

**Université de Strasbourg**



**Thèse**

Présentée

Pour l'obtention du grade de

**Docteur de l'Université de Strasbourg**

Mention : Chimie

par

**Etienne AIRIAU**

Titre de la thèse :

**Synthèse d'hétérocycles azotés par réactions multi-composantes et domino basées sur l'hydroformylation**

Soutenue le 22 Juillet 2009 devant la Commission d'Examen :

Dr. Jieping ZHU	Rapporteur
Prof. Dr. Jean-Claude FIAUD	Rapporteur
Prof. Dr. François COUTY	Examineur
Prof. Dr. Françoise COLOBERT	Examineur
Dr. Alain WAGNER	Examineur
Dr. Nicolas GIRARD	Membre invité
Dr. André MANN	Directeur de thèse

**Université de Strasbourg**



**Thèse**

Présentée

Pour l'obtention du grade de

**Docteur de l'Université de Strasbourg**

Mention : Chimie

par

**Etienne AIRIAU**

Titre de la thèse :

**Synthèse d'hétérocycles azotés par réactions multi-composantes et domino basées sur l'hydroformylation**

Soutenue le 22 Juillet 2009 devant la Commission d'Examen :

Dr. Jieping ZHU

Prof. Dr. Jean-Claude FIAUD

Prof. Dr. François COUTY

Prof. Dr. Françoise COLOBERT

Dr. Alain WAGNER

Dr. Nicolas GIRARD

Dr. André MANN

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Examineur

Examineur

Membre invité

Directeur de thèse

« The secret is rhodium. It's the superman of elements »

Dwight A. Sweigart  
Professor  
Brown University

## Remerciements

Je remercie le Prof. Dr. Marcel Hibert pour m'avoir accueilli au sein du « Laboratoire d'Innovation Thérapeutique, UMR 7200 » à la Faculté de Pharmacie d'Illkirch Graffenstaden.

Ce travail a été effectué dans l'équipe « synthèse de biomolécules » sous la direction du Dr. André Mann. Je tiens à le remercier tout particulièrement pour l'accueil qu'il m'a réservé, pour sa gentillesse et sa disponibilité tout au long de ces trois années. Merci aussi pour les nombreuses discussions scientifiques qui m'ont toujours permis d'avancer et d'avoir de nouvelles pistes à explorer. Il a su me guider tout en me laissant libre dans mes recherches et je tiens à l'en remercier. J'ai vraiment apprécié ces trois années passées sous sa direction pendant lesquelles j'ai beaucoup appris.

J'exprime mes sincères remerciements à M. le Dr. Jieping Zhu, Directeur de Recherche à l'ICSN, et à M. le Prof. Dr. Jean-Claude Fiaud, Professeur à l'Université Paris XI, qui m'ont fait l'honneur de juger ce travail.

A Mme le Prof. Dr. Françoise Colobert, Professeur à l'Université de Strasbourg, M. le Prof. Dr. François Couty, Professeur à l'Université de Versailles et à M. le Dr. Alain Wagner, Directeur de Recherche à l'Université de Strasbourg pour l'honneur qu'ils m'ont fait en examinant ce travail.

Je tiens à remercier le Dr. Nicolas Girard, Maître de Conférences à l'Université de Strasbourg, pour l'aide qu'il m'a apportée, pour sa motivation, sa disponibilité, et ses conseils afin de mener à bien ces travaux. Merci aussi pour le temps passé à corriger ce manuscrit.

Je remercie également Angèle Schoenfelder, pour sa gentillesse, ses conseils pratiques et sa disponibilité.

Merci à Mat et Tom avec qui j'ai eu le plaisir de travailler mais aussi de passer de bonnes soirées. Ces trois années ont été une expérience formidable grâce à l'ambiance qui règne au labo. Je n'oublierai pas les soirées poker ou tarot qu'on a eu l'occasion de faire.

Je tiens à remercier les autres thésards avec qui j'ai eu le plaisir de passer ces trois années, Jérôme, Gaëlle, François, Emilie, notamment pour toutes ces parties de cartes qui nous ont permis de passer de bons moments.

Mes remerciements vont aussi au Dr. Jean Suffert pour sa disponibilité.

Je tiens aussi à remercier tous les membres du labo, anciens ou présents, le Dr. Gaëlle Blond, Catherine, Christophe, Aïcha, Sophie, Julien, Mélanie, Acétou, Nicolas, Dimitri, Carmen, Guillaume avec qui j'ai passé de très bons moments.

Je remercie Claire, pour sa motivation et pour tous les bons moments passés pendant son stage de Master 2 au laboratoire.

Je remercie également le service analytique de la Faculté de pharmacie, Cyril Antheaume, Patrick Werhung et Pascale Buisine.

Merci aussi à tous les thésards ou membres des autres laboratoires que j'ai eu l'occasion de rencontrer et avec qui j'ai eu le plaisir de passer ces trois années.

Je tiens aussi à remercier les Dr. Gihad Dargazanli, responsable de mon stage effectué à Sanofi-Aventis, et le Dr. Marie-Pierre Heck, responsable de mon stage de Master 2 au CEA de Saclay, qui m'ont fait découvrir et apprécier le monde de la recherche. Ces stages m'ont véritablement convaincu de continuer dans cette voie.

J'aimerais également rendre hommage au Dr. Charles Mioskowski, disparu le 2 Juin 2007, sans qui je n'aurais pas eu l'opportunité d'effectuer ma thèse ici.

Finalement, je remercie ma famille, et plus particulièrement mes parents et mes sœurs pour leur soutien tout au long de ces années d'étude.

Et enfin Claire, encore merci pour tout.

## **Note préliminaire**

Ce mémoire comporte quatre chapitres. Les références bibliographiques sont mentionnées en bas de page. La partie expérimentale est rapportée dans son intégralité à la fin du manuscrit et un index des molécules synthétisées est présent en fin de document pour une lecture plus aisée.

Ce travail a fait l'objet de trois publications dans des journaux scientifiques internationaux.

## **Publications :**

### **Four-Component Reactions towards Fused Heterocyclic Rings**

Etienne Airiau, Nicolas Girard, André Mann\*, Jessica Salvadori and Maurizio Taddei.

*Org. Lett.* **2009**, ASAP Octobre. DOI : 10.1021/ol902279m

### **A General Approach to Aza-Heterocycles by Means of Domino Sequences Driven by Hydroformylation**

Etienne Airiau, Thomas Spangenberg, Nicolas Girard, Angèle Schoenfelder, Jessica Salvadori, Maurizio Taddei and André Mann\*

*Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10938-10948.

### **Expeditive Syntheses of allo-Sedamine and allo-Lobeline via a Combination of an Aza-Sakurai Hosomi and Hydroformylation Reactions**

Thomas Spangenberg, Etienne Airiau, Mathieu Bui The Thuong, Morgan Donnard, Manuela Billet and André Mann\*

*Synlett.* **2008**, *18*, 2859-2863.

# Sommaire

Liste des abréviations .....	5
Chapitre 1 .....	13
1. La réaction d'hydroformylation .....	13
1.1 Introduction .....	13
1.2 Catalyseur et mécanisme .....	14
1.3 Chimiosélectivité et groupes fonctionnels compatibles .....	16
1.4 Réactivité et régiosélectivité : utilisation de ligands .....	16
1.4.1 Influence du substrat.....	16
1.4.2 Evolution de la réaction d'hydroformylation : emploi de ligands.....	17
1.5 Applications de l'hydroformylation en synthèse organique.....	20
1.5.1 Contrôle de la diastéréosélectivité et de la régiosélectivité de la réaction d'hydroformylation .....	20
1.5.2 Hydroformylation énantiosélective .....	27
1.5.3 Réactions domino ou tandem utilisant l'hydroformylation.....	28
1.6 Conclusion.....	38
Chapitre 2 .....	41
2 Utilisation d'ions <i>N</i> -acyliminiums obtenus par réactions multi-composantes et domino .....	41
2.1 Synthèses expéditives d'hétérocycles pipéridiniques en utilisant la réaction d'aza-Sakurai-Hosomi suivie d'une cyclohydrocarbonylation .....	42
2.1.1 Introduction .....	42
2.1.2 Les homoallylamines : préparation et utilisation en hydroformylation.....	43
2.1.3 Etude de la réaction d'aza-Sakurai-Hosomi .....	45
2.1.4 Etude de la réaction de Cyclohydrocarbonylation.....	46
2.1.5 Synthèse de la (±)-coniine, de la (±)-anabasine, de la (±)-dihydropinidine et de la 4-propyloctahydro-1 <i>H</i> -quinolizidine .....	47
2.1.6 Synthèse de la (±)- <i>allo</i> -sédamine et de la (±)- <i>allo</i> -Lobéline.....	50

2.1.7	Conclusion.....	51
2.2	Réactions domino CHC / cyclisation par addition de nucléophiles .....	53
2.2.1	Introduction .....	53
2.2.2	Mise au point de la réaction de cyclohydrocarbonylation envisagée pour la synthèse d'oxazolopipéridones .....	56
2.2.3	Synthèse des oxazolopipéridones par réaction domino CHC / cyclisation .....	61
2.2.4	Synthèse d'oxazolopipéridones par réaction domino multi-composante .....	71
2.2.5	Variation du second nucléophile impliqué dans la réaction domino CHC / cyclisation .....	77
2.2.6	Réactions domino multi-composantes impliquant des amino-acides : synthèse d'oxazolopyridine-diones .....	84
2.2.7	Conclusion.....	88
Chapitre 3	.....	91
3	Réactions domino cyclohydrocarbonylation / réaction de Pictet-Spengler : C-nucléophiles.....	91
3.1	Synthèse de benzoquinolizidinones et d'indoloquinolizidinones par réaction domino CHC / Pictet-Spengler .....	91
3.1.1	Introduction .....	91
3.1.2	Mise au point de la réaction domino CHC / réaction de Pictet-Spengler.....	96
3.1.3	Application de la réaction de Pictet-Spengler à la synthèse de benzoquinolizidinones et d'indoloquinolizidinones.....	97
3.1.4	Conclusion.....	103
3.2	Application de la réaction de Pictet-Spengler à la synthèse de composés naturels.....	104
3.2.1	Introduction .....	104
3.2.2	Rappels bibliographiques .....	105
3.2.3	Analyse rétrosynthétique.....	107
3.2.4	Synthèse.....	108
3.2.5	Conclusion.....	116
3.3	Réactions domino multi-composante CHC / Pictet-Spengler .....	117
3.3.1	Introduction .....	117
3.3.2	Synthèse.....	117
3.3.3	Conclusion.....	119



3.4	Conclusion.....	119
Chapitre 4.....		123
4	Utilisation d'allylsilanes en hydroformylation : Réaction domino CHC / aza-Sakurai-Hosomi / hydroformylation.....	123
4.1	Introduction .....	123
4.2	Synthèse d'indolizidinones.....	126
4.2.1	Préparation du composé de départ.....	126
4.2.2	Mise au point de la réaction domino CHC / aza-Sakurai-Hosomi / hydroformylation.....	127
4.3	Extension de la stratégie à la synthèse de quinolizidinones .....	130
4.3.1	Mise au point de la réaction domino CHC / aza-Sakurai-Hosomi / hydroformylation.....	130
4.3.2	Application à la synthèse de la (±)-épilupinine .....	135
4.4	Rationalisation des diastéréosélectivités observées.....	137
4.5	Conclusion.....	139
5	Conclusion générale .....	143
Perspectives.....		145
Partie expérimentale chapitre 2 .....		151
Partie expérimentale chapitre 3 .....		191
Partie expérimentale chapitre 4 .....		209
Etude de la stabilité du complexe rhodium / biphosphos en milieu acide.....		219
Données cristallographiques pour 49 (CCDC 736403).....		221
Données cristallographiques pour 78a (CCDC 696805).....		222
Index : Molécules du chapitre 2 .....		225
Index : Suite molécules du chapitre 2.....		226
Index : Suite molécules du chapitre 2.....		227
Index : Suite molécules du chapitre 2.....		228
Index : Molécules du chapitre 3 .....		229
Index : Suite molécules du chapitre 3.....		230
Index : Molécules du chapitre 4 .....		231

## Liste des abréviations

<b>°C</b> : degré Celsius	<b>GC</b> : chromatographie gaz
<b>Ac</b> : acétyle	<b>GP</b> : groupe protecteur
<b>acac</b> : acétyl acétonate	<b>h</b> : heure
<b>APTS</b> : acide <i>para</i> -toluène sulfonique	<b>HOBt</b> : 1-hydroxybenzotriazole
<b>app</b> : apparent	<b>HRMS</b> : spectroscopie de masse haute résolution
<b>aq.</b> : aqueux	<b>Hz</b> : Hertz
<b>Ar</b> : aryle ou aromatique	<b>iPr</b> : isopropyle
<b>Bn</b> : benzyle	<b>IR</b> : infra-rouge
<b>Boc</b> : <i>tert</i> -butoxycarbone	<b>J</b> : constante de couplage
<b>cat.</b> : catalytique	<b>L</b> : litre
<b>Cbz</b> : carboxybenzyle	<b>LDA</b> : diisopropylamidure de lithium
<b>CCM</b> : chromatographie sur couche mince	<b>LRMS</b> : spectroscopie de masse basse résolution
<b>CHC</b> : cyclohydrocarbonylation	<b>m</b> : multiplet
<b>cm</b> : centimètre	<b>M</b> : molaire
<b>cod</b> : cyclooctadiényle	<b>Me</b> : méthyle
<b>CSA</b> : acide campho-sulfonique	<b>mg</b> : milligramme
<b>Cy</b> : cyclohexyle	<b>MHz</b> : mégahertz
<b>δ</b> : déplacement chimique	<b>μW</b> : micro-onde
<b>d</b> : doublet	<b>min</b> : minute
<b>DCC</b> : dicyclohexylcarbodiimide	<b>mL</b> : millilitre
<b>dd</b> : doublet de doublet	<b>mmol</b> : millimole
<b>ddd</b> : doublet de doublet dédoublé	<b>Ms</b> : mésyle
<b>DIAD</b> : diisopropylazadicarboxylate	<b>n.d.</b> : non déterminé
<b>DIPEA</b> : diisopropyléthylamine	<b>nOe</b> : effet Overhauser nucléaire
<b>DMF</b> : diméthylformamide	<b>Nu</b> : nucléophile
<b>DMSO</b> : diméthylsulfoxyde	<b>o</b> : ortho
<b>DPPA</b> : diphenylphosphorylazide	<b>p</b> : para
<b>DPPB</b> : diphenylphosphinobenzoate	<b>PCC</b> : pyridinium chlorochromate
<b>DPPF</b> : diphenylphosphanylferrocényle	<b>Ph</b> : phényle
<b>dt</b> : doublet de triplet	<b>Pht</b> : phtalimide
<b>EDC</b> : <i>N</i> -(3-diméthylaminopropyl)- <i>N'</i> -éthyl-carbodiimide	<b>ppm</b> : partie par million
<b>EDG</b> : groupement électro-donneur	<b>PPTS</b> : <i>para</i> -toluène-sulfonate de pyridinium
<b>ESI</b> : ionisation par électrospray	<b>Pr</b> : propyle
<b>EWG</b> : groupement électro-attracteur	<b><i>p</i>-Tol</b> : <i>para</i> -toluyle
<b>e.d.</b> : excès diastéréomérique	<b>q</b> : quadruplet
<b>e.e.</b> : excès énantiomérique	<b>quant.</b> : quantitatif
<b>éq.</b> : équivalent	<b>R3C</b> : réaction trois composante (aza-Sakurai-Hosomi)
<b>Et</b> : éthyle	<b>RCM</b> : fermeture de cycle par métathèse
<b>FEP</b> : 1-éthyl-2-fluoropyridinium tétra-fluoroborate	<b>r.d.</b> : rapport diastéréoisomérique
<b>g</b> : gramme	<b>Rdt</b> : rendement

**R<sub>f</sub>** : rapport frontal  
**RMN** : résonance magnétique nucléaire  
**s** : singulet  
**Su** : *N*-hydroxysuccinimide  
**T** : température  
**t** : triplet  
**T.A.** : température ambiante  
**TBAF** : fluorure de tétrabutylammonium  
**TBDMS** : *tert*-butyldiméthylsilyle  
***t*Bu** : tertibutyle  
**Tf** : trifluorométhanesulfonate  
**TFA** : acide trifluoroacétique  
**TIPS** : triisopropylsilyle  
**THF** : tétrahydrofurane  
**T.M.** : tamis moléculaire  
**TMS** : triméthylsilyle  
**Tos** : *para*-toluène sulfonyle  
**Tr** : trityle

## **Introduction générale**



## Introduction générale

Au cours des dernières années, la mise en œuvre de nouvelles stratégies en synthèse organique associées à l'excellence des moyens analytiques ont permis la production de molécules d'une grande complexité. Les méthodes de synthèse sont si nombreuses et performantes que la question n'est plus de savoir si la préparation d'une cible moléculaire est réalisable, mais plutôt comment elle doit être réalisée. En effet, la chimie organique est confrontée à de nouveaux défis du fait du possible épuisement des matières premières, de leur prix et du prix de l'énergie. Il s'agit donc de mettre en œuvre des séquences chimiques en respectant des critères économiques aussi bien qu'écologiques.

C'est pourquoi le concept d'économie d'atomes dans un procédé chimique, proposé il y a presque deux décennies par B. Trost est tout à fait d'actualité.<sup>1</sup> Ce concept repose sur l'analyse de la transformation chimique unitaire et suggère, avant la réalisation d'une réaction, de poser la question suivante : après une transformation chimique, combien d'atomes du produit de départ se retrouveront dans le produit d'arrivée ? De plus, pour comparer l'efficacité de plusieurs méthodes de synthèse, un facteur « E (environmental quotient) » a été préconisé.<sup>2</sup> Il s'agit du rapport entre la quantité de déchets associés à la méthode de synthèse. Actuellement pour la préparation d'une molécule élaborée, le rapport E se situe entre 25 et 100 (quotient du poids des déchets pour obtenir 1 kg de produit final), ce qui sera inacceptable dans un proche avenir.

Il devient donc évident que dans l'avenir le chimiste organicien devra s'efforcer de trouver un chemin de synthèse idéal pour chaque cible moléculaire. La synthèse idéale pour un composé précis serait constituée par une série d'additions simples, pour lesquelles les réactifs ne seraient utilisés qu'en quantité catalytique pour éviter l'introduction de protections ou de transformations de groupements fonctionnels. La complexité de certaines molécules nécessiterait également de considérer la sélectivité (chimio, régio, stéréo-) de chaque étape pour réduire la génération de sous-produit par des réactions parasites. C'est pour cette raison que la recherche de la sélectivité et l'utilisation de la catalyse en chimie organique sont deux thématiques en pleine expansion.

Il existe certaines solutions à toutes ces demandes évoquées ci-dessus. Ainsi, la réalisation de plusieurs étapes en une seule opération permet d'éviter la perte de rendement, de réduire le temps et la consommation de solvant, donc le facteur E devient favorable.

Finalement le développement de réactions domino, selon la définition de L. Tietze<sup>3</sup> serait un moyen efficace pour aller vers la réaction idéale : on éviterait ainsi des opérations de protection chimique en démasquant les fonctions réactives *in situ* et de purifications des intermédiaires.

Dans ce travail, nous allons proposer une contribution à la synthèse idéale en utilisant une réaction basée sur la catalyse homogène, l'hydroformylation, qui déclenchera des réactions domino.

Ce manuscrit comportera quatre parties. Le premier chapitre concerne des rappels bibliographiques sur l'hydroformylation. L'accent sera mis sur l'utilisation de cette réaction en

<sup>1</sup> (a) Trost, B. M. *Science* **1991**, 254, 1471-1477. (b) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 259-281.

<sup>2</sup> Sheldon, R. A. *Green Chem.* **2007**, 9, 1273-1283.

<sup>3</sup> Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115-136.

synthèse organique, notamment dans des réactions tandem. Par la suite, chaque chapitre commencera par un bref rappel bibliographique afin de situer la contribution de nos travaux dans leur contexte.

Le second chapitre concerne la synthèse et l'emploi d'ions *N*-acyliminiums obtenus soit par réactions multi-composantes soit par hydroformylation. Dans un premier temps, une réaction multi-composante a été utilisée pour préparer des homoallylamines variées qui ont ensuite été mises en œuvre dans une séquence cyclohydrocarbonylation (CHC) / hydrogénation pour la synthèse d'alcaloïdes comportant un motif pipéridine. Dans ce chapitre, une partie concerne la mise au point et l'utilisation d'une réaction domino CHC / addition nucléophile. Dans cette réaction domino, un ion *N*-acyliminium est généré *in situ* par hydroformylation, puis celui-ci est piégé par des nucléophiles pour conduire à des hétérocycles variés.

Dans le troisième chapitre, l'usage de composés comportant un motif aromatique a permis de développer une réaction domino CHC / réaction de Pictet-Spengler. Un ion *N*-acyliminium généré par hydroformylation peut être piégé par des groupements phényles ou par des indoles. Ceci a permis de préparer des composés comportant un motif benzoquinolizidinone ou indoloquinolizidinone. Nous avons aussi souhaité appliquer cette stratégie à la synthèse de composés naturels.

Finalement, le quatrième chapitre concerne l'emploi de composés comportant un motif allyltriméthylsilane en hydroformylation. Cette séquence nous a permis de réaliser une réaction domino CHC / aza-Sakurai-Hosomi / hydroformylation pour la synthèse d'indolizidinones et de quinolizidinones fonctionnalisées. La synthèse de la ( $\pm$ )-épilupinine, un alcaloïde comportant un motif quinolizidine, a ainsi été réalisée.

Nous concluons sur l'importance de l'hydroformylation en synthèse organique pour initier des réactions domino afin de synthétiser des hétérocycles, ainsi que sur les perspectives découlant de ces travaux.

## **Chapitre 1**

### **La réaction d'hydroformylation**



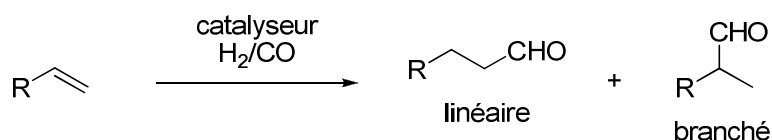


# Chapitre 1

## La réaction d'hydroformylation

### 1.1 Introduction

L'hydroformylation d'oléfines (ou procédé oxo), découverte en 1938 par Roelen,<sup>4</sup> est une des réactions majeure en catalyse homogène (Schéma 1.1). Cette réaction possède une grande importance économique puisque environ sept millions de tonnes de produit oxo sont fabriqués chaque année dans le monde. En effet, l'hydroformylation de propène et d'éthylène sert à la préparation de matières premières entrant dans la fabrication de polymères. En plus de cet aspect industriel, l'hydroformylation d'oléfine est une réaction chimique particulièrement attractive. Elle permet en une étape la formation d'une nouvelle liaison C-C ainsi que l'introduction d'une fonction aldéhyde par simple addition de H<sub>2</sub> et de CO sur un alcène en présence d'un catalyseur.



**Schéma 1.1 Hydroformylation d'oléfines conduisant aux aldéhydes linéaires ou branchés**

L'hydroformylation est donc un exemple de réaction économique en atomes comme le définit Trost<sup>1</sup> : « Les méthodes efficaces de synthèse requièrent l'assemblage de molécules complexes par des réactions qui soient sélectives (chimio-, régio-, diastéréo- et énantio-) et économiques en atomes (un maximum d'atomes des réactifs de départ doivent être incorporés dans le produit). Les méthodes qui combinent deux synthons ou plus, avec tous les autres réactifs utilisés en quantités catalytiques constituent le plus haut degré d'économie d'atome ».

En effet, l'hydroformylation est réalisée en présence d'un métal de transition (catalyseurs généralement basés sur le cobalt (I) ou sur le rhodium (I)), et du gaz de synthèse H<sub>2</sub>/CO (1/1) aussi appelé *syngas*. De plus, tous les atomes présents dans le réactif de départ ainsi que H<sub>2</sub> et CO sont additionnés au substrat et se retrouvent dans le produit final.

Enfin, grâce aux conditions douces utilisées pour générer la fonction aldéhyde, l'hydroformylation peut être intégrée dans des séquences multi-étapes pour réaliser des réactions tandem ou domino.

Malgré ces avantages et en opposition à son utilisation industrielle, l'hydroformylation reste assez peu utilisée en synthèse organique. Cela peut s'expliquer par la difficulté de contrôler la chimio-, la régio- et la stéréosélectivité de cette réaction. Cependant, lors des quinze dernières années, de nombreuses solutions ont été apportées, notamment par le développement de nombreux ligands pour le métal de transition.

<sup>4</sup> Roelen, O. (Chemische Verwertungsgesellschaft, mbH Oberhausen) German Patent DE 849 548 (1938/1952). Roelen, O. U.S. Patent 2 327 066 (1943); *Chem. Abstr.* 1944, 38, 550.

Dans cette première partie, nous allons résumer les aspects essentiels de la réaction d'hydroformylation et donner quelques exemples de son utilisation pour la synthèse d'hétérocycles et de biomolécules.<sup>5</sup>

## 1.2 Catalyseur et mécanisme

La plupart des métaux de transition des groupes 6 à 10 montrent une activité catalytique en hydroformylation en raison de leur capacité à former une espèce *métal-carbonyle-hydrure*. Cependant les catalyseurs à base de cobalt et surtout de rhodium, dont l'efficacité est supérieure d'un facteur 10<sup>4</sup>, sont les plus utilisés aujourd'hui. Une étape très importante a été franchie avec l'utilisation de ligands complexants du métal. Le groupe de Wilkinson a étudié en détail les effets bénéfiques de triarylphosphines pour modifier les catalyseurs à base de rhodium. En plus d'améliorer le rapport linéaire/branché lors de l'hydroformylation, ces catalyseurs modifiés permettent de réaliser des réactions dans des conditions de température et de pression beaucoup plus basses. De nos jours, l'hydroformylation est réalisée presque exclusivement en présence de quatre métaux de transition : le cobalt, le rhodium, le platine et le palladium. Les recherches actuelles portent sur le développement de nouveaux ligands permettant de contrôler tous les aspects de l'hydroformylation, notamment la régiosélectivité ou l'énantiosélectivité de la réaction.

Au début des années 1960, Heck et Breslow ont été les premiers à proposer un mécanisme pour l'hydroformylation catalysée par le cobalt (Figure 1.1).<sup>6</sup> Ce mécanisme dissociatif est généralement accepté et s'applique, avec quelques modifications, à l'hydroformylation catalysée par des complexes de rhodium modifiés par des phosphines ou des phosphites.

---

<sup>5</sup> Revues et livres utilisés pour ce chapitre : (a) Breit, B.; Seiche, W. *Synthesis*, **2001**, *1*, 1-36. (b) Eilbracht, P.; Schmidt, A. M. *Top Organomet. Chem.* **2006**, *18*, 65-95. (c) Chiou, W.-H.; Lee, S.-Y.; Ojima, I. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 681-692. (d) Breit, B. *Top. Curr. Chem.* **2007**, *279*, 130-172. (e) *Catalysis by Metal Complexes, Rhodium Catalyzed Hydroformylation*, edited by Piet W. N. M. van Leeuwen and Carmen Claver, Kluwer Academic Publisher, **2000**. (f) *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions*, edited by P. Andrew Evans, Wiley-VCH, **2005**, 93. (g) Eilbracht, P.; Bärfacker, L.; Buss, C.; Hollmann, C.; Kitsos-Rzychon, B. E.; Kranemann, C. L.; Rische, T.; Roggenbuck, R.; Schmidt, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3329-3365. (h) Birkholz, M.-N.; Freixa, Z.; van Leeuwen P. W. N. M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1099-1118.

<sup>6</sup> Heck, R. F.; Breslow, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4023-4027.

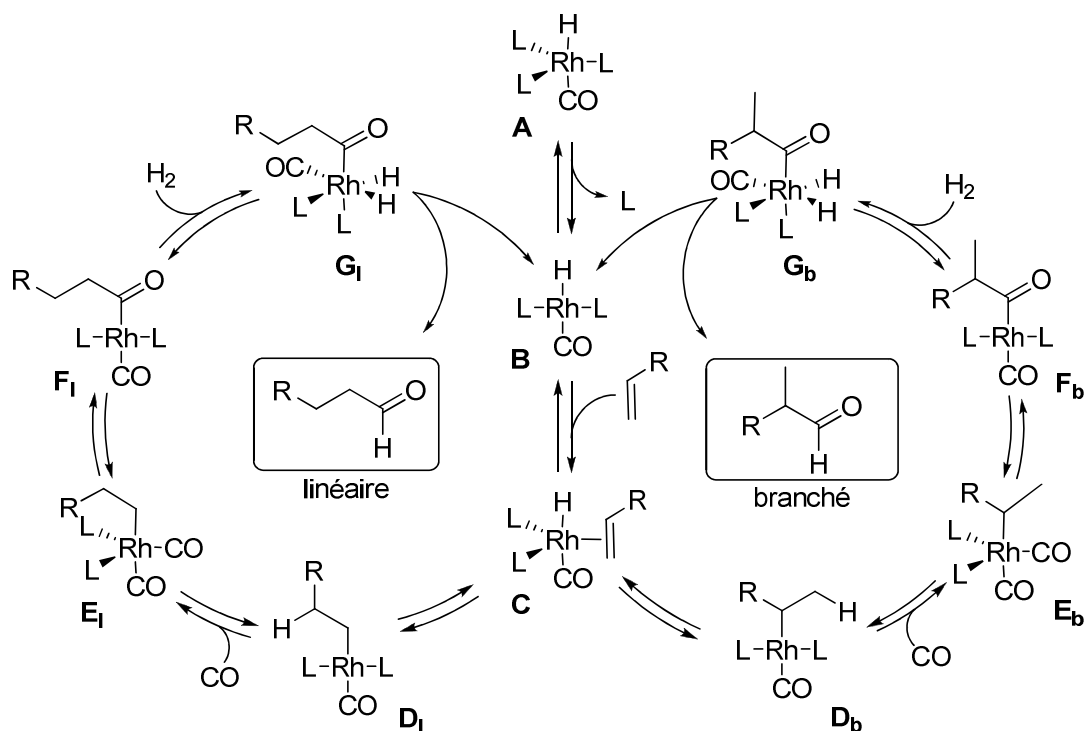


Figure 1.1 Mécanisme de l'hydroformylation d'alcènes catalysée par le rhodium

A partir de différentes sources de rhodium (I), sous pression du gaz de synthèse  $H_2/CO$  et en présence de ligands donneurs (L) comme des phosphines ou des phosphites, le complexe en bipyramide trigonale **A** est formé. Cet intermédiaire clé est une espèce à 18 électrons de valence. La dissociation d'un ligand L conduit alors à un complexe insaturé à 16 électrons **B** qui est l'espèce active. Le cycle catalytique principal commence alors avec la coordination de l'oléfine, préférentiellement en position équatoriale pour conduire à un nouveau complexe en bipyramide trigonale **C** (espèce à 18 électrons de valence). L'étape déterminante pour la régiosélectivité de la réaction, l'hydrométallation, qui correspond à l'insertion de l'alcène dans la liaison Rh-H a alors lieu. Les complexes tétraogonaux alkyl-Rh **D<sub>l</sub>** ou **D<sub>b</sub>** (16 électrons de valence) sont ainsi formés. La coordination de CO permet ensuite d'obtenir les complexes en bipyramide trigonale **E<sub>l</sub>** et **E<sub>b</sub>** (18 électrons de valence). Une insertion migratoire du groupement alkyle sur un des ligands CO coordonnés génère alors les complexes tétraogonaux acyl-Rh **F<sub>l</sub>** et **F<sub>b</sub>** à 16 électrons de valence. L'addition oxydante d'une molécule d' $H_2$  permet ensuite la formation des complexes en bipyramide tétraogonale **G<sub>l</sub>** et **G<sub>b</sub>** (18 électrons de valence). Finalement, l'élimination réductrice permet la libération des deux isomères linéaires et branchés de l'aldéhyde et la régénération de l'espèce active **B**.

