.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H₁₁). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 199.6 (C₆), 174.67 (C₃), 134.68(C₁₀), 134.61(C₁₃), 132.83(C_{8,8'}), 130.56(C_{15,15'}) (C_{9,9'}), 129.10(C₁₆), 128.78(C_{14,14'}), 128.69(C₇), 120.2(C₁), 91.1(C₂), 80.0(C₁₂), 50.0(C₄), 47.8(C₅), 18.1(C₁₁). **HPLC**: Chiralpak ic column [Hept:iPrOH (70:30)] flow rate 1.0 mL/min; $\tau_{\text{major}} = 25.13$ min, $\tau_{\text{minor}} = 27.67$ min (88% ee). $[\alpha]_D = +45$ ($c = 0.16$, CH_2Cl_2). **HRMS** (ESI): calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺: 344.1257, Found 344.1278

(S)-N-(Benzyloxy)-N-(4-oxobutan-2-yl)propiolamide (3qa)

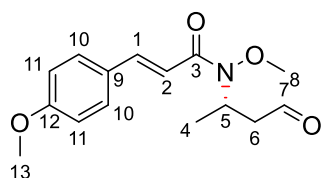
This product was isolated as a yellow oil (53 mg, yield% 76). $R_f = 0.4$ (EtOAc:Cyclo 6:4). **IR** (cm^{-1}): 3264, 2732, 2108, 1723, 1637. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.71 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H_6), 7.51 – 7.31 (m, 5H_{Ar}), 5.14 – 4.79 (m, $3\text{H}_{8,4}$), 3.19 (s, 1H_1), 2.86 (dd, $J = 17.3, 7.1$ Hz, 1H_5), 2.68 (dd, $J = 17.3, 6.7$ Hz, $1\text{H}_{5'}$), 1.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H_7). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 207.0 (C_9), 199.2 (C_9), 154.8 (C_2), 134.1 (C_9), 129.3 ($\text{C}_{10,10'}$), 129.1 (C_{12}), 128.7 ($\text{C}_{11,11'}$), 79.5 (C_8), 77.4 (C_1), 50.0 (C_4), 47.5 (C_5), 18.6 (C_7). **HPLC**: Chiralpak ic column [Hept:iPrOH (70:30)] flow rate 1.0 mL/min; $\tau_{\text{major}} = 34.94$ min, $\tau_{\text{minor}} = 40.77$ min, (84% ee). $[\alpha]_D^{25} = +18$ ($c = 0.11$, CH_2Cl_2). **HRMS** (ESI): calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 268.0944, Found 268.0959.

Ethyl (S,E)-4-((4-hydroxybutan-2-yl)(methoxy)amino)-4-oxobut-2-enoate (3ia)

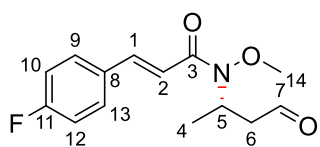
Following the literature procedure,¹¹⁸ aldehyde **2ia** was treated with NaBH_4 (21.4 g, 150 mmol, 2.1 equiv.) at 0°C and the mixture was stirred for 20 min to afford alcohol **3ia** as a clear oil (19 mg, yield% 26). $R_f = 0.15$ (EtOAc:Cyclo 6:4). **IR** (cm^{-1}): 3431, 2980, 2939, 1721, 1655, 1627, 1162. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.41 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H_3), 6.91 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H_2), 4.83 – 4.65 (m, 1H_6), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H_{10}), 3.82 (s, 3H_{12}), 3.66 – 3.53 (m, 1H_7), 3.47 – 3.35 (m, 1H_7), 3.02 (s, 1H_9), 1.89 – 1.72 (m, 2H_8), 1.42 – 1.25 (m, $6\text{H}_{5,11}$). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 207.1 (C_1), 165.6 (C_4), 133.4 (C_3), 131.9 (C_2), 66.3 (C_{12}), 61.3 (C_8), 58.7 (C_{10}), 50.7 (C_6), 37.2 (C_7), 18.3 (C_5), 14.2 (C_{11}). **HPLC**: Chiralpak ic column [Hept:iPrOH (70:30)] flow rate 1.0 mL/min; $\tau_{\text{minor}} = 28.48$ min, $\tau_{\text{major}} = 30.24$ min, (82% ee). $[\alpha]_D^{25} = +25$ ($c = 0.03$, CH_2Cl_2). **HRMS** (ESI): calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 268.1155, Found 268.1168.

(*S,E*)-*N*-Methoxy-3-(4-nitrophenyl)-*N*-(4-oxobutan-2-yl)acrylamide (3ma)

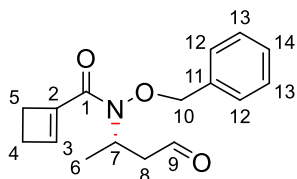
This product was isolated as a brown oil (18 mg, yield% 28). $R_f = 0.26$ (EtOAc:Cyclo 6:4). **IR** (cm^{-1}): 3080, 2852, 1723, 1657, 1620, 1514, 1337. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.75 (t, $J = 2.3, 1.5$ Hz, 1H₇), 8.21 (d, 2H₁₁), 7.73 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H₃), 7.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H₁₀), 7.03 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H₂), 5.07 – 4.90 (m, 1H₅), 3.84 (s, 3H₈), 2.92 (ddd, $J = 16.8, 7.7, 2.4$ Hz, 1H₆), 2.71 (ddd, $J = 16.8, 6.2, 1.5$ Hz, 1H_{6'}), 1.39 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H₄). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 199.8(C₇), 167.2(C₁), 148.4(C₉), 141.3(C₃), 141.2(C₁₂), 128.7(C_{10,10'}), 124.2(C_{11,11'}), 120.6(C₂), 65.6(C₈), 49.8(C₅), 47.9(C₆), 18.4(C₄). **HPLC**: Chiralpak ic column [Hept:iPrOH (70:30)] flow rate 1.0 mL/min; $\tau_{\text{major}} = 95.40$ min, $\tau_{\text{minor}} = 114.53$ min, (88% ee). $[\alpha]_D^{25} = +17$ ($c = 0.07$, CH_2Cl_2). **HRMS** (ESI): calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 293.1132, Found 293.1135.

(*S,E*)-*N*-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-*N*-(4-oxobutan-2-yl)acrylamide (3na)

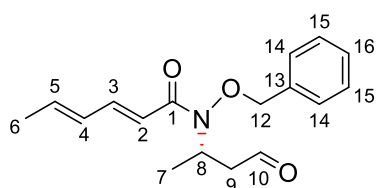
This product was isolated as a colorless oil (47 mg, yield% 71). $R_f = 0.3$ (EtOAc:Cyclo 6:4). **IR** (cm^{-1}): 3378, 2838, 1722, 1646, 1598, 1172. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.75 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H₇), 7.69 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H₁), 7.50 (d, 2H_{10,10'}), 6.89 (d, 2H_{11,11'}), 6.79 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H₂), 5.12 – 4.90 (m, 1H₅), 3.82 (s, 6H_{8,13}), 2.86 (ddd, $J = 16.5, 7.6, 2.5$ Hz, 1H₆), 2.67 (ddd, $J = 16.5, 6.4, 1.8$ Hz, 1H_{6'}), 1.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H₄). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 200.3(C₇), 169.0(C₃), 161.3(C₁₂), 144.1(C₁), 129.8(C_{10,10'}), 127.8(C₉), 114.3(C_{11,11'}), 113.8(C₂), 65.4(C₈), 55.4(C₁₃), 49.6(C₅), 48.0(C₆), 18.3(C₄). **HPLC**: Chiralpak ic column [Hept:iPrOH (70:30)] flow rate 1.0 mL/min; $\tau_{\text{major}} = 43.55$ min, $\tau_{\text{minor}} = 68.66$ min, (85% ee). $[\alpha]_D^{25} = +9$ ($c = 0.16$, CH_2Cl_2). **HRMS** (ESI): calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 278.1387, Found 278.1395.

(*S,E*)-3-(4-Fluorophenyl)-*N*-methoxy-*N*-(4-oxobutan-2-yl)acrylamide (3la)

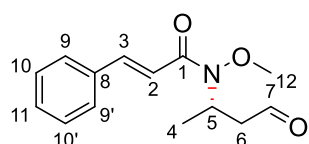
This product was isolated as a colorless oil (25 mg, yield% 67), $R_f = 0.3$ (EtOAc:Cyclo 6:4). **IR** (cm^{-1}): 3382, 2825, 1722, 1650, 1599, 1226. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.76 (dd, $J = 2.5, 1.7$ Hz, 1H_7), 7.70 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H_1), 7.61 – 7.47 (m, $2\text{H}_{10,12}$), 7.14 – 7.01 (m, $2\text{H}_{9,13}$), 6.85 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H_2), 5.02 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H_5), 3.83 (s, 3H_{14}), 2.90 (ddd, $J = 16.6, 7.6, 2.5$ Hz, 1H_6), 2.69 (ddd, $J = 16.6, 6.3, 1.7$ Hz, $1\text{H}_{6'}$), 1.39 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H_4). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 200.2(C_7), 168.4(C_3), 165.5(C_{11}), 162.2(C_{11}), 143.2(C_1), 131.3(C_8), 130.1(C_9), 130.0(C_{13}), 116.2(C_{12}), 116.1(C_2), 115.9(C_{10}), 65.5(C_{14}), 49.7(C_5), 48.0(C_6), 18.4(C_4). **HPLC**: Chiralpak ic column [Hept:iPrOH (70:30)] flow rate 1.0 mL/min; $\tau_{\text{major}} = 24.06$ min, $\tau_{\text{minor}} = 28.37$ min, (95% ee). $[\alpha]_D = +14$ ($c = 0.1$, CH_2Cl_2). **HRMS** (ESI): calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{FNO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 266.1187, Found 266.1189.

(*S*)-*N*-(Benzyloxy)-*N*-(4-oxobutan-2-yl)cyclobut-1-ene-1-carboxamide (3cp)

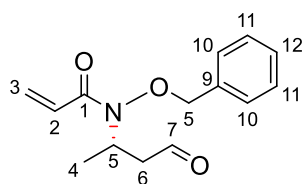
This product was isolated as a colorless oil (29 mg, yield% 73). $R_f = 0.32$ (EtOAc:Cyclo 6:4). **IR** (cm^{-1}): 3318, 2937, 1717, 1642, 1584. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.74 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H_9), 7.48 – 7.32 (m, 5H_{Ar}), 6.61 – 6.59 (m, 1H_3), 5.03 – 4.76 (m, $3\text{H}_{7,10}$), 2.95 (ddd, $J = 16.9, 7.4, 2.1$ Hz, $1\text{H}_{8'}$), 2.81 – 2.77 (m, 2H_5), 2.71 (ddd, $J = 16.9, 6.5, 1.7$ Hz, 1H_8), 2.48 – 2.42 (m, 2H_4), 1.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H_6). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 200.2(C_9), 165.3(C_1), 145.5(C_3), 139.8(C_2), 134.8(C_{11}), 128.9(C_{14}), 128.8($\text{C}_{12,12'}$), 128.7($\text{C}_{13,13'}$), 78.7(C_{10}), 50.8(C_7), 48.1(C_8), 30.6(C_5), 27.6(C_4), 18.4(C_6). **HPLC**: Chiralpak ic column [Hept:iPrOH (70:30)] flow rate 1.0 mL/min; $\tau_{\text{major}} = 27.57$ min, $\tau_{\text{minor}} = 33.52$ min, (83% ee). $[\alpha]_D = +17$ ($c = 0.16$, CH_2Cl_2). **HRMS** (ESI): calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 274.1438, Found 274.1436.

(2E,4E)-N-(Benzyloxy)-N-((S)-4-oxobutan-2-yl)hexa-2,4-dienamide (3ga)

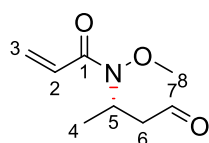
This product was isolated as a colorless oil (27 mg, yield% 68). $R_f = 0.3$ (EtOAc:Cyclo 6:4). **IR** (cm^{-1}): 3354, 3032, 2731, 1722, 1655, 1627, 1603. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.73 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H_{10}), 7.41 – 7.38 (m, 5H_{Ar}), 7.29 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H_2), 6.33 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H_3), 6.26 – 6.08 (m, $2\text{H}_{5,4}$), 4.98 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H_8), 4.92 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H_{12}), 4.87 (d, $J = 10.3$ Hz, $1\text{H}_{12'}$), 2.88 (ddd, $J = 16.7, 7.4, 2.4$ Hz, 1H_9), 2.68 (ddd, $J = 16.7, 6.5, 1.7$ Hz, $1\text{H}_{9'}$), 1.85 (d, $J = 5.4$ Hz, 3H_6), 1.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H_7). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 200.3(C_{10}), 169.5(C_1), 144.7(C_3), 139.4(C_3), 134.5(C_{13}), 130.3(C_4), 129.0($\text{C}_{14,14'}$), 128.9(C_{16}), 128.8($\text{C}_{15,15'}$), 117.4(C_3), 79.5(C_{12}), 50.0(C_8), 48.1(C_9), 18.7(C_6), 18.3(C_7). **HPLC**: Chiralpak ic column [Hept:iPrOH (70:30)] flow rate 1.0 mL/min: $\tau_{\text{major}} = 23.23$ min, $\tau_{\text{minor}} = 27.08$ min, (88% ee). $[\alpha]_{\text{D}} = +22$ ($c = 0.16$, CH_2Cl_2). **HRMS** (ESI): calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 288.1594, Found 288.1599.