Des études cinétiques sur les catalyseurs non-modifiés de rhodium suggèrent que l'étape limitante pour l'hydroformylation d'alcènes linéaires est l'addition oxydante de dihydrogène. Cependant, pour les catalyseurs à base de rhodium modifiés par l'addition de triphénylphosphine, l'étape limitante se situe au début du cycle catalytique, au niveau de l'étape d'addition ou d'insertion de l'alcène.

Dans la plupart des cas, l'étape d'hydrométallation (**C** → **D**) détermine la régio-, la diastéréo- ainsi que l'énantiosélectivité de la réaction. En effet, l'insertion migratoire de CO procède avec rétention de configuration. L'hydroformylation consiste formellement en une *syn* addition d'un hydruure et du groupement formyle.

### 1.3 Chimiosélectivité et groupes fonctionnels compatibles

En accord avec le cycle catalytique décrivant l'hydroformylation, deux principales réactions secondaires peuvent survenir lors de la réaction : l'hydrogénation et l'isomérisation de la double liaison (Schéma 1.2). Ces réactions, souhaitées dans certains cas, peuvent être supprimées en choisissant un ligand adapté comme nous le verrons par la suite.

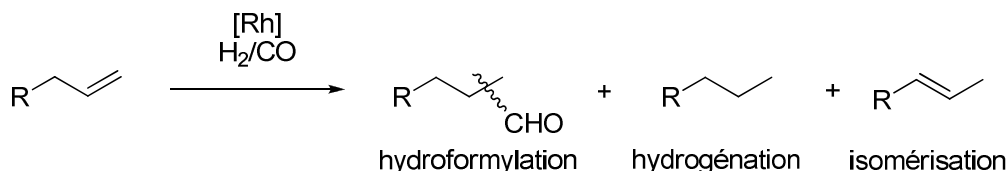


Schéma 1.2 Produits pouvant être formés lors de l'hydroformylation

En effet, de nombreux paramètres importants peuvent être modifiés au cours d'une réaction d'hydroformylation, notamment la nature du catalyseur, du ligand, du solvant ou la pression ainsi que la composition du *syngas*. Tous ces paramètres vont avoir une incidence sur le ratio des différents produits possibles comme nous le verrons plus loin.

Un aspect très intéressant de la réaction d'hydroformylation est sa grande tolérance fonctionnelle. En effet, un grand nombre de fonctions sont compatibles avec les conditions d'hydroformylation comme par exemple les aldéhydes, les alcools, les acétals, les acides carboxyliques, les halogénures d'alkyle, les groupements nitro, les composés soufrés, les amines tertiaires ou les dérivés de pyridine. Certains composés, comme les amines ou les dérivés de pyridine, généralement connus pour empoisonner les catalyseurs, sont compatibles avec l'hydroformylation. Cette grande tolérance fonctionnelle va permettre d'utiliser la réaction d'hydroformylation sur des composés polyfonctionnalisés. Cela va permettre aussi d'utiliser l'hydroformylation dans des réactions tandem ou domino sans interactions néfastes avec d'autres partenaires réactionnels.

### 1.4 Réactivité et régiosélectivité : utilisation de ligands

#### 1.4.1 Influence du substrat

La réactivité des alcènes en hydroformylation dépend beaucoup de la substitution de ces derniers. Plus il comporte de substituants et moins l'oléfine est réactive (Figure 1.2). De manière générale, le groupement formyle est introduit sur le carbone le moins substitué de l'alcène. Il s'agit donc d'une addition anti-Markovnikov puisque l'hydrogène est introduit sur le carbone le plus substitué.

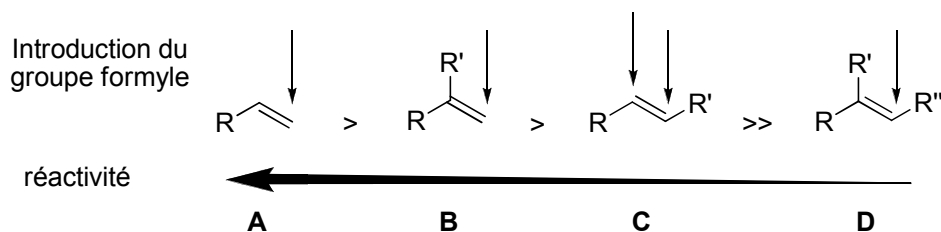
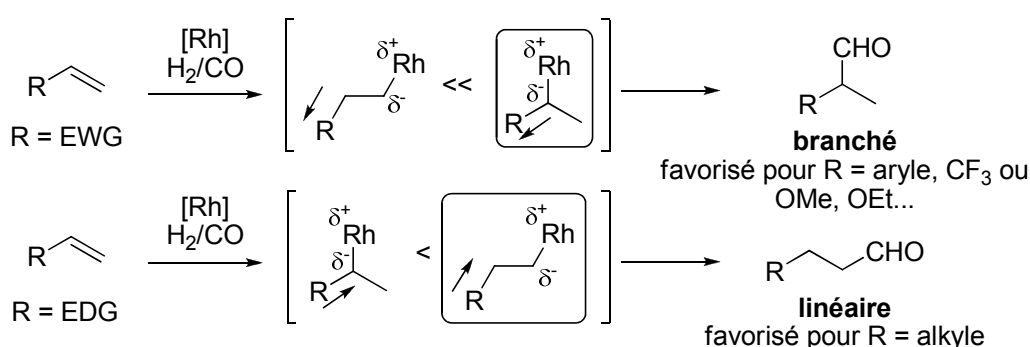


Figure 1.2 Réactivité et régiosélectivité en fonction de la substitution de l'alcène

Ainsi, la régiosélectivité pour les alcènes 1,1-disubstitués (**B**) et trisubstitués (**D**) est très bonne. Cette régiosélectivité est expliquée par la règle de Keuleman<sup>7</sup> qui stipule que le groupement formyle est introduit sur un alcène de manière à éviter la formation d'un atome de carbone quaternaire. Cependant, les alcènes trisubstitués sont beaucoup moins réactifs en raison de leur encombrement et nécessitent des conditions réactionnelles plus dures, ce qui entraîne parfois des réactions parasites d'isomérisation ou d'hydrogénation. En raison de l'encombrement, l'étape d'insertion de l'oléfine sur le rhodium est certainement plus difficile ce qui réduit la réactivité. Les alcènes 1,2-disubstitués dissymétriques (**C**) représentent le cas le plus compliqué à cause de la régiosélectivité et il n'existe pas de solution générale à ce problème.

Les alcènes monosubstitués (**A**) sont les plus réactifs et conduisent préférentiellement aux aldéhydes linéaires. Malgré tout, un certain pourcentage d'aldéhyde branché est toujours observé et celui-ci peut devenir majoritaire si la double liaison porte des substituants électroattracteurs (Schéma 1.3).



**Schéma 1.3** Stabilisation de l'espèce alkyle-Rhodium et influence sur la régiosélectivité

Ce résultat peut être rationalisé par le fait que la liaison alkyle-rhodium (C-Rh, liaison  $\sigma$ ) est polarisée avec une charge partielle positive sur le métal et une autre négative sur le carbone. Si le groupement R est électroattracteur (EWG), la charge partielle négative du carbone est stabilisée par l'effet attracteur de R. Le rhodium se place en position branchée à proximité de ce groupe et conduit à la formation majoritaire de l'aldéhyde branché. Quand le groupement R est donneur (EDG) comme dans le cas d'un alkyle, l'insertion du rhodium en position linéaire est favorisée, ce qui conduit majoritairement à l'aldéhyde linéaire.

#### 1.4.2 Evolution de la réaction d'hydroformylation : emploi de ligands

La première génération de catalyseurs d'hydroformylation était basée sur des complexes de cobalt-carbonyles sans ajout de ligands. La faible réactivité du cobalt exigeait des conditions très dures (150 °C, 200 à 300 bar H<sub>2</sub>/CO) pour réaliser l'hydroformylation. Ce procédé était utilisé pour l'hydroformylation d'alcènes variés, notamment des alcènes internes qui conduisaient majoritairement à l'aldéhyde linéaire après isomérisation de la double liaison en position terminale. Initialement, les réactions catalysées par le rhodium (I) semblaient lentes, car la formation de l'espèce rhodium-hydrure exige une forte pression en hydrogène.

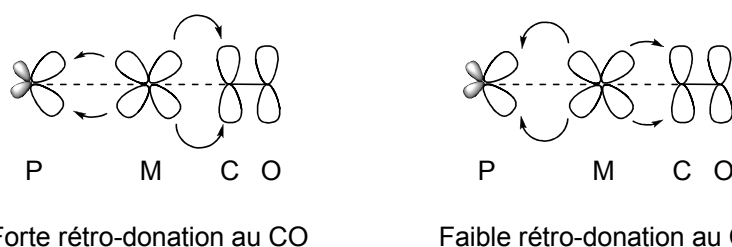
Au milieu des années 1960, le groupe de Wilkinson<sup>8</sup> a démontré que les triarylphosphines peuvent être utilisées en complexe avec le rhodium pour former des espèces catalytiques très actives

<sup>7</sup> Keulemans, A. I. M.; Kwantes, A.; van Bavel, T. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1948**, 67, 298.

<sup>8</sup> (a) Evans, D.; Osborn, J. A.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A* **1968**, 3133-3142. (b) Evans, D.; Yagupsky, G.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A* **1968**, 2660-2665. (c) Brown, C. K.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A* **1970**, 2753-2764.

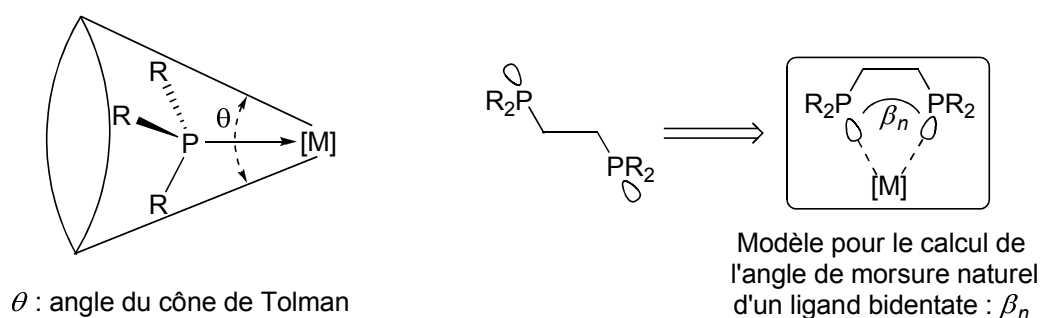
dans des conditions beaucoup plus douces (80 °C, 10 à 50 bar *syngas*). L'utilisation de triphénylphosphine (TPP) comme ligand pour le rhodium a conduit à son utilisation dans quasiment tous les procédés industriels dans les années 1970. Les ligands phosphorés jouent un rôle au niveau stérique et au niveau électronique sur le métal. Ces effets ont été étudiés par Tolman<sup>9</sup> qui a déterminé le paramètre électronique  $\chi$  ainsi que le paramètre stérique pour l'angle de morsure  $\theta$ .

Le paramètre électronique  $\chi$  est une mesure globale des propriétés de donation  $\sigma$  et d'acceptation  $\pi$  des ligands phosphorés (Figure 1.3). Une valeur élevée du facteur  $\chi$  représente un ligand qui est un bon accepteur  $\pi$  alors qu'une valeur du facteur  $\chi$  faible représente un ligand fortement donneur  $\sigma$ . Cette valeur est mesurée par la fréquence de vibration symétrique des liaisons Ni(CO)<sub>3</sub>L en infra-rouge. Une forte rétro-donation du métal au carbonyle (cas d'un ligand phosphoré donneur  $\sigma$ , à gauche dans la figure) entraîne une baisse de la fréquence de vibration de la liaison CO. Dans le cas d'un ligand phosphoré fortement accepteur  $\pi$  une augmentation de la fréquence de vibration est observée.



**Figure 1.3 Représentation de la valeur  $\chi$  de Tolman selon les propriétés du ligand phosphoré**

Le paramètre stérique est exprimé par l'angle de morsure  $\theta$  et qui est défini selon l'angle de Tolman (Figure 1.4). Pour les ligands phosphorés monodentates, l'angle  $\theta$  est défini par l'angle du cône, centré sur l'atome métallique avec le phosphore placé à 2,28 Å, touchant les groupements portés par le phosphore. Pour les phosphines comportant différents substituants, une moyenne des trois est prise. Le concept d'un « angle de morsure naturel » a été ensuite introduit en 1990 par Whiteker et Casey.<sup>10</sup> L'angle de morsure naturel est défini comme l'angle de chélation préféré déterminé uniquement par le squelette du ligand. Cet angle est calculé par mécanique moléculaire en considérant un centre métallique coordonné aux atomes de phosphore. Pour les ligands bidentates, cet angle est d'environ 109° dans les complexes tétraogonaux alors qu'il est de 120° dans les complexes en bipyramide trigonale, ce qui place le ligand en position bis-équatoriale. La conceptualisation de l'ensemble de ces paramètres a permis de comprendre l'influence d'un ligand sur la réaction d'hydroformylation.



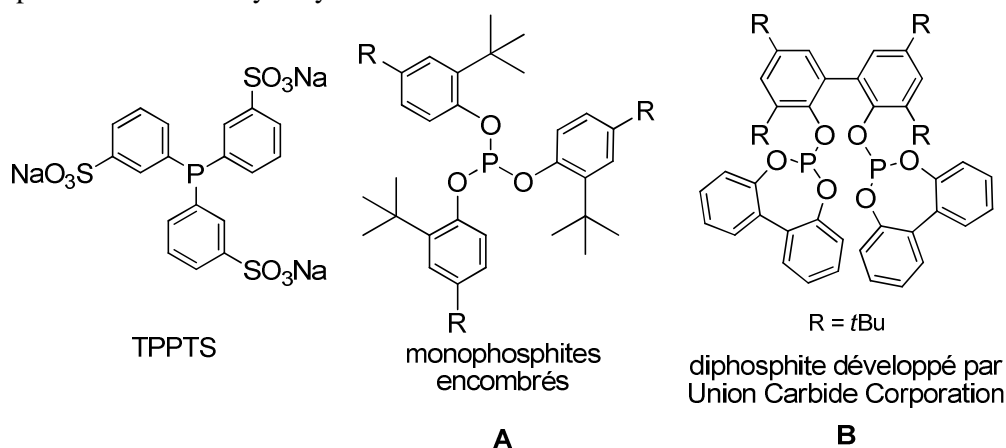
**Figure 1.4 Représentation de l'angle de Tolman  $\theta$  et de l'angle de morsure naturel  $\beta_n$**

<sup>9</sup> Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, 77, 313-348.

<sup>10</sup> Casey, C. P.; Whiteker, G. T. *Isr. J. Chem.* **1990**, 30, 299-304.

Dans les travaux de Wilkinson, la triphenylphosphine donnait les meilleurs résultats. La recherche de nouveaux ligands a permis la mise en œuvre de nouveaux procédés industriels comme le procédé RuhrChemie-RhonePoulenc qui utilise un ligand soluble dans l'eau : le TPPTS. (Figure 1.5) Ce procédé utilise un système biphasique avec dans la phase aqueuse le complexe rhodium-TPPTS alors que le produit de réaction, le butanal, se trouve dans la phase organique. L'intérêt de cette méthode est la facilité de récupération du produit de réaction et la possibilité de recycler le catalyseur.

Dans les années 1980, la découverte par le groupe de Van Leeuwen<sup>11</sup> de l'effet spectaculaire de monophosphites très encombrés (Figure 1.5, A) sur la rapidité de la réaction d'hydroformylation a stimulé un essor considérable de recherche sur les phosphites. La présence de groupes électroattracteurs sur le ligand phosphoré (ligand possédant un facteur  $\chi$  faible) entraîne un accroissement de la vitesse de réaction en raison d'une dissociation plus facile de la liaison M-CO et d'une association plus forte avec l'alcène puisque le métal devient plus électrophile. C'est pourquoi les phosphites, qui sont de meilleurs accepteurs  $\pi$  que les phosphines permettent généralement d'obtenir des fréquences de « turnover » plus élevées. De plus, les phosphites sont plus faciles à préparer que les phosphines et moins sensibles à l'oxydation. Cependant, ils sont sensibles à certaines réactions parasites comme l'hydrolyse ou la réaction d'Arbuzov.



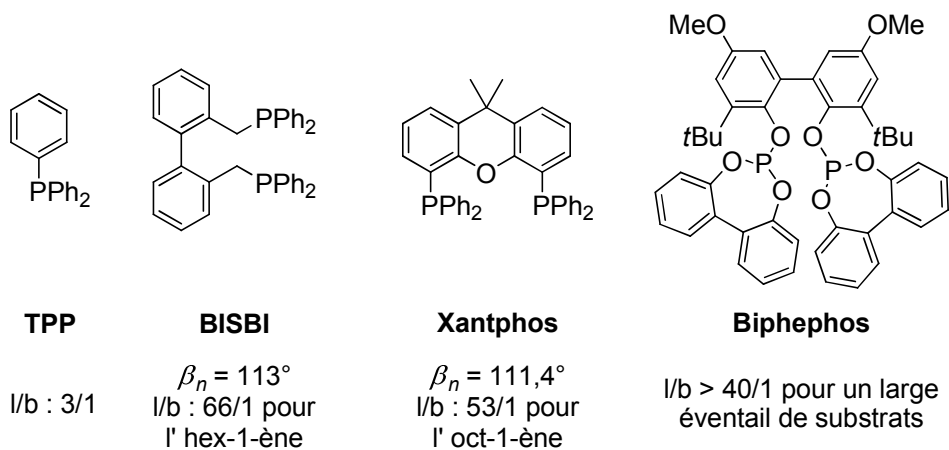
**Figure 1.5 Structure de quelques ligands utilisés en hydroformylation**

Bryant<sup>12</sup> *et al.* ont ensuite mis au point de nouveaux ligands de type phosphite pour *Union Carbide Corporation*. Ils ont réalisé la synthèse de diphosphites très encombrés (Figure 1.5, B). Plus stables que les monophosphites, ils permettent d'obtenir davantage de sélectivités, et un turnover plus élevé pour former l'aldéhyde linéaire. La nature du ligand utilisé pour réaliser une hydroformylation a une importance cruciale et détermine de nombreux aspects tel que la vitesse de réaction, le rapport linéaire/branché ou encore la présence de réactions secondaires (hydrogénation, isomérisation). Selon le substrat utilisé, différents ligands ont été développés et permettent d'obtenir de très bonnes sélectivités.

<sup>11</sup> (a) van Leeuwen, P. W. N. M.; Roobeek, C. F. *J. Organomet. Chem.* **1983**, 258, 343-350. (b) Brit. Pat. 2,068,377, U.S. Pat. 4,467,116, **1983** (to Shell Oil); *Chem. Abstr.* **1984**, 101, 191142.

<sup>12</sup> Billig, E.; Abatjoglou, A. G.; Bryant, D. R. U.S. Pat. 4,769,498, U.S. Pat. 4,668,651; U.S. Pat. 4,748,261, **1987** (to Union Carbide Corp.); *Chem. Abstr.* **1987**, 107, 7392.





**Figure 1.6 Ligands couramment utilisés en hydroformylation et régiosélectivité associée**

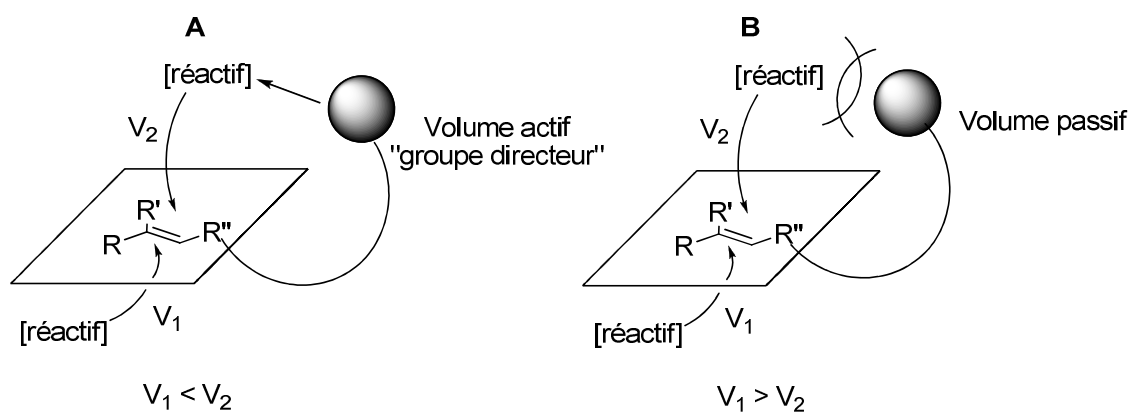
La triphénylphosphine (TPP) permet d'obtenir une sélectivité linéaire/branché d'environ 3/1 sur la majorité des alcènes terminaux (Figure 1.6). L'utilisation de ligands bidentates possédant un angle de morsure large, comme le BISBI ou le xantphos, a permis d'améliorer le rapport linéaire/branché jusqu'à 66/1 pour l'hydroformylation de l'hex-1-ène. Cependant ces ligands ne permettent pas d'obtenir de bons résultats sur tous les substrats. C'est pourquoi le ligand le plus rencontré en synthèse organique est le biphephos, découvert par *Union Carbide Corporation*. Il permet d'obtenir une bonne vitesse de réaction ainsi qu'un très bon rapport linéaire/branché pour un grand nombre de substrats fonctionnalisés ou non.

## 1.5 Applications de l'hydroformylation en synthèse organique

De nombreuses applications de l'hydroformylation en synthèse organique ont été trouvées en raison de sa grande tolérance fonctionnelle, et de plus l'introduction d'une fonction aldéhyde permet de réaliser des transformations ultérieures. Dans un premier temps nous allons étudier des exemples de réactions d'hydroformylation régio-, diastéréo- ou énantiosélectives. Puis nous verrons des exemples d'applications de l'hydroformylation pour la synthèse d'hétérocycles azotés ainsi que son utilisation dans des réactions domino ou tandem.

### 1.5.1 Contrôle de la diastéréosélectivité et de la régiosélectivité de la réaction d'hydroformylation

Les deux faces d'une oléfine d'un substrat chiral sont par nature diastéréotopiques. La discrimination des deux faces de l'oléfine lors de l'hydroformylation représente donc un enjeu important. Cette différenciation est possible si lors de l'approche du catalyseur vers le substrat, l'énergie d'activation des deux états de transition possibles est suffisamment différente. Ce contrôle de la diastéréosélectivité peut généralement être effectué selon deux modes différents : soit par contrôle actif (**A**) du substrat soit par contrôle passif (**B**) (Figure 1.7).



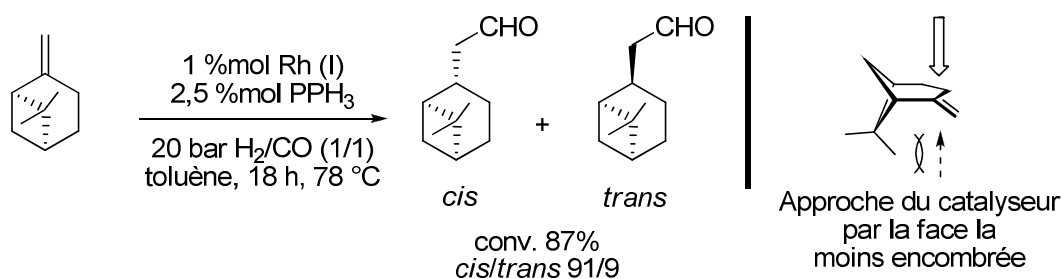
**Figure 1.7 Contrôle actif (A) ou passif (B) pour la diastéréosélectivité**

Pour réaliser un contrôle actif (A) afin de différencier les faces de l'oléfine, le groupement directeur doit chélater le réactif afin de le diriger vers une seule face. La vitesse  $V_2$  est donc très supérieure à la vitesse  $V_1$ . Dans le cas d'un contrôle passif, le volume génère un encombrement stérique sur une des deux faces de l'oléfine ce qui entraîne une attaque du réactif sur l'autre face de l'oléfine ( $V_1 > V_2$ ).

### 1.5.1.1 Contrôle passif par le substrat

Pour le contrôle passif de la diastéréosélectivité, le substrat possède généralement une conformation dans laquelle une des deux faces de l'alcène est moins encombrée que l'autre. Les interactions de répulsion stérique contrôlent tout le procédé.

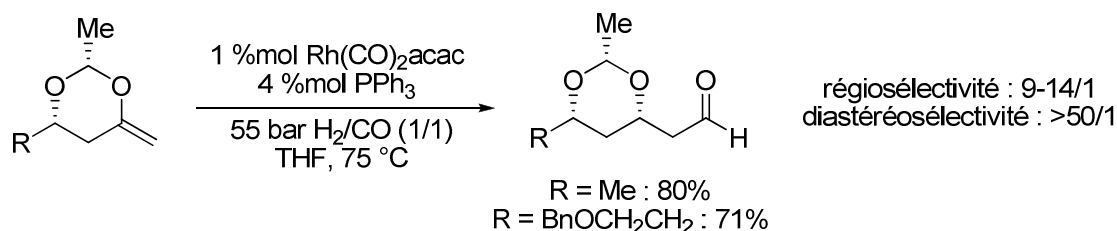
La préparation d'aldéhydes par hydroformylation de monoterpènes a un intérêt en synthèse. Ces composés possèdent en effet des activités biologiques ou olfactives, et sont aussi utilisés comme intermédiaires en synthèse organique. Pour les monoterpènes possédant un squelette rigide, un haut niveau de diastéréosélectivité est généralement observé en raison des répulsions stériques dues à l'encombrement d'une face de l'alcène. L'hydroformylation du (-)- $\beta$ -pinène (Schéma 1.4) en est un bon exemple.<sup>13</sup> En présence d'une source de Rh(I) et de triphénylphosphine, l'hydroformylation se fait majoritairement sur la face la moins encombrée du (-)- $\beta$ -pinène pour conduire majoritairement au *cis*-10-formyle-pinane. Le composé est obtenu avec un bon rendement et une bonne diastéréosélectivité.



**Schéma 1.4 Hydroformylation du (-)- $\beta$ -pinène**

<sup>13</sup> (a) Azzaroni, F.; Biscarini, P.; Bordoni, S.; Longoni, G.; Venturini, E. *J. Organomet. Chem.* **1996**, 508, 59-67. (b) Sirol, S.; Kalck, P. *New J. Chem.* **1997**, 21, 1129-1137.

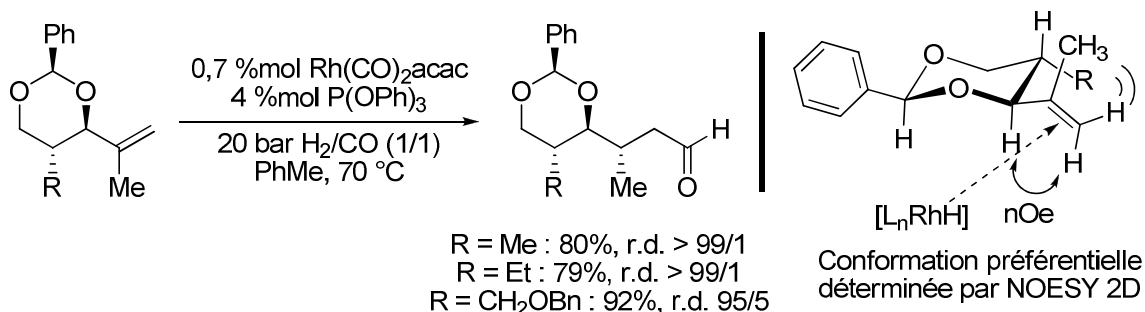
Un autre exemple concernant le contrôle de la diastéréosélectivité par le substrat est présenté sur le Schéma 1.5. Le groupe de Leighton<sup>14</sup> a démontré que l'hydroformylation d'acétals d'énols cycliques catalysée par le rhodium en présence de triphénylphosphine est très régiosélective et extrêmement diastéréosélective.



**Schéma 1.5 Hydroformylation d'acétals d'énols cycliques**

Cette méthode très élégante permet la préparation facile des 3,5-dihydroxyaldéhydes protégés avec de bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités sans manipulation excessive de groupements fonctionnels. Ces composés, très utiles pour la synthèse de produits naturels, sont généralement préparés par des réactions de type aldolisation. L'hydroformylation est donc une bonne alternative à ce type de réactions.

Récemment, et pour la première fois, le groupe de Breit<sup>15</sup> a démontré qu'il était possible d'obtenir de hauts niveaux de diastéréosélectivité pour l'hydroformylation d'alcènes acycliques (Schéma 1.6). En effet, l'hydroformylation de 2-phényl-4-(prop-2-ényl)[1,3]dioxanes en présence de Rh(I) et de triphénylphosphite conduit, avec de très bons rendements et une diastéréosélectivité exceptionnelle, à la formation des stéréotriades de configuration *anti* correspondantes. Ces composés sont considérés comme des « building blocks » très importants en synthèse de polyketides.



**Schéma 1.6 Hydroformylation diastéréosélective d'alcènes acycliques**

La diastéréosélectivité observée a été expliquée par la présence d'une conformation très majoritaire du substrat en solution. Ceci a été vérifié par des expériences de NOESY en 2D. Cette conformation résulte à la fois de la minimisation des interactions répulsives *syn*-pentane entre le groupe R et le méthyle, ainsi que de la minimisation de la contrainte A<sup>1,3</sup> de l'alcène. Ces deux interactions répulsives orientent donc la double liaison acyclique dans une seule position bien définie et l'hydroformylation se fait donc très majoritairement sur une seule face de cet alcène. Cette hypothèse a ensuite été confirmée par l'hydroformylation de composés analogues. Lorsque le groupe R se trouve en position axiale ou est absent, une perte complète de la diastéréosélectivité est observée.

<sup>14</sup> (a) Leighton, J. L.; O'Neil, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11118-11119. (b) Sarraf, T. S.; Leighton, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6423-6426.

<sup>15</sup> Breit, B.; Zahn, S. K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1901-1904.