(S)-N-Methoxy-N-(4-oxobutan-2-yl)cinnamamide (3ja)

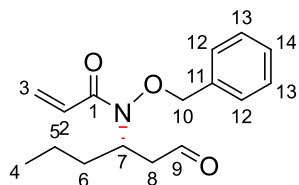
This product was isolated as a colorless oil (58 mg, yield% 84). $R_f = 0.15$ (EtOAc:Cyclo 8:2). **IR** (cm^{-1}): 3392, 2730, 1723, 1652, 1615, 1577. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.77 (t, $J = 2.4, 1.7$ Hz, 1H_7), 7.74 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H_3), 7.61 – 7.52 (m, $2\text{H}_{9,9'}$), 7.42 – 7.33 (m, $3\text{H}_{10,10',11}$), 6.94 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H_2), 5.04 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H_5), 3.84 (s, 3H_{12}), 2.90 (ddd, $J = 16.6, 7.6, 2.5$ Hz, 1H_6), 2.70 (ddd, $J = 16.6, 6.4, 1.7$ Hz, $1\text{H}_{6'}$), 1.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H_4). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 200.2(C_7), 168.5(C_1), 144.4(C_3), 135.0(C_8), 130.2(C_{11}), 128.9($\text{C}_{10,10'}$), 128.2($\text{C}_{9,9'}$), 116.3(C_2), 65.5(C_{12}), 49.6(C_5), 48.0(C_6), 18.4(C_4). **HPLC**: Chiralpak ic column [Hept:iPrOH (70:30)] flow rate 1.0 mL/min; $\tau_{\text{major}} = 48.44$ min, $\tau_{\text{minor}} = 51.16$ min, (88% ee). $[\alpha]_{\text{D}} = +9$ ($c = 0.2$, CH_2Cl_2). **HRMS**(ESI): calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 248.1281, Found. 248.1287.

(S)-N-(Benzyloxy)-N-(4-oxobutan-2-yl)acrylamide (3ca)

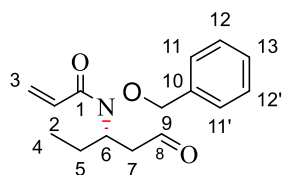
This product was isolated as a colorless oil (51 mg, yield% 73). $R_f = 0.43$ (EtOAc:Cyclo 6:4), **IR** (cm^{-1}): 3418, 3033, 2729, 1724, 1656, 1618. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.70 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H₇), 7.37 (s, 5H_{Ar}), 6.68 (dd, $J = 17.1, 10.3$ Hz, 1H₂), 6.41 (dd, $J = 17.1, 2.0$ Hz, 1H₃), 5.74 (dd, $J = 10.3, 2.0$ Hz, 1H_{3'}), 5.01 – 4.78 (m, 3H_{5,8}), 2.90 (ddd, $J = 16.9, 7.5, 2.2$ Hz, 1H₆), 2.68 (ddd, $J = 16.9, 6.4, 1.6$ Hz, 1H_{6'}), 1.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H₄). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 200.0(C₇), 168.2(C₁), 134.2(C₉), 129.8(C₃), 129.0(C₁₂), 129.0(C_{11,11'}), 128.8(C_{10,10'}), 126.8(C₂), 79.55(C₈), 50.0(C₅), 48.0(C₆), 18.3(C₄). **HPLC**: Chiralpak ic column [Hept:iPrOH (75:25)] flow rate 1.0 mL/min: $\tau_{\text{major}} = 32.05$ min, $\tau_{\text{minor}} = 39.45$ min, (93% ee). $[\alpha]_D = +11$ ($c = 0.16$, CH_2Cl_2). **HRMS** (ESI): calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 248.1281, Found. 248.1280.

(S)-N-Methoxy-N-(4-oxobutan-2-yl)acrylamide (3ba)

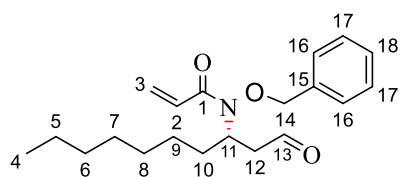
This product was isolated as a colorless oil (65 mg, yield% 77). $R_f = 0.12$ (EtOAc:Cyclo 8:2), **IR** (cm^{-1}): 3393, 2849, 1724, 1655, 1614. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.73 (t, $J = 2.3, 1.6$ Hz, 1H₇), 6.63 (dd, $J = 17.1, 10.3$ Hz, 1H₂), 6.42 (dd, $J = 17.1, 2.1$ Hz, 1H₃), 5.77 (dd, $J = 10.3, 2.1$ Hz, 1H_{3'}), 5.07 – 4.80 (m, 1H₅), 3.76 (s, 3H₈), 2.86 (ddd, $J = 16.7, 7.6, 2.4$ Hz, 1H₆), 2.66 (ddd, $J = 16.7, 6.3, 1.6$ Hz, 1H_{6'}), 1.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H₄). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 200.1(C₇), 167.9(C₁), 130.0(C₃), 126.6(C₂), 65.3(C₈), 49.5(C₅), 47.9(C₆), 18.3(C₄). **HPLC**: Chiralpak ic column [Hept:iPrOH (75:25)] flow rate 1.0 mL/min; $\tau_{\text{major}} = 32.57$ min, $\tau_{\text{minor}} = 42.58$ min, (94% ee). $[\alpha]_D = +33$ ($c =$, CH_2Cl_2). **HRMS** (ESI): calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 172.0968, Found. 172.0975.

(S)-N-(Benzyloxy)-N-(1-oxohexan-3-yl)acrylamide (3cc)

This product was isolated as a colorless oil (51 mg, yield% 62). $R_f = 0.53$ (EtOAc:Cyclo 6:4). **IR** (cm^{-1}): 3033, 2873, 2728, 1722, 1655, 1618. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.73 (t, 1H₉), 7.48 – 7.31 (m, 5H_{Ar}), 6.72 (dd, $J = 17.1, 10.3$ Hz, 1H₂), 6.44 (dd, $J = 17.1, 2.0$ Hz, 1H₃), 5.77 (dd, $J = 10.3, 2.0$ Hz, 1H_{3'}), 4.97 – 4.76 (m, 3H_{7,10}), 2.91 (ddd, $J = 16.9, 8.4, 2.5$ Hz, 1H₈), 2.68 (dd, $J = 16.6, 5.6$ Hz, 1H_{8'}), 1.95 – 1.77 (m, 1H₆), 1.67 – 1.48 (m, 1H_{6'}), 1.48 – 1.29 (m, 2H₅), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H₄). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 200.4(C₉), 168.5(C₁), 134.5(C₁₁), 130.0(C₃), 129.1(C₁₄), 129.0(C₉), 128.9(C_{13,13'}), 126.8(C_{12,12'}), 79.4(C₁₀), 54.4(C₇), 47.1(C₈), 34.8(C₆), 19.8(C₅), 13.9(C₄). **HPLC**: Chiralpak ic column [Hept:iPrOH (75:25)] flow rate 1.0 mL/min; $\tau_{\text{major}} = 18.67$ min, $\tau_{\text{minor}} = 28.04$ min, (96% ee). $[\alpha]_{\text{D}} = +46$ ($c = 0.1$, CH_2Cl_2). **HRMS** (ESI): calcd. For $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 276.1594, Found 276.1593.

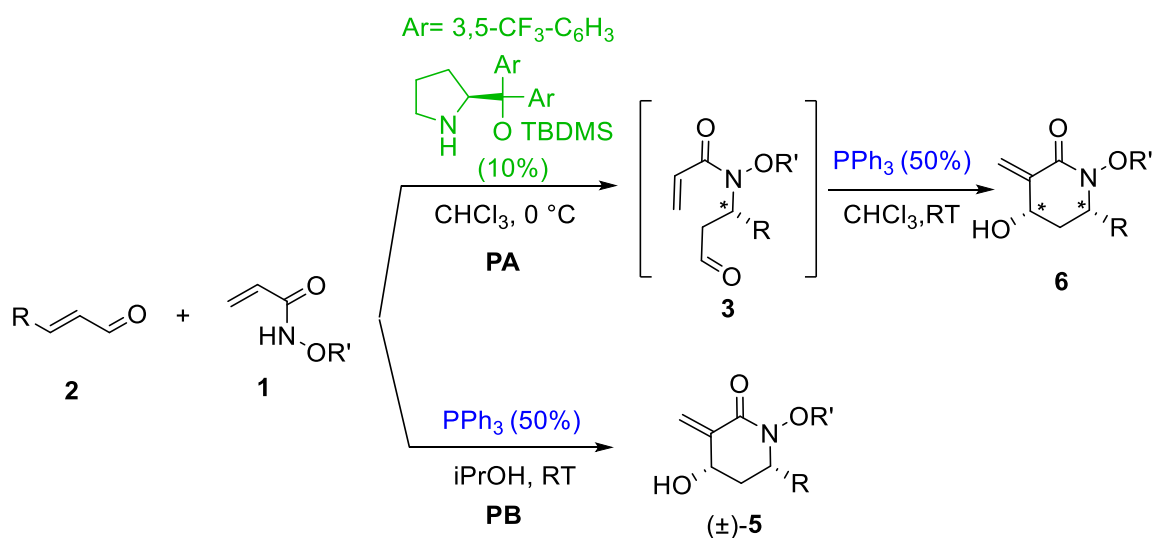
(S)-N-(Benzyloxy)-N-(1-oxopentan-3-yl)acrylamide (3cb)

This product was isolated as a colorless oil (36 mg, yield% 92). $R_f = 0.15$ (EtOAc:Cyclo 8:2). **IR** (cm^{-1}): 3034, 2878, 2732, 1721, 1651, 1618. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.66 (t, 1H₈), 7.36 – 7.27 (m, 5H_{Ar}), 6.66 (dd, $J = 17.0, 10.3$ Hz, 1H₂), 6.38 (dd, $J = 17.1, 2.0$ Hz, 1H₃), 5.71 (dd, $J = 10.4, 2.0$ Hz, 1H_{3'}), 4.89 – 4.76 (m, 2H₉), 4.70 (br, 1H), 2.84 (ddd, $J = 16.8, 8.4, 2.6$ Hz, 1H₇), 2.63 (dd, $J = 16.9, 5.5$ Hz, 1H_{7'}), 1.90 – 1.72 (m, 1H₅), 1.69 – 1.52 (m, 1H_{5'}), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H₄). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 200.4 (C₈), 168.6(C₁), 134.5(C₁₀), 130.0(C₃), 129.1(C₁₃), 129.0(C_{12,12'}), 128.9(C_{11,11'}), 126.8(C₂), 79.3(C₉), 56.2(C₈), 46.9(C₇), 25.9(C₅), 11.2 (C₄). **HPLC**: Chiralpak ic column [Hept:iPrOH (75:25)] flow rate 1.0 mL/min; $\tau_{\text{minor}} = 17.13$ min, $\tau_{\text{major}} = 21.91$ min, (98% ee). $[\alpha]_{\text{D}} = +7$ ($c = 0.13$, CH_2Cl_2). **HRMS** (ESI): calcd. For $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 262.1438, Found 262.1454.

(S)-N-(Benzyloxy)-N-(1-oxodecan-3-yl)acrylamide (3cd)

This product was isolated as a colorless oil (39 mg, yield% 70). $R_f = 0.5$ (EtOAc:Cyclo 6:4). **IR** (cm^{-1}): 3034, 2855, 2770, 1722, 1654. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.72 (t, 1H₁₃), 7.45 – 7.33 (m, 5H_{Ar}), 6.72 (dd, $J = 17.1, 10.3$ Hz, 1H₂), 6.44 (dd, $J = 17.1, 2.0$ Hz, 1H₃), 5.77 (dd, $J = 10.4, 2.0$ Hz, 1H_{3'}), 4.96 – 4.78 (m, 3H), 2.90 (ddd, $J = 16.8, 8.4, 2.6$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J = 16.8, 5.6$ Hz, 1H), 1.93 – 1.77 (m, 1H), 1.66 – 1.48 (m, 1H), 1.40 – 1.15 (m, 10H), 0.86 (t, 3H). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 200.4, 168.5, 134.5, 129.9, 129.1, 129.0, 128.9, 126.8, 79.3, 54.7, 47.1, 32.7, 31.9, 29.4, 29.2, 26.5, 22.7, 14.2. **HPLC**: Chiralpak ic column [Hept:iPrOH (70:30)] flow rate 1.0 mL/min; $\tau_{\text{minor}} = 11.13$ min, $\tau_{\text{major}} = 16.82$ min (98% ee). $[\alpha]_{\text{D}} = +1.5$ ($c = 0.16$, CH_2Cl_2). **HRMS** (ESI): calcd. For $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 332.2220, Found 332.2237.

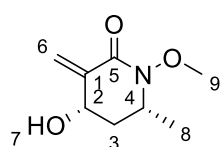
- General procedure the aza-Michael/MBH pathways**



Procedure A (PA): *N*-alkoxy acrylamides **2** (1 equiv.) was added at 0 °C to a solution of enal **1** (2.5 equiv.) and catalyst **B** (10 mol%) in CHCl_3 (0.2M). The resulting mixture was stirred for 72h at this temperature. After the formation of aza-Michael adducts **4**, triphenyl phosphine (50 mol%) was added at 0 °C and the mixture was stirred at room temperature for until full completion monitored by TLC. The solution was evaporated under reduced pressure. The residue was purified on a silica gel column using Cyclohexane/ethyl acetate (80:20 to 60:40) as eluent to give enantioenriched products **3**.

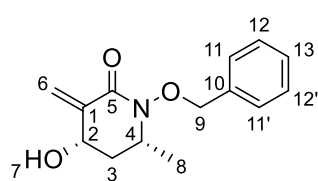
Procedure B (PB): To a solution of **1** (2 equiv.) and **2** (1 equiv.) in iPrOH(0.2M), triphenyl phosphine (50 mol%) was added at room temperature and the resulting mixture was stirred for until full completion monitored by TLC. The solution was evaporated under reduced pressure and the residue was purified on a silica gel column using Cyclohexane/Ethyl acetate (80:20 to 60:40) as eluent to give racemic compound (\pm)-**3**.