### 1.5.1.2 Contrôle actif par le substrat : utilisation de groupes directeurs

Les réactions dirigées représentent une excellente méthode pour le contrôle de la régiosélectivité et de la diastéréosélectivité d'une réaction. Certains groupes fonctionnels sont en effet capables de se coordonner à un catalyseur métallique et pourront ainsi influencer l'approche de ce dernier. Pour appliquer cette stratégie en hydroformylation, deux problèmes importants doivent être résolus : tout d'abord le groupe directeur doit être capable de se lier au catalyseur malgré la présence de CO en large excès qui sert lui aussi de ligand. De plus, la coordination entre le groupe directeur et le métal doit être réversible afin d'assurer un bon turn-over de la réaction en utilisant des quantités catalytiques de métal. Les premiers travaux dans ce domaine ont été réalisés par les groupes de Jackson et de Burke (Schéma 1.7). Ils ont montré que les phosphines<sup>16</sup> et les phosphites<sup>17</sup> jouaient parfaitement le rôle de groupements stéréo-directeurs par complexation du métal.

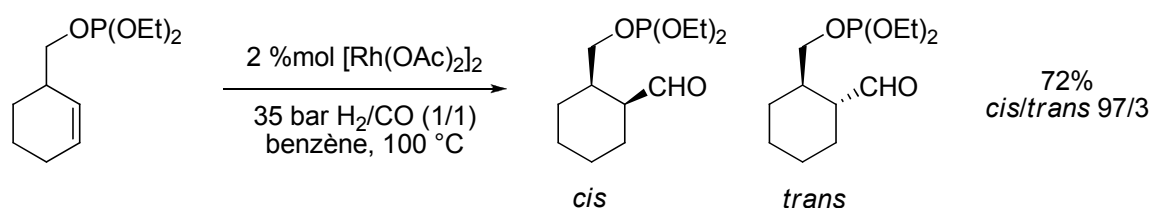


Schéma 1.7 Hydroformylation dirigée par un groupement phosphite

Les cyclohexénylphosphites sont hydroformylés avec un bon rendement et la réaction est complètement régiosélective. De plus, la diastéréosélectivité de cette réaction est bonne puisque les deux produits sont obtenus dans un rapport 97/3 en faveur du *cis*.

Cette stratégie de groupe directeur a aussi été employée par Burke<sup>18</sup> dans la synthèse totale de la (+)-Phyllanthocin pour fonctionnaliser un intermédiaire de synthèse avancé (Schéma 1.8). Pour introduire une fonction acide, qui est ensuite couplée à un groupement glycosylé, les auteurs ont souhaité utiliser l'hydroformylation d'un alcène interne. Pour l'efficacité et l'esthétisme de leur synthèse totale, cette hydroformylation se devait d'être régio- et diastéréosélective. En utilisant un groupement directeur adapté : le *m*-DiPhenyl PhosphinoBenzoate (*m*-DPPB), un haut niveau de sélectivité est obtenu conduisant au produit attendu avec un bon rendement de 72%. Les auteurs ont aussi montré que le *m*-DPPB était ici le ligand idéal. En effet, en l'absence de groupe directeur ou en le remplaçant par le *para*-DPPB une perte complète de sélectivité et de réactivité a été observée. Ceci montre que dans ce cas, le *m*-DPPB permet de délivrer le rhodium exactement au bon endroit sur l'alcène, assurant une bonne sélectivité.

<sup>16</sup> (a) Jackson, W. R.; Perlmutter, P.; Suh, G.-H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 724-725. (b) Jackson, W. R.; Perlmutter, P.; Tasdelen, E. E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2461-2464.

<sup>17</sup> Jackson, W. R.; Perlmutter, P.; Tasdelen, E. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 763-764.

<sup>18</sup> Burke, S. D.; Cobb, J. E.; Takeuchi, K. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2138-2151.

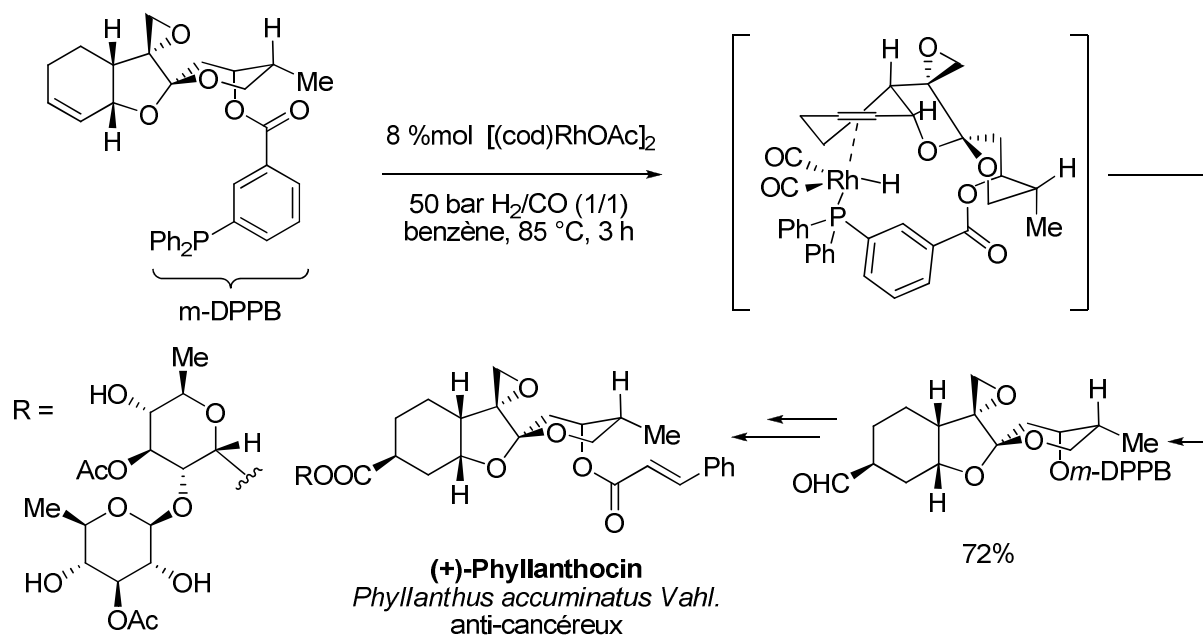


Schéma 1.8 Synthèse totale de la (+)-Phyllanthocin utilisant une hydroformylation dirigée

Plus récemment, Breit et ses collaborateurs ont développé une stratégie contrôlant la diastéréosélectivité dans l'hydroformylation d'alcools méthallyliques<sup>19</sup> (Schéma 1.9) et homo-méthallyliques<sup>20</sup> (Schéma 1.10) en utilisant l'*ortho*-Diphénylphosphinobenzoate (*o*-DPPB).

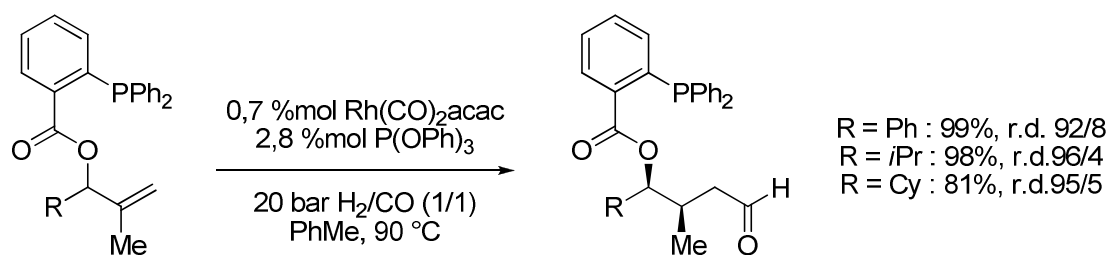


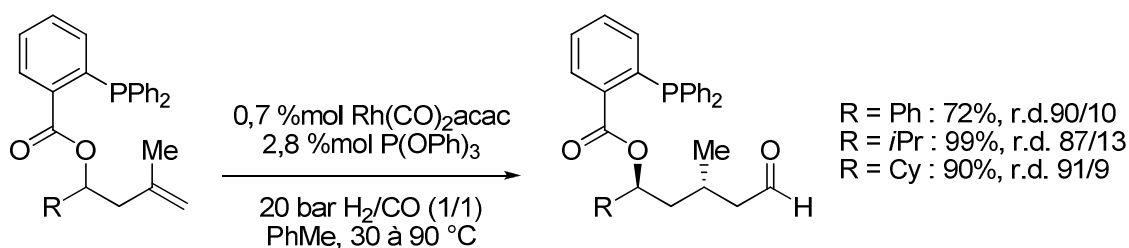
Schéma 1.9 Hydroformylation dirigée d'alcools méthallyliques

Les substrats de départ sont facilement préparés par couplage entre l'alcool allylique et l'acide 2-(diphénylphosphino)benzoïque puis soumis à l'hydroformylation en présence de Rh(I) et de triphénylphosphite pour conduire aux aldéhydes correspondants avec une très bonne diastéréosélectivité. Dans tous les cas c'est l'aldéhyde *syn* qui est obtenu très majoritairement. Si le groupement directeur est enlevé, l'hydroformylation a lieu mais la diastéréosélectivité chute à environ 70/30.

L'extension de cette stratégie aux alcools homoallyliques a permis de mettre en évidence que le groupe *o*-DPPB est capable d'induire une bonne diastéréosélectivité sur ces substrats.

<sup>19</sup> (a) Breit, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2835-2837. (b) Breit, B. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 9, 1841-1851.

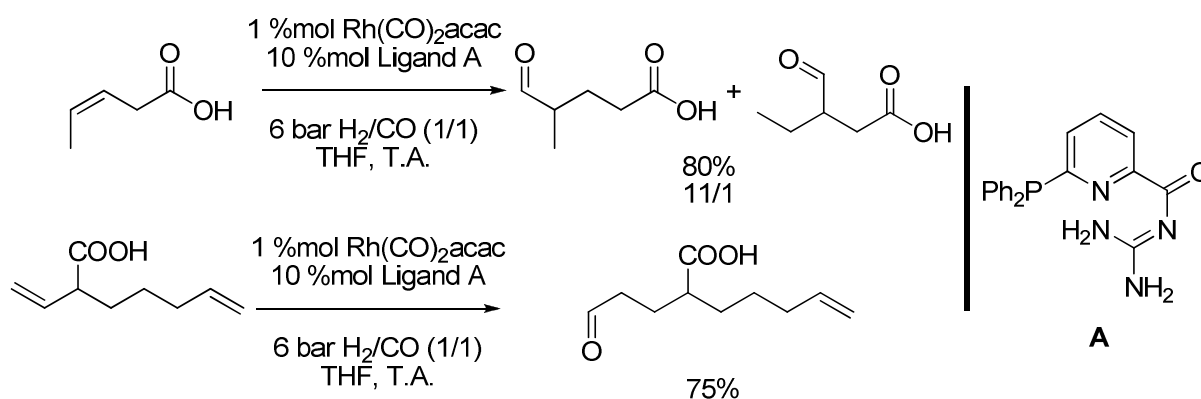
<sup>20</sup> (a) Breit, B. *Chem. Commun.* **1997**, 591-592. (b) Breit, B. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 3, 1123-1135.



**Schéma 1.10 Hydroformylation dirigée d'alcools homométhallyliques**

L'aldéhyde de configuration *anti* est obtenu avec de bons rendements et une diastéréosélectivité d'environ 90/10. L'utilisation du groupement *o*-DPPB permet donc d'obtenir de bonnes sélectivités mais il doit être lié de manière covalente au substrat. Ceci implique son utilisation en quantité stoechiométrique et des étapes supplémentaires de synthèse à la fois pour introduire le groupement directeur puis pour l'enlever.

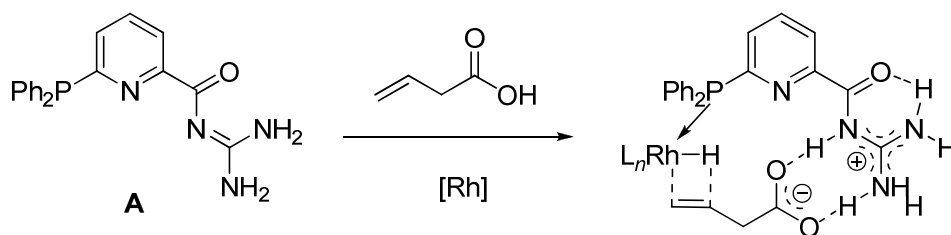
Plusieurs équipes ont donc tenté de développer des stratégies permettant l'emploi de groupements directeurs en quantités catalytiques. Très récemment, ce type de stratégie a été mis au point pour l'hydroformylation d'acides carboxyliques insaturés.<sup>21</sup> Les auteurs ont développé un ligand « supramoléculaire » comportant à la fois un groupement guanidinium et un groupement triarylphosphine (Schéma 1.11). Le groupement guanidinium va permettre la reconnaissance du substrat par des interactions supra-moléculaires qui vont permettre leur liaison temporaire, pendant laquelle l'hydroformylation pourra avoir lieu.



**Schéma 1.11 Hydroformylation régiosélective d'acides carboxyliques insaturés**

Cette stratégie permet de réaliser l'hydroformylation sélective d'un alcène interne. En utilisant le ligand **A**, les aldéhydes sont obtenus avec un bon rendement de 80% et dans un rapport de 11/1 entre les deux isomères possibles. Un autre exemple plus intéressant montre que l'interaction entre la fonction acide et la guanidine est primordiale pour que la réaction ait lieu. En utilisant un acide comportant deux doubles liaisons terminales à des distances différentes du carboxyle, les auteurs parviennent à hydroformyler une seule des deux oléfines à l'aide de ce ligand spécifique. Ce résultat est expliqué par l'état de transition (Schéma 1.12) dans lequel l'acide carboxylique est lié à la guanidine. Le groupement triarylphosphine peut alors délivrer le rhodium sur l'alcène de manière régiosélective. Si le substrat n'est pas complexé au ligand ou si la distance entre la fonction acide et l'alcène est trop importante l'hydroformylation ne peut pas avoir lieu.

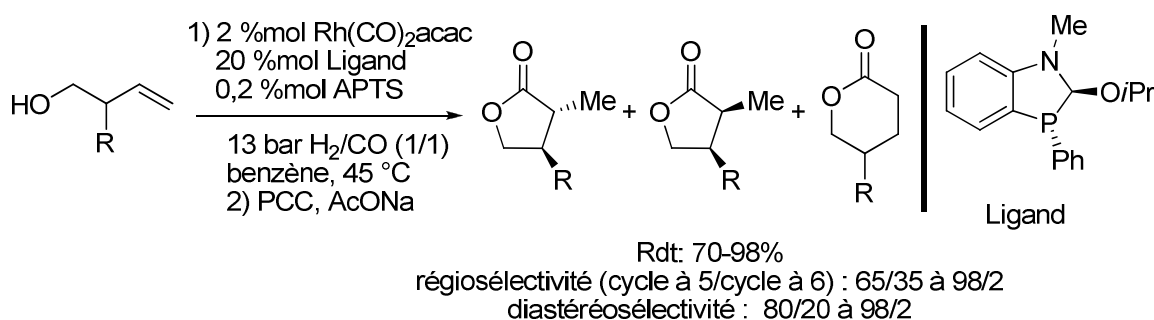
<sup>21</sup> Smejkal, T.; Breit, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 311-315.



**Schéma 1.12 Etat de transition expliquant la sélectivité observée**

Les groupes directeurs vont aussi être utilisés pour inverser la régiosélectivité naturelle de l'hydroformylation. Par exemple, l'hydroformylation régiosélective en position branchée d'un alcène terminal est ardue puisqu'elle se fait naturellement plutôt de façon linéaire. Deux groupes de recherche ont apporté quasiment en même temps une solution à ce problème pour l'hydroformylation d'alcools homoallyliques en utilisant des ligands capables de se lier de manière covalente mais réversible au substrat dans les conditions réactionnelles.

Afin de réaliser sélectivement une hydroformylation branchée d'alcools homoallyliques, le groupe de Tan<sup>22</sup> a développé un ligand possédant un groupement isopropoxy qui va facilement s'échanger avec un alcool dans des conditions acides (Schéma 1.13).



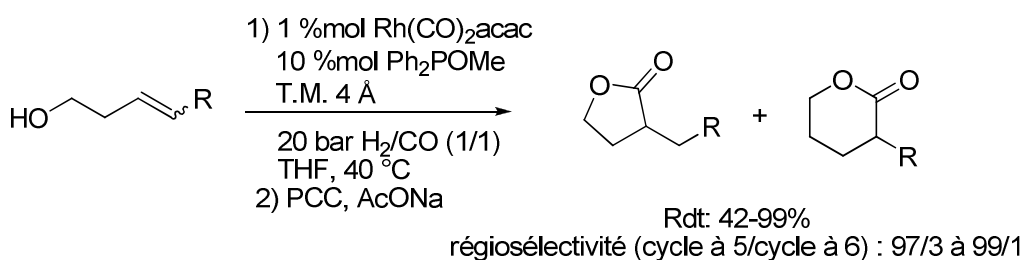
**Schéma 1.13 Hydroformylation dirigée d'alcools homoallyliques utilisant un groupe directeur labile**

Dans les conditions d'hydroformylation, le ligand va se lier de manière covalente au substrat par substitution de la fonction OiPr par l'alcool libre puis la réaction pourra avoir lieu. Lorsque la fonction alcool est libérée, une cyclisation intramoléculaire de l'alcool sur l'aldéhyde nouvellement formé a lieu pour conduire aux lactols qui sont directement oxydés en lactones en fin de réaction. Le ligand développé ici permet donc d'obtenir une très bonne sélectivité pour l'hydroformylation d'alcènes terminaux ainsi qu'une bonne diastéréosélectivité lors de la cyclisation.

Dans la même optique, le groupe de Breit<sup>23</sup> a utilisé un ligand de type phosphinite pour réaliser cette réaction (Schéma 1.14). En présence d'une source de Rhodium (I) et de 10 % mol de methyldiphénylphosphinite, facilement disponible commercialement, les alcools homoallyliques sont hydroformylés sélectivement pour former des lactols à cinq chaînons qui sont aussitôt oxydés afin d'obtenir les lactones correspondantes.

<sup>22</sup> Lightburn, T. E.; Dombrowski, M. T.; Tan, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9210-9211.

<sup>23</sup> Grünanger, C. U.; Breit, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 7346-7349.



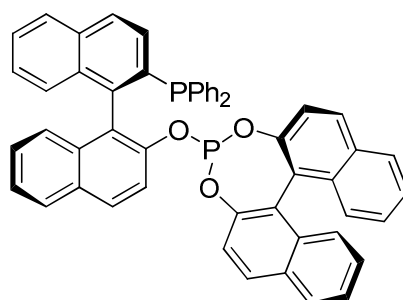
### Schéma 1.14 Hydroformylation dirigée d'alcools homoallyliques par un groupe phosphinite

Ces stratégies ont permis de valider le concept de groupement directeur échangeable. L'intérêt de cette méthode est l'utilisation d'une quantité catalytique de ligand pour réaliser l'hydroformylation.

### 1.5.2 Hydroformylation énantiosélective

L'hydroformylation asymétrique a été largement étudiée. Cependant, jusqu'en 1992, aucun système catalytique efficace n'était connu. Jusqu'à ce moment, les meilleurs catalyseurs énantiosélectifs étaient à base de platine. Malheureusement, ces catalyseurs possédaient une faible réactivité, la régiosélectivité obtenue était faible et beaucoup d'hydrogénation avait lieu. Ceci met en évidence la difficulté de réaliser une hydroformylation énantiosélective. En effet, en plus de gérer l'induction asymétrique, le catalyseur doit permettre un contrôle de la réactivité, de la chimio, et de la régiosélectivité.

La découverte du Binaphos (Figure 1.8) comme ligand pour le rhodium(I) par Takaya et Nozaki<sup>24</sup> a été capitale pour le développement de l'hydroformylation asymétrique.



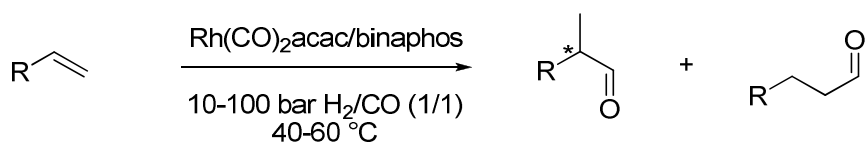
(R,S)-binaphos

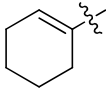
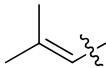
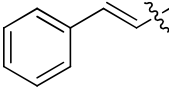
Figure 1.8 Structure du (R,S)-binaphos

Ce ligand bidentate de type phosphine / phosphite a permis d'obtenir de très bonnes inductions asymétriques sur des substrats variés. Quelques exemples d'hydroformylation asymétriques réalisées grâce à ce ligand sont résumés dans le Tableau 1.1. L'utilisation de composés possédant d'autres doubles liaisons (Entrées 1-3) montre que le système catalytique utilisé permet d'hydroformyler sélectivement la double liaison terminale avec une bonne régiosélectivité en faveur du composé branché. De plus, l'induction chirale est très bonne puisque les excès énantiomériques sont compris entre 72 et 96%. L'utilisation d'acétates vinyliques (Entrée 4) ou de dérivés de phtalimide (Entrée 5) est aussi possible et les produits d'hydroformylation sont obtenus avec un très bon rendement, une bonne régiosélectivité et une très bonne énantiosélectivité ce qui montre l'efficacité du binaphos sur des composés variés.

<sup>24</sup> (a) Sakai, N.; Nozaki, K.; Mashima, K.; Takaya, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 583-586. (b) Sakai, N.; Mano, S.; Nozaki, K., Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7033-7034.



**Tableau 1.1 Hydroformylation asymétrique avec le binaphos**

Entrée	R	Rendement (%)	Branché/linéaire	ee (%)
1		94	87/13	96
2		92	78/22	72
3		95	95/5	81
4	OAc	99	86/14	92
5	NPhth	98	89/11	85

De nombreux autres ligands ont été testés pour réaliser des hydroformylations asymétriques mais aucun n'a permis d'obtenir une aussi bonne induction chirale que le binaphos.

### 1.5.3 Réactions domino ou tandem utilisant l'hydroformylation

Comme nous l'avons vu précédemment dans des exemples, l'aldéhyde formé lors de l'hydroformylation peut réagir avec des nucléophiles présents sur le substrat comme un alcool pour former un acétal. L'hydroformylation peut aussi être conduite en présence d'amines pour réaliser des réactions tandems hydroformylation / amination / réduction ou hydroaminométhylation.

#### 1.5.3.1 Réaction d'hydroaminométhylation

La réaction d'hydroaminométhylation a été découverte en 1943 par Reppe<sup>25</sup> chez BASF et consiste en l'hydroformylation d'un alcène en présence d'amines primaires ou secondaires (Schéma 1.15). L'amine va pouvoir réagir avec l'aldéhyde formé pour conduire à l'imine ou à l'énamine correspondante qui peut alors être hydrogénée pour conduire à l'amine tertiaire.

<sup>25</sup>(a) Reppe, W. (IG Farben), DRP, a. I. 74 946, **1943**. (b) Reppe, W. *Experientia* **1949**, 5, 93-110. (c) Reppe, W.; Kindler, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 582, 133-141.

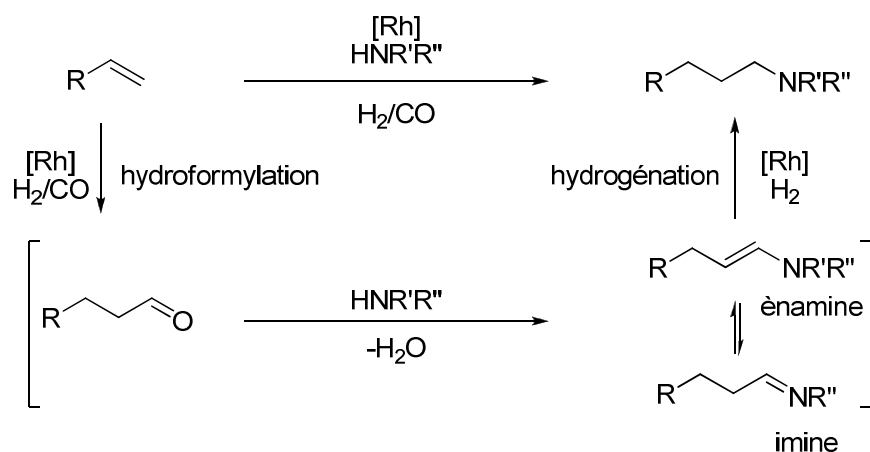


Schéma 1.15 Principe de l'hydroaminométhylation

Dans cette réaction, le rhodium est impliqué dans deux procédés : tout d'abord l'hydroformylation de la double liaison puis l'hydrogénation de l'énamine. Cette réaction a notamment été utilisée pour la synthèse de diarylpropylamines d'intérêt pharmacologique<sup>26</sup> dont quelques exemples sont représentés sur le schéma suivant (Schéma 1.16).

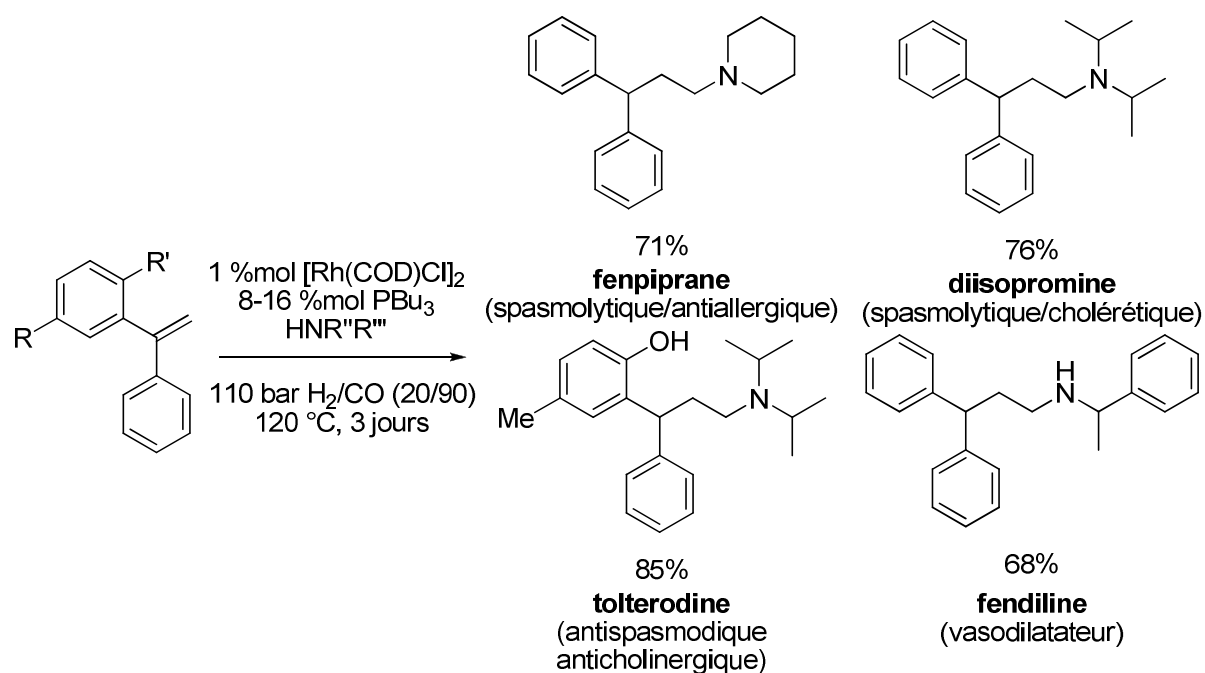


Schéma 1.16 Applications de la réaction d'hydroaminométhylation

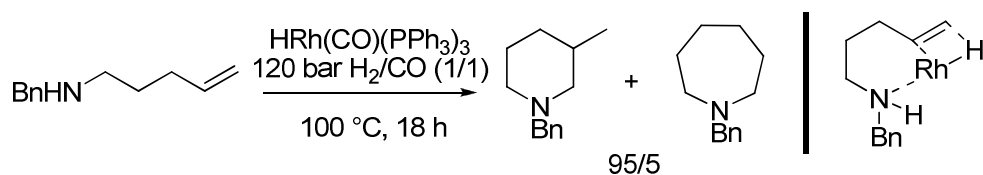
Un point intéressant de cette réaction est la possibilité de pouvoir s'arrêter sélectivement à différents stades selon le système catalytique utilisé comme cela a été démontré par le groupe de Beller.<sup>27</sup> Dans leur publication, les auteurs décrivent la formation sélective de l'énamine sans qu'il y ait réduction de cette dernière. Récemment, il a aussi été démontré que la réaction d'hydroaminométhylation pouvait être considérablement accélérée par l'utilisation de micro-onde.<sup>28</sup>

<sup>26</sup> (a) Rische, T.; Eilbracht, P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1915-1920. (b) Donsbach, M.; Eilbracht, P.; Buss, P.; Mersch, C. (2000) DE 10033016 A1. (c) Ahmed, M.; Buch, C.; Routaboul, L.; Jackstell, R.; Klein, H.; Spannenberg, A.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1594-1601.

<sup>27</sup> Ahmed, M.; Seayad, A. M.; Jackstell, R.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 5615-5619.

<sup>28</sup> Petricci, E.; Mann, A.; Salvadori, J.; Taddei, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8501-8504.

La réaction d'hydroaminométhylation peut aussi avoir lieu de manière intramoléculaire. L'hydroformylation de 5-benzylaminopentènes<sup>29</sup> conduit à la formation sélective du cycle pipéridinique (95%) par rapport à l'azépane (5%) (Schéma 1.17).

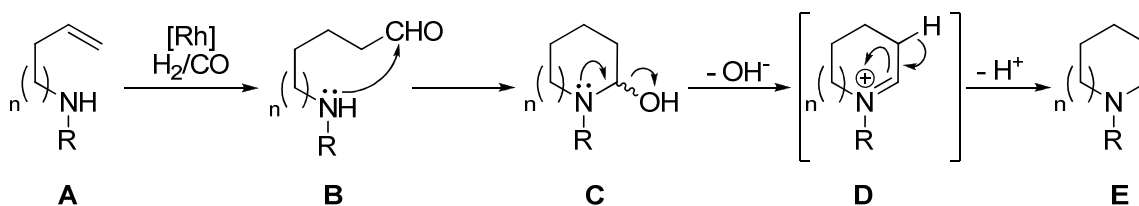


**Schéma 1.17 Réaction d'hydroaminométhylation dirigée par une amine**

Ce résultat montre que la réaction est dirigée par l'amine présente sur le substrat qui se lie avec le rhodium pour conduire presque sélectivement à l'hydroformylation en position branchée. Cette réaction intra-moléculaire produisant un cycle suite à l'addition d'un nucléophile sur l'aldéhyde généré par hydroformylation, est appelée une cyclohydrocarbonylation (CHC).

### 1.5.3.2 Réaction de Cyclohydrocarbonylation

La réaction de cyclohydrocarbonylation (Schéma 1.18) a initialement été décrite par Ojima et consiste en l'hydroformylation d'un alcène fonctionnalisé **A** pour conduire à un aldéhyde **B**. Un nucléophile présent sur la même molécule, ici un azote (d'une amine, d'un amide ou d'un carbamate), va alors s'additionner pour conduire à l'hémi-aminal **C**.



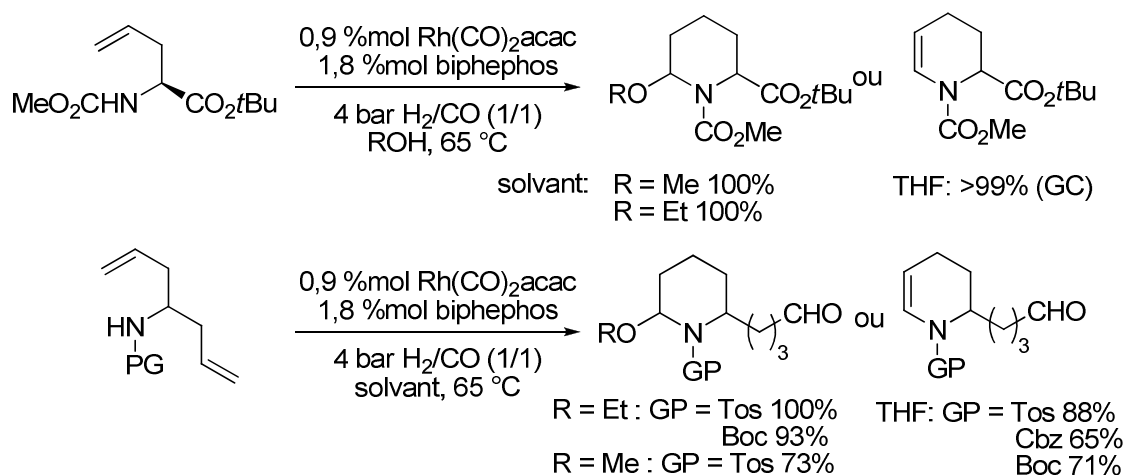
**Schéma 1.18 Principe de la cyclohydrocarbonylation**

Selon les conditions réactionnelles, la réaction peut s'arrêter au composé **C** ou par élimination l'iminium **D** est formé qui conduit à l'énamine (ou à l'énamide) **E** après perte d'un proton.

Cette réaction a été utilisée pour la préparation de pipéridines fonctionnalisées (Schéma 1.19).<sup>30</sup> Selon le solvant de réaction, il est possible d'isoler soit l'hémi-aminal soit l'énamide afin de réaliser par la suite différentes réactions de fonctionnalisation.

<sup>29</sup> Zang, Z.; Ojima, I. *J. Organomet. Chem.* **1993**, 454, 281-289.

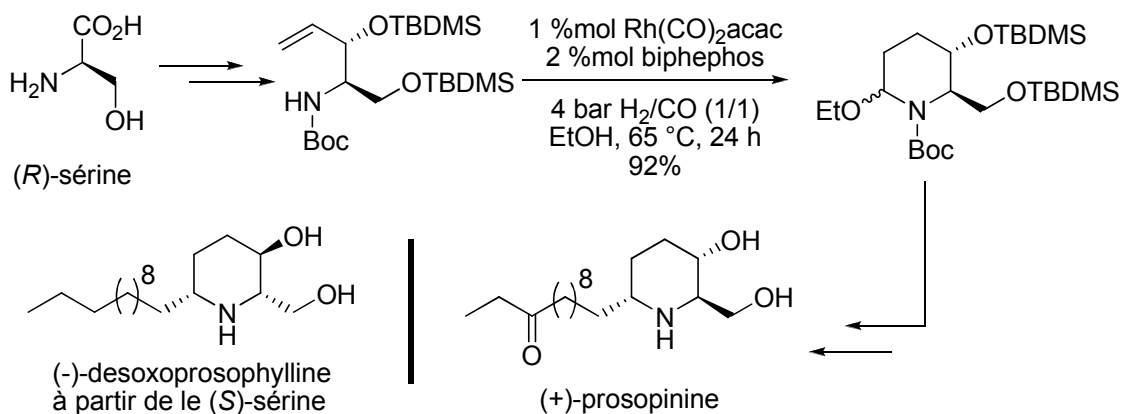
<sup>30</sup> (a) Ojima, I.; Tzamarioudaki, M.; Eguchi, M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7078-7079. (b) Ojima, I.; Iula, D. M.; Tzamarioudaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4599-4602.



### Schéma 1.19 Cyclohydrocarbonylation d'homoallyl amines protégées

Lorsque les amines homoallyliques sont soumises aux conditions d'hydroformylation dans un solvant protique comme le méthanol ou l'éthanol, l'hémi-aminal correspondant est isolé avec un bon rendement quel que soit le groupement protecteur désactivant porté par l'amine. Dans un solvant aprotique comme le THF, c'est l'énamide qui est isolé en fin de réaction.

Cette stratégie a ensuite été utilisée pour la synthèse d'alcaloïdes comportant un motif pipéridinique comme la (+)-prosopinine et la (-)-desoxoprosophylline (Schéma 1.20).<sup>31</sup>



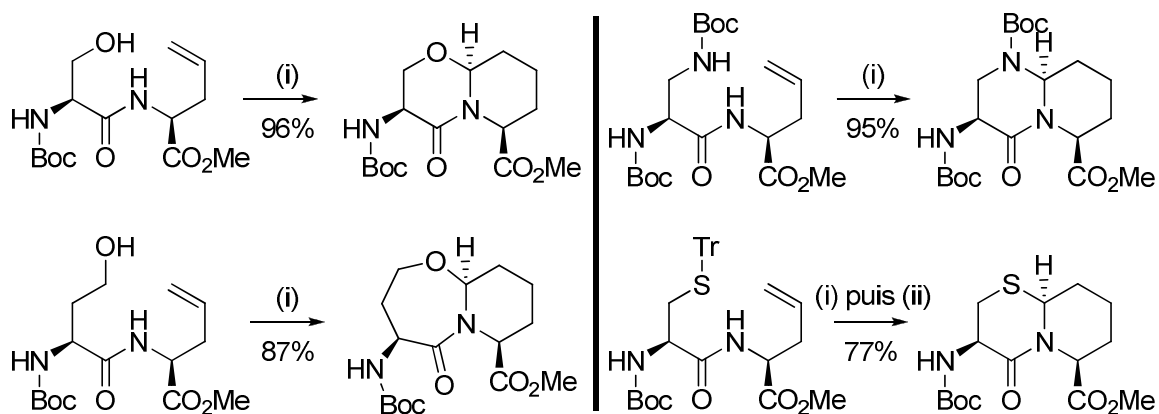
### Schéma 1.20 Synthèse totale d'alcaloïdes pipéridiniques par cyclohydrocarbonylation

L'étape clé d'hydroformylation pour la préparation de la pipéridine fonctionnalisée est réalisée dans l'éthanol pour conduire à l'hémi-aminal qui est ensuite fonctionnalisé en utilisant la chimie des ions iminiums. Cette synthèse met en évidence l'intérêt de la cyclohydrocarbonylation pour la préparation rapide d'alcaloïdes.

<sup>31</sup> Ojima, I.; Vidal, E. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7999-8003.

### 1.5.3.3 Réaction domino Cyclohydrocarbonylation / Addition nucléophile

L'équipe d'Ojima a décrit l'utilisation de la réaction de cyclohydrocarbonylation pour la préparation rapide et efficace d'acides-amino de type azabicycloalcanes (Schéma 1.21).<sup>32</sup> Des dipeptides comportant une double liaison terminale et une fonction nucléophile sont hydroformylés en présence d'une quantité catalytique d'acide. Ceci permet la formation intermédiaire de l'iminium qui va alors subir l'addition du nucléophile présent sur le substrat pour conduire, en une seule étape, à la formation de composés bicycliques.



(i) 2 %mol Rh(CO)<sub>2</sub>acac, 4 %mol biphephos, 10 %mol APTS, 4 bar H<sub>2</sub>/CO (1/1), toluène, 65 °C, 20 h  
(ii) TFA cat., DCM

Schéma 1.21 Cyclohydrocarbonylation/Addition nucléophile

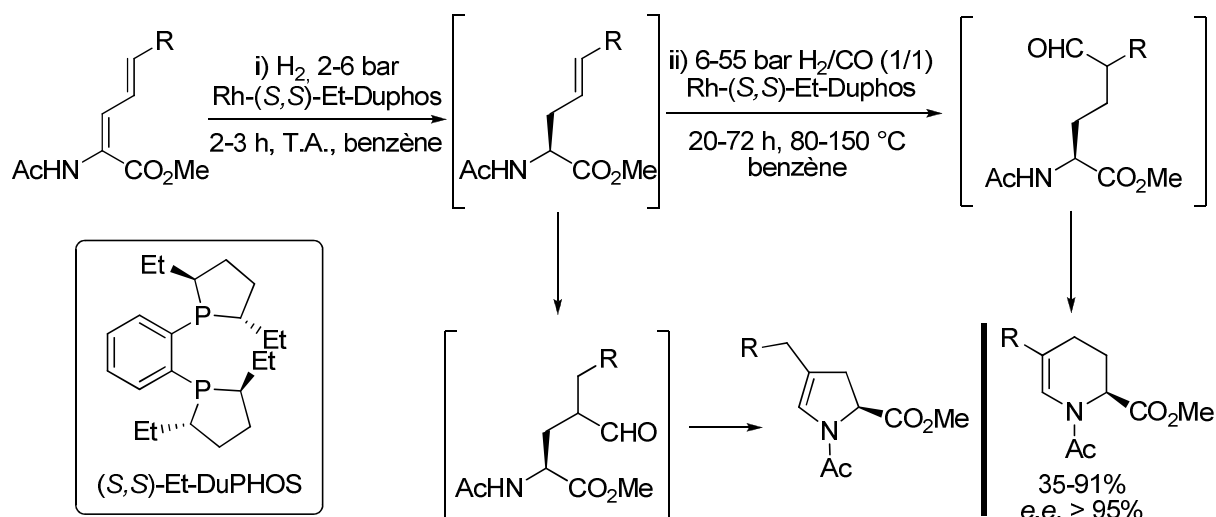
L'hydroformylation procède de manière extrêmement régiosélective en position terminale grâce à l'emploi de biphephos. L'addition du nucléophile sur l'iminium intermédiaire se fait avec une très bonne diastéréosélectivité et un très bon rendement. Cette réaction permet la préparation facile et rapide d'acides-amino de type azabicycloalcanes qui servent de dipeptides contraints utiles en chimie médicinale.

### 1.5.3.4 Réaction *one-pot* Hydrogénation / Hydroformylation

Une stratégie pour la synthèse d' $\alpha$ -amino-acides optiquement enrichis a été développée par le groupe de Jackson (Schéma 1.22).<sup>33</sup> Un composé comportant deux doubles liaisons est hydrogéné de manière énantiosélective en présence de rhodium et de (*S,S*)-Et-DuPHOS. Après échange de l'hydrogène contre un mélange H<sub>2</sub>/CO, l'hydroformylation de la seconde double liaison a lieu.

<sup>32</sup> (a) Mizutani, N.; Chiou, W.-H.; Ojima, I. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4575-4578. (b) Chiou, W.-H.; Mizutani, N.; Ojima, I. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1871-1882.

<sup>33</sup> (a) Teoh, E.; Campi, E. M.; Jackson, W. R.; Robinson, A. J. *Chem Commun.* **2002**, 978-979. (b) Teoh, E.; Campi, E. M.; Jackson, W. R.; Robinson, A. J. *New J. Chem.* **2003**, *27*, 387-394.

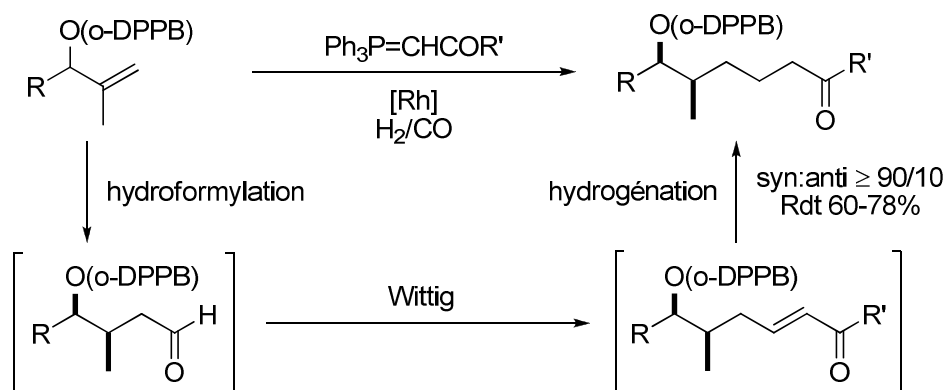


**Schéma 1.22 Synthèse d'α-amino-acides par réaction tandem Hydrogénation / Hydroformylation**

Le système catalytique Rh-DuPHOS permet ainsi de réaliser deux réactions successives par simple changement de gaz et le produit de réaction est obtenu avec une bonne énantiosélectivité.

### 1.5.3.5 Réaction Domino Hydroformylation / réaction de Wittig

La réaction de Wittig est une réaction très souvent utilisée pour préparer des oléfines substituées à partir d'aldéhydes. Il a été démontré que l'utilisation d'ylures stabilisés est compatible avec les conditions d'hydroformylation pour réaliser des réactions domino hydroformylation / réaction de Wittig (Schéma 1.23).<sup>34</sup> La première étape consiste dans le cas présent en une hydroformylation dirigée par le groupement *o*-DPPB pour former l'aldéhyde linéaire avec une bonne diastéréosélectivité. L'ylure monosubstitué présent dans le milieu va pouvoir réagir sur l'aldéhyde pour former la cétone α,β-insaturée qui va alors être rapidement hydrogénée dans les conditions normales d'hydroformylation pour conduire aux cétones avec de bons rendements.



Conditions: 1,5 éq.  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOR}'$ . 0,7 %mol  $[\text{Rh}(\text{H})(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ , toluène, 90 °C, 48 h, 20 bar  $\text{H}_2/\text{CO}$  (1/1).

**Schéma 1.23 Réaction Domino Hydroformylation / Wittig / Hydrogénation**

<sup>34</sup> (a) Breit, B.; Zahn, S. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 969-971. (b) Breit, B.; Zahn, S. K. *Tetrahedron* **2005**, 61, 6171-6179.

Lorsqu'un ylure disubstitué (Schéma 1.24, **A**) est utilisé dans cette réaction domino, l'hydrogénation finale n'a pas lieu en raison de l'encombrement de l'oléfine. La cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée peut être isolée avec un bon rendement et une bonne diastéréosélectivité.

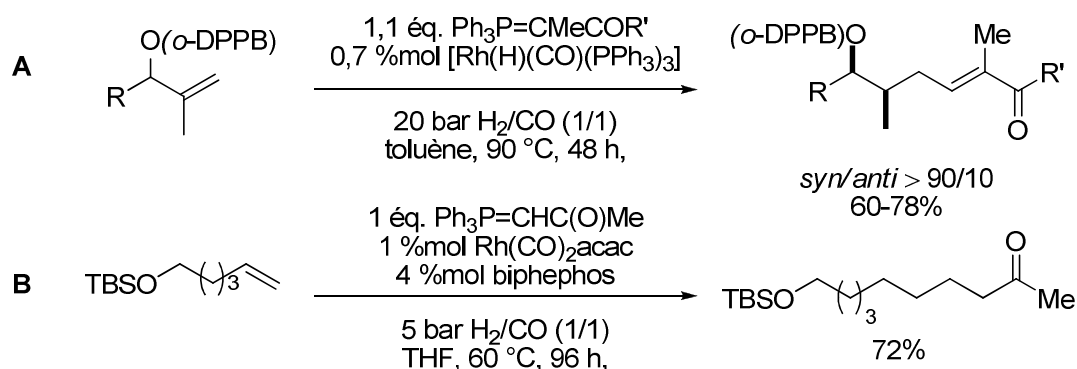


Schéma 1.24 Réaction Domino Hydroformylation / Wittig

Finalement, cette réaction peut aussi être réalisée sur un alcène terminal (Schéma 1.24, **B**) en présence de biphephos comme ligand pour conduire à la cétone saturée avec un bon rendement. La stabilité des ylures dans les conditions d'hydroformylation permet la réalisation de réactions domino hydroformylation / réaction de Wittig.

### 1.5.3.6 Tandem Hydroformylation / Aldolisation

La réaction d'aldolisation est une réaction très étudiée en synthèse organique. Récemment, de nombreux travaux ont été effectués afin de contrôler la régiosélectivité ainsi que l'énantiosélectivité de cette réaction. En effet, la réalisation d'une aldolisation entre deux fonctions carbonyles énolisables est difficile à contrôler. Des problèmes d'homodimérisation sont souvent observés dans ces réactions. Cependant, des exemples de réactions tandem hydroformylation / aldolisation intramoléculaire ont été développés (Schéma 1.25).<sup>35</sup>

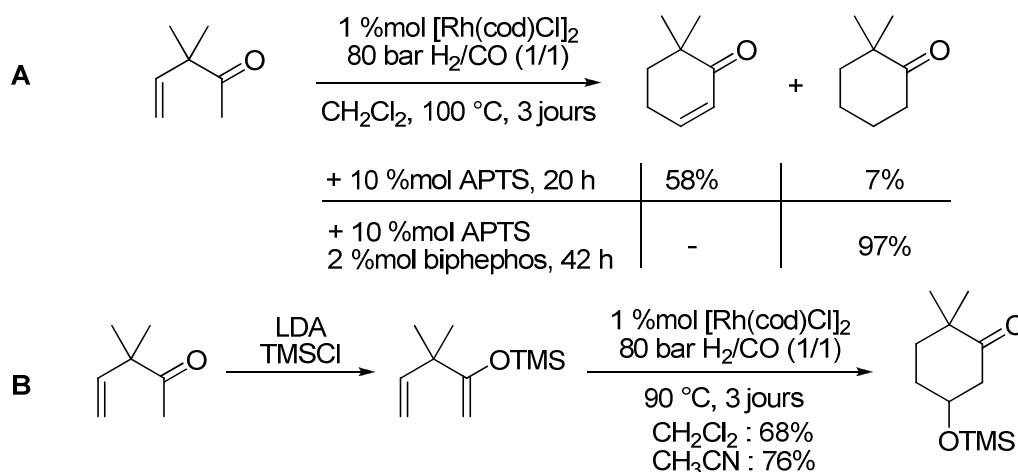


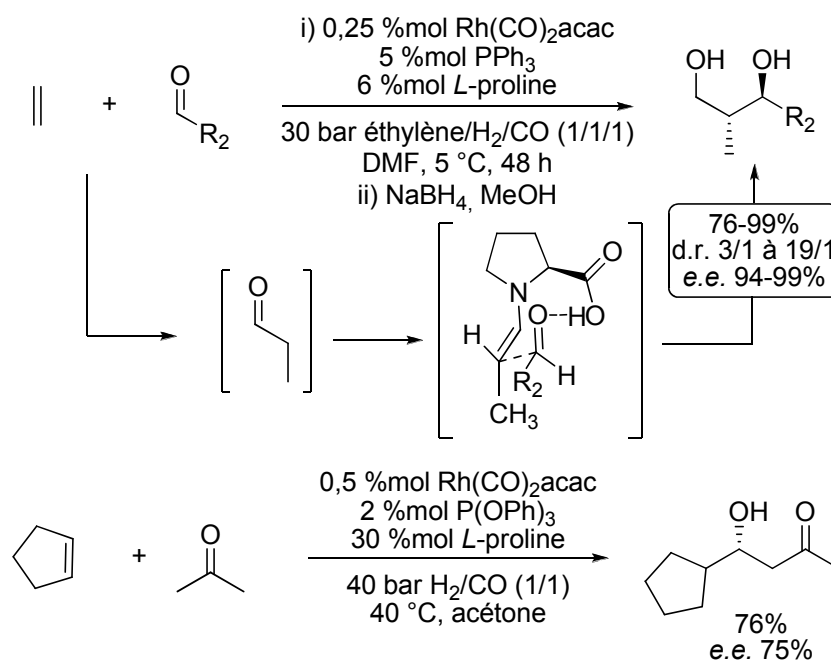
Schéma 1.25 Hydroformylation / Aldolisation et Hydroformylation / Aldolisation type Mukaiyama

La réaction tandem hydroformylation / réaction d'aldolisation de cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées sous catalyse acide conduit à un seul produit de cyclisation (exemple **A**). L'aldéhyde généré *in situ* réagit

<sup>35</sup> (a) Hollmann, C.; Eilbracht, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4313-4316. (b) Hollmann, C.; Eilbracht, P. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1685-1692.

dans la réaction d'aldolisation comme le centre électrophile alors que l'énol de la cétone agit comme nucléophile conduisant au cycle à six chaînons. Dans les conditions réactionnelles, la déshydratation puis l'hydrogénation de la double liaison ont lieu pour conduire à la cyclohexanone avec un très bon rendement. L'utilisation des éthers d'énols silylés (exemple **B**) dans une réaction tandem hydroformylation / aldolisation de type Mukaiyama permet d'obtenir le produit d'aldolisation correspondant avec transfert complet du groupement silyle sur la fonction alcool.

Ce type de réaction a depuis été amélioré en utilisant l'organocatalyse pour réaliser des réactions tandem hydroformylation / cross-aldolisation énantiosélectives (Schéma 1.26).<sup>36</sup>



**Schéma 1.26 Hydroformylation / Cross-aldolisation énantiosélective**

L'hydroformylation à basse température a été utilisée pour générer lentement l'aldéhyde, ce qui évite les problèmes d'homodimérisation. L'aldéhyde est formé puis il va pouvoir réagir avec la L-proline pour former l'énamine qui va s'ajouter sur le second aldéhyde. L'hydroformylation est réalisée sur l'éthylène pour conduire aux produits attendus avec un bon rendement et de très bons excès énantiomériques. Une stratégie similaire impliquant l'hydroformylation d'alcènes cycliques dans l'acétone en présence de proline permet d'obtenir le produit attendu.

Ces deux exemples mettent en évidence la possibilité de combiner une catalyse par un métal de transition (hydroformylation) et une organocatalyse (cross-aldolisation) dans la même réaction tandem. Ce résultat montre bien la robustesse de la réaction d'hydroformylation qui peut être utilisée en présence de nombreux additifs dans des réactions multi-composantes.

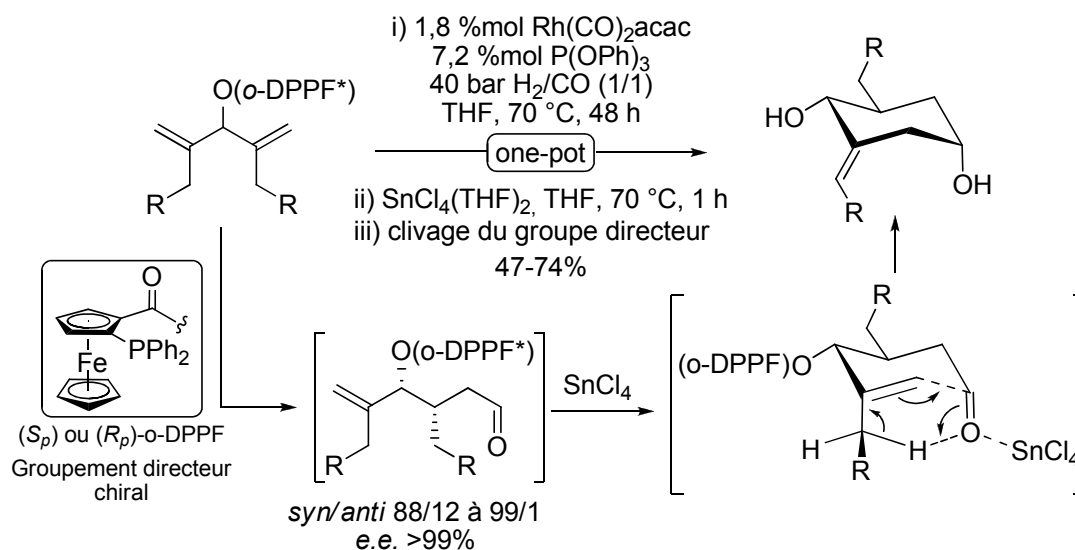
### 1.5.3.7 Réaction *one-pot* Hydroformylation désymétrisante / Carbonyle-ène

Des réactions tandem hydroformylation / réaction carbonyle-ène peuvent être réalisées dans le cas de substrats possédant deux doubles liaisons dont une seule va être hydroformylée. En utilisant un groupement directeur chiral de type ferrocenyl (l'ortho diphenyl-phosphanyl-ferrocenylcarbonyl : *o*-

<sup>36</sup> (a) Abillard, O.; Breit, B. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1891-1895. (b) Chercheja, S.; Eilbracht, P. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1897-1905.



DPPF) sur un substrat symétrique, l'étape d'hydroformylation est sélective d'une seule double liaison (Schéma 1.27).<sup>37</sup>



**Schéma 1.27 Hydroformylation / Réaction carbonyl-ène**

Le composé possédant une fonction aldéhyde ainsi qu'une double liaison est obtenu avec un excellent excès énantiomérique. L'ajout d'un acide de Lewis dans le milieu réactionnel permet de réaliser la réaction de cyclisation carbonyl-ène. Finalement, le clivage du groupement directeur permet d'obtenir des cyclohexanols fonctionnalisés avec de bons rendements et une bonne diastéréosélectivité. Le groupement o-DPPF permet donc la désymétrisation facile de composés possédant deux doubles liaisons. Cette stratégie a été appliquée pour la synthèse de 2,6-dideoxy carbasucres.

### 1.5.3.8 Hydroformylation / Indolisation de Fischer

Lorsque l'hydroformylation d'oléfines est réalisée en présence d'hydrazines aromatiques et d'acides de Lewis ou de Brønsted, une réaction domino hydroformylation / indolisation de Fischer peut avoir lieu et conduit à la formation d'indoles fonctionnalisés en une étape (Schéma 1.28).<sup>38</sup>

<sup>37</sup> (a) Breit, B.; Breuninger, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10244-10245. (b) Breit, B.; Breuninger, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3916-3929. (c) Breit, B.; Breuninger, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3930-3941. (d) Bigot, A.; Breuninger, D.; Breit, B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5321-5324. (e) Breit, B.; Bigot, A. *Chem. Commun.* **2008**, 6498-6500.

<sup>38</sup> (a) Kohling, P.; Schmidt, A. M.; Eilbracht, P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3213-3216. (b) Schmidt, A. M.; Eilbracht, P. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2333-2343. (c) Linnepe, P.; Schmidt, A. M.; Eilbracht, P. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 302-313.

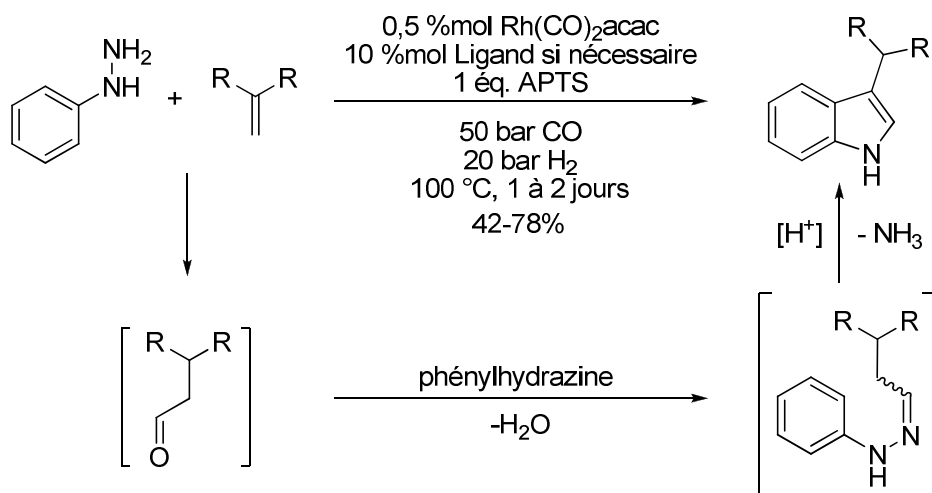


Schéma 1.28 Hydroformylation / Indolisation de Fischer

L'hydroformylation de l'oléfine conduit à un aldéhyde qui réagit immédiatement avec la phénylhydrazine pour donner une hydrazone. L'indolisation de Fischer, consistant en un réarrangement sigmatropique [3,3], suivi d'une cyclisation et d'une élimination d'ammoniac conduit à l'indole substitué avec des rendements variables selon les substituants présents.

### 1.5.3.9 Hydroformylation / Allylboration / Hydroformylation

Les *N*-allyl-(*E*)- $\gamma$ -aminoallyl boronates permettent de réaliser des réactions domino lorsqu'ils sont utilisés en hydroformylation (Schéma 1.29).<sup>39</sup> La première étape est l'hydroformylation régiosélective de l'alcène terminal pour former l'aldéhyde qui va aussitôt subir l'allylboration pour conduire à un alcool homoallylique intermédiaire. Celui-ci va à son tour être hydroformylé pour former l'aldéhyde en équilibre avec le lactol. Ce composé peut alors être soumis à une réaction d'hydrogénation qui permet le clivage du groupement Cbz puis l'amination réductrice pour donner l'indolizidine avec un rendement de 60%.

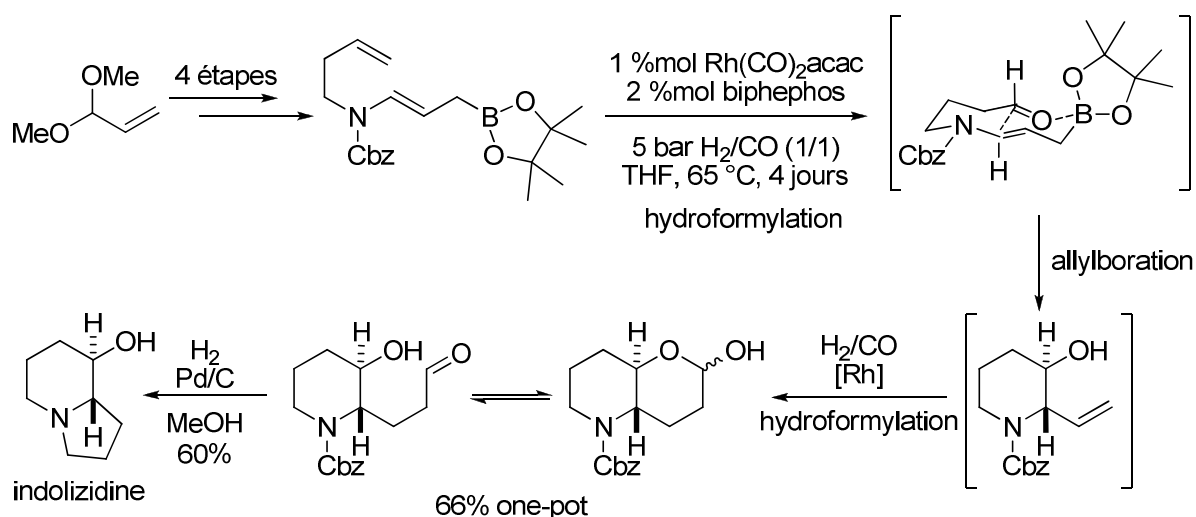


Schéma 1.29 Domino Hydroformylation / Allylboration / Hydroformylation

<sup>39</sup> (a) Hoffmann, R. W.; Brückner, D.; Gerusz, V. J. *Heterocycles* **2000**, 52, 121-124. (b) Hoffmann, R. W.; Brückner, D. *New J. Chem.* **2001**, 25, 369-373.