(4S,6R)-4-Hydroxy-1-methoxy-6-methyl-3-methylenepiperidin-2-one (5ba)



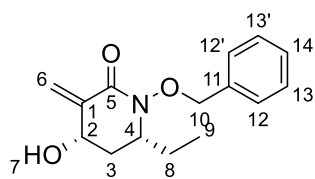
Following the general procedure **B**, product (\pm)-**5ba** was isolated as a yellow oil (45 mg, yield% 53, r.d% 85:15), $R_f = 0.12$ (Cyclo/EtOAc 6:4), **IR** (cm^{-1}): 3387, 2937, 1655, 1621, 1303. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.20 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H_6), 5.67 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H_6), 4.38 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H_2), 3.92 – 3.79 (m, 1H_4), 3.77 (s, 3H_9), 3.62 (br, 1H_7), 2.29 (dt, $J = 12.9, 4.5$ Hz, 1H_3), 1.70 (ddd, $J = 12.9, 11.4, 9.9$ Hz, 1H_3), 1.36 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H_8). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 161.9 (C_5), 142.3(C_1), 120.5(C_6), 66.8(C_2), 62.5(C_9), 52.5(C_4), 39.7(C_3), 20.0(C_8). **HRMS** (ESI): m/z calcd. For $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 172.0974, found 172.0969.

(4S,6R)-1-(Benzyloxy)-4-hydroxy-6-methyl-3-methylenepiperidin-2-one (5ca):



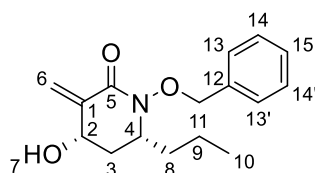
Following the general procedure **B**, product (\pm)-**5ca** was isolated as a white solid (57 mg, yield% 81, r.d% 89:11), $R_f = 0.15$ (Cyclo/EtOAc 6:4), mp 110-113 °C. **IR** (cm^{-1}): 3387, 2937, 1655, 1621, 1303. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm) 7.45 (dd, $J = 6.6, 3.0$ Hz, $\text{H}_{11,11'}$), 7.40 – 7.29 (m, $3\text{H}_{12, 12', 13}$), 6.31 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H_6), 5.70 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H_6), 5.12 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H_9), 4.89 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H_9), 4.42 – 4.28 (ddt, $J = 11.3, 4.3, 2.1$ Hz, 1H_2), 3.69 – 3.53 (h, $J = 12.5, 6.2, 4.7$ Hz, 1H_4), 2.96 (br, 1H_7), 2.22 (dt, $J = 12.9, 4.5$ Hz, 1H_3), 1.68 (ddd, $J = 12.9, 11.3, 9.8$ Hz, 1H_3), 1.35 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H_8). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm) 161.7(C_5), 142.3(C_1), 135.2(C_{10}), 129.7($\text{C}_{11, 11'}$), 129.0($\text{C}_{12, 12'}$), 128.6 (C_{13}), 120.5(C_6), 76.5(C_9), 67.0(C_2), 53.4(C_4), 39.7(C_3), 20.2(C_8). **HRMS** (ESI): m/z Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 248.1287, found 248.1295.

Following the general procedure **A**, product (2*S*,4*R*)-**6ca** was isolated as a white solid (48mg, 68% yield, r.d% 89:11). HPLC: Chiralpak ic column [Hept:iPrOH (70:30)] flow rate 1.0 mL/min; $\tau_{\text{major}} = 44.326$ min, $\tau_{\text{minor}} = 56.391$ min, (95% ee). $[\alpha]_{\text{D}} = +118$ ($c = 0.1\text{M}$, CH_2Cl_2)

(4*S*,6*R*)-1-(Benzyloxy)-6-ethyl-4-hydroxy-3-methylenepiperidin-2-one (5cb):

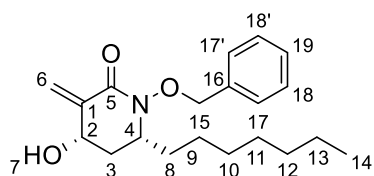
Following the general procedure **B**, product (\pm)-**5cb** was isolated as a white solid (58 mg, yield% 79, r.d% 85:15), $R_f = 0.15$ (Cyclo/EtOAc 6:4), mp 98-100 °C. **IR** (cm^{-1}): 3371, 3043, 2937, 1963-1868, 1655, 1621, 1303. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.49 – 7.41 (m, 2H_{12, 12'}), 7.40 – 7.31 (m, 3H_{13, 13', 14}), 6.32 (t, $J = 1.7$ Hz, 1 H₆), 5.68 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H_{6'}), 5.09 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H₁₀), 4.91 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H_{10'}), 4.32 (ddt, $J = 11.5, 4.3, 2.2$ Hz, 1H₂), 3.49 – 3.31 (m, 1H₄), 2.19 (dt, $J = 12.7, 4.7$ Hz, 1H₃), 1.95 (m, 1H₈), 1.78 – 1.51 (m, 2H_{8', 3'}), 0.87 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H₉). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 161.6 (C₅), 142.4 (C₁), 135.3 (C₁₁), 129.8 (C_{12, 12'}), 129.0 (C_{13, 13'}), 128.7 (C₁₄), 119.9 (C₆), 76.0 (C₁₀), 67.1 (C₂), 58.3 (C₄), 36.1 (C₃), 25.7 (C₈), 9.0 (C₉). **HRMS** (ESI): m/z Calcd. for C₁₅H₁₉NO₃ (M+H)⁺: 262.1443, found 262.1448.

Following the general procedure **A**, product (2*S*,4*R*)-**6cb** was isolated as a white solid, (52mg, 75% yield, r.d% 85:15). **HPLC**: Chiralpak ic column [Hept:iPrOH (90:10)] flow rate 1.0 mL/min; $\tau_{\text{major}} = 39.20$ min, $\tau_{\text{minor}} = 52.45$ min, (95% ee). $[\alpha]_D = +131$ ($c = 0.3$, CH_2Cl_2).

(4*S*,6*R*)-1-(Benzyloxy)-4-hydroxy-3-methylene-6-propylpiperidin-2-one (5cc):

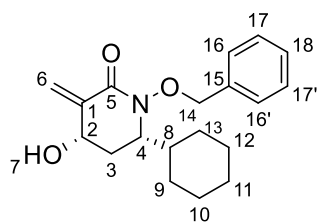
Following the general procedure **B**, product (\pm)-**5cc** was isolated as a colorless oil (54mg, yield% 70, r.d% 90:10), $R_f = 0.17$ (Cyclo/EtOAc 6:4). **IR** (cm^{-1}): 3371, 3043, 2937, 1963-1868, 1655, 1621, 1303. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.48 – 7.38 (m, 2H_{13, 13'}), 7.40 – 7.29 (m, 3H_{14, 14', 15}), 6.26 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H₆), 5.69 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H_{6'}), 5.04 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H₁₁), 4.88 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H_{11'}), 4.28 (ddt, $J = 11.8, 4.8, 2.2$ Hz, 1H₂), 3.50 – 3.29 (m, 2 H_{4,7}), 2.18 (dt, $J = 12.8, 4.7$ Hz, 1H₃), 1.88 (dddd, $J = 13.8, 10.8, 5.8, 3.4$ Hz, 1H₈), 1.72 – 1.44 (m, 2H_{8', 3'}), 1.44 – 1.07 (m, 2H_{9, 9'}), 0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H₁₀). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 161.8 (C₅), 142.4 (C₁), 135.1 (C₁₂), 129.7 (x2(C_{13, 13'})), 128.9 (C₁₅), 128.6 (x2(C_{14, 14'})), 119.9 (C₆), 76.0 (C₁₁), 66.8 (C₂), 57.2 (C₄), 36.7 (C₃), 35.0 (C₈), 18.0 (C₉), 14.1 (C₁₀). **HRMS** (ESI): m/z Calcd. for C₁₆H₂₁NO₃ (M+H)⁺: 276.1600, found 276.1607.

Following the general procedure **B**, product (2*S*,4*R*)-**6cc** was isolated as colorless oil (58 mg, yield% 75, r.d% 89:11). **HPLC**: Chiralpak ic column [Hept:iPrOH (70:30)] flow rate 1.0 mL/min, $\tau_{\text{minor}} = 32.18$ min, $\tau_{\text{major}} = 38.68$ min (99% ee). $[\alpha]_D = +121$ ($c = 0.3$, CH_2Cl_2).

(4*S*,6*R*)-1-(Benzyloxy)-6-heptyl-4-hydroxy-3-methylenepiperidin-2-one (3cd)

Following the general procedure **B**, product (\pm)-**3cd** was isolated as a white solid (59 mg, yield% 64, r.d% 88:12), mp 57-59 °C, $R_f=0.17$ (Cyclo/EtOAc 6:4). **IR** (cm^{-1}): 3371, 3043, 2937, 1963-1868, 1655, 1621, 1303. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.49 – 7.40 (m, 2H_{17, 17'}), 7.40 – 7.31 (m, 3H_{18', 18, 19}), 6.31 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H₆), 5.68 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H_{6'}), 5.09 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H₁₅), 4.90 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H_{15'}), 4.31 (m, 1H₂), 3.48 – 3.37 (m, 1H₄), 2.30 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H₇), 2.20 (dt, $J = 12.8, 4.7$ Hz, 1H₃), 2.00 – 1.85 (m, 1H₈), 1.71 – 1.49 (m, 2H_{3', 8'}), 1.34 – 1.17 (m, 10H₉₋₁₃), 0.87 (t, $J = 7$ Hz, 3H₁₄).

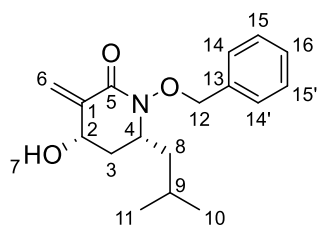
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 161.5 (C₅), 142.5 (C₁), 135.3 (C₁₆), 129.8 (x2(C_{17, 17'})), 129.0 (C₁₉), 128.6 (x2(C_{18, 18'})), 119.9 (C₆), 76.1 (C₁₅), 67.2 (C₂), 57.5 (C₄), 36.8 (C₃), 32.9 (C₈), 31.9 (C₁₂), 29.6 (C₁₀), 29.3 (C₁₁), 24.7 (C₉), 22.8 (C₁₃), 14.2 (C₁₄). **HRMS** (ESI): m/z Calcd. for C₂₀H₂₉NO₃ (M+H)⁺: 332.2226, found 332.2236.

(4*S*,6*R*)-1-(Benzyloxy)-6-cyclohexyl-4-hydroxy-3-methylenepiperidin-2-one (5cl)

Following the general procedure **B**, product (\pm)-**5cl** was isolated as a white solid (27 mg, yield% 51, r.d% 89:11), mp 141-148°C. $R_f=0.19$ (Cyclo/EtOAc 6:4). **IR** (cm^{-1}): 3371, 3043, 2937, 1963-1868, 1655, 1621, 1303. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 7.48 – 7.41 (m, 2H_{16,16'}), 7.40 – 7.34 (m, 3H_{17,17',18}), 6.28 (dd, $J = 2.3, 1.4$ Hz, 1H₆), 5.66 (dd, $J = 2.3, 1.4$ Hz, 1H_{6'}), 5.06 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H₁₄), 4.90 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H_{14'}), 4.22 (ddt, $J = 12.3, 4.6, 2.3$ Hz, 1H₂), 3.28 (ddd, $J = 10.9, 5.6, 3.7$ Hz, 1H₄), 2.53 (br, 1H₇), 2.14 – 1.97 (m, 2H_{3,8}), 1.83 – 1.51 (m, 5H_{3',9,13,10,12}), 1.42 – 0.86 (m, 6H_{9',11,12',10',13'}).

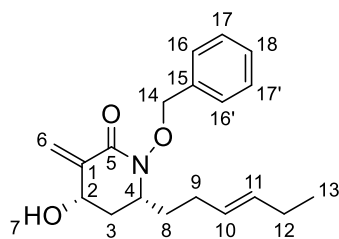
$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 161.9(C₅), 142.7(C₁), 135.3(C₁₅), 129.9(x2(C_{16,16'})), 129.0(C₁₈), 128.7(x2(C_{17,17'})), 118.7(C₆), 75.6(C₁₄), 67.0(C₂), 61.3(C₄), 38.7(C₈), 32.9(C₃), 29.0(C₁₁), 26.9(C₉), 26.7(C₁₃), 26.1(C₁₀), 26.0(C₁₂). **HRMS** (ESI): m/z Calcd. for C₁₉H₂₅NO₃ (M+H)⁺: 316.1913, found 316.1923.

Following the general procedure **A**, product (2*S*,4*R*)-**6cl** was isolated as a white solid (13mg, yield% 37, r.d% 89:11). **HPLC**: Chiralpak ia column [Hept:iPrOH (90:10)] flow rate 1.0 mL/min.; $\tau_{\text{minor}} = 13.97$ min, $\tau_{\text{major}} = 26.03$ min (94% ee). $[\alpha]_{\text{D}} = +216$ ($c = 0.05$, CH_2Cl_2).

(4*S*,6*R*)-1-(Benzyloxy)-4-hydroxy-6-isobutyl-3-methylenepiperidin-2-one (5ce):

Following the general procedure **B**, product (\pm)-**5ce** was isolated as a white solid (51 mg, yield% 68, r.d% 83:17), mp 105-110 °C. R_f = 0.17 (Cyclo/EtOAc 6:4). **IR** (cm^{-1}): 3371, 3043, 2937, 1963-1868, 1655, 1621, 1303. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.50 – 7.39 (m, 2H_{14,14'}), 7.42 – 7.31 (m, 3H_{15,15',16}), 6.33 (t, J = 1.7 Hz, 1H₆), 5.66 (dd, J = 2.1, 1.4 Hz, 1H_{6'}), 5.10 (d, J = 10.2 Hz, 1H₁₂), 4.92 (d, J = 10.2 Hz, 1H_{12'}), 4.33 (ddt, J = 10.8, 4.2, 2.0 Hz, 1H₂), 3.52 – 3.36 (m, 1H₄), 2.23 (dt, J = 12.9, 4.8 Hz, 1H₃), 1.93 (ddd, J = 13.6, 10.0, 3.9 Hz, 1H₈), 1.74 – 1.51 (m, 2H_{3',9,7}), 1.39 (ddd, J = 13.7, 9.7, 4.4 Hz, 1H_{8'}), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H₁₀), 0.80 (d, J = 6.5 Hz, 3H₁₁). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 161.2 (C₅), 142.4 (C₁), 135.4 (C₁₃), 129.9 (x2(C_{14,14'})), 129.0 (C₁₆), 128.7 (x2(C_{15,15'})), 120.2 (C₆), 76.2 (C₁₂), 67.3 (C₂), 56.2 (C₄), 42.4 (C₈), 37.0 (C₃), 24.6 (C₉), 24.0 (C₁₀), 21.4 (C₁₁). **HRMS** (ESI): m/z Calcd. for C₁₇H₂₃NO₃ (M+H)⁺: 290.1756, found 290.1763.