## 1.6 Conclusion

Comme nous venons de le voir précédemment, l'hydroformylation est une transformation chimique spectaculaire. En effet, deux gaz,  $H_2$  et  $CO$  sont activés par un métal, le plus souvent le  $Co$  ou le  $Rh$ , puis sont incorporés sur une fonction éthylénique. Il se forme ainsi trois nouvelles liaisons : 2 liaisons  $C-H$  et une  $C-CO$ . Ceci permet la formation d'un aldéhyde, une fonction très intéressante pour la réalisation de transformations ultérieures. C'est la réaction majeure de la catalyse homogène.

Il y a 40 ans, les travaux de Wilkinson ont montré que l'activation du métal par une série de ligands de type phosphine permettait d'augmenter considérablement l'efficacité des métaux de transition en catalyse homogène. Puis, des études théoriques ont permis de comprendre l'influence de ces ligands sur l'activation du métal et sur les performances du système catalytique. Il faut ajouter que l'utilisation de ligands adaptés permet de mettre en œuvre l'hydroformylation dans des conditions très douces de pression et de température, ce qui a permis d'étendre cette réaction à des substrats oléfiniques fonctionnalisés.

Toutes ces raisons font que l'hydroformylation, longtemps considérée comme une réaction de la chimie industrielle, devient de plus en plus populaire dans le domaine de la synthèse organique. L'hydroformylation peut se combiner avec la réduction, l'isomérisation de doubles liaisons, la formation de liaisons  $C-O$ ,  $C-N$  et  $C-C$  et ainsi s'intégrer dans un plan de synthèse de chimie organique. L'hydroformylation prend ainsi une place de plus en plus prépondérante dans la mise en œuvre de réactions domino. On peut imaginer préparer un substrat présentant une double liaison et des fonctions toutes orthogonales puis déclencher une cascade de réactions par la transformation d'une double liaison en aldéhyde au moyen de l'hydroformylation.

Cette démarche va dans le sens de l'économie d'étapes et d'atomes qui seront les objectifs de la synthèse organique dans l'avenir. Mais pour exploiter ce concept, il faudra identifier des cibles chimiques d'intérêt et concevoir des substrats capables d'accomplir des séquences domino. Dans ce travail, nous nous sommes attachés à cet objectif en mettant à profit la réaction d'hydroformylation appliquée à la synthèse d'aza-hétérocycles.

## **Chapitre 2**

### **Utilisation d'ions *N*-acyliminiums obtenus par réactions multi-composantes et domino**



## Chapitre 2

### Utilisation d'ions *N*-acyliminiums obtenus par réactions multi-composantes et domino

Dans ce chapitre, il sera question d'oléfines terminales possédant une ou deux fonctions nucléophiles (Nu) qui seront soumises à l'hydroformylation.

L'objectif est de réaliser des hétérocyclisations par la condensation de l'une ou des deux fonctions nucléophiles (N ou O) sur la fonction aldéhyde qui sera générée *in situ* par hydroformylation, la réaction clé qui déclenchera les séquences domino et constitue la trame centrale de notre travail (Schéma 2.1). Ainsi, il serait possible de synthétiser soit des alcaloïdes ou des pipéridines substituées, soit de développer de nouvelles stratégies pour accéder à des intermédiaires avancés vers la synthèse d'hétérocycles.

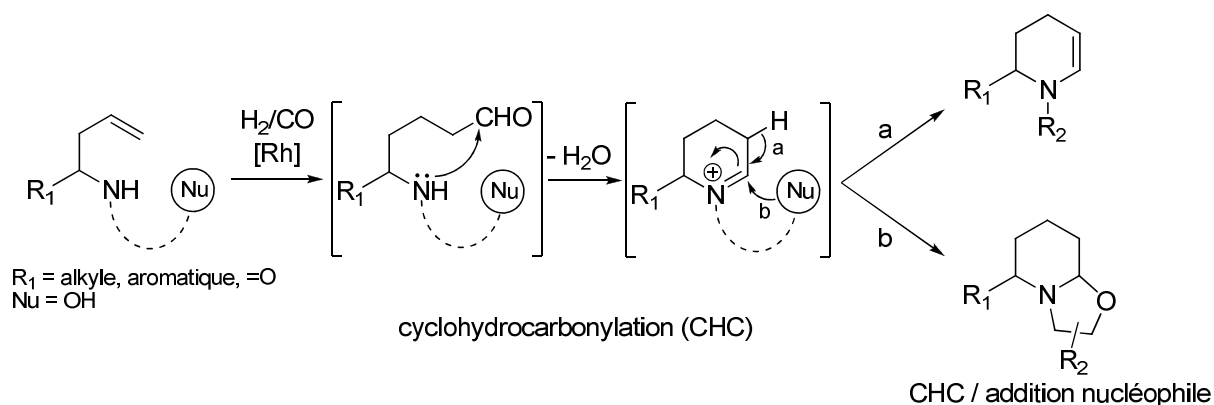


Schéma 2.1 Utilisation de l'hydroformylation pour la synthèse d'hétérocycles

De plus, nos substrats pour l'hydroformylation devront être préparés à partir de matières premières facilement accessibles en essayant de respecter le principe d'économie d'étapes et d'atomes.

Une réaction multi-composante (R3C) de type Sakurai-Hosomi devrait nous permettre de préparer rapidement des homoallylamine. Par la suite, des dérivés de vinylacétamides (ou analogues) pourront être utilisés. Ces deux séries d'oléfines soumises à l'hydroformylation déboucheraient soit sur une cyclohydrocarbonylation (CHC) (voie a) soit sur des réactions domino plus complexes pour la formation de systèmes bicycliques de type oxazolidinones (voie b).

## 2.1 Synthèses expéditives d'hétérocycles pipéridiniques en utilisant la réaction d'aza-Sakurai-Hosomi suivie d'une cyclohydrocarbonylation

### 2.1.1 Introduction

Le cycle pipéridine est présent dans bon nombre de composés naturels ou biomolécules et il est considéré comme un motif privilégié en chimie thérapeutique. C'est pourquoi il n'est pas surprenant que la recherche de nouvelles méthodes de synthèse pour ce motif soit toujours aussi vive.

De très nombreuses synthèses de pipéridines mono- ou poly-substituées sont décrites dans la littérature (Schéma 2.2). Cependant, il est possible de classifier les différentes méthodes.

Le motif pipéridine peut par exemple être obtenu après une fermeture de cycle par métathèse (RCM).<sup>40</sup> Cette voie nécessite ensuite la réduction de la double liaison formée pour aboutir aux pipéridines. Une autre voie de synthèse consiste à réaliser une déprotonation sur le carbone en  $\alpha$  de l'azote à l'aide d'une base forte puis à ajouter un électrophile.<sup>41</sup> Cette méthode, que l'on peut désigner comme la « voie anionique », permet de préparer aussi bien des alkyl- que des aryl-pipéridines mono- ou di-substituées.

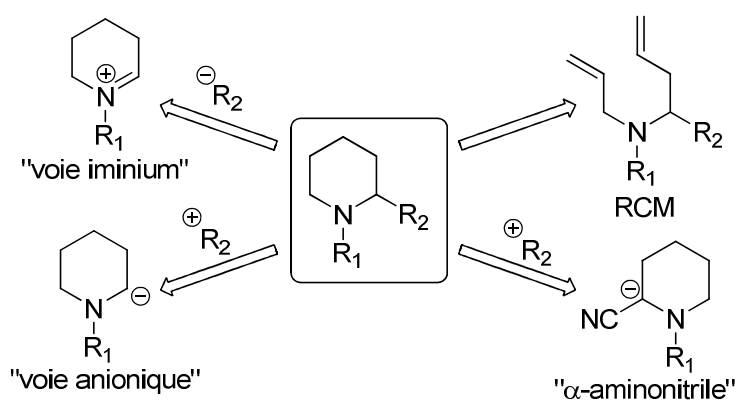


Schéma 2.2 Voies de synthèses de motif pipéridines

Les ions *N*-acyliminiums ont aussi été largement utilisés pour la préparation de liaisons carbone-carbone en  $\alpha$  d'un atome d'azote (voie iminium). Cette stratégie a été développée par Speckamp dans les années 1990 (Schéma 2.3).<sup>42</sup> Les ions *N*-acyliminiums sont généralement obtenus par traitement acide d'hémi-aminals, eux-mêmes préparés par semi-réduction d'un dérivé de succinimide ou de glutarimide. L'addition d'un nucléophile permet ensuite de piéger l'acyliminium et

<sup>40</sup> (a) Jo, E.; Na, Y.; Chang, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5581-5582. (b) Hunt, J. C. A.; Laurent, P.; Moody, C. *J. Chem. Commun.* **2000**, 1771-1772. (c) Pachamuthu, K.; Vankar, Y. D. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 359-363. (d) Sattely, E. S.; Cortez, G. A.; Moebius, D. C.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8526-8533. (e) Lebrun, S.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2473-2476.

<sup>41</sup> (a) Beak, P.; Lee, W. K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2578-2580. (b) Beak, P.; Kerrick, S. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9708-9710. (c) Beak, P.; Wu, S.; Yum, E. K.; Jun Y. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 276-277. (d) Coldham, I.; Leonori, D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3923-3925.

<sup>42</sup> (a) Speckamp, W. N. *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 695-698. (b) Micouin, L.; Quirion, J.-C.; Husson, H.-P. *Synth Commun.* **1996**, *26*, 1605-1611. (c) Katritzky, A. R.; Qiu, G.; Yang, B.; Steel, P. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6699-6703. (d) Amat, M.; Canto, M.; Llior, N.; Bosch, J. *Chem. Commun.* **2002**, 526-527.

de fonctionnaliser le cycle pipéridine. Les ions *N*-acyliminiums sont depuis des intermédiaires très utilisés pour la synthèse d'hétérocycles et d'alcaloïdes naturels.<sup>43</sup>

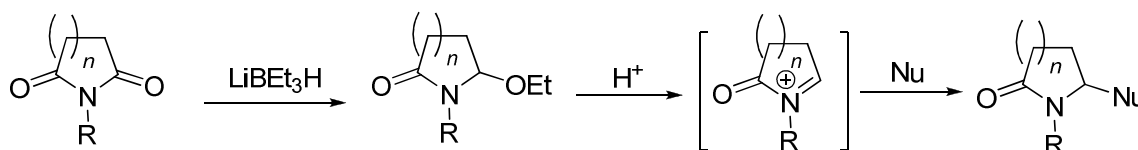


Schéma 2.3 "Voie iminium"

Enfin, les  $\alpha$ -aminonitriles conduisent facilement à des pipéridines fonctionnalisées par simple alkylation après déprotonation (voie  $\alpha$ -aminonitrile). Cette voie est aussi une « voie anionique ». L'avantage de cette technique est la possibilité de préparer des oxazolidines portant une fonction nitrile en  $\alpha$  de l'azote par réaction entre un bis-aldéhyde et un amino-alcool en présence de cyanure.<sup>44</sup> L'alkylation du cycle pipéridine peut ainsi se faire avec des bases moins fortes grâce à la présence du groupement nitrile. Ces substrats permettent de préparer des pipéridines 2,6-disubstituées. L'électrochimie a aussi été utilisée avec succès pour préparer des  $\alpha$ -aminonitriles utilisés pour la synthèse de composés naturels.<sup>45</sup>

### 2.1.2 Les homoallylamines : préparation et utilisation en hydroformylation

Parmi les voies d'accès aux pipéridines, celles utilisant comme intermédiaire les homoallylamines semblent les plus performantes.<sup>46</sup> En effet, à partir d'homoallylamines des transformations comme la métathèse, l'hydroboration ou encore l'hydroformylation, conduisent aux squelettes pipéridiniques.

Les homoallylamines sont facilement accessibles à partir d'aldéhydes par une réaction multicomposante : la réaction d'aza-Sakurai-Hosomi, réaction à trois composants (R3C) (Schéma 2.4). Cette réaction, découverte par Veenstra<sup>47</sup> est un modèle de transformation avec économie d'étapes et permet la préparation en *one-pot* d'homoallylamines protégées.

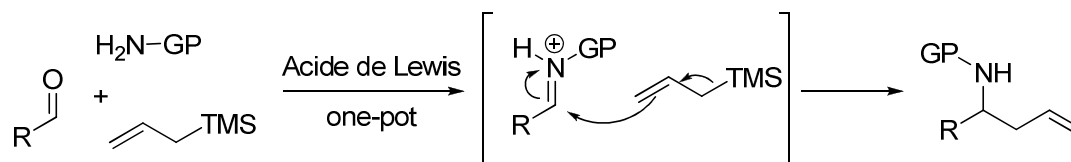


Schéma 2.4 Réaction d'aza-Sakurai-Hosomi

La réaction *one-pot* entre un aldéhyde, un carbamate, en présence d'un acide de Lewis conduit à la formation d'un *N*-acyliminium qui va subir l'addition d'allyltriméthylsilane. Cette méthode permet de préparer facilement une variété d'homoallylamines selon le choix de l'aldéhyde et du carbamate.

<sup>43</sup> (a) Maryanoff, B. E.; Zhang, H.-C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431-1628. (b) Speckamp, W. N.; Moolenaar, M. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817-3856. (c) Royer, J.; Bonin, M.; Micouin, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2311-2352.

<sup>44</sup> (a) Guerrier, L.; Royer, J.; Grierson, D. S.; Husson, H.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7754-7755. (b) Husson, H.-P.; Royer, J. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 383-394.

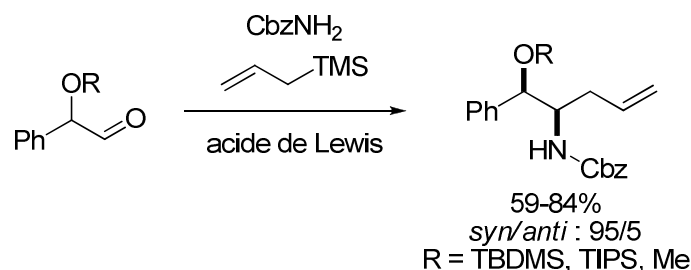
<sup>45</sup> Girard, N.; Hurvois, J.-P.; Moinet, C.; Toupet, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *11*, 2269-2280.

<sup>46</sup> (a) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407-1438. (b) Kobayashi, S.; Hirano, K.; Sugiura, M. *Chem. Commun.* **2005**, 104-106. (c) Sugiura, M.; Hirano, K.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7182-7183. (d) Li, S.-W.; Batey, R. A. *Chem. Commun.* **2004**, 1382-1383. (e) Vilaivan, T.; Winotapan, C.; Bauphavichit, V.; Shimada, T.; Ohfune, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3464-3471.

<sup>47</sup> Veenstra, S. J.; Schmid, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 997-1000.

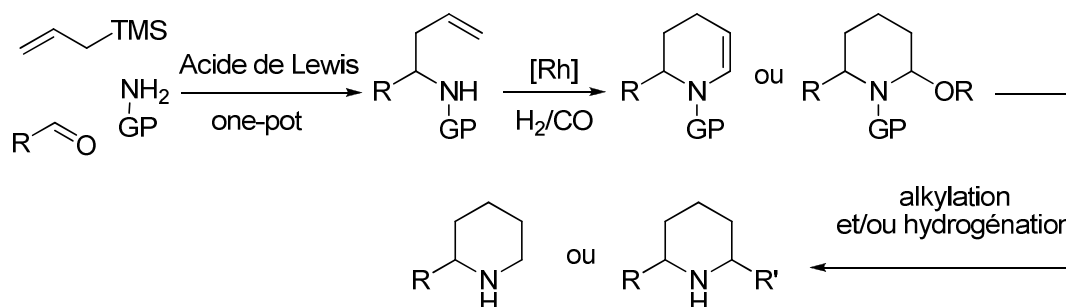


Pour l'instant, il n'existe pas de version asymétrique de la réaction d'aza-Sakurai-Hosomi. Cependant, comme cela a été démontré précédemment au laboratoire,<sup>48</sup> il est possible d'utiliser un centre stéréogène présent sur le substrat pour induire une bonne diastéréosélectivité lors de la réaction R3C (Schéma 2.5). En effet, en utilisant des dérivés d'acides mandéliques, il est possible d'isoler les diastéréomères *syn* très majoritairement avec de très bons rendements.



**Schéma 2.5 Réaction de R3C 1,2-diastéréosélective**

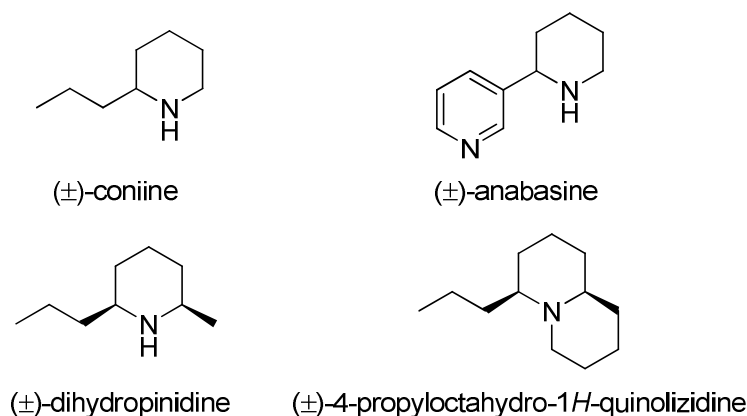
De fait, les homoallylamines ainsi préparées pourront être utilisées en hydroformylation puisque la présence de l'oléfine terminale permet de réaliser des réactions de cyclohydrocarbonylation comme cela a été démontré par le groupe d'Ojima (Schéma 1.18).<sup>30,31</sup> Lors de l'hydroformylation de la double liaison, l'aldéhyde formé subit une addition du carbamate présent pour conduire aux énammides ou aux amins correspondants selon les conditions réactionnelles (Schéma 2.6). Une dernière étape de réduction donnera accès aux pipéridines fonctionnalisées.



**Schéma 2.6 Stratégie générale de synthèse**

Comme nous sommes intéressés par la synthèse de composés naturels comportant un motif pipéridine (Schéma 2.7), la réaction d'aza-Sakurai-Hosomi suivie d'une cyclohydrocarbonylation nous paraissait être la séquence idéale pour accéder de manière rapide à des composés comportant un motif pipéridine mono- ou *cis*-2,6-disubstitué comme la coniine, l'anabasine, la dihydropinidine ou à la 4-propyloctahydro-1*H*-quinolizidine sous forme racémique.

<sup>48</sup> (a) Billet, M.; Klotz, P.; Mann, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 631-634. (b) Billet, M.; Schoenfelder, A.; Klotz, P.; Mann, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1453-1456. (c) Ella-Menye, J.-R.; Dobbs, W.; Billet, M.; Klotz, P.; Mann, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1897-1900.



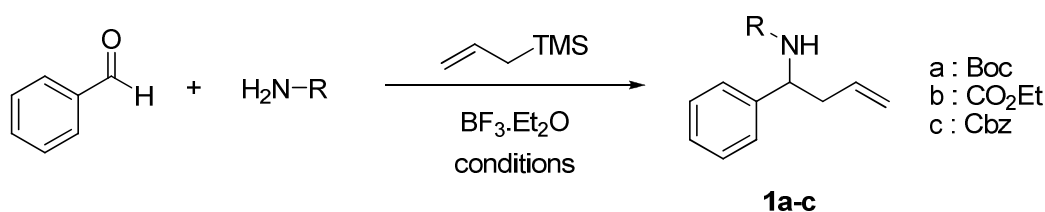
**Schéma 2.7 Alcaloïdes ciblés**

### 2.1.3 Etude de la réaction d'aza-Sakurai-Hosomi

La réaction d'aza-Sakurai-Hosomi permet la préparation directe d'homoallylamine protégées. Notre premier objectif a été d'étudier l'influence des groupements carbamates sur le déroulement de la réaction.

D'après les travaux réalisés précédemment au laboratoire concernant cette réaction, le  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  s'est révélé être le meilleur acide de Lewis pour initier cette réaction. Afin de mettre au point les conditions réactionnelles, nous avons utilisé le benzaldéhyde comme substrat modèle. Les résultats sont résumés dans le Tableau 2.1.

**Tableau 2.1 Mise au point de la réaction d'aza-Sakurai-Hosomi**



Entrée	R	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (éq.)	Conditions	Produit	Rdt (%)
1	Boc	1	$\text{CH}_3\text{CN}$ , 0 °C à T.A., 2 h	<b>1a</b>	49
2	Boc	0,6	$\text{CH}_3\text{CN}$ , 0 °C à T.A., 6 h	<b>1a</b>	62
3	Boc	0,6	T.M. 3 Å $\text{CH}_3\text{CN}$ , 0 °C à T.A., 6 h	<b>1a</b>	68
4	$\text{CO}_2\text{Et}$	1,2	$\text{CH}_3\text{CN}$ , 0 °C à T.A., 6 h	<b>1b</b>	92
5	Cbz	1	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C à T.A., 2 h	<b>1c</b>	82

L'utilisation du *tert*-butyl carbamate en présence d'allyltriméthylsilane et d'un équivalent de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  dans l'acétonitrile permet d'obtenir l'homoallylamine protégée par un groupement Boc **1a** avec un rendement de 49% (Entrée 1). Le groupement Boc étant sensible aux conditions acides, nous avons réalisé des essais avec des quantités catalytiques de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (entrées 2 et 3). En présence de 0,6 éq. d'acide de Lewis et de tamis moléculaire afin de capter l'eau libérée lors de la réaction, le rendement de la réaction a été amélioré à 68%. L'utilisation d'uréthane dans la réaction permet

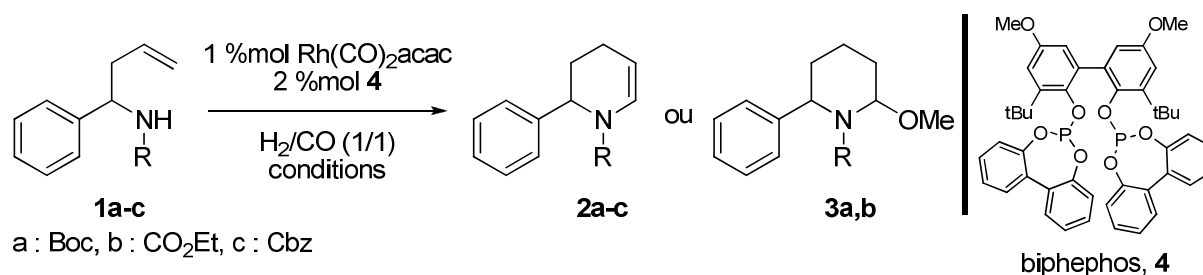
d'obtenir le produit **1b** avec un très bon rendement de 92%. Finalement, en utilisant le benzylcarbamate dans le dichlorométhane, le composé **1c** est isolé avec un bon rendement de 82%.

La réaction R3C nous permet de préparer efficacement des homoallylamines protégées par différents groupements. Notre stratégie mettant en jeu une hydrogénation en fin de synthèse, l'utilisation du Cbz est particulièrement intéressante. En effet, sa déprotection pourra être réalisée en même temps que la réduction de la double liaison, ouvrant la voie à la synthèse de composés naturels. Nous avons ensuite engagé les différents composés préparés par R3C dans la réaction d'hydroformylation.

### 2.1.4 Etude de la réaction de Cyclohydrocarbonylation

Nous avons souhaité réaliser des réactions de cyclohydrocarbonylation (CHC) sur les homoallylamines préparées précédemment par réaction R3C. Ce type de réaction a été abordé par l'équipe d'Ojima<sup>30,31</sup> en utilisant le  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$  comme catalyseur en présence de biphephos. Le biphephos, initialement développé par *Union Carbide Corporation*, a ensuite été utilisé pour l'hydroformylation de substrat plus fonctionnalisés.<sup>49</sup> En effet, ce ligand permet d'obtenir une très bonne régiosélectivité dans l'hydroformylation d'oléfines variées en faveur de l'aldéhyde linéaire. Nous avons adapté ce système catalytique à nos substrats pour réaliser des réactions de CHC (Tableau 2.2). Cette réaction consiste en l'addition d'un nucléophile sur l'aldéhyde formé *in situ* par hydroformylation. Si la réaction est réalisée dans un solvant aprotique, une élimination d'un proton pourra avoir lieu pour conduire à un énamide (**2a-c**) alors que dans un solvant protique, une addition de ce dernier conduit à un héli-aminal (**3a,b**).

Tableau 2.2 Etude de la réaction de cyclohydrocarbonylation



Entrée	Substrat	R	Conditions	Produit	Rdt (%)
1	<b>1a</b>	Boc	10 bar $\text{H}_2/\text{CO}$ (1/1) THF, 12 h, 50 °C	<b>2a</b>	83
2	<b>1a</b>	Boc	10 bar $\text{H}_2/\text{CO}$ (1/1) MeOH, 12 h, 50 °C	<b>3a</b>	97
3	<b>1b</b>	$\text{CO}_2\text{Et}$	5 bar $\text{H}_2/\text{CO}$ (1/1) THF, 12 h, 50 °C	<b>2b</b>	73
4	<b>1b</b>	$\text{CO}_2\text{Et}$	10 bar $\text{H}_2/\text{CO}$ (1/1) MeOH, 12 h, 50 °C	<b>3b</b>	87
5	<b>1c</b>	Cbz	5 bar $\text{H}_2/\text{CO}$ (1/1) 5 %mol PPTS, THF, 12 h, 60 °C	<b>2c</b>	90

<sup>49</sup> Cuny, G. D.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2066-2068.

La réaction d'hydroformylation a été testée sur nos différents composés de départ **1a-c** en faisant varier le solvant de réaction. Comme cela a été décrit, dans un solvant aprotique, les énamides **2a-c** (Entrées 1, 3 et 5) sont obtenus avec de bons rendements variant de 73 à 90 %. L'ajout d'un additif acide (Entrée 5) permet d'améliorer légèrement le rendement en énamide en activant l'aldéhyde et en facilitant la déshydratation de l'hémi-aminal intermédiaire.

En réalisant les réactions dans un solvant protique, comme le méthanol, il est possible d'isoler les hémi-aminals **3a,b** (Entrées 2 et 4) avec de très bons rendements. Ces résultats nous ont permis de confirmer l'efficacité du système catalytique Rh/biphosphos pour la réalisation de réactions de cyclohydrocarbonylation. Afin de valider notre stratégie de synthèse, nous nous sommes intéressés à la synthèse de composés naturels.

## 2.1.5 Synthèse de la (±)-coniine, de la (±)-anabasine, de la (±)-dihydropinidine et de la 4-propyloctahydro-1H-quinolizidine

### 2.1.5.1 Synthèse des substrats pour l'hydroformylation par réaction R3C

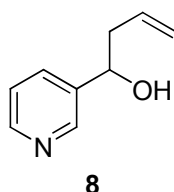
Nous avons vu précédemment que la réaction R3C permettait de préparer rapidement des homoallylamines protégées. Afin de réaliser la synthèse des alcaloïdes ciblés, nous avons sélectionné le benzylcarbamate comme groupe protecteur et nous l'avons utilisé avec différents aldéhydes (Tableau 2.3).

Tableau 2.3 Synthèse des substrats par réaction R3C

Entrée	Aldéhyde	Produit	Rdt (%) <sup>a</sup>
1			90
2			50
3			94

Conditions : aldéhyde/acétal (1 éq.), benzyl carbamate (1 éq.), allyltriméthylsilane (1 éq.), BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O (1 éq.), 0,5 M dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C à T.A., 2 h. a) Rendement isolé.

En utilisant le butyraldéhyde et en réalisant la réaction dans le dichlorométhane en présence d'un équivalent de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , le composé **5** est obtenu avec un rendement de 87%. L'utilisation de la 3-pyridinecarboxaldéhyde conduit à la formation du composé attendu **6** mais avec un rendement de seulement 50 %. Cette baisse peut sans doute être expliquée par une forte liaison entre l'acide de Lewis et la pyridine. L'acide de Lewis est en partie consommé par la pyridine et fait défaut pour catalyser la réaction d'aza-Sakurai-Hosomi. Lorsque la réaction est réalisée en présence de 3 équivalents d'acide de Lewis, le produit **6** attendu est obtenu avec un rendement de 35%. Le composé majoritairement obtenu (57%) dans ce cas est le produit de réaction de Sakurai **8**.

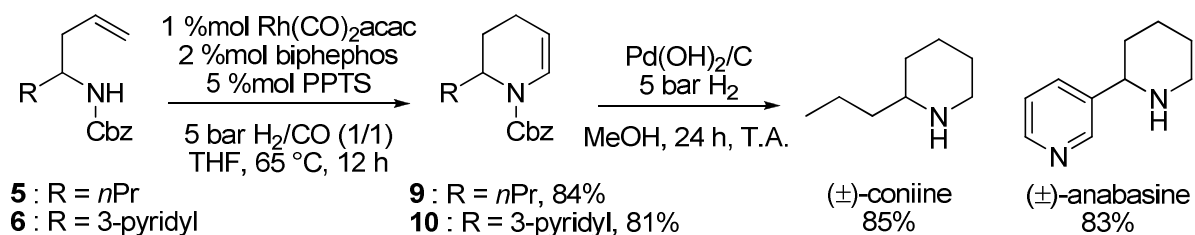


**Figure 2.1 produit de réaction de Sakurai**

Finalement, l'utilisation de paraldéhyde permet d'obtenir le composé **7** possédant un groupement méthyle avec un rendement de 59 %. Ces homoallylamines protégées pourront ensuite être utilisées pour réaliser des réactions de CHC.

### 2.1.5.2 Synthèse de la (±)-coniine et de la (±)-anabasine

A partir des homoallylamines préparées précédemment, notre objectif est de réaliser un enchaînement CHC puis réduction pour obtenir les pipéridines mono-substituées correspondantes (Schéma 2.8). En utilisant les conditions optimales définies précédemment, l'hydroformylation de l'homoallylamine **5** dans le THF en présence d'une quantité catalytique de PPTS permet d'isoler l'énamide **9** avec un rendement de 84%. Une hydrogénation en présence du catalyseur de Pearlman conduit à la réduction de la double liaison et au clivage du groupement Cbz, pour donner la (±)-coniine avec un rendement de 85%. De même, l'énamide **10** est obtenu avec un rendement de 81% à partir de **6** puis une hydrogénation permet d'isoler la (±)-anabasine avec un rendement de 83%.



**Schéma 2.8 Synthèse de la (±)-coniine et de la (±)-anabasine**

Nous avons mis en évidence l'efficacité de notre stratégie qui consiste en l'enchaînement d'une réaction R3C, une hydroformylation puis une réduction permettant la synthèse d'alcoïdes pipéridiniques monosubstitués.

La (±)-coniine est obtenue en trois étapes avec un rendement global de 62% à partir du butyraldéhyde. La (±)-anabasine est aussi obtenue en trois étapes avec un rendement global de 34% à partir de la 3-pyridinecarboxaldéhyde.

### 2.1.5.3 Synthèse de la ( $\pm$ )-dihydropinidine et de la ( $\pm$ )-4-propyloctahydro-1H-quinolizidine

Pour la synthèse de la ( $\pm$ )-dihydropinidine, deux voies de synthèse peuvent être envisagées (Schéma 2.9). Nous avons tout d'abord utilisé l'homoallylamine **7** préparée précédemment par réaction d'aza-Sakurai-Hosomi.

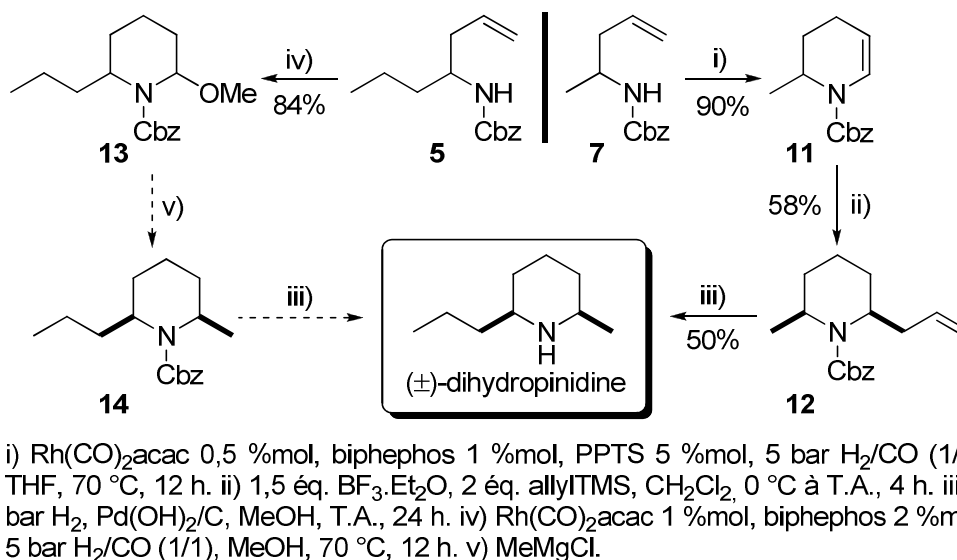


Schéma 2.9 Synthèse de la ( $\pm$ )-dihydropinidine

L'hydroformylation de cette homoallylamine dans le THF en présence de biphephos et de PPTS permet d'obtenir l'énamide **11** avec un rendement de 90%. Un fragment allyle est alors introduit par addition d'allyltriméthylsilane en présence de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O. Le composé **12** est ainsi obtenu avec un rendement de 58 %, sous forme d'un seul diastéréoisomère de stéréochimie *cis*, comme cela a été démontré par RMN 2D grâce à la présence d'un effet nOe entre les protons H<sub>2</sub> et H<sub>6</sub> (Figure 2.2).

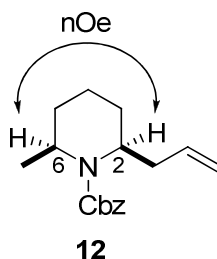


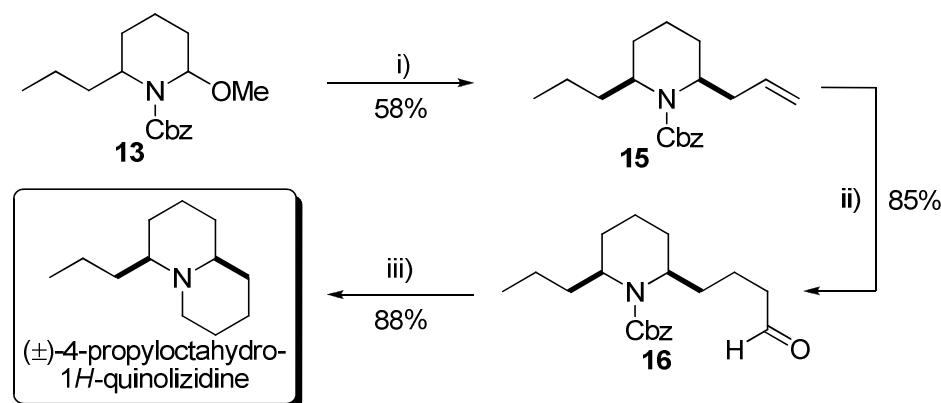
Figure 2.2 Effet nOe observé sur le composé **12**

Une hydrogénation permet alors la réduction de l'oléfine ainsi que la déprotection de l'amine pour conduire à la ( $\pm$ )-dihydropinidine avec un rendement de 50%. Le rendement de cette hydrogénation est faible comparé à ceux précédemment obtenus, vraisemblablement en raison de la volatilité du produit. Cette première voie de synthèse permet d'obtenir la ( $\pm$ )-dihydropinidine en quatre étapes avec un rendement global de 25%. Afin d'améliorer cette voie de synthèse, l'addition nucléophile sur l'énamide et l'hydrogénation restent à optimiser.

Parallèlement, une deuxième voie de synthèse a été envisagée pour la synthèse de la ( $\pm$ )-dihydropinidine. Celle-ci commence par l'hydroformylation de l'homoallylamine **5** dans le méthanol, pour conduire à l'hémi-aminal **13** avec un rendement de 84%. Une addition du chlorure de

méthylmagnésium pourrait alors être réalisée pour conduire à la pipéridine 2,6-disubstituée **14** protégée par le groupement Cbz. Comme dans les synthèses précédentes, une hydrogénation en présence du catalyseur de Pearlman devrait permettre d'obtenir la ( $\pm$ )-dihydropinidine. Cette seconde voie de synthèse pourrait permettre d'améliorer le rendement global de la synthèse puisque la réaction d'aza-Sakurai-Hosomi est plus efficace avec le butyraldéhyde qu'avec le paralaldéhyde.

Afin d'étendre l'utilisation de notre stratégie de synthèse à d'autres types d'alcaloïdes, nous avons souhaité réaliser la préparation d'une quinolizidine (Schéma 2.10). Ainsi, à partir de l'hémiaminal **13**, une addition d'allyltriméthylsilane en présence de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  permet d'obtenir le composé **15** diastéréosélectivement avec un rendement de 58%. Ce composé possédant une double liaison terminale est alors hydroformylé en présence de biphephos dans le THF pour conduire à l'aldéhyde **16** avec un rendement de 85%. Finalement, une hydrogénation permet de déprotéger l'amine puis de réaliser une amination réductrice avec l'aldéhyde pour donner la ( $\pm$ )-4-propyloctahydro-1*H*-quinolizidine avec un rendement de 88%.



i) allylTMS 5 éq.,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  2 éq.,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 3 h. ii)  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$  1 %mol, biphephos 2 %mol, 5 bar  $\text{H}_2/\text{CO}$  (1/1), THF, 70 °C, 6 h. iii) 5 bar  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ , MeOH, T.A., 24 h.

### Schéma 2.10 Synthèse de la ( $\pm$ )-4-propyloctahydro-1*H*-quinolizidine

La ( $\pm$ )-4-propyloctahydro-1*H*-quinolizidine est ainsi obtenue en cinq étapes à partir du butyraldéhyde avec un rendement global de 36%. Cet exemple nous a permis de démontrer l'intérêt de la réaction d'hydroformylation pour la construction d'un motif quinolizidinique étape par étape.

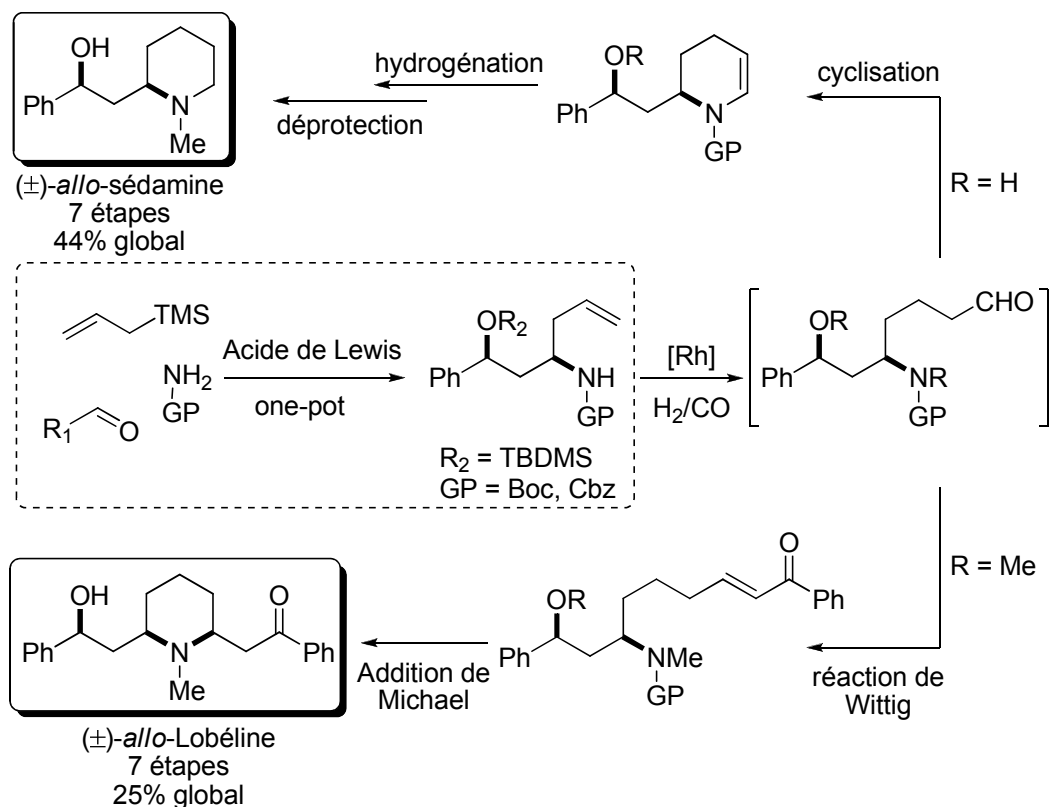
#### 2.1.6 Synthèse de la ( $\pm$ )-allo-sédamine et de la ( $\pm$ )-allo-Lobéline

Parallèlement à ces travaux, la synthèse de deux autres alcaloïdes, la ( $\pm$ )-allo-sédamine et la ( $\pm$ )-allo-Lobéline a été effectuée (Schéma 2.11).<sup>50</sup> Ces synthèses, réalisées en collaboration avec le Dr. Thomas Spangenberg sont détaillées dans sa thèse et ne le seront donc pas ici.

La stratégie de synthèse est la même que celle précédemment utilisée. Une réaction de R3C, réalisée sur un aldéhyde comportant une fonction hydroxyle protégée, permet d'obtenir une homoallylamine protégée. Puis la réaction de cyclohydrocarbonylation conduit à l'énamide clé. Une hydrogénation réalisée en présence de formaldéhyde permet ensuite la réduction de la double liaison, le clivage de groupement protecteur puis l'introduction d'un groupement méthyle sur l'amine. Après

<sup>50</sup> (a) Spangenberg, T.; Airiau, E.; Bui The Thuong, M.; Donnard, M.; Billet, M.; Mann, A. *Synlett* **2008**, 18, 2859-2863. (b) Thomas Spangenberg. « Synthesis of biomolecules using directed allylic substitution, multicomponent reaction and hydroformylation », Thèse de l'Université de Strasbourg, **2008**.

une étape finale de déprotection, la ( $\pm$ )-*allo*-sédamine est obtenue en 7 étapes avec un rendement global de 44% à partir du benzaldéhyde.



**Schéma 2.11 Synthèse de la ( $\pm$ )-*allo*-sédamine et de la ( $\pm$ )-*allo*-Lobéline par une séquence R3C / hydroformylation**

L'aldéhyde généré *in situ* par hydroformylation peut aussi réagir avec un ylure pour conduire à un composé carbonyle  $\alpha,\beta$ -insaturé par réaction de Wittig. Un traitement en milieu acide permet ensuite la déprotection de la fonction hydroxyle, de l'amine puis la réaction de cette dernière selon une addition de Michael sur l'énone pour conduire à la ( $\pm$ )-*allo*-Lobéline, qui est obtenue en 7 étapes à partir du benzaldéhyde avec un rendement global de 25%. Ces séquences réactionnelles R3C / hydroformylation / réduction ou fonctionnalisation sont donc particulièrement efficace pour la préparation rapide d'alcaloïdes contenant des motifs pipéridines.

### 2.1.7 Conclusion

La réaction d'aza-Sakurai-Hosomi permet de préparer de manière rapide et efficace des homoallylamine protégées avec de bons rendements. Ces composés ont été utilisés dans un enchaînement de réactions R3C / CHC / hydrogénation.

Cette stratégie de synthèse nous a permis de synthétiser dans un premier temps des pipéridines mono-substituées comme la ( $\pm$ )-coniine qui est obtenue en trois étapes à partir du butyraldéhyde avec un rendement global de 62%. La ( $\pm$ )-anabasine a aussi été préparée en trois étapes à partir de la 3-pyridinecarboxaldéhyde avec un rendement global de 34%.

Puis nous avons étendu cette méthode de synthèse à la préparation d'une pipéridine *cis*-2,6-disubstituée, la ( $\pm$ )-dihydropinidine qui est obtenue en quatre étapes avec un rendement non optimisé de 25%.

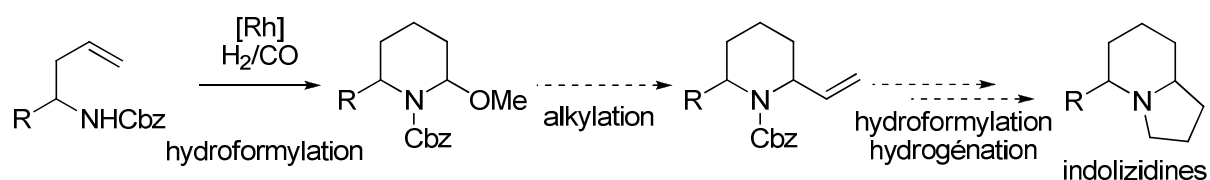


Finalement, l'addition d'un nucléophile allylique sur un héli-aminal permet de réaliser une seconde hydroformylation donnant un aldéhyde. Il est alors possible de réaliser une amination réductrice pour obtenir la ( $\pm$ )-4-propyloctahydro-1*H*-quinolizidine, en cinq étapes à partir du butyraldéhyde avec un rendement de 36%.

Cette stratégie a aussi permis de réaliser la synthèse ( $\pm$ )-*allo*-sédamine et de la ( $\pm$ )-*allo*-Lobéline qui sont obtenues en 7 étapes avec des rendements respectifs de 44% et 25%.

L'enchaînement d'une réaction d'aza-Sakurai-Hosomi suivie d'une réaction de cyclohydrocarbonylation puis d'une hydrogénation se révèle efficace pour la synthèse de composés naturels possédants un motif pipéridine ou quinolizidine.

Cette stratégie basée sur l'emploi de trois aldéhydes permet d'envisager la synthèse de nombreux autres analogues, notamment des composés de type indolizidine qui pourrait être obtenus par introduction d'un groupement vinyle sur un héli-aminal intermédiaire (Schéma 2.12).



**Schéma 2.12 Synthèse d'indolizidines par un enchaînement hydroformylation / hydrogénation**

L'hydroformylation puis une hydrogénation, comme pour la synthèse de quinolizidines, permettrait d'obtenir une indolizidine. La limitation étant la stéréochimie C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> *cis* que nous obtenons dans tous les cas.

## 2.2 Réactions domino CHC / cyclisation par addition de nucléophiles

### 2.2.1 Introduction

#### 2.2.1.1 Concept

La formation d'au moins deux nouvelles liaisons en une seule transformation sans isoler les intermédiaires a été définie comme une réaction domino.<sup>51</sup> Au départ, ce concept a été développé afin de réduire le nombre d'étapes et de réaliser une économie d'atomes pour la synthèse de composés naturels complexes.<sup>52</sup> Le design optimal d'une réaction domino doit permettre de préparer des composés complexes à partir de substrats simples et facile d'accès.

Dans les travaux précédents, nous avons démontré la possibilité de générer par hydroformylation un aldéhyde de manière extrêmement régiosélective. L'aldéhyde formé peut soit rester intact soit réagir avec un nucléophile, comme un carbamate, pour former un ion *N*-acyliminium intermédiaire. Cet ion peut alors être piégé par un solvant protique pour former un héli-aminal ou conduire à un énamide si une déshydratation a lieu. Cette succession de réactions est définie comme une CHC. Précédemment, nous avons utilisé les réactions de CHC sur des homoallylamine protégées pour la synthèse de composés naturels comportant un motif pipéridine. Les réactions de CHC sur ces composés possédant une double liaison terminale et un centre nucléophiles se sont révélées très efficaces.

Nous souhaitons maintenant réaliser l'hydroformylation sur des substrats comportant plusieurs centres nucléophiles (Schéma 2.13). Le substrat clé **A** possède une double liaison terminale et un nucléophile reliés par un amide dont l'atome d'azote sert lui-même de nucléophile.

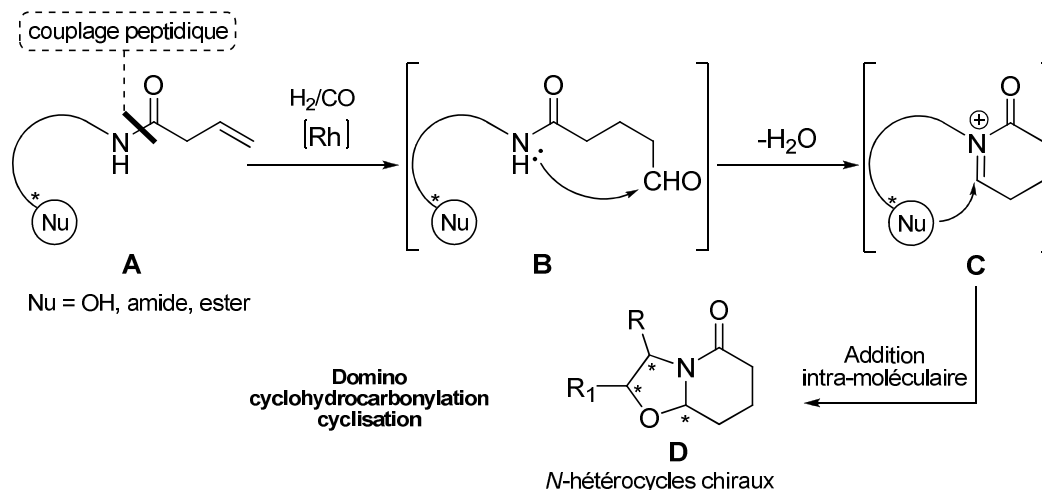


Schéma 2.13 Concept de la réaction domino cyclohydrocarbonylation / addition nucléophile

L'objectif est de générer un aldéhyde **B** qui va réagir avec l'amide pour conduire à un ion *N*-acyliminium **C** par CHC. Un second nucléophile porté par le substrat pourra alors piéger cet

<sup>51</sup> (a) Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131-163. (b) Tietze, L. F.; Brasche, G.; Gericke, K. M. in "Domino Reactions in Organic Synthesis", Wiley-VCH, Weinheim, **2006**. (c) Ho, T.-L. in "Tandem Organic Reactions", Wiley, NY, **1992**. (d) Parsons, P. J.; Shell, A. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 195-206.

<sup>52</sup> (a) Enders, D.; Grondal, C.; Hüttl, M. R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570-1581. (b) Padwa, A.; Bur, K. S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5341-5378. (c) Overman, L. E.; Penington, L. D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7143-7157.

intermédiaire et ainsi conduire à des composés bicycliques **D** portant jusqu'à trois centres stéréogènes, à partir d'un substrat linéaire en une seule étape.

L'utilisation de dérivés d'amino-alcools permettrait de préparer des oxazolopipéridones variées par réaction domino CHC / cyclisation. Lors de cette réaction domino, deux points sont particulièrement importants. Tout d'abord, l'hydroformylation doit être parfaitement régiosélective pour générer l'aldéhyde linéaire et le complexe de rhodium doit être stable en présence des substrats nucléophiles de départ. De plus, l'addition du second nucléophile sur l'acyliminium intermédiaire doit se faire de préférence de façon diastéréosélective.

### 2.2.1.2 Utilisation des oxazolopipéridones, exemples de la littérature

Les oxazolopipéridones ont été largement utilisées en synthèse organique (Schéma 2.14).<sup>53</sup> Ce sont des substrats chiraux sur lesquels il est possible de réaliser de nombreuses fonctionnalisations.

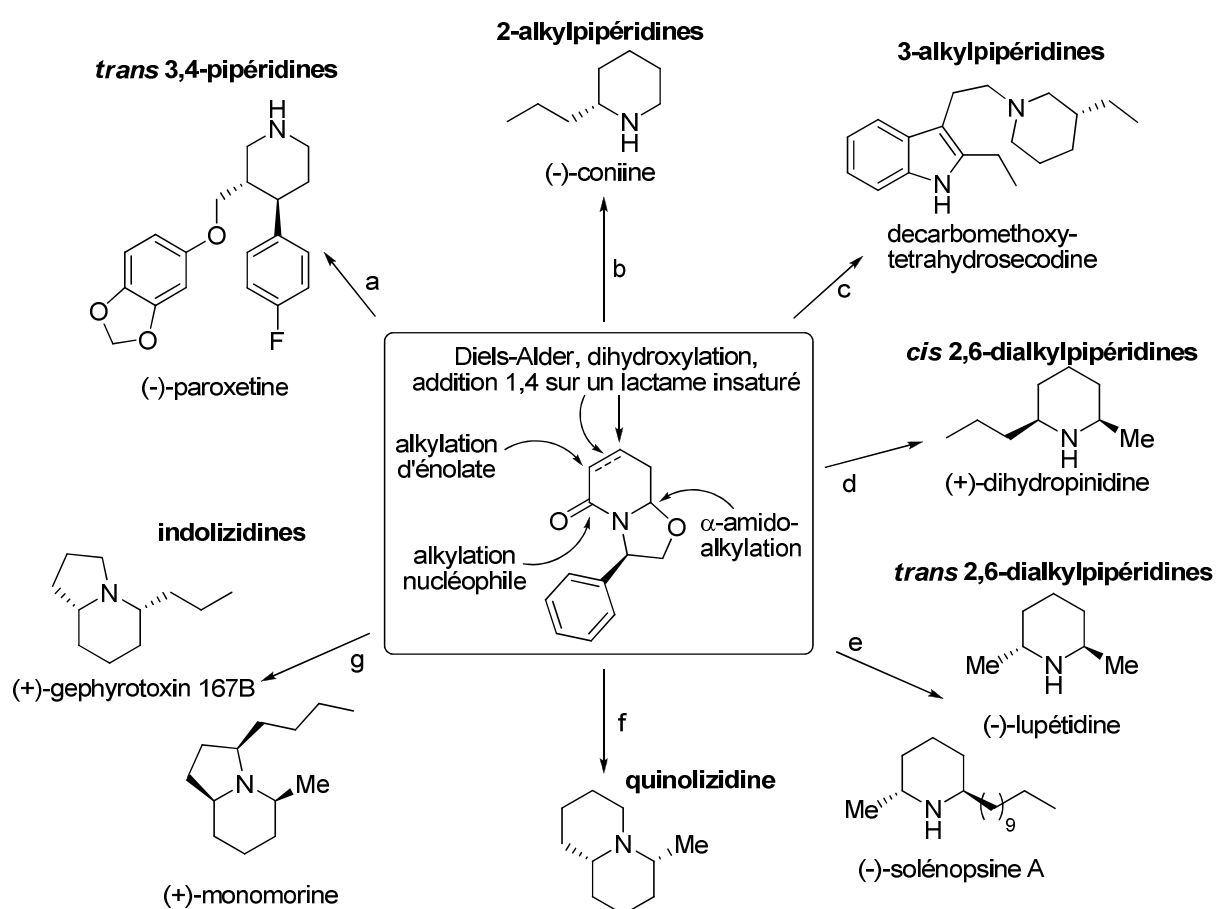


Schéma 2.14 Synthèses énantiosélectives de pipéridines à partir d'oxazolopipéridones

Par exemple, l'alkylation de l'oxazolopipéridone sur la fonction *N*-acyliminium masquée procède avec une bonne diastéréosélectivité. Des additions de nucléophiles sur la fonction amide

<sup>53</sup> (a) Escolano, C.; Amat, M.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8198-8207 et références citées. (b) Amat, M.; Escolano, C.; Gomez-Esqué, A.; Lozano, O.; Llor, N.; Griera, R.; Molins, E.; Bosch, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1581-1588. (c) Amat, M.; Canto, M.; Llor, N.; Ponzio, V.; Pérez, M.; Bosch, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 335-338. (d) Amat, M.; Lozano, O.; Escolano, C.; Molins, E.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4431-4439. (e) Amat, M.; Griera, R.; Fabregat, R.; Molins, E.; Bosch, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3348-3351.

peuvent aussi être réalisées. La déprotonation par une base forte en  $\alpha$  du carbonyle puis l'addition d'électrophiles permet aussi de fonctionnaliser ce squelette.

Cet éventail de réactions a permis de réaliser la synthèse de nombreux composés comportant un motif pipéridine plus ou moins fonctionnalisé (**a-e**). Il est aussi possible de préparer des quinolizidines (**f**) ou des indolizidines (**g**) en utilisant les oxazolopipéridones.

Les lactames de type oxazolopipéridones se révèlent donc être des matières premières de premier plan pour la synthèse d'alcaloïdes. C'est pourquoi la mise au point d'une synthèse efficace et stéréocontrôlée de ce synthon reste un enjeu important.

### 2.2.1.3 Préparation des oxazolopipéridones, exemples de la littérature

Deux méthodes sont particulièrement utilisées pour préparer des oxazolopipéridones. La première consiste en une condensation d'un amino-alcool ou d'un amino-ester sur l'anhydride glutarique pour former un imide (Schéma 2.15).<sup>54</sup> Les composés ainsi obtenus sont alors réduits par addition de borohydrure de sodium, en milieu neutre ou acide, pour former les oxazolopipéridones avec de bons rendements. Cette réaction fonctionne avec une bonne diastéréosélectivité dans le cas des amino-esters. Avec des amino-alcools, le rendement de cette séquence réactionnelle est plus faible et la diastéréosélectivité obtenue est moins bonne.

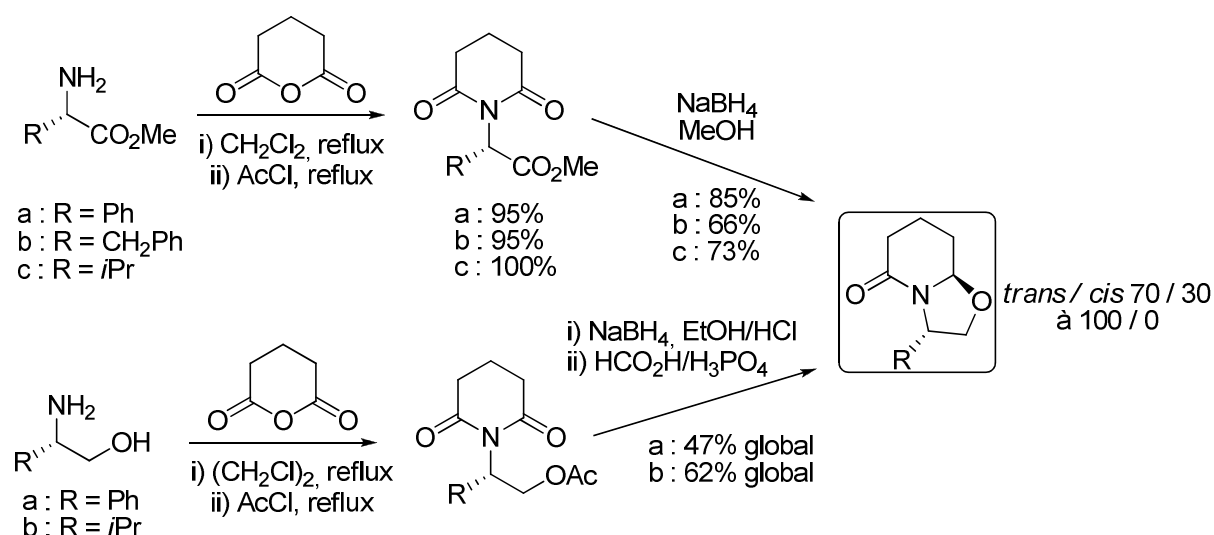
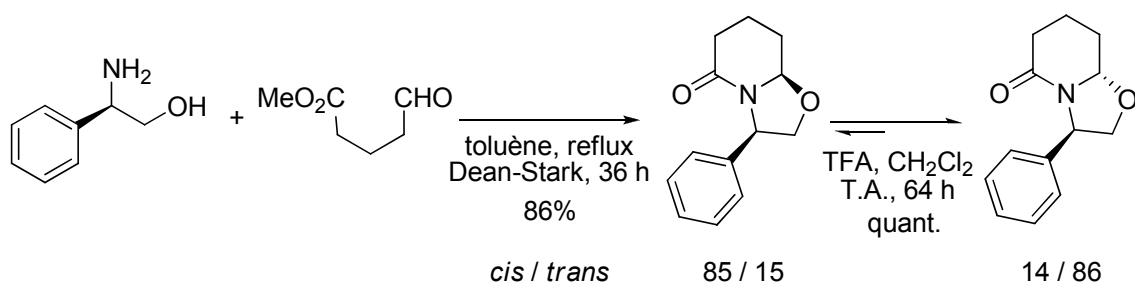


Schéma 2.15 Synthèses d'oxazolopipéridones utilisant l'anhydride glutarique

Les oxazolopipéridones peuvent aussi être obtenues par condensation d'un amino-alcool avec le 5-oxopentanoate de méthyle (Schéma 2.16).<sup>55</sup> La réaction est réalisée dans le toluène à reflux pendant 36 h dans des conditions neutres en éliminant l'eau formée par son azéotrope avec le toluène. Un mélange des deux diastéréoisomères *cis/trans* (85/15) est obtenu avec un rendement de 86%.

<sup>54</sup> (a) Micouin, L.; Quirion, J.-C.; Husson, H.-P. *Synthetic Commun.* **1996**, *26*, 1605-1611. (b) Amat, M.; Llor, N.; Bosch, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2223-2226.

<sup>55</sup> (a) Amat, M.; Pshenichnyi, G.; Bosch, J.; Molins, E.; Miravittles, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3091-3094. (b) Amat, M.; Bosch, J.; Hidalgo, J.; Canto, M.; Pérez, M.; Llor, N.; Molins, E.; Miravittles, C.; Orozco, M.; Luque, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3074-3084. (c) Royer, J.; Husson, H.-P. *Heterocycles* **1993**, *36*, 1493-1496.