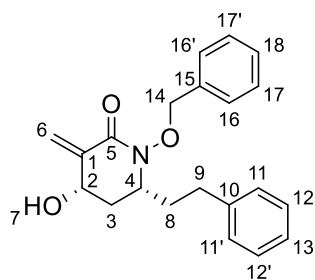
Following the general procedure **A**, product (2*S*,4*R*)-**6ce** was isolated as a white solid (33mg, yield% 41, r.d% 83:17). **HPLC**: Chiralpak ia column [Hept:iPrOH (90:10)] flow rate 1.0 mL/min; τ_{minor} = 11.37 min, τ_{major} = 27.10 min (95% ee). $[\alpha]_D^{25}$ = +284 (c = 0.05, CH_2Cl_2).

(4*S*,6*R*)-1-(Benzyloxy)-6-((*E*)-hex-3-en-1-yl)-4-hydroxy-3-methylenepiperidin-2-one (5cf):

Following the general procedure **B**, product (\pm)-**5cf** was isolated as a white solid (60 mg, yield 80%, r.d% 88:12), mp 61-63 °C, R_f = 0.17 (Cyclo/EtOAc 6:4). **IR** (cm^{-1}): 3371, 3043, 2937, 1963-1868, 1655, 1622, 1303. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.50 – 7.40 (m, 2H_{16,16'}), 7.37 (dt, J = 4.4, 2.7 Hz, 3H_{17,17',18}), 6.34 (dd, J = 2.1, 1.4 Hz, 1H₆), 5.68 (dd, J = 2.1, 1.4 Hz, 1H_{6'}), 5.44 – 5.34 (m, 1H₁₁), 5.31 – 5.19 (m, 1H₁₀), 5.09 (d, J = 10.1 Hz, 1H₁₄), 4.92 (d, J = 10.1 Hz, 1H_{14'}), 4.40 – 4.25 (m, 1H₂), 3.54 – 3.35 (m, 1H₄), 2.21 (dt, J = 12.8, 4.7 Hz, 1H₃), 2.14 – 1.85 (m, 5H_{12,9,8}), 1.75 – 1.57 (m, 2H_{8',3'}), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H₁₃). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 161.3 (C₅), 142.3(C₁), 135.3(C₁₅), 133.0(C₁₀), 129.8 (x2(C_{16,16'})), 129.0 (C₁₈), 128.7 (x2(C_{17,17'})), 127.5 (C₁₁), 120.2 (C₆), 76.1(C₁₄), 67.2(C₂), 57.0(C₄), 36.6 (C₃), 32.9(C₈), 22.6(C₉), 20.7(C₁₂), 14.4 (C₁₃). **HRMS** (ESI): m/z Calcd. for C₁₉H₂₅NO₃ (M+H)⁺: 316.1913, found 316.1922.

Following the general procedure **A**, product (2*S*,4*R*)-**6cf** was isolated as a white solid (59mg, yield% 66, r.d% 88:12). **HPLC**: Chiralpak ic column [Hept:iPrOH (95:5)] flow rate 1.0 mL/min; $\tau_{\text{minor}} = 24.53$ min, $\tau_{\text{major}} = 35.01$ min (93% ee). $[\alpha]_{\text{D}} = +191$ ($c = 0.16$, CH_2Cl_2).

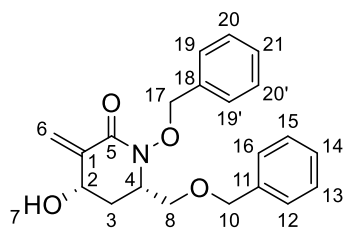
(4*S*,6*R*)-1-(Benzyloxy)-4-hydroxy-3-methylene-6-phenethylpiperidin-2-one (5cm):



Following the general procedure **B**, product (\pm)-**5cm** was isolated as a white solid, (80 mg, yield 85%, r.d% 88:12), mp 100-102 °C, $R_f = 0.17$ (Cyclo/EtOAc 6:4). **IR** (cm^{-1}): 3371, 3043, 2937, 1963-1868, 1655, 1621, 1303. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.35 – 7.21 (m, 5H_{16,16',17,17',18}), 7.21 – 7.16 (m, 2H_{12,12'}), 7.15 – 7.09 (m, 1H₁₃), 7.08 – 7.02 (m, 2H_{11,11'}), 6.24 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H₆), 5.63 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H₆), 4.94 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H₁₄), 4.83 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H_{14'}), 4.24 (ddt, $J = 11.1, 4.3, 2.1$ Hz, 1H₂), 3.44 – 3.30 (m, 1H₄), 2.78 (br, 1H₇), 2.66 – 2.54 (m, 1H₉), 2.49 – 2.35 (m, 1H_{9'}), 2.27 – 2.10 (m, 2H_{3,8}), 1.92 – 1.77 (m, 1H_{8'}), 1.68 (ddd, $J = 12.8, 10.9, 9.4$ Hz, 1H_{3'}). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 161.50(C₅), 142.20(C₁), 141.07(C₁₀), 135.05(C₁₅), 129.77(x2(C_{16,16'})), 128.98(C₁₈), 128.64(C_{17,17'}), 128.62(C_{11,11'}), 128.40(C_{12,12'}), 126.21(C₁₃), 120.48(C₆), 76.00(C₁₄), 66.94(C₂), 56.85(C₄), 36.37(C₃), 34.50(C₈), 31.05(C₉). **HRMS** (ESI): m/z Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (M+H)⁺: 338.1756, found 338.1767.

Following the general procedure **A**, product (2*S*,4*R*)-**6cm** was isolated as a white solid (51mg, yield% 54, r.d% 88:12). **HPLC**: Chiralpak ic column [Hept:iPrOH (80:20)] flow rate 1.0 mL/min; $\tau_{\text{minor}} = 20.91$ min, $\tau_{\text{major}} = 22.07$ min (81% ee). $[\alpha]_{\text{D}} = +107$ ($c = 0.06$, CH_2Cl_2).

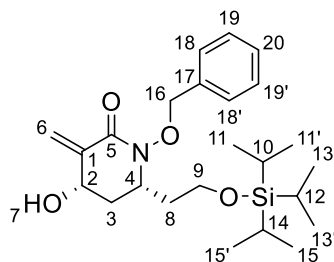
(4*S*,6*R*)-1-(Benzyloxy)-6-((benzyloxy)methyl)-4-hydroxy-3-methylenepiperidin-2-one (5co):



Following the general procedure **B**, product (\pm)-**5co** was isolated as a colorless oil (60 mg, yield% 60, r.d% 78:22). $R_f = 0.17$ (Cyclo/EtOAc 6:4). **IR** (cm^{-1}): 3371, 3043, 2937, 1963-1868, 1655, 1621, 1303. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.40 – 7.13 (m, 10H_{Ar}), 6.31 (s, 1H₆), 5.59 (s, 1H_{6'}), 5.02 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H₁₇), 4.83 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H_{17'}), 4.53 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H₁₀), 4.43 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H_{10'}), 4.34 – 4.20 (m, 1H₂), 3.80 (dd, $J = 10.0, 4.2$ Hz, 1H₃), 3.59 – 3.48 (m, 1H₄), 3.40 (dd, $J = 10.0, 2.1$ Hz, 1H_{3'}), 2.24 – 2.11 (m, 1H₈), 2.02 – 1.89 (m, 1H_{8'}). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 162.2 (C₅), 141.4 (C₁), 136.8 (C₁₁), 135.4 (C₁₈), 129.7 (x2(C_{19,19'})), 128.9

(C₂₁), 128.7 (x2(C_{20,20'})), 128.6 (x2(C_{16,12})), 128.3 (C₁₄), 128.2(x2(C_{15,13})), 124.6 (C₆), 76.5 (C₁₇), 74.0 (C₁₀), 68.8 (C₂), 66.4 (C₈), 58.2 (C₄), 34.4 (C₃). **HRMS** (ESI): m/z Calcd. for C₂₁H₂₃NO₄ (M+H)⁺: 354.1705, found 354.1720.

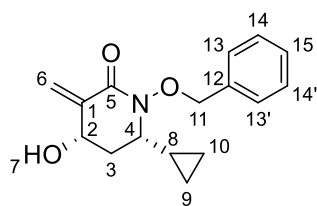
(4S,6R)-1-(benzyloxy)-4-hydroxy-3-methylene-6-(2-((triisopropylsilyl)oxy)ethyl) piperidin-2-one (5cp):



Following the general procedure **B**, product (±)-**5cp** was isolated as a white solid, (92 mg, yield% 75, r.d% 86:14), mp 90-93 °C. R_f = 0.29 (Cyclo/EtOAc 6:4). **IR** (cm⁻¹): 3371, 3043, 2937, 1963-1868, 1655, 1621, 1303. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.52 – 7.40 (m, 2H_{18,18'}), 7.39 – 7.29 (m, 3H_{19,19',20}), 6.33 (t, J = 1.7 Hz, 1H₆), 5.67 (t, J = 1.7 Hz, 1H_{6'}), 5.05 (d, 1H₁₆), 4.94 (d, J = 10.0 Hz, 1H_{16'}), 4.47 – 4.28 (m, 1H₂), 3.89 – 3.63 (m, 3H_{4,9}), 2.59 (br, 1H₇), 2.44 – 2.18 (m, 2H_{3,8}), 1.98 – 1.62 (m, 2H_{3',8'}), 1.16 – 0.93 (m, 21H₁₁₋₁₅). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 161.4 (C₅), 142.0(C₁), 135.1(C₁₇), 129.8(C_{18,18'}), 128.9(C₂₀), 128.6(C_{19,19'}), 121.3(C₆), 76.0(C₁₆), 67.4(C₂), 60.1(C_{9LL}), 55.6(C₄), 36.2(C₈), 36.1(C₃), 18.1(C_{11,11',13,13',15,15'}), 12.0(C_{10,12,14}). **HRMS** (ESI): m/z Calcd. For C₂₄H₃₉NO₄Si (M+H)⁺: 434.2727, found 434.2740.

Following the general procedure **A**, product (2*S*,4*R*)-**6cp** was isolated as a white solid (33mg, yield% 45, r.d% 86:14). **HPLC**: Chiralpak ic column [Hept:iPrOH (90:10)] flow rate 1.0 mL/min; τ_{minor} = 35.04 min, τ_{major} = 42.75min (96% ee). [α]_D = +140 (c = 0.1, CH₂Cl₂).

(4S,6R)-1-(Benzyloxy)-6-cyclopropyl-4-hydroxy-3-methylenepiperidin-2-one (5cj):

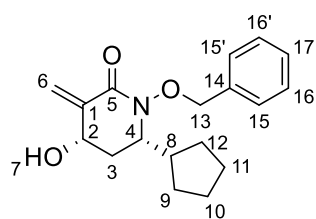


Following the general procedure **B**, product (±)-**5cj** was isolated as a white solid (43 mg, yield 55%, d.r.% 87:13), mp 123-128 °C. R_f = 0.19 (Cyclo/EtOAc 6:4). **IR** (cm⁻¹): 3371, 3043, 2937, 1963-1868, 1655, 1621, 1303. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.54 – 7.43 (m, 2H_{13,13'}), 7.44 – 7.28 (m, 3H_{14,14',15}), 6.29 (t, J = 1.7 Hz, 1H₆), 5.68 (t, J = 1.7 Hz, 1H_{6'}), 5.17 (d, J = 9.1 Hz, 1H₁₁), 4.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H_{11'}), 4.36 (ddt, J = 10.5, 4.1, 2.0 Hz, 1H₂), 3.00 – 2.65 (br, 1H₇) 2.78 (td, J = 9.1, 5.0 Hz, 1H₄), 2.28 (dt, J = 13.1, 4.6 Hz, 1H₃), 1.88 (m, 1H_{3'}), 1.15 – 1.00 (m, 1H₈), 0.81 – 0.64 (m, 1H₁₀), 0.61 – 0.45 (m, 2H_{10',9'}), 0.17 – 0.01 (m, 1H₉). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 161.9 (C₅), 142.2 (C₁), 135.2 (C₁₂), 129.7 (C_{13,13'}), 128.8 (C₁₅), 128.6 (C_{14,14'}), 120.8 (C₆), 76.8 (C₁₁), 67.2(C₂), 63.1(C₄), 37.5(C₃), 15.5(C₈), 6.4(C₉), 1.5(C₁₀). **HRMS** (ESI): m/z Calcd. For C₁₆H₁₉NO₃ (M+H)⁺: 274.1443,

found 274.1449.

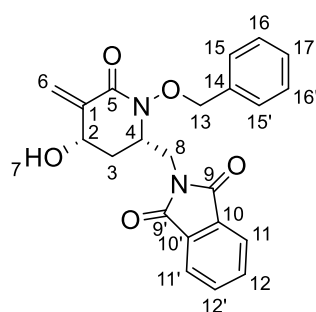
Following the general procedure **A**, product (2*S*,4*R*)-**6cj** was isolated as a white solid (31mg, yield% 40, d.r.% 87:13). **HPLC**: Chiralpak ia column [Hept:iPrOH (90:10)] flow rate 1.0 mL/min, $\tau_{\text{minor}} = 18.50$ min, $\tau_{\text{major}} = 23.52$ min (ee% 60). $[\alpha]_{\text{D}} = +97$ (c = 0.6, CH₂Cl₂).

(4*S*,6*R*)-1-(Benzyloxy)-6-cyclopentyl-4-hydroxy-3-methylenepiperidin-2-one (5ck):



Following the general procedure **B**, product (±)-**5ck** was isolated as colorless oil (17 mg, yield% 20, r.d.% 90:10). $R_f = 0.22$ (Cyclo/EtOAc 6:4). **IR** (cm⁻¹): 3371, 3043, 2937, 1963-1868, 1655, 1621, 1303. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.46 – 7.40 (m, 2H_{15,15'}), 7.39 – 7.32 (m, 3H_{16',16,17}), 6.29 (t, J = 1.8 Hz, 1H₆), 5.68 (t, J = 1.8 Hz, 1H_{6'}), 5.01 (d, J = 10.1 Hz, 1H₁₃), 4.91 (d, J = 10.1 Hz, 1H_{13'}), 4.29 (d, J = 11.2 Hz, 1H₂), 3.48 (dt, J = 10.4, 5.5 Hz, 1H₄), 2.71 (d, J = 5.3 Hz, 1H₇), 2.54 (pd, J = 8.6, 5.4 Hz, 1H₈), 2.13 (dt, J = 12.7, 5.0 Hz, 1H₃), 1.74 (m, 1H₉), 1.68 – 1.43 (m, 6H_{3',10,11,12}), 1.22 (m, 2H_{9',12'}). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 161.5 (C₅), 142.5(C₁), 135.2(C₁₄), 129.8(x2(C_{15,15'})), 128.9 (C₁₇), 128.6(x2(C_{16,16'})), 119.6 (C₆), 75.5(C₁₃), 66.8(C₂), 60.0(C₄), 41.8(C₈), 33.7(C₃), 29.4(C₉), 27.2(C₁₂), 26.1(C₁₀), 25.4(C₁₁). **HRMS** (ESI): m/z Calcd. For C₁₈H₂₃NO₃ (M+H)⁺: 302.1756, found 302.1769.

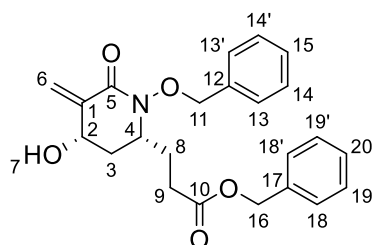
(4*S*,6*R*)-2-((1-(Benzyloxy)-4-hydroxy-5-methylene-6-oxopiperidin-2-yl)methyl)isoindoline-1,3 dione (5ck):



Following the general procedure **B**, product (±)-**5ck** was isolated as a yellow solid (30 mg, yield% 45, d.r.% 74:26), $R_f = 0.22$ (Cyclo/EtOAc 6:4), mp 72-75°C. **IR** (cm⁻¹): 3371, 3043, 2937, 1704, 1963-1868, 1655, 1621, 1303. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ_{H} (ppm) 7.86 – 7.80 (m, 2H_{11,11'}), 7.74 – 7.70 (m, 2H_{12,12'}), 7.47 – 7.42 (m, 2H_{15,15'}), 7.34 – 7.29 (m, 3H_{16,16',17}), 6.43 – 6.40 (m, 1H₆), 5.69 – 5.67 (m, 1H_{6'}), 5.03 (s, 2H₁₇), 4.55 – 4.48 (m, 1H₂), 4.43 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H₈), 4.02 (dd, J = 13.4, 8.8 Hz, 1H_{8'}), 3.96 – 3.86 (m, 1H₄), 2.94 – 2.86 (m, 1H₇), 2.12 – 1.85 (m, 2H₃). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ_{C} (ppm) 168.6(x2(C_{9,9'})), 160.7(C₅), 140.4(C₁), 134.8(C₁₄), 134.4(x2C_{12,12'}), 131.9(x2C_{10,10'}), 130.0(C_{15,15'}), 129.0(C₁₇), 128.6(C_{16,16'}), 124.4(C₆), 123.6(C_{11,11'}), 76.1(C₁₃), 67.8(C₂), 56.1(C₄), 40.7(C₈), 32.9(C₃). **HRMS** (ESI): m/z Calcd. For C₂₂H₂₀N₂O₅ (M+H)⁺: 393.1450, found 393.1461.

Following the general procedure **A**, product (2*S*,4*R*)-**6ck** was isolated as a yellow solid (30mg, yield% 46, d.r.% 74:26). **HPLC**: Chiralpak ia column [Hept:iPrOH (75:25)] flow rate 1.0 mL/min; $\tau_{\text{minor}} = 19.06$ min, $\tau_{\text{major}} = 44.32$ min (87 % ee). $[\alpha]_{\text{D}} = +64$ (c = 0.1, CH₂Cl₂).

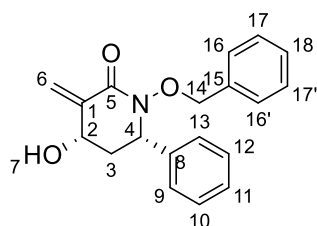
(4*S*,6*R*)-1-Benzyl-3-(1-(benzyloxy)-4-hydroxy-5-methylene-6-oxopiperidin-2-yl)propanoate (5cn):



Following the general procedure **B**, product (\pm)-**5cn** was isolated as a brown oil (62 mg, yield% 56, d.r.% 88:12), $R_f = 0.12$ (Cyclo/EtOAc 6:4). **IR** (cm⁻¹): 3371, 3043, 2937, 1963-1868, 1730, 1657, 1623, 1303. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.38 – 7.30 (m, 8H_{Ar}), 6.31 (t, J = 1.7 Hz, 1H₆), 5.68 (t, J = 1.7 Hz, 1H₆), 5.10 (s, 2H₁₆), 5.04 (d, 1H₁₁), 4.90 (d, 1H_{11'}), 4.38 – 4.21 (m, 1H₂), 3.60 – 3.37 (m, 1H₄), 2.73 – 2.60 (br, 1H₇), 2.51 – 2.31 (m, 2H₉), 2.30 – 2.17 (m, 1H₈), 2.11 (dt, J = 12.9, 4.7 Hz, 1H₃), 2.05 – 1.90 (m, 1H_{8'}), 1.64 (ddd, J = 13.0, 10.5, 9.1 Hz, 1H₃). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 172.8(C₁₀), 161.4(C₅), 141.9(C₁), 135.8(C₁₇), 134.9(C₁₂), 129.9(C_{13,13'}), 129.0(C₁₅), 128.7(C_{14,14'}), 128.7(C_{18,18'}), 128.4(C₂₀), 128.4(C_{19,19'}), 121.0 (C₆), 76.0(C₁₁), 66.9(C₂), 66.6(C₁₆), 56.5(C₄), 36.1(C₃), 30.0(C₉), 28.3(C₈). **HRMS** (ESI): m/z Calcd. For C₂₃H₂₅NO₅ (M+H)⁺: 396.1811, found 396.1820.

Following the general procedure **A**, product (2*S*,4*R*)-**6cn** was isolated as a brown oil (73mg, yield% 68, d.r.% 88:12). **HPLC**: Chiralpak ia column [Hept:iPrOH (90:10)] flow rate 1.0 mL/min; $\tau_{\text{minor}} = 26.87$ min, $\tau_{\text{major}} = 33.78$ min (90% ee). $[\alpha]_{\text{D}} = +47$ (c = 0.003, CH₂Cl₂).

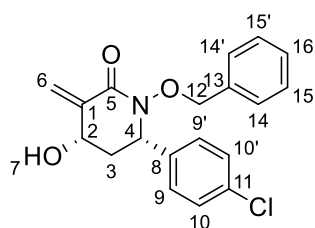
(4*S*,6*R*)-1-(Benzyloxy)-4-hydroxy-3-methylene-6-phenylpiperidin-2-one (5cr)



Following the general procedure **B** (by heating at 40°C in this case), product (\pm)-**5cr** was isolated as a white solid (36 mg, yield 40%, d.r.% 99:1). $R_f = 0.15$ (Cyclo/EtOAc 6:4). mp 142-145 °C. **IR** (cm⁻¹): 3371, 3043, 2937, 1970-1734, 1655, 1621, 1303. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.41 – 7.32 (m, 3H_{10,11,12}), 7.31 – 7.21 (m, 5H_{9,13,18, 16,16'}), 7.08 – 7.01 (m, 2H_{17,17'}), 6.43 – 6.38 (m, 1H₆), 5.81 – 5.76 (m, 1H_{6'}), 5.09 (d, J = 9.7 Hz, 1H₁₄), 4.49 – 4.37 (m, 3H_{2,4,14'}), 2.38 (dt, J = 13.0, 4.6 Hz, 1H₃), 2.05 (dt, J = 12.9, 11.2 Hz, 1H_{3'}). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 162.6(C₅), 142.4(C₁), 139.2(C₈), 135.0(C₁₅), 129.8(C_{16,16'}), 128.8(C_{10,11,12}), 128.5(C₁₈), 128.4(C_{17,17'}), 127.6(C_{9,13}), 120.5(C₆), 76.6(C₁₄), 67.3(C₂), 62.5(C₄), 41.2(C₃). **HRMS** (ESI): m/z Calcd. For C₁₉H₁₉NO₃

(M+H)⁺: 310.1433, found 310.1452.

(4S,6R)-1-(Benzyloxy)-6-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-3-methylenepiperidin-2-one (5cs):

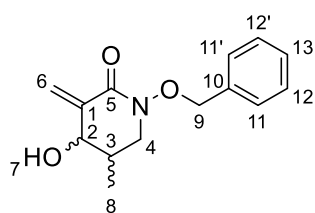


Following the general procedure **B** (by heating at 40°C in this case), product (±)-**5cr** was isolated as a yellow solid (22 mg, yield 23%, d.r.% 99:1), R_f = 0.17 (Cyclo/EtOAc 6:4), mp 140-143 °C.

IR (cm⁻¹): 3333, 3067, 3032, 2932, 1902, 1658, 1613, 1303. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.39 – 7.23 (m, 5H_{14,14',15,15',16}),

7.16 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 2H_{9,9'}), 7.09 (dt, J = 7.5, 1.9 Hz, 2H_{10,10'}), 6.39 (d, J = 1.9 Hz, 1H₆), 5.81 – 5.74 (m, 1H₆), 5.06 (dd, J = 9.9, 1.8 Hz, 1H₁₂), 4.48 (dd, J = 9.9, 1.8 Hz, 1H_{12'}), 4.43 – 4.32 (m, 2H_{2,4}), 2.51 – 2.15 (m, 2H_{3,7}), 2.04 – 1.85 (m, 1H_{3'}). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 162.5(C₅), 142.1(C₁), 137.8(C₈), 134.9(C₁₃), 134.2(C₁₁), 129.8(x2(C_{10,10'})), 129.0(x2(C_{14,14'})), 128.8(x2(C_{9,9'})), 128.5(x3(C_{15,15',16})), 120.8(C₆), 76.5(C₁₁), 67.1(C₂), 62.0(C₄), 41.1(C₃). **HRMS** (ESI): m/z Calcd. For C₁₉H₁₈ClNO₃ (M+H)⁺: 344.1053, found 344.1069.

1-(Benzyloxy)-4-hydroxy-5-methyl-3-methylenepiperidin-2-one (5cu)



Following the general procedure **B** (by heating at 40°C in this case), product (±)-**5cu** was isolated as a colorless oil (34 mg, yield 49%, d.r.% 67:33). R_f = 0.17 (Cyclo/EtOAc 6:4). **IR** (cm⁻¹): 3374, 3032, 2932, 1660, 1619, 1303. **HRMS** (ESI): m/z Calcd. For C₁₄H₁₇NO₃ (M+H)⁺: 248.1287, found 248.1295.

Major diastereomer:

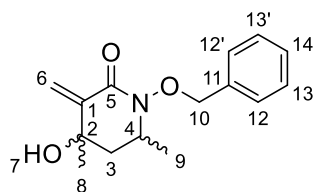
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.47 – 7.39 (m, 2H_{11,11'}), 7.38 – 7.30 (m, 3H_{12,12',13}), 6.33 (t, J = 1.5 Hz, 1H₆), 5.66 (t, J = 1.6 Hz, 1H_{6'}), 4.98 (s, 2H₉), 4.14 – 3.83 (br, 1H₇), 3.99 (d, J = 7.5 Hz, 1H₂), 3.66 (dd, J = 11.5, 4.9 Hz, 1H₄), 3.04 (dd, J = 11.5, 6.5 Hz, 1H_{4'}), 2.00 (qd, J = 6.9, 4.9 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 3H₈). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ_C(ppm) 161.2(C₅), 140.5(C₁), 135.2(C₁₀), 129.8(C_{11,11'}), 128.9(C₁₃), 128.6(C_{12,12'}), 123.9(C₆), 75.9(C₉), 72.9(C₂), 52.8(C₄), 34.9(C₃), 15.2(C₈).

Minor diastereomer:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H(ppm) 7.47 – 7.39 (m, 2H_{11,11'}), 7.38 – 7.30 (m, 3H_{12,12',13}),

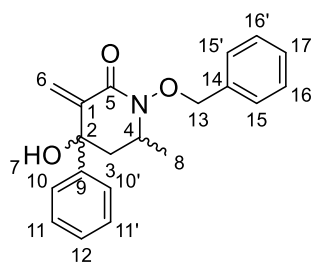
6.25 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H₆), 5.54 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H_{6'}), 4.98 (s, 2H₉), 4.28 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H₂), 4.14 – 3.83 (br, 1H₇), 3.50 (dd, $J = 11.3, 9.3$ Hz, 1H₄), 3.28 (dd, $J = 11.3, 5.2$ Hz, 1H_{4'}), 2.15 – 2.05 (m, 1H₃), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H₈). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ_{H} (ppm)= 160.9(C₅), 140.7(C₁), 135.2(C₁₀), 129.7(C_{11,11'}), 128.9(C₁₃), 128.6(C_{12,12'}), 124.2(C₆), 75.9(C₉), 71.6(C₂), 52.1(C₄), 34.0(C₃), 13.6(C₈).