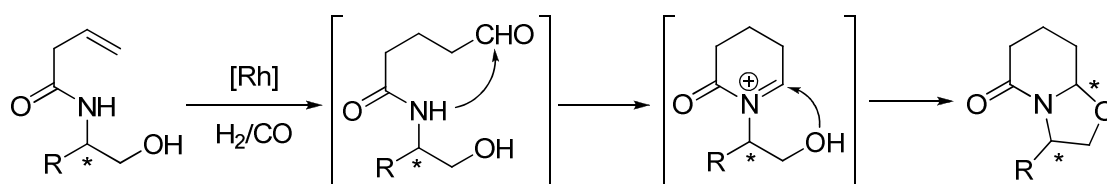
**Schéma 2.16 Synthèse d'oxazolopipéridones par condensation avec le 5-oxopentanoate de méthyle**

Lorsque ce mélange est repris dans le dichlorométhane et traité par l'acide trifluoroacétique à température ambiante pendant 64 h, un mélange *cis/trans* en rapport 14/86 est récupéré quantitativement. Il y a donc une épimérisation du composé. Ceci est expliqué par une réouverture en milieu acide pour former un ion *N*-acyliminium qui peut subir l'addition de l'alcool pour conduire à l'isomère *trans*. Les deux diastéréoisomères sont séparables par chromatographie sur gel de silice.

## 2.2.2 Mise au point de la réaction de cyclohydrocarbonylation envisagée pour la synthèse d'oxazolopipéridones

### 2.2.2.1 Rappels bibliographiques

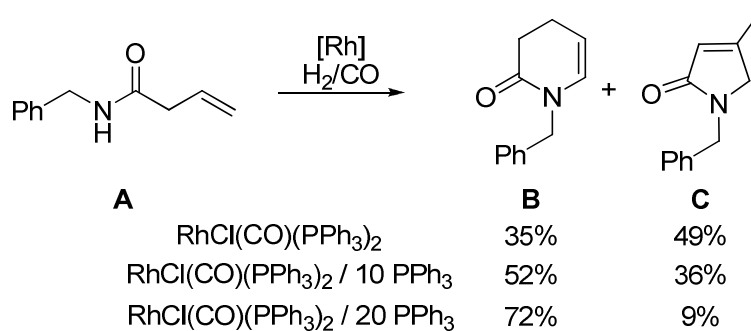
Nous souhaitons utiliser l'hydroformylation pour préparer des oxazolopipéridones substituées par différents groupements (Schéma 2.17). L'hydroformylation d'amide  $\beta,\gamma$ -insaturés obtenus à partir d'amino-alcools peut permettre de préparer l'aldéhyde sur lequel la fonction amide doit s'additionner pour conduire à un ion *N*-acyliminium qui sera piégé intramoléculairement par la fonction alcool présente.



**Schéma 2.17 Synthèse d'oxazolopipéridones par hydroformylation**

Très peu de travaux existent dans la littérature pour l'hydroformylation de composés carbonylés  $\beta,\gamma$ -insaturés. Les seuls exemples concernant des but-3-énamides ont été publiés par l'équipe d'Ojima (Schéma 2.18).<sup>56</sup> Par exemple, l'hydroformylation de *N*-benzyl-but-3-énamide **A** conduit à un mélange des composés **B** et **C** issus de l'hydroformylation linéaire et branché.

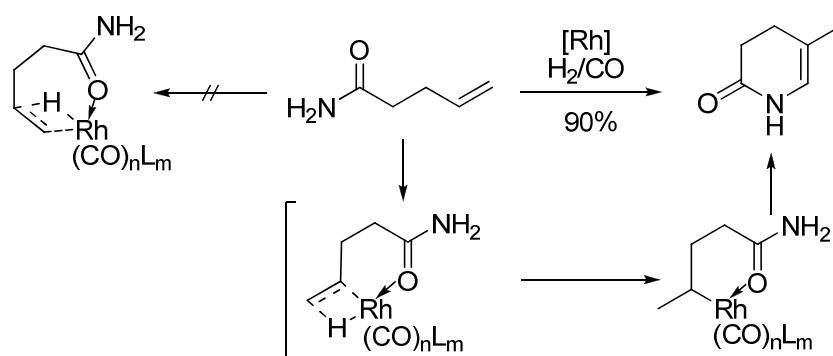
<sup>56</sup> (a) Ojima, I.; Korda, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6283-6286. (b) Ojima, I.; Korda, A.; Shay, W. R. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2024-2030.



**Schéma 2.18 Hydroformylation de but-3-énamides**

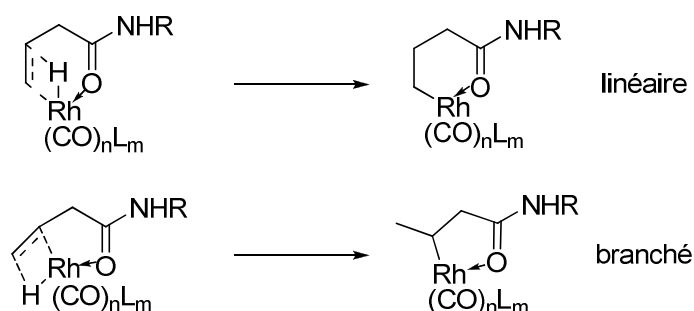
Sans ajout de ligand dans le milieu, le composé issu de l'hydroformylation branché **C** est obtenu majoritairement. Lorsque de la triphénylphosphine est ajoutée en excès, le composé issu de l'hydroformylation linéaire **B** devient majoritaire.

L'hydroformylation du pent-4-énamide est aussi un exemple intéressant (Schéma 2.19). En effet, seule la formation du composé branché est observée, même en additionnant 20 équivalents de triphénylphosphine dans le milieu. Ce résultat indique clairement qu'un contrôle par chélation a lieu, favorisant ainsi la formation de l'aldéhyde branché lors de l'étape initiale d'hydroformylation.



**Schéma 2.19 Hydroformylation de pent-4-énamide**

Ce résultat suggère fortement qu'un contrôle par chélation équivalent a lieu dans les réactions d'hydroformylation des dérivés de but-3-énamides (Schéma 2.20). Cependant, l'effet de l'ajout de phosphine ne peut pas être interprété seulement comme un blocage de la chélation de l'amide sur le rhodium. Dans les deux états de transition possible, la liaison entre le rhodium et le carbonyle conduit soit à la formation d'un cycle à 6 soit à la formation d'un cycle à 5. L'ajout de phosphine dans la sphère de coordination du rhodium entraîne une augmentation de son encombrement et favorise la formation du cycle à 6 qui conduit dans ce cas à l'hydroformylation linéaire.



**Schéma 2.20 Contrôle par chélation pour l'hydroformylation d'amide**

### 2.2.2.2 Etude de la réaction de cyclohydrocarbonylation

Ces travaux montrent que nous devons tout d'abord mettre au point nos conditions réactionnelles pour l'hydroformylation d'amides  $\beta,\gamma$ -insaturés à l'aide d'un composé modèle. En effet, les composés carbonylés  $\beta,\gamma$ -insaturés sont très sensibles à l'isomérisation de la double liaison qui conduit à un composé conjugué. Or, le rhodium est connu pour réaliser ce type d'isomérisation non désirée ici.<sup>57</sup> Afin de mettre au point les conditions réactionnelles optimales pour l'hydroformylation, nous avons utilisé un substrat comportant une fonction alcool protégée pour éviter la seconde cyclisation (Schéma 2.21). Cette procédure va simplifier l'analyse des différents adduits issus de l'hydroformylation.

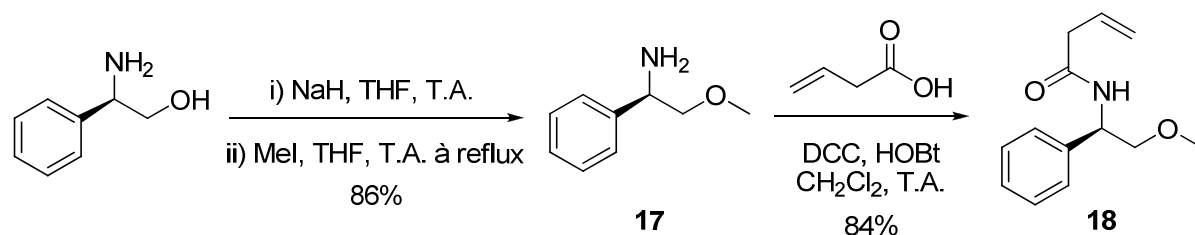


Schéma 2.21 Synthèse du composé modèle 18

Le composé **17** est préparé à partir du (*R*)-phénylglycinol en présence d'hydrure de sodium et d'iodométhane avec un rendement de 86%.<sup>58</sup> Un couplage peptidique avec l'acide but-3-énoïque permet d'obtenir l'amide **18** avec un rendement de 84%. Ce composé a ensuite été utilisé pour mettre au point les conditions réactionnelles d'hydroformylation.

Lors de l'optimisation nous avons fait varier de nombreux paramètres, notamment le solvant, l'ajout d'additifs acides, le ligand et le catalyseur d'hydroformylation ainsi que la température. Tous les composés pouvant être formés ont tout d'abord été isolés puis caractérisés (Schéma 2.22).

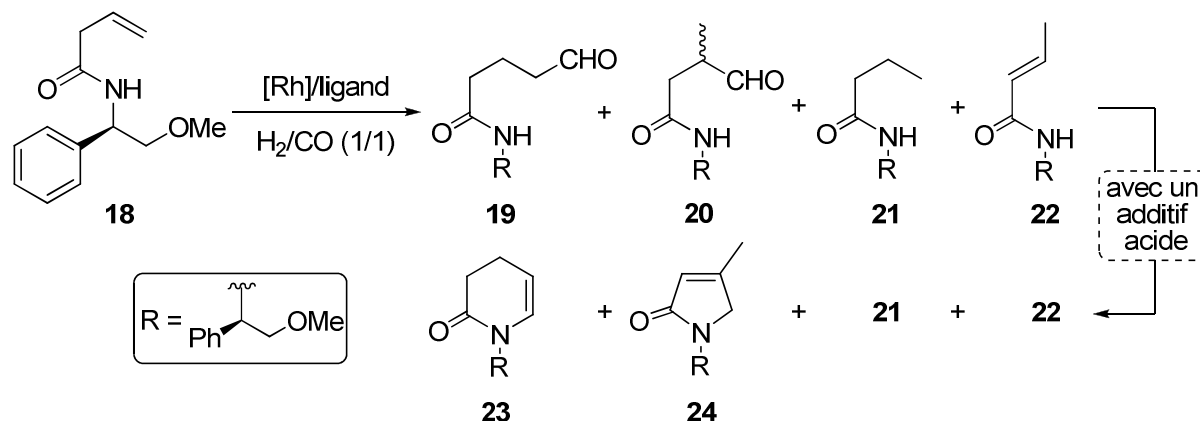


Schéma 2.22 Composés isolés lors de la mise au point de l'hydroformylation sur 18

Le rapport entre les différents produits a ensuite été déterminé par RMN <sup>1</sup>H des bruts réactionnels grâce à certains pics caractéristiques. Les résultats sont résumés dans le Tableau 2.4. Les expériences ont été réalisées sous une pression de 5 bar en H<sub>2</sub>/CO (1/1) à une température de 70 °C et avec le Rh(CO)<sub>2</sub>acac comme précatalyseur. Dans tous les cas, la conversion du produit de départ est

<sup>57</sup> (a) Grieco, P. A.; Nishizawa, M.; Marinovic, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7102-7104. (b) Zacuto, M. J.; Xu, F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6298-6300.

<sup>58</sup> Bream, R. N.; Ley, S. V.; McDermott, B.; Procopiou, P. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2237-2242.

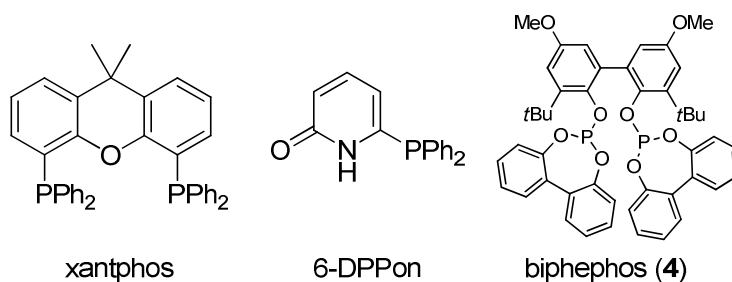
complète. Seuls les produits **21** (issu de la réduction de l'oléfine) ou **22** (isomérisation) sont observés en plus des produits d'hydroformylation **19** et **20**.

Dans un premier temps, nous avons réalisé des réactions en milieu neutre en faisant varier les ligands utilisés (Tableau 2.4, Entrées 1-5). En l'absence de ligand, seulement 24% de produit d'hydroformylation sont obtenus et la régiosélectivité est mauvaise. Dans ce cas, le produit majoritaire **22** est obtenu par isomérisation de la double liaison. En présence de triphénylphosphine, de xantphos ou de 6-DPPon<sup>59</sup> l'hydroformylation a lieu avec un bon rendement mais le rapport linéaire / branché (l / b) est d'environ 70 / 30. Comme attendu, le meilleur résultat a été obtenu avec le phosphite très encombré (le biphephos) qui a permis d'obtenir un rapport l / b de 92 / 8. Lors de ces expériences, l'aldéhyde formé est stable dans les conditions réactionnelles et les produits **19** et **20** sont obtenus. La cyclisation avec l'amide n'a pas lieu.

**Tableau 2.4 Optimisation des conditions expérimentales avec le composé 18<sup>a</sup>**

Entrée	Solvant	Additif acide (10 %mol)	Ligand	Hydroformylation (%)	rapport linéaire/branché
1	THF	-	-	<b>19</b> + <b>20</b> : 24 <sup>b</sup>	50/50
2	THF	-	PPh <sub>3</sub>	<b>19</b> + <b>20</b> : 95	67/33
3	THF	-	xantphos	<b>19</b> + <b>20</b> : 94	72/28
4	THF	-	6-DPPon	<b>19</b> + <b>20</b> : 95	67/33
5	THF	-	biphephos	<b>19</b> + <b>20</b> : 93	92/8
<hr/>					
6	THF	APTS	biphephos	<b>23</b> + <b>24</b> : 94	96/4
7	Toluène	APTS	biphephos	<b>23</b> + <b>24</b> : 90	91/9
8	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>c</sup>	APTS	biphephos	<b>23</b> + <b>24</b> : 85	86/14
9	THF	PPTS	biphephos	<b>23</b> + <b>24</b> : 93	96/4
10	THF	CSA	biphephos	<b>23</b> + <b>24</b> : 95	92/8
11	THF	BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O	biphephos	<b>23</b> + <b>24</b> : 94	96/4
12	THF	Zn(OTf) <sub>2</sub>	biphephos	<b>23</b> + <b>24</b> : 94	96/4
13	THF	Yb(OTf) <sub>3</sub>	biphephos	<b>23</b> + <b>24</b> : 92	96/4
14 <sup>d</sup>	THF	APTS	biphephos	<b>23</b> + <b>24</b> : 15 <sup>e</sup>	96/4
15 <sup>f</sup>	THF	APTS	biphephos	<b>23</b> + <b>24</b> : 93	95/5
16 <sup>g</sup>	THF	APTS	biphephos	<b>23</b> + <b>24</b> : 90	85/15
17 <sup>h</sup>	THF	APTS	biphephos	<b>23</b> + <b>24</b> : 65	95/5

a) Rh(CO)<sub>2</sub>acac / ligand / **18** : 1/2/50, [**18**] = 0,04 M, 5 bar H<sub>2</sub>/CO (1/1), 70 °C, 12 h. Les rapports des produits ont été déterminés par RMN <sup>1</sup>H des bruts réactionnels. Conversion complète du substrat de départ. b) 56% de **22** obtenu. c) Réaction à 50 °C. d) Réaction à température ambiante. e) 85% de **22** obtenu. f) Réaction avec le catalyseur de Wilkinson : RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. g) Réaction avec Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>. h) Réaction avec Rh(cod)<sub>2</sub>BF<sub>4</sub>.



<sup>59</sup> Breit, B.; Seiche, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6608-6609.



Nous avons donc testé l'influence de l'ajout d'acides de Lewis ou de Brønsted dans la réaction afin de favoriser l'addition de la fonction amide sur l'aldéhyde. Cependant, la stabilité du biphephos n'est pas évidente en milieu acide d'autant qu'une molécule d'eau est libérée lors de la cyclohydrocarbonylation. Ceci pourrait donc favoriser son hydrolyse. De manière intéressante, nous n'avons pas observé de changement notable dans la conversion du produit de départ (entrées 6-13). La stabilité du complexe rhodium/biphephos a été vérifiée par RMN  $^{31}\text{P}$  (voir en annexe dans la partie expérimentale). Cependant, ce sont maintenant les produits de cyclohydrocarbonylation **23** et **24** qui sont obtenus. En effet, grâce à la catalyse acide, l'addition de l'amide sur l'aldéhyde a lieu. L'hémi-aminal ainsi formé est déshydraté pour conduire aux produits **23** et **24**. En ce qui concerne **24**, ce composé est le résultat d'une conjugaison de la double liaison par isomérisation.

L'utilisation d'acides de Brønsted comme l'APTS (entrée 6), le PPTS (entrée 9) ou le CSA (entrée 10) conduit à des résultats similaires avec une bonne régiosélectivité et une très bonne proportion d'hydroformylation. L'utilisation de toluène (entrée 7) ou de dichlorométhane (entrée 8) est compatible avec les conditions d'hydroformylation mais les rendements en produits d'hydroformylation et la régiosélectivité sont un peu moins bons que dans le THF. L'utilisation d'acides de Lewis comme le  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (entrée 11), le  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  (entrée 12) ou l' $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (entrée 13) permet aussi d'obtenir de bons rendements en produit d'hydroformylation. Le rapport l / b obtenu est de 96 / 4.

A température ambiante (entrée 14) le produit d'hydroformylation est isolé avec un rendement de seulement 15%. Dans ce cas, le composé **22** résultant de l'isomérisation de la double liaison est isolé avec 85% de rendement.

Finalement, nous avons testé d'autres sources de rhodium pour l'hydroformylation. Le catalyseur de Wilkinson  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$  (entrée 15) permet d'obtenir des résultats comparables au  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$  avec 93% d'hydroformylation et un rapport l / b de 95/5. Le  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  (entrée 16) entraîne une baisse du rapport l/b et le  $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{BF}_4$  (entrée 17) conduit à la formation de seulement 65% de produit d'hydroformylation.

Les conditions optimales pour la réaction de cyclohydrocarbonylation sont obtenues en utilisant le biphephos avec le  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$  dans le THF à 70 °C sous 5 bar de *syngas*  $\text{H}_2/\text{CO}$ . De plus, l'addition d'acides de Brønsted ou d'acides de Lewis s'est révélée essentielle pour que la cyclisation ait lieu. Nous avons aussi montré que l'addition d'acides dans le milieu réactionnel ne compromet pas le cycle catalytique du rhodium. Enfin, l'utilisation du biphephos se révèle crucial pour la réalisation de la réaction afin d'obtenir une bonne régiosélectivité. C'est en effet le seul ligand parmi ceux testés qui permet d'obtenir un excellent rapport linéaire / branché.

## 2.2.3 Synthèse des oxazolopipéridones par réaction domino CHC / cyclisation

### 2.2.3.1 Synthèse des composés de départ

Après avoir déterminé les conditions optimales pour l'hydroformylation d'amides  $\beta,\gamma$ -insaturés, nous avons souhaité appliquer cette méthode à la préparation d'oxazolopipéridones variées. Pour cela, nous avons préparé des amides à partir d'amino-alcools commerciaux par couplage peptidique en présence de DCC et de HOBT (Schéma 2.23).

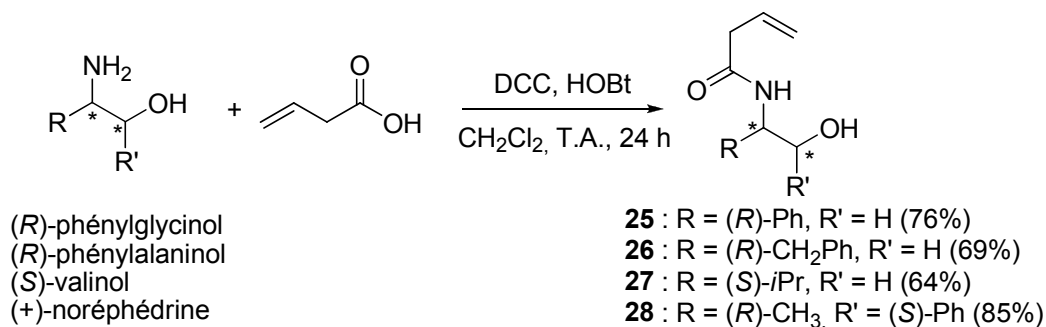


Schéma 2.23 Synthèse des amides linéaires de départ

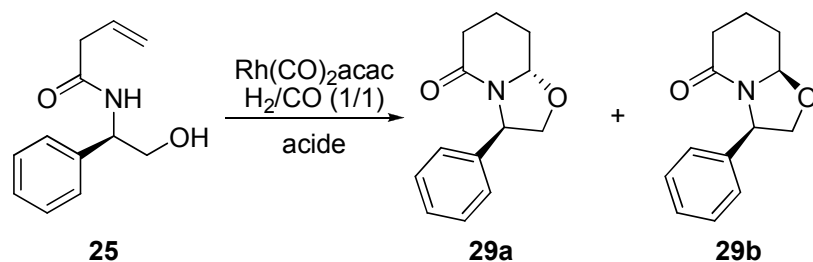
Les composés dérivés du (R)-phénylglycinol **25**, du (R)-phénylalaninol **26**, du (S)-valinol **27** et de la (+)-noréphédrine **28** sont obtenus en une étape avec des rendements de 64 à 85%. Ces composés vont nous permettre de tester la réaction domino et de voir si les différents groupements présents ont une influence sur la diastéréosélectivité de la cyclisation sur l'iminium.

### 2.2.3.2 Réaction domino CHC / cyclisation

Les conditions réactionnelles optimales pour la réaction d'hydroformylation, afin d'obtenir le meilleur rapport linéaire / branché possible ont été déterminées à l'aide de notre substrat modèle **18**. Nous allons maintenant devoir vérifier si ces conditions permettent d'obtenir une bonne diastéréosélectivité lors de l'addition de l'alcool sur l'acyliminium intermédiaire. Pour cela, nous avons testé différentes conditions en utilisant l'amide **25** (Tableau 2.5).

Dans les conditions optimales décrites précédemment (Entrée 1), nous avons obtenu un mélange des deux diastéréoisomères, issus de l'hydroformylation linéaire, *trans* (**29a**) et *cis* (**29b**) avec un rendement de 91%. Le rapport linéaire / branché, déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel, lors de la réaction est supérieur à 95/5. De plus, la diastéréosélectivité de la cyclisation est très bonne puisque les deux composés sont obtenus dans un rapport de 90/10. Les deux diastéréoisomères sont facilement séparables par colonne chromatographique sur gel de silice. Un essai dans le toluène (Entrée 2) a permis d'améliorer légèrement la diastéréosélectivité de la réaction mais le rendement décroît à 75%. Finalement, l'utilisation d'un autre acide de Brønsted, le CSA, dans le THF (Entrée 3) permet d'obtenir un très bon rendement d'hydroformylation et une très bonne diastéréosélectivité.

Tableau 2.5 Influence de l'acide sur la diastéréosélectivité de la réaction domino<sup>a</sup>



Entrée	Solvant	Acide (%mol)	Rendement (%) <sup>b</sup>	Diastéréosélectivité <sup>c</sup> ( <i>trans</i> 29a / <i>cis</i> 29b)
1	THF	APTS (10)	91	90/10
2	Toluène	APTS (10)	75	95/5
3	THF	CSA (10)	95	91/9

a) Rh(CO)<sub>2</sub>acac/biphephos/**25** : 1/2/100, [**25**] = 0,04 M, 5 bar H<sub>2</sub>/CO (1/1), 70 °C, 12 h. b) Rendement isolé. c) Déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel.

La fonction alcool libre présente sur le substrat **25** semble ne pas perturber l'efficacité du système catalytique par une liaison possible au Rh(I).

En utilisant le biphephos comme ligand pour le Rh(I) en présence d'une faible quantité d'acide, le produit de réaction domino CHC / cyclisation est obtenu avec un très bon rendement et une très bonne diastéréosélectivité.

Cette excellente stéréosélectivité lors de la cyclisation de l'alcool sur l'iminium, peut s'expliquer à l'aide des états de transition de la réaction (Schéma 2.24). L'addition de nucléophiles sur l'acyliminium intermédiaire est sous contrôle stéréoelectronique.<sup>60</sup> Deux états de transition **A** et **C** sont possibles mais l'état de transition **A** est majoritaire car il est plus favorable. La diastéréosélectivité peut être rationalisée sur la base d'une approche axiale de la fonction alcool sur cet acyliminium. L'attaque axiale de l'alcool dans **A** conduit au bicyclic **B** (composé **29a**) avec les hydrogènes en configuration *trans*.

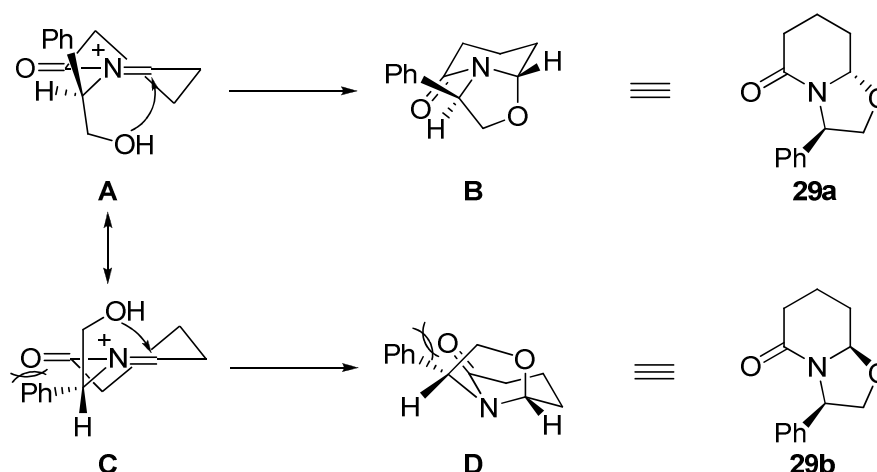


Schéma 2.24 Diastéréosélectivité de la cyclisation sur l'ion *N*-acyliminium

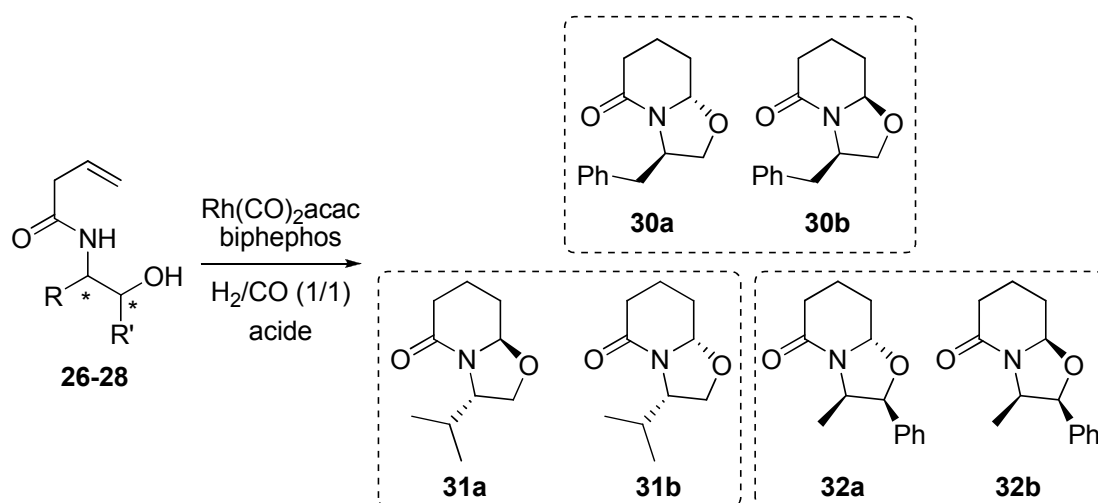
<sup>60</sup> (a) Stevens, R. V. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 289-296. (b) Stevens, R. V.; Lee, A. W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7032-7035.

L'attaque axiale de l'alcool sur l'acyliminium **C** va conduire au bicyclic **D** où les hydrogènes sont en configuration *cis*. Or, la présence de contraintes A<sup>(1,2)</sup> va défavoriser cet état de transition. Ces états de transition permettent d'expliquer la formation majoritaire du composé **29a** dans nos conditions réactionnelles.

La réaction domino décrite précédemment a été appliquée à des vinylacétamides comportant des groupements variés. Une fois préparés, les substrats **26-28** ont été testés dans les mêmes conditions pour réaliser des réactions domino. Ces composés vont nous permettre de vérifier si les groupements portés par l'amino-alcool ont une influence sur la réactivité et la diastéréosélectivité de la cyclisation sur l'iminium intermédiaire.

Le composé **26** dérivé du (*R*)-phénylalaninol possédant un groupement benzyle conduit à un mélange d'oxazolopipéridones **30a/30b** avec un rendement de 90% et une diastéréosélectivité de 90/10 (Entrée 1). Les composés **31a/31b** (Entrée 2), dérivé du (*S*)-valinol, sont obtenus avec un rendement légèrement plus faible de 78% et une diastéréosélectivité équivalente (91/9) en présence d'APTS. Lorsque la réaction est réalisée en présence de CSA (Entrée 3), le rendement baisse légèrement (72%) mais la diastéréosélectivité est équivalente.

**Tableau 2.6 Réaction domino cyclohydrocarbonylation / cyclisation<sup>a</sup>**



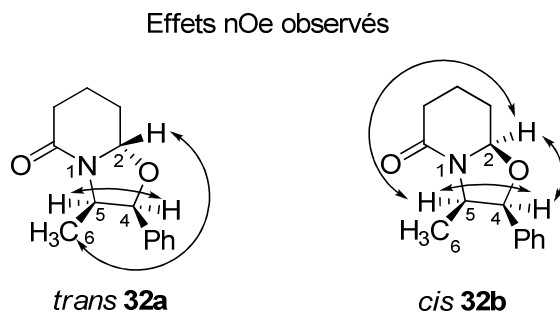
Entrée	Substrat	Acide (%mol)	Rendement (%) <sup>b</sup>	Produits (trans/cis) <sup>c</sup>
1	<b>26</b>	APTS (10)	90	<b>30a/30b</b> : 90/10
2	<b>27</b>	APTS (10)	78	<b>31a/31b</b> : 91/9
3	<b>27</b>	CSA (10)	72	<b>31a/31b</b> : 91/9
4	<b>28</b>	APTS (10)	90	<b>32a/32b</b> : 74/26
5	<b>28</b>	PPTS (5)	91	<b>32a/32b</b> : 86/14

a)  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}/\text{biphephos}/\mathbf{26-28}$  : 1/2/100,  $[\mathbf{26-28}] = 0,04$  M, THF, 5 bar  $\text{H}_2/\text{CO}$  (1/1), 70 °C, 12 h. b) Rendement isolé. c) Déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel.

Finalement, l'utilisation du dérivé de (+)-noréphédrine **28** (Entrée 4) en présence d'APTS permet d'obtenir les produits **32a/32b** avec un rendement de 90% et une diastéréosélectivité de 74/26. Le remplacement de l'APTS par le PPTS (Entrée 5) permet d'obtenir un rendement légèrement

supérieur de 91% et d'augmenter la diastéréosélectivité à 86/14. Pour le dérivé de (+)-noréphédrine, le choix de l'acide pour catalyser la réaction est important pour obtenir une bonne diastéréosélectivité.