1-(Benzyloxy)-4-hydroxy-4,6-dimethyl-3-methylenepiperidin-2-one (5cb')



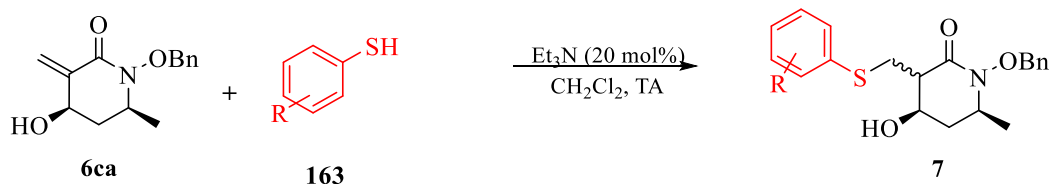
Following the general procedure **B** (by heating at 40°C in this case), product (\pm)-**5cb'** was isolated as a colorless oil (45 mg, yield 61%, d.r.% 89:11), $R_f = 0.17$ (Cyclo/EtOAc 6:4). **IR** (cm⁻¹): 3333, 2979, 1713, 1656, 1618, 1303. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.52 – 7.44 (m, 2H_{12,12'}), 7.42 – 7.32 (m, 3H_{13,13',14}), 6.28 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H₆), 5.75 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H_{6'}), 5.18 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H₁₀), 4.91 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H_{10'}), 3.68 – 3.45 (m, 1H₄), 2.07 – 1.97 (m, 1H₃), 1.96 – 1.87 (br, 1H₇), 1.83 – 1.69 (m, 1H_{3'}), 1.36 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H₉), 1.27 (s, 3H₈). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 161.4 (C₅), 146.5 (C₁), 135.3 (C₁₁), 129.7 (x2(C_{12,12'})), 129.0 (C₁₄), 128.7 (x2(C_{13,13'})), 119.5 (C₆), 76.5 (C₁₀), 70.0 (C₂), 53.1 (C₄), 45.5 (C₃), 27.4 (C₈), 20.2 (C₉). **HRMS** (ESI): m/z Calcd. For C₁₅H₁₉NO₃ (M+H)⁺: 262.1443, found 262.1452.

1-(Benzyloxy)-4-hydroxy-6-methyl-3-methylene-4-phenylpiperidin-2-one (5cc')



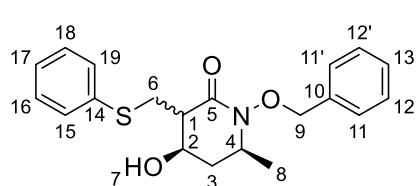
Following the general procedure **B** (by heating at 40°C in this case), product (\pm)-**5cc'** was isolated as a pink solid (29 mg, yield 33%, d.r.% 99:1), $R_f = 0.48$ (Cyclo/EtOAc 6:4), mp 195-200 °C. **IR** (cm⁻¹): 3379, 3059, 2953, 1651, 1611, 1303. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.51 – 7.43 (m, 4H_{15,15'}), 7.42 – 7.28 (m, 6H), 6.37 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H₆), 5.15 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H₁₃), 5.09 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H_{6'}), 4.90 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H_{13'}), 4.29 – 4.13 (m, 1H₄), 3.42 (br, 1H₇), 2.22 – 2.12 (m, 2H₃), 1.35 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H₈); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 162.6(C₅), 144.9(C₁), 143.8(C₉), 135.2(C₁₄), 129.7(C_{15,15'}), 128.9(C₁₇), 128.6(C_{11,11'}), 128.3(C_{16,16'}), 127.6(C₁₂), 126.0(C_{10,10'}), 125.7(C₆), 76.6(C₁₃), 73.7(C₂), 52.3(C₄), 45.0(C₃), 19.4(C₈). **HRMS** (ESI): m/z Calcd. For C₂₀H₂₁NO₃ (M+H)⁺: 324.1600, found 324.1610.

General procedure for the thio-Michael reaction



Procedure: triethylamine (0.2 equiv.) was added at room temperature to a solution of **6ca** (1 equiv.) and **163** (1.5 equiv.) in CH₂Cl₂ (0.2M) under inert atmosphere. The resulting mixture was stirred for 1-24h at this temperature. After full conversion monitored by TLC, the solution was evaporated under reduced pressure. The residue was purified on a silica gel column using Cyclohexane/ethyl acetate (80:20 to 60:40) as eluent to give enantioenriched products **7**.

(4*R*,6*S*)-1-(Benzyloxy)-4-hydroxy-6-methyl-3-((phenylthio)methyl)piperidin-2-one (**7caa**)



Following the general procedure, product (*2R,4S*)-**7caa** was isolated as a white solid (40 mg, yield% 94, r.d.% 61:33:6).

IR (cm⁻¹): 3425, 1960, 1640. **HRMS(ESI):** calcd. for C₂₀H₂₃NO₃S (M+H)⁺: 358.1471, Found 358.1467. **HPLC:**

Chiralpak ic column [Hept:iPrOH (70:30)] flow rate 1.0 mL/min; $\tau_{\text{minor}} = 16.38$ min, $\tau_{\text{major}} = 20.90$ min (77% ee). $[\alpha]_{\text{D}} = -120$ (0.1M, CH₂Cl₂).²⁴⁴

Major diastereoisomer: mp° 92-94, R_f = 0.24 (Cyclo/ EtOAc 6:4).

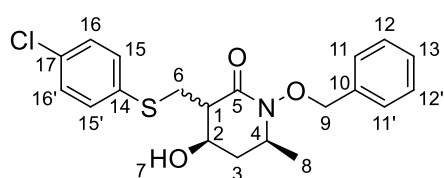
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.50 – 7.43 (m, 4H_{11,11',15,19}), 7.43 – 7.24 (m, 5H_{12,12',13,16,16'}), 7.23 – 7.15 (m, 1H₁₇), 5.05 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H₉), 4.79 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H_{9'}), 4.04 – 3.90 (m, 1H₂), 3.68 (dd, *J* = 13.7, 4.0 Hz, 1H₆), 3.59 – 3.47 (m, 1H₄), 3.43 (dd, *J* = 13.7, 5.9 Hz, 1H_{6'}), 2.76 – 2.64 (m, 2H_{1,7}), 2.17 (dt, *J* = 13.1, 4.2 Hz, 1H₃), 1.75 – 1.59 (m, 1H_{3'}), 1.30 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H₈). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.0(C₅), 136.1(C₁₄), 135.3(C₁₀), 129.7(x2(C_{11,11'})), 129.5(x2(C_{15,19'})), 129.3(x2(C_{16,18'})), 128.9(C₁₃), 128.6(x2(C_{12,12'})), 126.5(C₁₇), 76.6(C₉), 67.3(C₂), 53.2(C₄), 50.5(C₁), 40.0(C₃), 32.9(C₆), 20.2(C₈).

²⁴⁴ (a) : α_{D} of major diastereomer

Minor diastereoisomer: mp° 110-113, R_f = 0.35 (Cyclo/ EtOAc 6:4).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.46 – 7.39 (m, 4H_{11,11',15,19}), 7.37 – 7.28 (m, 5H_{11,11',15,19}), 7.24 – 7.15 (m, 1H₁₇), 5.00 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H₉), 4.89 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H₉), 4.40 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H₂), 3.79 (dd, *J* = 13.8, 4.3 Hz, 1H₆), 3.74 – 3.64 (m, 1H₄), 3.19 (dd, *J* = 13.8, 10.6 Hz, 1H₆), 2.70 (dt, *J* = 10.6, 4.2 Hz, 1H₁), 2.11 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H₇), 2.04 – 1.96 (m, 2H₃), 1.44 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H₈). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.1(C₅), 135.5(x2(C_{10,14})), 129.5(C_{11,11'}), 129.3(x2(C_{15,19',16,18'})), 128.8(C₁₃), 128.6 (x2(C_{12,12'})), 126.5(C₁₇), 76.4(C₉), 65.1(C₂), 54.5(C₄), 47.2(C₁), 35.7(C₃), 30.6(C₆), 20.8(C₅).

(4*R*,6*S*)-1-(Benzyloxy)-3-(((4-chlorophenyl)thio)methyl)-4-hydroxy-6-methylpiperidin-2-one (7cab)



Following the general procedure, product (2*R*,4*S*)-**7cab** was isolated as a white solid (37 mg, yield% 79, r.d.% 58:25:7). IR (cm⁻¹): 3377, 1638, 1242, 824 **HRMS**(ESI): *m/z* calcd. for C₂₀H₂₂ClNO₃S (M+H)⁺: 392.1082, Found 392.1079. **HPLC**: Chiralpak ic column [Hept:iPrOH (70:30)] flow rate 0.5ml/min; τ_{minor} = 17.34 min, τ_{major} = 18.49 min (83% ee). [α]_D = -102 (0.1M, CH₂Cl₂).

Major diastereoisomer: mp° 94-96, R_f = 0.18 (Cyclo/ EtOAc 6:4)

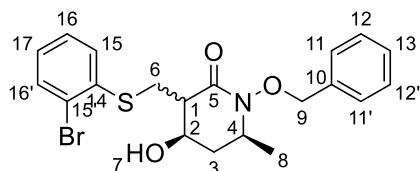
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.49 – 7.43 (m, 2H_{11,11'}), 7.41 – 7.32 (m, 5H_{15,15',12,12',13}), 7.31 – 7.21 (m, 2H_{16,16'}), 5.04 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H₉), 4.78 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H₉), 4.00 – 3.88 (m, 1H₂), 3.61 (dd, *J* = 13.6, 4.1 Hz, 1H₆), 3.57 – 3.48 (m, 1H₄), 3.44 (dd, *J* = 13.5, 5.4 Hz, 1H₆), 2.69 (dt, *J* = 9.6, 4.7 Hz, 1H₁), 2.58 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H₇), 2.18 (dt, *J* = 13.1, 4.2 Hz, 1H₃), 1.77 – 1.60 (m, 1H_{3'}), 1.30 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H₈). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 166.94(C₅), 135.21(C₁₀), 134.93(C₁₄), 132.38(C₁₇), 130.71(C_{15,15'}), 129.71(C_{16,16'}), 129.30(C_{11,11'}), 128.93(C₁₃), 128.62(C_{12,12'}), 76.70(C₉), 67.03(C₂), 53.24(C₄), 50.54(C₁), 40.15(C₃), 32.88(C₆), 20.19(C₈).

Minor diastereoisomer: mp° 107-110, R_f = 0.26 (Cyclo/ EtOAc 6:4)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.47 – 7.40 (m, 2H_{11,11'}), 7.38 – 7.31 (m, 5H_{15,15',12,12',13}), 7.33 – 7.23 (m, 2H_{16,16'}), 5.00 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H₉), 4.90 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H₉), 4.44 – 4.33 (m, 1H₂), 3.78 – 3.65 (m, 2H_{4,6}), 3.19 (dd, *J* = 13.8, 10.4 Hz, 1H₆), 2.67 (dt, *J* = 10.4, 4.2 Hz, 1H₁), 2.11 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H₇), 2.02 (q, *J* = 4.5, 4.0 Hz, 2H_{3,3'}), 1.45 (d,

$J = 6.5$ Hz, 3H₈). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 166.9(C₅), 135.4(C₁₀), 134.1(C₁₄), 132.4(C₁₇), 130.5(C_{15,15'}), 129.5(C_{16,16'}), 129.4(C_{11,11'}), 128.8(C₁₃), 128.6(C_{12,12'}), 76.4(C₉), 65.0(C₂), 54.4(C₄), 47.2(C₁), 35.8(C₃), 30.8(C₆), 20.84(C₈).

(4R,6S)-1-(Benzyloxy)-3-(((2-bromophenyl)thio)methyl)-4-hydroxy-6-methylpiperidin-2-one (7cac)



Following the general procedure, product (2*R*,4*S*)-**7cac** was isolated as a white solid White solid, (32 mg, 62%, r.d% 67:33), IR (cm⁻¹): 3362, 1666, 1635, 750. HRMS(ESI): calcd. for C₂₀H₂₂BrNO₃S (M+H)⁺: 436.0577,

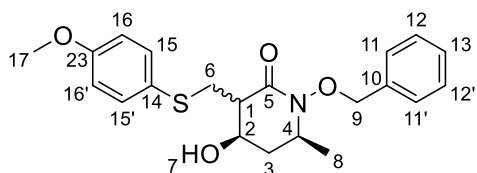
Found 436.0571. HPLC: Chiralpak ic column [Hept:iPrOH (70:30)] flow rate 1ml/min; $\tau_{\text{minor}} = 18.31$ min, $\tau_{\text{major}} = 24.21$ min (80% ee). $[\alpha]_{\text{D}} = -63$ (0.11 M, CH₂Cl₂).

Major diastereoisomer: mp^o 148-150, R_f = 0.13 (Cyclo/ EtOAc 6:4),

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.57 – 7.45 (m, 4H_{11',11,15,18}), 7.41 – 7.26 (m, 4H_{12,12',13,16}), 7.03 (t, $J = 7.7$, 1.6 Hz, 1H₁₇), 5.05 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H₉), 4.80 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H_{9'}), 4.05 – 3.91 (m, 1H₂), 3.65 (dd, $J = 13.1$, 4.1 Hz, 1H_{6'}), 3.55 – 3.40 (m, 2H_{4,6'}), 2.81 – 2.70 (m, 1H₁), 2.68 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H₇), 2.18 (dt, $J = 13.1$, 4.2 Hz, 1H₃), 1.75 – 1.60 (m, 1H_{3'}), 1.30 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H₈). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 166.2(C₅), 137.2(C₁₄), 134.8(C₁₀), 132.72(C₁₈), 129.4(C_{11,11'}), 128.5(C₁₃), 128.2(C₁₅), 128.2(C_{12,12'}), 127.7(C₁₆), 126.6(C₁₇), 123.2(C₁₅), 76.1(C₉), 66.6(C₂), 52.8(C₄), 49.8(C₁), 39.6(C₃), 31.6(C₆), 19.7(C₈).

Minor diastereoisomer: mp^o 142-144, R_f = 0.28 (Cyclo/ EtOAc 6:4)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.54 (dd, $J = 7.9$, 1.4 Hz, 1H₁₈), 7.48 – 7.42 (m, 3H_{11',11,15}), 7.40 – 7.28 (m, 4H_{12,12',13,16}), 7.05 (td, $J = 7.7$, 1.6 Hz, 1H₁₇), 5.03 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H₉), 4.91 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H₉), 4.50 – 4.39 (m, 1H₂), 3.80 (dd, $J = 13.5$, 3.8 Hz, 1H₆), 3.76 – 3.67 (m, 1H₄), 3.23 (dd, $J = 13.5$, 10.8 Hz, 1H_{6'}), 2.73 (dt, $J = 10.8$, 3.9 Hz, 1H₁), 2.20 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H₇), 2.12 – 1.93 (m, 2H_{3,3'}), 1.47 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H₈). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 166.7(C₅), 137.2(C₁₄), 135.4(C₁₀), 133.2(C₁₈), 129.5(C_{11,11'}), 128.8(C₁₃), 128.6(C₁₅), 128.2(C_{12,12'}), 128.2(C₁₆), 127.0(C₁₇), 123.5 (C₁₅), 76.4(C₉), 65.0(C₂), 54.5(C₄), 46.9(C₁), 35.7(C₃), 30.0(C₆), 21.0(C₈).

(4R,6S)-1-(Benzyloxy)-4-hydroxy-3-(((4-methoxyphenyl)thio)methyl)-6-methylpiperidin-2-one (7cad)

Following the general procedur, product (2*R*,4*S*)-**7cad** was isolated as a white solid (39 mg, 84%, r.d% 69:31). **IR** (cm⁻¹): 3376,59, 1638,02, 1493,23, 1241,98, 823. **HRMS**(ESI): calcd. for C₂₁H₂₅NO₄S

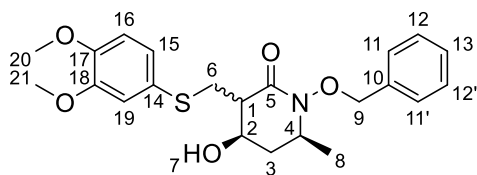
(M+H)⁺: 388.1577, Found 388.1582. **HPLC**: Chiralpak ic column [Hept:iPrOH (70:30)] flow rate 1ml/min; τ_{minor} = 21.43 min, τ_{major} = 27.11 min (76% ee). [α]_D = -14 (0.12 M, CH₂Cl₂),

Major diastereoisomer: colorless oil, R_f = 0.11 (Cyclo/ EtOAc 6:4)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.51 – 7.39 (m, 4H_{11,11',15,15'}), 7.38 – 7.30 (m, 3H_{12,12',13}), 6.89 – 6.80 (m, 2H_{16,16'}), 5.03 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H_{9'}), 4.76 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H₉), 4.05 – 3.92 (m, 1H₂), 3.78 (s, 3H₁₇), 3.59 (dd, *J* = 13.7, 3.9 Hz, 1H_{6'}), 3.55 – 3.46 (m, 1H₄), 3.33 (dd, *J* = 13.7, 6.3 Hz, 1H₆), 2.94 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H₇), 2.69 – 2.57 (m, 1H₁), 2.17 (dt, *J* = 13.1, 4.2 Hz, 1H_{3'}), 1.74 – 1.58 (m, 1H₃), 1.30 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H₈). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 166.6(C₅), 158.8(C₂₃), 134.8(C₁₀), 132.8(C_{15,15'}), 129.3(C_{11,11'}), 128.4(C₁₃), 128.1(C_{12,12'}), 125.5(C₁₄), 114.5(C_{16,16'}), 76.2(C₉), 67.1(C₂), 55.0(C₁₇), 52.8(C₄), 49.8(C₁), 39.4(C₃), 34.7(C₆), 19.8(C₈).

Minor diastereoisomer: White solid, mp° 80-85, R_f = 0.18 (Cyclo/ EtOAc 6:4)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.47 – 7.29 (m, 7H_{11,11',15,15',12,12',13}), 6.86 (d, 2H_{16,16'}), 4.98 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H_{9'}), 4.87 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H₉), 4.41 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H₂), 3.79 (s, 3H₁₇), 3.71 – 3.60 (m, 2H_{4,6'}), 3.11 (dd, *J* = 13.8, 10.7 Hz, 1H₆), 2.70 – 2.56 (m, 1H₁), 2.15 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H₇), 2.05 – 1.95 (m, 2H_{3,3'}), 1.43 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H₈). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.2(C₅), 159.3(C₂₃), 135.5(C₁₀), 133.0(C_{15,15'}), 129.5(C_{11,11'}), 128.7(C₁₃), 128.6(C_{12,12'}), 125.4(C₁₄), 115.0(C_{16,16'}), 76.3(C₉), 65.08(C₂), 55.5(C₁₇), 54.4(C₄), 47.2(C₁), 35.6(C₃), 32.8(C₆), 20.8(C₈).

(4*R*,6*S*)-1-(Benzyloxy)-3-(((3,4-dimethoxyphenyl)thio)methyl)-4-hydroxy-6-methylpiperidin-2-one (7cae)

Following the general procedure, product (*2R,4S*)-**7cae** was isolated as a white solid, (18 mg, 36%, r.d% 6:3:1), **IR** (cm⁻¹): 1225, 1395, 1847, 1741, 1666, 2930, 763, 811. **HRMS**(ESI): calcd. for C₂₂H₂₇NO₅S (M+H)⁺: 418.1667, Found 418.1683. **HPLC**: Chiralpak ic column [Hept:iPrOH (70:30)] flow rate 1ml/min; $\tau_{\text{minor}} = 23.22$ min, $\tau_{\text{major}} = 29.30$ min (76% ee). **[α]_D** = -29 (0.06 M, CH₂Cl₂).

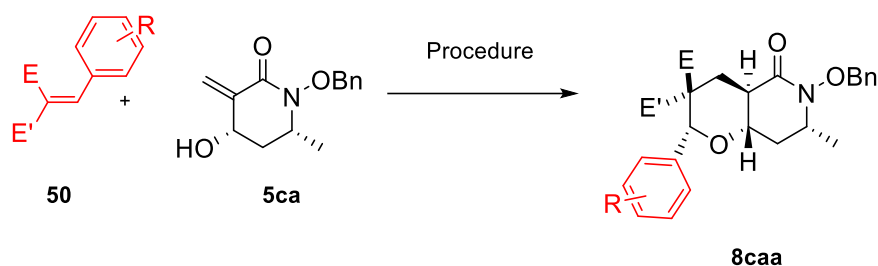
Major diastereoisomer: mp^o129-132, R_f = 0.14 (Cyclo/ EtOAc 6:4),

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) δ 7.42 (dd, J = 5.9, 2.4 Hz, 2H_{11,11'}), 7.34 (dd, J = 4.9, 2.1 Hz, 3H_{12,12',13}), 7.07 – 6.98 (m, 2H_{15,19}), 6.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H₁₆), 4.99 (d, J = 10.0 Hz, 1H₉), 4.88 (d, J = 10.0 Hz, 1H_{9'}), 4.46 – 4.36 (m, 1H₂), 3.89 (s, 3H₂₁), 3.86 (s, 3H₂₀), 3.74 – 3.64 (m, 2H_{4,6}), 3.14 (dd, J = 13.8, 10.6 Hz, 1H_{6'}), 2.71 – 2.62 (m, 1H₁), 2.12 (d, J = 4.6 Hz, 1H₇), 2.05 – 1.97 (m, 2H₃), 1.43 (d, J = 6.5 Hz, 3H₈). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.2(C₅), 149.5(C₁₈), 148.7(C₁₇), 135.5(C₁₀), 129.5(C_{11,11'}), 128.8(C₁₃), 128.6(C_{12,12'}), 125.9(C₁₄), 123.8(C₁₅), 114.4(C₁₆), 111.9(C₁₉), 76.4(C₉), 65.1(C₂), 56.2(C₂₁), 56.1(C₂₀), 54.4(C₄), 47.3(C₁), 35.7(C₃), 32.5(C₆), 20.8(C₈).

Minor diastereoisomer: mp^o170-172, R_f = 0.12 (Cyclo/ EtOAc 6:4).

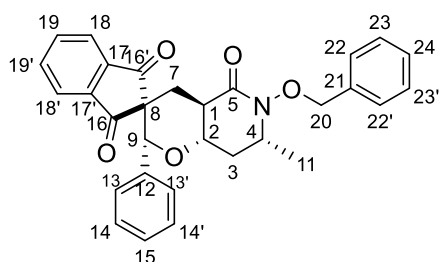
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.49 – 7.44 (m, 2H_{11,11'}), 7.40 – 7.32 (m, 3H_{12,12',13}), 7.04 – 6.96 (m, 2H_{15,19}), 6.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H₁₆), 5.04 (d, J = 9.5 Hz, 1H₉), 4.79 (d, J = 9.5 Hz, 1H_{9'}), 4.47 (br, 1H₂), 4.07 – 3.92 (m, 1H₄), 3.92 – 3.83 (m, 6H_{20,21}), 3.77 (dd, J = 14.0, 4.1 Hz, 1H₆), 3.05 (dd, J = 14.0, 11.2 Hz, 1H_{6'}), 2.57 (dt, J = 11.2, 3.6 Hz, 1H₁), 2.19 (dt, J = 14.1, 4.4 Hz, 1H₃), 1.82 (d, J = 4.2 Hz, 1H₇), 1.68 (ddd, J = 13.8, 11.4, 1.9 Hz, 1H_{3'}), 1.32 (d, J = 6.3 Hz, 3H₈). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 169.1(C₅), 149.5(C₁₈), 148.7(C₁₇), 135.4(C₁₀), 129.5(C_{11,11'}), 128.8(C₁₃), 128.6(C_{12,12'}), 126.0(C₁₄), 123.7(C₁₅), 114.3(C₁₆), 111.9(C₁₉), 76.6(C₉), 63.9(C₂), 56.2(C₂₁), 56.1(C₂₀), 52.4(C₄), 47.0(C₁), 38.5(C₃), 32.1(C₆), 20.0(C₈).

General procedure for the oxa-Michael/Michael reaction



Procedure: Michael acceptor **50** (1 equiv.) was added to a solution of δ -lactam **5ca** (2 equiv.) in chloroform (0.03M) and Cs_2CO_3 (3 equiv.) and the mixture was stirred at room temperature. After full conversion monitored by TLC, the mixture was filtered through a small path of celite 545 and the solvent was removed under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc).

(7'S,8a'R)-6'-(Benzyloxy)-7'-methyl-2'-phenyl-4',4a',6',7',8',8a'-hexahydro-2'H,5'H-spiro[indene-2,3'-pyrano[3,2-c]pyridine]-1,3,5'-trione (**8caa**)



Following the general procedure A, product **8caa** was isolated as a white solid, (38 mg, 62%, r.d% 68:32), IR (cm^{-1}): **HRMS**(ESI): calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 482.1962, Found 482.1991.

Major diastereoisomer: mp^o 100-102, $R_f = 0.17$ (Cyclo/ EtOAc 6:4).

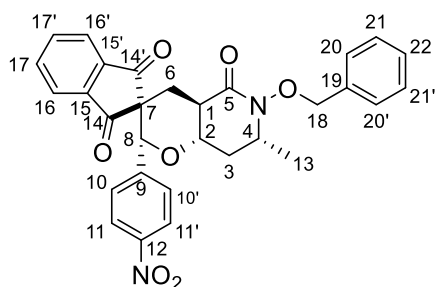
¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.74 – 7.64 (m, 2H_{18,18'}), 7.63 – 7.48 (m, 4H_{19,19',23,23'}), 7.43 – 7.31 (m, 3H_{22,22',24}), 7.14 – 7.06 (m, 2H_{13,13'}), 7.06 – 6.91 (m, 3H_{14,14',15}), 5.35 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H_{20'}), 5.20 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H₂₀), 4.79 (s, 1H₉), 4.30 – 4.21 (m, 1H₂), 3.92 – 3.70 (m, 1H₄), 2.94 (d, 1H_{7'}), 2.73 – 2.64 (m, 1H₁), 2.46 – 2.34 (m, 1H₇), 2.22 – 2.17 (m, 2H₃), 1.85 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H₁₁). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 202.19(C₁₆), 198.89(C_{16'}), 165.13(C₅), 142.41(C₁₇), 140.91(C_{17'}), 136.93(C₁₂), 136.25(C_{18'}), 135.70(C₁₈), 135.05(C₂₁), 129.6(C_{22,22'}), 128.5(C₂₄), 128.47(C_{23,23'}), 128.23(C₁₅), 128.15(C_{13,13'}), 126.74(C_{14',14'}), 123.32 (C₁₉), 122.71 (C_{19'}), 83.32(C₉), 76.48(C₂₀), 73.81(C₂), 56.1(C₈), 55.55(C₄), 38.17(C₁), 34.14(C₃), 27.80(C₇), 20.6(C₁₁).

Minor diastereoisomer: mp° 95-100, R_f = 0.48 (Cyclo/ EtOAc 6:4).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.78 – 7.67 (m, 2H_{18,18'}), 7.66 – 7.60 (m, 2H_{19,19'}), 7.49 – 7.43 (m, 2H_{23,23'}), 7.41 – 7.34 (m, 3H_{22,22',24}), 7.15 – 7.06 (m, 2H_{13,13'}), 7.04 – 6.93 (m, 3H_{14,14',15}), 5.14 – 5.04 (m, 2H_{9,20}), 4.84 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H_{20'}), 4.63 – 4.48 (m, 1H₂), 3.88 – 3.72 (m, 1H₁), 3.67 – 3.54 (m, 1H₄), 2.76 – 2.56 (m, 1H₃), 2.46 (t, *J* = 13.5 Hz, 1H₇), 2.38 – 2.22 (m, 1H_{7'}), 2.10 – 1.98 (m, 1H_{3'}), 1.42 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H₁₁).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 201.31(C₁₆), 199.56(C_{16'}), 168.50(C₅), 141.92(C_{17'}), 140.62(C₁₇), 136.79(C₁₂), 135.86(C_{18'}), 135.34(C₁₈), 135.00(C₂₁), 129.63(C_{22,22'}), 128.86(C₂₄), 128.56(C_{23,23'}), 128.31(C₁₅), 128.08(C_{13,13'}), 126.72(C_{14,14'}), 122.98(C₁₉), 122.90 (C_{19'}), 76.49(C₂₀), 74.57(C₉), 69.02(C₂), 57.0(C₈), 53.44(C₄), 37.62(C₁), 31.22(C₃), 28.44(C₇), 20.07(C₁₁).

(7'*S*,8*a*'*R*)-6'-(Benzyloxy)-7'-methyl-2'-(4-nitrophenyl)-4',4*a*',6',7',8',8*a*'-hexahydro-2'*H*,5'*H*-spiro[indene-2,3'-pyrano[3,2-*c*]pyridine]-1,3,5'-trione (8cab**)**



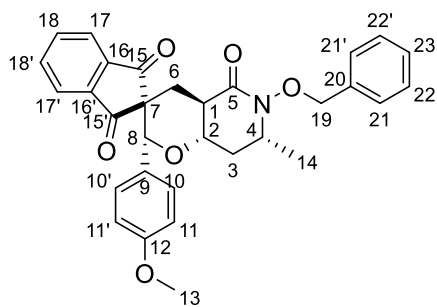
Following the general procedure **A**, product **8cab** was isolated as a yellow solid, (13 mg, 24%), one diastereomer, mp°170-173. R_f = 0.25 (Cyclo/ EtOAc 6:4).

HRMS(ESI): calcd. for C₃₀H₂₆N₂O₇ (M+H)⁺: 527.1818, Found 527.1846. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)

7.94 – 7.87 (m, 2H_{11,11'}), 7.82 – 7.76 (m, 1H₁₇), 7.75 –

7.67 (m, 3H_{17',16,16'}), 7.48 – 7.35 (m, 5H_{20,20',21,21',22}), 7.35 – 7.29 (m, 2H_{10,10'}), 5.19 (s, 1H₈), 5.07 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H₁₈), 4.83 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H_{18'}), 4.55 (ddd, *J* = 13.1, 6.2, 3.7 Hz, 1H₂), 3.72 (dt, *J* = 12.0, 5.4 Hz, 1H₁), 3.60 (dq, *J* = 12.0, 6.0, 5.4 Hz, 1H₄), 2.61 (td, *J* = 13.0, 11.1 Hz, 1H_{3'}), 2.51 – 2.31 (m, 2H₆), 2.10 – 1.97 (m, 1H_{3'}), 1.42 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H₁₃). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 201.0(C_{14'}), 198.8(C_{14'}), 168.1(C₅), 147.7(C₁₂), 144.2(C₉), 141.5(C_{15'}), 140.3(C₁₅), 136.6(C_{16'}), 136.1(C₁₆), 135.0(C₁₉), 129.7(C_{20,20'}), 129.0(C₂₂), 128.7(C_{21,21'}), 128.0(C_{10,10'}), 123.4(C₁₇), 123.3(C_{17'}) 123.3(C_{11,11'}), 76.6(C₁₈), 73.4(C₈), 69.1(C₂), 56.6(C₇), 53.5(C₄), 37.6(C₁), 31.3(C₃), 28.9(C₆), 20.2(C₁).

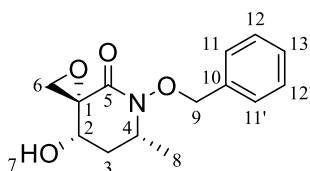
(2'R,4a'R,7'S,8a'R)-6'-(Benzyloxy)-2'-(4-methoxyphenyl)-7'-methyl-4',4a',6',7',8',8a'-hexahydro-2'H,5'H-spiro[indene-2,3'-pyrano[3,2-c] pyridine]-1,3,5'-trione (8cac)



Following the general procedure, **A**, product **8cac** was isolated yellow solid, (8 mg, 14%), one diastereomer, . $R_f = 0.25$ (Cyclo/ EtOAc 6:4). **HRMS (ESI)** calcd. for $C_{31}H_{29}NO_6$ ($M+H$)⁺: 527.2073, Found 512.2079. **¹H NMR** (300 MHz, , CDCl₃) δ (ppm) 7.79 – 7.70 (m, 2H_{17,17'}), 7.70 – 7.61 (m, 2H_{18,18'}), 7.49 – 7.41 (m, 2H_{21,21'}), 7.41 – 7.32 (m, 3H_{22,22',23}), 7.08 – 6.97 (m, 2H_{10,10'}), 6.55 (d, 2H_{11,11'}), 5.08 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H_{19'}), 5.02 (s, 1H₈), 4.83 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H₁₉), 4.59 – 4.44 (m, 1H₂), 3.84 – 3.69 (m, 1H₄), 3.61 (s, 3H₁₃), 2.63 (q, $J = 12.4$ Hz, 1H_{3'}), 2.41 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H₆), 2.30 (dd, $J = 13.8, 5.4$ Hz, 1H₆), 2.02 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H₃), 1.41 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H₁₄). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 201.60(C₁₅), 199.95(C_{15'}), 168.66(C₅), 159.41(C₉), 142.07(C₁₆), 140.73(C_{16'}), 136.05(C₁₇), 135.53(C_{17'}), 135.12(C₂₀), 129.77(C_{21,21'}), 129.19(C₁₂), 128.99(C₂₃), 128.69(C_{22,22'}), 128.14(C_{10,10'}), 123.15(C₁₈), 123.08(C_{18'}), 113.55(C_{11,11'}), 76.61(C₁₉), 74.27(C₈), 69.16(C₂), 57.08(C₇), 55.23(C₁₃), 37.8(C₄), 31.4(C₃), 28.7(C₆), 20.2(C₁₄).

General procedure for the epoxidation reaction

(6S,8R)-5-(Benzyloxy)-8-hydroxy-6-methyl-1-oxa-5-azaspiro[2.5]octan-4-one (9)



Procedure.A: metachloroperbenzoïque acid (0.36 mmol, 62.5 mg, 1.8 equiv.) was added to a solution of δ -lactam **9** (0.2 mmol, 50mg, 1 equiv.) in anhydrous dichloromethane (0.6 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 24h. The mixture was then concentrated under vacuum and the crude product was purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc 70:30) to afford the desired product as a white solid (30 mg, 58%, r.d% 83:12 :6). mp^o 125-130. $R_f = 0.27$ (Cyclo/ EtOAc 6:4). **IR** (cm⁻¹): 3402, 1648, 1400, 1297, 701. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.41 – 7.33 (m, 2H_{11,11'}), 7.33 – 7.24 (m, 3H_{12,12',13}), 5.04 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H₉), 4.79 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H₉), 3.93 – 3l.83 (m, 1H₂), 3.69 – 3.56 (m, 1H₄), 3.45 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H₆), 2.96 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H₆), 2.30 (s, 1H₇), 2.23 – 2.10 (m, 1H_{3'}), 1.87 – 1.72 (m, 1H₃), 1.35 (d, 3H₈). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ

(ppm)163.15(C₅), 134.88(C₁₀), 129.65(C_{11,11'}), 129.05(C₁₃), 128.67(C_{12,12'}), 76.80(C₉), 64.70(C₂), 58.15(C₁), 54.16(C₄), 49.40(C₆), 37.4(C₃), 20.0(C₈). **HRMS**(ESI): calcd. for C₁₄H₁₇NO₄ (M+H)⁺: 264.1230, Found 264.123.

X-ray Crystal Structure Determination

Crystals were selected under polarizing optical microscope and mounted on MicroMount needles (MiTiGen) for single-crystal X-ray diffraction experiments. X-ray intensity data were collected on a Bruker APEX II Quazar diffractometer (4 circle Kappa goniometer, CCD detector) using I μ s microfocus source (Mo- K_{α} radiation with $\lambda = 0.71073$ Å) at 296 K. The structure solutions were obtained by direct methods, developed by successive difference Fourier syntheses, and refined by full-matrix least-squares on all F² data using SHELX program suite²⁴⁵ in Bruker APEX2 interface. Details of the structure determinations are given in Table 1.

Crystallographic data (excluding structure factors) for all structures have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre, CCDC (C₁₉H₁₉NO₃ (2165244)), (C₁₄H₁₇NO₃ (2165245)). Copies of the data can be obtained, free of charge, on application to CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK, (fax: +44 1223 336033 or e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

Table 1. Crystal data and structure refinement for four compounds

Identification code	C ₁₉ H ₁₉ NO ₃ 5cr	C ₁₄ H ₁₇ NO ₃ 6ca
CCDC number	2165244	2165245
Formula mass (g.mol ⁻¹)	309.35	247.28
<i>Unit cell dimensions</i>		
a (Å) =	9.7411(16)	7.0536(10)
b (Å) =	15.360(3)	7.2655(13)
c (Å) =	11.342(3)	25.455(4)
β (°) =	112.474(15)	90
Volume, Z	1568.1(6), 4	1304.5(4), 4
Calculated density (g.cm ⁻³)	1.310	1.259
Crystal system, Space group	Monoclinic, $P2_1/c$	Orthorhombic, $P2_12_12_1$
2 θ range for data collection (°)	5.2-55.0	5.8-55.0
(hkl) _{min}	(-12 -19 -14)	(-9 -8 -33)
(hkl) _{max}	(12 19 14)	(6 9 24)
coefficient (mm ⁻¹)	0.089	0.089

²⁴⁵ G.M. Sheldrick, " SHELXL-2014 ", Program for crystal structure determination, Göttingen Univ., Germany (2014).

Reflections ($I > 2\sigma(I)$), refined numbers	3593, 211	2995, 167
Goodness of fit (F^2)	1.029	1.023
R_1 [$I > 2\sigma(I)$], wR_2 (all data)	0.0407, 0.1089	0.0433, 0.0984

Résumé

Titre : Conception de processus domino stéréosélectifs pour la synthèse de δ -lactames hautement modulables

Grâce à leurs intérêts synthétiques, les réactions monotopes et domino stéréosélectives continuent à animer la recherche en synthèse organique asymétrique pour accéder à des motifs azotés énanti enrichis. Notre équipe s'est spécialisée dans ces approches pour synthétiser des hétérocycles azotés et des travaux plus récents ont démontré la nucléophilie supérieure des motifs *N*-alcoxyacrylamides comparés à leurs analogues *N*-alkylés. Ce résultat a servi comme tremplin pour envisager, dans le cadre de cette thèse, une approche domino aza-Michael/Michael aminocatalysée à partir d'énals et d'énones. Bien qu'une réaction d'aza-Michael aminocatalysée énantiosélective ait donné efficacement accès à une nouvelle série d'aldéhydes β -aminés énanti enrichis, il nous a été impossible d'atteindre les lactames visés suite à l'échec de la réaction de Michael intramoléculaire. Cela nous a amené à développer une séquence catalytique originale aza-Michael/Morita-Baylis-Hillman stéréosélective comme alternative afin d'atteindre des δ -lactames selon deux voies complémentaires. Une approche séquencée stéréocontrôlée catalysée par une combinaison iminium-triphénylphosphine et une voie domino diastéréosélective catalysée par la tri-phénylphosphine. Ainsi cette réactivité inédite comme 1,3-bis nucléophile-nucléophile des *N*-alcoxyacrylamides a permis de construire une palette de δ -lactames avec de bons rendements et sélectivités. La grande efficacité de la réaction d'aza-Michael énantiosélective a ouvert la voie à deux approches monotopes complémentaires, une séquence aza-Michael/MBH/Michael et une variante aza-Michael/Michael/aldol dont les résultats préliminaires sont encourageants.

Mots-clés : *N*-alcoxyacrylamides, aminocatalyse énantiosélective, aza-Michael, processus domino, δ -lactames, réaction monotope, Morita-Baylis-Hillman

Abstract

Title: Conception of stereoselective domino processes for the synthesis of highly tunable δ -lactams

Due to their interest in chemical synthesis, organocatalytic one-pot and domino reactions continue to animate the research in asymmetric organic synthesis to access enantioenriched nitrogenous compounds. Our team, specialized in the development of original domino approaches to synthesize *N*-heterocycles, has recently demonstrated the superior nucleophilicity of *N*-alkoxyacrylamide compared to their *N*-alkylated analogues. Based on this finding, this thesis was conceived in order to develop an aminocatalyzed enantioselective catalytic domino aza-Michael/Michael approach from enals and enones. Although an efficient enantioselective aminocatalyzed aza-Michael reaction gave access to the synthesis of a new series of enantioenriched β -amino aldehydes, the targeted lactams were not obtained due to an unsuccessful intramolecular Michael reaction. In order to synthesize lactam compounds, we decided to develop an original stereoselective aza-Michael/MBH sequence instead. Hence, two complementary pathways were investigated: (i) a stereocontrolled sequential approach catalyzed by an iminium-triphenylphosphine combination on the one hand, (ii) a diastereoselective domino pathway catalyzed by triphenylphosphine on the other. Thus, this novel reactivity as 1,3 nucleophile-nucleophile of *N*-alkoxyacrylamides allowed the construction of a wide range of δ -lactams with generally good yields and selectivity. Furthermore, the high efficiency of the enantioselective aza-Michael reaction led to elaborate two complementary one pot approaches, an aza-Michael/MBH/Michael sequence and an aza-Michael/Michael/aldol variant with promising preliminary results.

Keywords: *N*-alcoxyacrylamides, enantioselective aminocatalysis, domino process, δ -lactams, one pot reactions, Morita-Baylis-Hillman