Les composés **32a** et **32b** n'étant pas décrits, leur stéréochimie a été attribuée sur la base des effets nOe observés lors d'une RMN NOESY 2D (Figure 2.3). Sur le diastéréoisomère majoritairement isolé, des effets nOe H<sub>2</sub> / H<sub>6</sub> et H<sub>4</sub> / H<sub>5</sub> ont été observés. Ce composé correspond donc au diastéréoisomère *trans* **32a**.



**Figure 2.3 Détermination de la stéréochimie de 32**

Sur le diastéréoisomère minoritaire **32b**, des effets nOe H<sub>2</sub> / H<sub>5</sub>, H<sub>2</sub> / H<sub>4</sub> et H<sub>4</sub> / H<sub>5</sub> ont permis de confirmer qu'il s'agissait du diastéréoisomère de configuration *cis*.

Notre approche pour la synthèse de ces oxazolopiperidones **29-32** présente des avantages sur les méthodes existantes. Elle est en effet rapide puisque les composés sont obtenus en deux étapes avec de bons rendements et une très bonne diastéréosélectivité. De plus, le composé *trans*, le plus utile pour les transformations ultérieures, est obtenu directement.

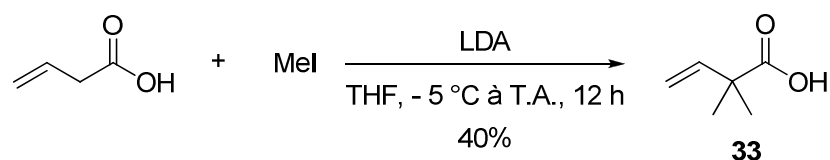
### 2.2.3.3 Introduction d'un groupement gem-diméthyle: influence sur le rendement et la diastéréosélectivité

Comme nous l'avons vu précédemment, l'isomérisation de la double liaison est une réaction parasite possible. L'introduction d'un groupement gem-diméthyle en  $\alpha$  du carbonyle du vinyl-acétamide devrait donc permettre d'éviter cette réaction secondaire. De plus, il pourrait permettre de faciliter la réaction de cyclohydrocarbonylation par effet Thorpe-Ingold.<sup>61</sup> Nous avons ainsi étudié l'influence du groupement gem-diméthyle dans nos réactions domino CHC / cyclisation.

Pour cela nous avons tout d'abord préparé l'acide 2,2-diméthylbut-3-énoïque **33**.<sup>62</sup> Celui-ci est obtenu à partir de l'acide but-3-énoïque par déprotonation par une base forte, le diisopropylamidure de lithium. Après ajout de iodométhane, le composé **33** est obtenu avec un rendement de 40%. Le rendement obtenu est assez faible mais la réaction peut être réalisée sur des quantités assez importantes et elle permet la préparation de l'acide avec le groupement gem-diméthyle en une seule étape.

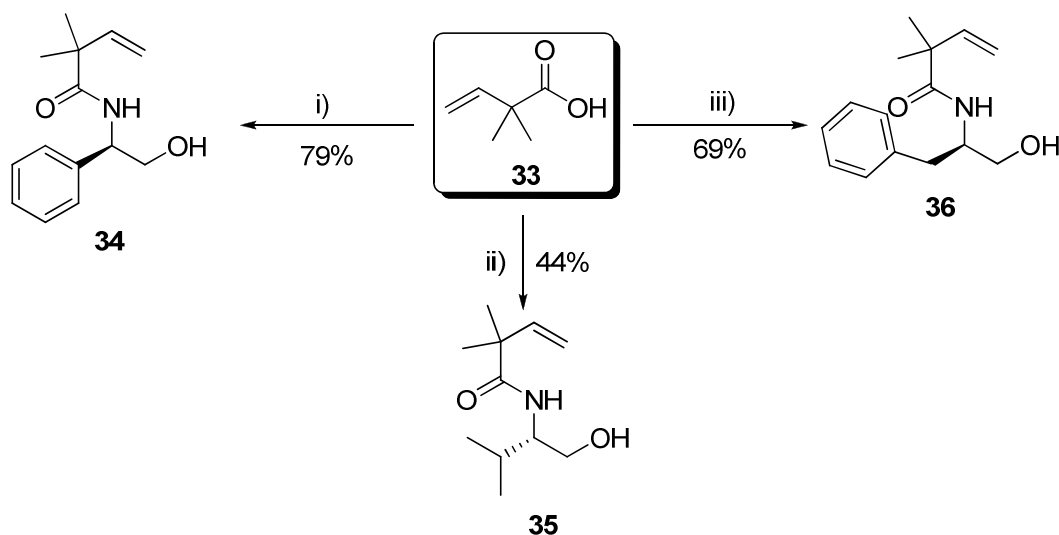
<sup>61</sup> (a) Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc., Trans.* **1915**, 107, 1080-1106. (b) Bachrach, S. M. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2466-2468.

<sup>62</sup> Kim, H. R.; Shin, S. I.; Park, H. J.; Jeon, D. J.; Ryu, E. K. *Synlett*, **1998**, 7, 789-791.



**Schéma 2.25 Préparation de l'acide 2,2-diméthylbut-3-énoïque 33**

A l'aide de l'acide **33**, nous avons ensuite préparé les analogues des composés précédents possédant un groupement gem-diméthyle afin de pouvoir comparer leur réactivité en hydroformylation ainsi que l'influence de ces groupements supplémentaires sur la diastéréosélectivité (Schéma 2.41).



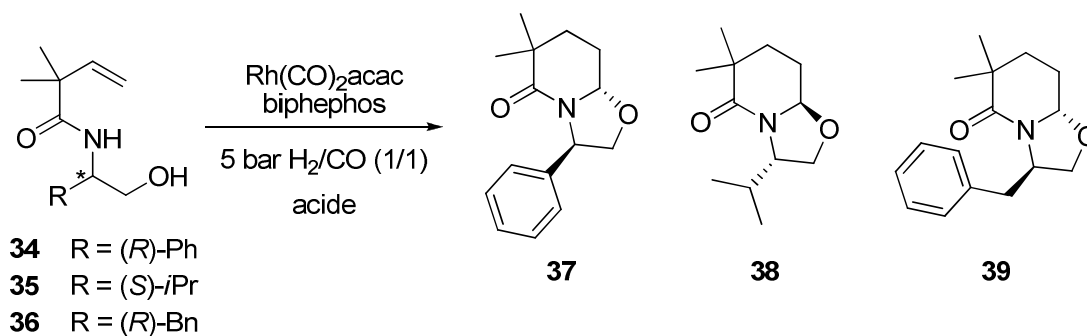
Conditions : i) (*R*)-phénylglycinol pour **34**, DCC, HOBT, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, T.A., 24 h; ii) 1. SOCl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 2. (*S*)-valinol, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, T.A.; iii) (*R*)-phénylalaninol pour **36**, EDC, HOBT, DMF, T.A., 24 h.

**Schéma 2.26 Préparation des composés 34-36 possédant un groupement gem-diméthyle**

Les composés **34-36** ont été préparés par couplage peptidique ou par addition du chlorure d'acide de **33** sur le (*S*)-valinol avec des rendements variant de 44 à 79%.

Ces composés ont été engagés en hydroformylation (Tableau 2.7). Les réactions ont été réalisées dans nos conditions classiques en présence de biphephos et d'un additif acide. Les dérivés d'amino-alcools **34-36** (Entrées 1-3) permettent d'isoler les oxazolopipéridones correspondantes **37-39** avec de bons rendements variant de 74 à 89%. De plus, la diastéréosélectivité de la cyclisation sur l'iminium est excellente. Ces rendements sont tout à fait comparables à ceux obtenus lors de l'utilisation de dérivés sans substituant. Le groupement gem-diméthyle, qui évite la réaction parasite d'isomérisation de la double liaison, n'a donc pas d'influence négative sur l'hydroformylation ou sur la cyclisation du nucléophile sur l'acyliminium intermédiaire. De plus, la diastéréosélectivité de la réaction d'addition nucléophile sur l'acyliminium est meilleure.

**Tableau 2.7 Hydroformylation des composés 34-36<sup>a</sup>**



Entrée	Substrat	Acide (%mol)	Produit	Rendement (%) <sup>b</sup>	Rapport trans/cis <sup>c</sup>
1	<b>34</b>	APTS (10)	<b>37</b>	89	94/6
2	<b>35</b>	CSA (10)	<b>38</b>	89	> 95/5
3	<b>36</b>	CSA (10)	<b>39</b>	74	> 95/5

a) Rh(CO)<sub>2</sub>acac/biphephos/**34-36** : 1/2/50, [**34-36**] = 0,04 M, 5 bar H<sub>2</sub>/CO (1/1), THF, 70 °C, 12 h. b) Rendement isolé. c) Déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel

Nous avons montré que des vinylacétamides substitués par un groupement gem-diméthyle étaient d'excellent substrats pour réaliser des réactions domino CHC / cyclisation afin de préparer des oxazoloazépinones. La présence de ces substituants n'a pas d'influence notable sur l'hydroformylation mais permet d'obtenir une meilleure diastéréosélectivité lors de la cyclisation sur l'iminium.

#### 2.2.3.4 Préparation d'oxazoloazépinones par hydroformylation

Afin de vérifier si notre méthode de synthèse est générale, nous nous sommes également intéressés à la préparation de cycle à 7 par cyclohydrocarbonylation. Ceux-ci pourraient être obtenus par hydroformylation de dérivés d'acide pent-4-énoïque. Quelques exemples de préparation d'azépinones (exemple 1, Schéma 2.27)<sup>63</sup> ou de benzazépinones (exemple 2)<sup>64</sup> ont été publiés dans la littérature. Ces méthodes reposent sur la condensation entre une fonction amide et un aldéhyde ou un acétal. Cette réaction est réalisée en présence d'acide fort comme le TFA ou l'acide chlorhydrique. Les composés bicycliques sont obtenus avec des rendements variables. Dans le premier cas, les auteurs expliquent sa formation par une trans-estérification entre l'hémi-aminal intermédiaire et la fonction ester. La cyclisation et le temps de réaction sont très dépendants de l'encombrement des groupes R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>.

<sup>63</sup> (a) Robl, J. A.; Cimarusti, M. P.; Simpkins, L. M.; Weller, H. N.; Pan, Y. Y.; Malley, M.; DiMarco, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2348-2355. (b) Robl, J. A.; Cimarusti, M. P.; Simpkins, L. M.; Brown, B.; Ryono, D. E.; Bird, J. E.; Asaad, M. M.; Schaeffer, T. R.; Trippodo, N. C. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 494-502. (c) Bristol-Myers Squibb Company, *Eur. Pat. Appl.*, 728746, 28 Aug **1996**.

<sup>64</sup> (a) Wirt, U.; Frölich, R.; Wünsch, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2199-2202. (b) Wirt, U.; Schepmann, D.; Wünsch, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 462-475.

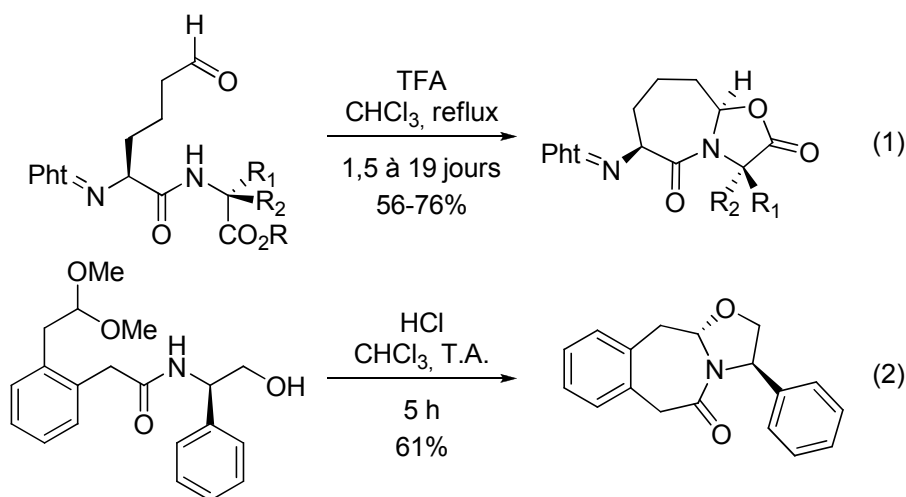


Schéma 2.27 Préparation d'azépinones et de benzazépinones

L'amide **40** a été préparé par couplage peptidique entre le (*R*)-phénylglycinol et l'acide pent-4-énoïque avec un rendement de 75% (Schéma 2.28).

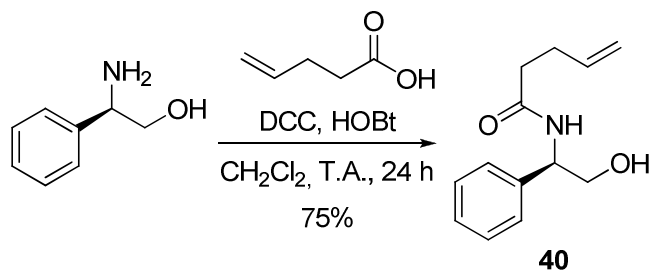
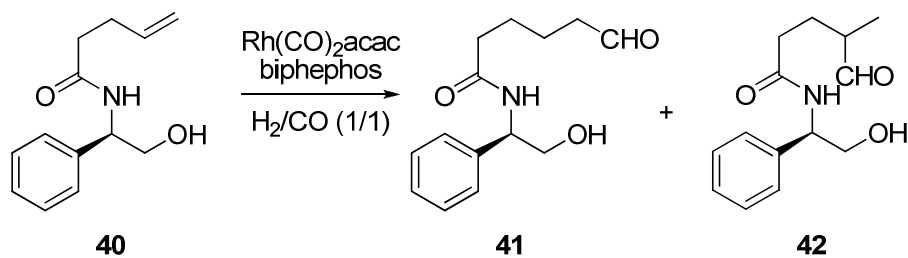


Schéma 2.28 Préparation de l'amide **40**

Ce composé a alors été utilisé en hydroformylation dans différentes conditions pour tenter la réaction domino afin de former des bicycles 7/5 (Tableau 2.8). Dans les conditions classiques de réaction domino CHC / cyclisation (Entrée 1) en présence de 10 %mol de CSA, un mélange d'aldéhydes linéaire **41** et branché **42** a été obtenu avec un rendement de 51% dans un rapport 77/23. Ce premier résultat nous a permis de mettre en évidence que la cyclisation avec la fonction amide ne se fait pas dans ces conditions. L'aldéhyde est stable et de plus, la régiosélectivité de l'hydroformylation est moins bonne. Nous avons ensuite augmenté le rapport biphephos/Rh(I) à 3/1 (Entrée 2) et nous avons réalisé la réaction d'hydroformylation sans ajout d'acide puisqu'il ne permet pas de réaliser la cyclisation. Dans ce cas, l'aldéhyde **41** a été obtenu avec un rendement de 97% et le rapport linéaire/branché est de 91/9. L'utilisation de seulement 1% de Rh(I) et de 3% de biphephos (Entrée 3) a conduit à une légère baisse du rendement à 92% mais le rapport linéaire/branché reste très bon.



**Tableau 2.8 Hydroformylation de l'amide 40**

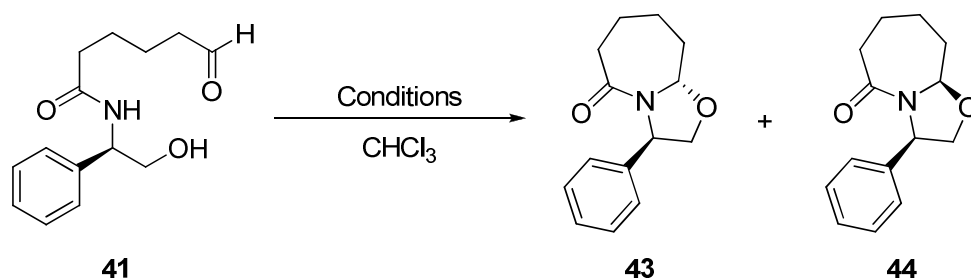


Entrée	Conditions	Rendement 41 + 42 (%)	linéaire/branché (déterminé par RMN <sup>1</sup> H du brut réactionnel)
1	2 % mol $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ , 4 % mol biphephos 10 % mol CSA, THF, 18 h, 65 °C	51	77/23
2	2 % mol $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ , 6 % mol biphephos THF, 18 h, 65 °C	97	91/9
3	1 % mol $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ , 3 % mol biphephos THF, 18 h, 65 °C	92	90/10

La cyclohydrocarbonylation n'ayant pas eu lieu en présence d'un acide moyennement fort comme le CSA, une étude a été réalisée en faisant varier les conditions pour former le bicyclic à partir de l'aldéhyde **41** (Tableau 2.9). Nous avons choisi le chloroforme comme solvant car l'aldéhyde **41** est peu soluble dans le dichlorométhane. Dans les conditions testées, une conversion complète de l'aldéhyde de départ est observée et nous avons déterminé la diastéréosélectivité par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel. Deux réactions ont été purifiées afin de déterminer les rendements des réactions.

Un premier essai de cyclisation a été réalisé dans les conditions décrites pour la préparation de benzazépines en présence d'HCl (Entrée 1). La cyclisation a lieu et le composé attendu de stéréochimie *trans* **43** est obtenu majoritairement. Le rapport *trans/cis* est de 85/15 mais la présence d'impuretés est observée lors de cette cyclisation. En présence d'un large excès de TFA à reflux dans le chloroforme (Entrée 2), la cyclisation fonctionne et le bicyclic est obtenu. Cependant, l'isomère *cis* est obtenu majoritairement puisque le rapport **43/44** est de 20/80. Il y a donc eu une très bonne inversion de diastéréosélectivité. L'utilisation d'un équivalent d'acide triflique à reflux du chloroforme (Entrée 3) permet d'obtenir le composé **44** majoritairement avec un rendement de 89% sous forme d'un mélange **43/44** en rapport 11/89.

Tableau 2.9 Cyclisation de l'aldéhyde **41**



Entrée	Conditions	Diastéréosélectivité <i>trans/cis 43/44</i> <sup>a</sup>	Rendement (%) <sup>b</sup>
1	40μL HCl, CHCl <sub>3</sub> , T.A.	85/15	n.d.
2	30 éq. TFA, CHCl <sub>3</sub> , reflux	20/80	n.d.
3	1 éq. acide triflique, CHCl <sub>3</sub> , reflux	11/89	89
4	1 éq. acide triflique, CHCl <sub>3</sub> , T.A.	90/10	80
5	0,5 éq. acide triflique, CHCl <sub>3</sub> , T.A.	90/10	n.d.

a) Déterminé par RMN <sup>1</sup>H. b) Rendement isolé.

Lorsque l'acide triflique est utilisé pour réaliser la cyclisation à température ambiante (Entrée 4), le composé *trans* **43** est obtenu très majoritairement (**43/44** = 90/10) avec un rendement de 80%. L'acide triflique peut également être utilisé en quantité catalytique (Entrée 5) pour réaliser cette réaction avec la même diastéréosélectivité.

La nature des deux diastéréoisomères obtenus a été vérifiée par expérience NOESY. Sur le diastéréoisomère *trans* **43**, des effets nOe H<sub>2</sub> / H<sub>4</sub> et Ph / H<sub>4</sub> ont été observés. Les deux protons H<sub>4</sub> étant bien séparés, il est visible que H<sub>2</sub> et le phényle voient bien le même H<sub>4</sub>, ce qui confirme qu'ils sont sur la même face de la molécule. Sur l'autre diastéréoisomère, des effets nOe H<sub>2</sub> / H<sub>4</sub> et H<sub>2</sub> / H<sub>5</sub> ont été observés. Ceci confirme qu'il s'agit bien du diastéréoisomère *cis* **44**.

Effets nOe observés

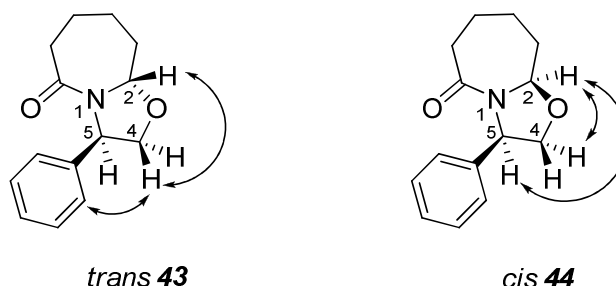
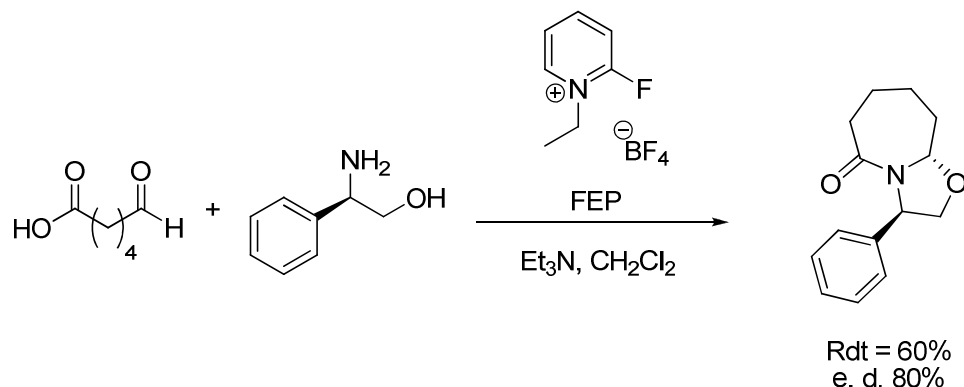


Figure 2.4 Stéréochimie des composés **43** et **44**

La réaction de formation de l'oxazo-azépinone est donc réalisée uniquement en présence d'acide fort. La diastéréosélectivité est très dépendante de la température. D'après nos observations, nous pensons que le composé **43** est le produit cinétique de la réaction puisqu'il est obtenu presque exclusivement lorsque la cyclisation est réalisée à température ambiante. Au contraire, lorsque cette réaction est réalisée à reflux du chloroforme le composé *cis* **44** est obtenu majoritairement. Ceci indique que le composé **44** est certainement le produit thermodynamique de la réaction. En effet, la

cyclisation est réversible en milieu acide à chaud, et le produit le plus stable est obtenu majoritairement.

Très récemment, ces hétérocycles ont été obtenus par cyclisation entre un acide oxohéxanoïque et un amino-alcool (Schéma 2.29).<sup>65</sup> Cette réaction est réalisée en présence de fluoroéthylpyridinium, aussi appelé réactif de Mukaiyama, pour conduire au bicyclic avec un rendement de 60% et un excès diastéréoisomérique de 80%, identique à celui obtenu dans notre cas.



**Schéma 2.29** Formation de cycle 7/5 par réaction avec le FEP

L'activation par le réactif de Mukaiyama est essentielle dans ce cas pour obtenir un bon rendement ainsi qu'une bonne diastéréosélectivité. Les auteurs expliquent cette observation par la formation en premier lieu de l'amide par réaction entre l' amino-alcool et l'acide. Ceci entraîne la formation d'un intermédiaire  $\omega$ -amido aldéhyde, le même que celui que nous obtenons par hydroformylation de l'oléfine terminale. La cyclisation a alors lieu pour conduire majoritairement au composé *trans* comme dans notre cas.

La séquence réactionnelle que nous avons développée est donc particulièrement intéressante puisqu'à partir de l'amide linéaire **40** il est possible, par réaction d'hydroformylation suivie d'une cyclisation en milieu acide, de préparer sélectivement les deux diastéréoisomères de l'oxazoloazépinone avec de bons rendements. D'après les résultats obtenus, le composé **43** *trans* est le produit cinétique de la réaction. Le composé **44** *cis*, quant à lui, est le produit thermodynamique. Nous pouvons donc supposer que la différence d'énergie entre ces deux composés est plus grande que pour les analogues en cycle à 6, ce qui expliquerait que nous puissions les préparer de manière assez sélective. La préparation des deux diastéréoisomères est intéressante dans l'optique de fonctionnaliser ces hétérocycles car ils possèdent des réactivités qui peuvent différer comme cela a été reporté pour les cycles à 6.<sup>53</sup>

<sup>65</sup> Bouet, A.; Oudeyer, S.; Dupas, G.; Marsais, F.; Levacher, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2396-2401.

## 2.2.4 Synthèse d'oxazolopipéridones par réaction domino multi-composante

### 2.2.4.1 Introduction

Dans les travaux précédemment effectués, les différents centres réactifs (l'oléfine, l'amide et le second nucléophile) étaient portés par le même substrat. Cela nous a permis de mettre en évidence l'efficacité de l'hydroformylation en réactions domino pour la synthèse d'oxazolopipéridones. Les composés sont obtenus en peu d'étapes avec de bons rendements et une bonne diastéréosélectivité. Cette méthode de synthèse s'est révélée efficace en utilisant des dérivés d'amino-alcools variés.

Comme nous l'avons vu précédemment, les réactions multi-composantes sont particulièrement intéressantes en synthèse organique car elles permettent de réaliser plusieurs transformations en une seule opération. Dans ce contexte, nous avons récemment souhaité étudier la possibilité de réaliser des réactions domino multi-composantes. Les centres réactifs seraient alors portés par plusieurs substrat et doivent réagir chacun à leur tour afin de former le composé final attendu à l'issue de la réaction. La réalisation de ce type de stratégie permettrait un gain d'étapes et constituerait un bon exemple de « Diversity-Oriented Synthesis » comme le décrit Schreiber (Schéma 2.30).<sup>66</sup> En effet, en utilisant une réaction commune mais en changeant un seul des réactifs de départ, nous pourrions obtenir différents composés.

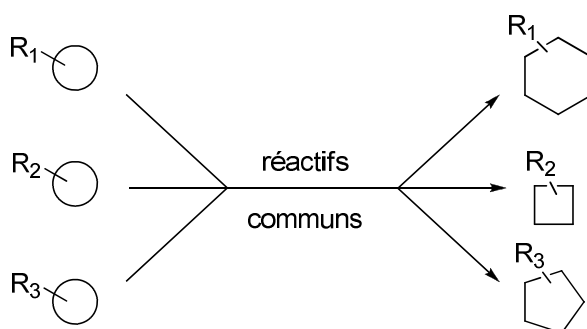


Schéma 2.30 « Diversity-Oriented Synthesis » selon Schreiber

Notre objectif est de synthétiser des oxazolopipéridones, comme précédemment, afin de comparer les stratégies intra- et intermoléculaires. Pour cela, nous devons faire réagir des bis-nucléophiles, dans notre cas des amino-alcools, avec un dérivé d'acide but-3-énoïque dont la fonction carbonyle serait activée (Schéma 2.31).

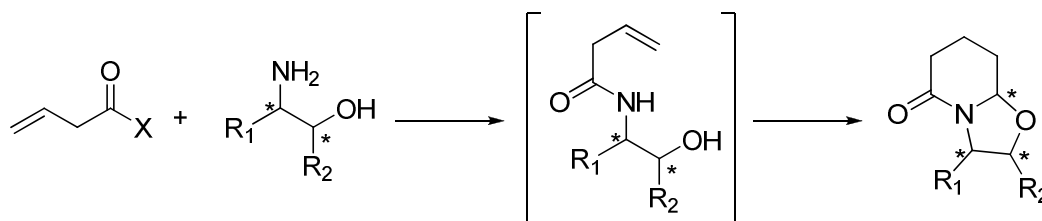


Schéma 2.31 Concept de la réaction domino multi-composante impliquant des amino-alcools

En effet, la réaction entre l'amine et la fonction carbonyle activée doit permettre de former l'amide qui est hydroformylé pour conduire aux hétérocycles attendus après la seconde cyclisation sur l'acyliminium. Cette méthode de synthèse serait donc extrêmement rapide puisqu'elle permettrait de

<sup>66</sup> Burke, M. D.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 46-58.

préparer des composés variés, à partir de substrats commerciaux ou facile d'accès, sans étapes intermédiaires.

### 2.2.4.2 Mise au point de la réaction domino multi-composante

Afin de tester la réaction multi-composante, nous devons tout d'abord préparer un dérivé activé de l'acide but-3-énoïque afin que l'amide puisse se former lors de la réaction. Pour cela, nous avons réalisé une activation classique de la fonction carbonyle par le *N*-hydroxysuccinimide (Schéma 2.32).<sup>67,68</sup> Celui-ci est un très bon groupe partant et l'addition d'un nucléophile, comme un alcool ou une amine, permet la formation facile d'esters ou d'amides. Nous avons ainsi préparé le composé **45** par simple couplage peptidique entre l'acide but-3-énoïque et le *N*-hydroxysuccinimide avec un rendement de 98%.

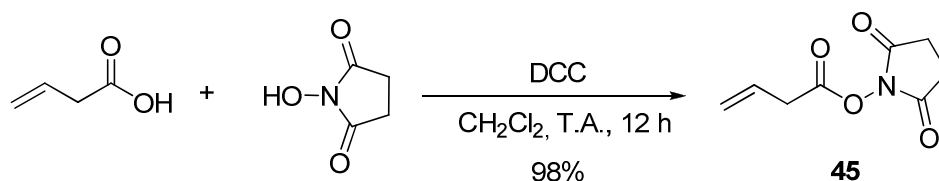
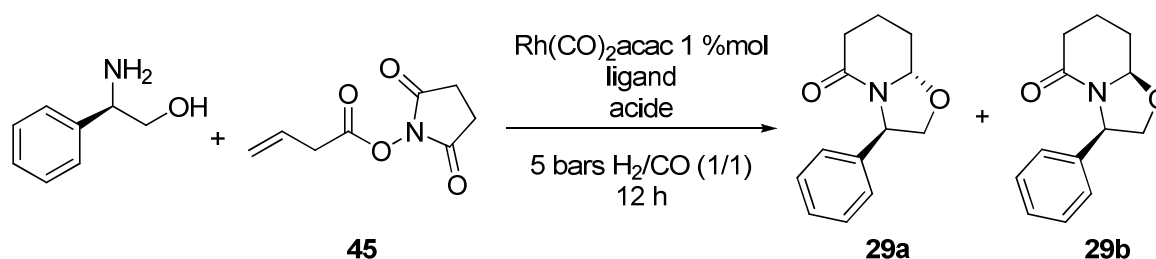


Schéma 2.32 Préparation du dérivé activé de l'acide vinyl-acétique

Nous avons ensuite utilisé cet acide activé pour tenter la réaction domino multi-composante avec un amino-alcool. Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau 2.10.

Tableau 2.10 Réaction domino multi-composante avec le (*R*)-phénylglycinol<sup>a</sup>



Entrée	Ligand (%mol)	Conditions		Rendement (%) <sup>b</sup>	<i>trans/cis</i> <sup>c</sup>
		Solvant,	acide (5 %mol)		
1	biphephos (2)	THF,	APTS	66	88/12
2	biphephos (2)	Toluène,	APTS	72	85/15
3	biphephos (2)	THF,	PPTS	90	91/9
4	6-DPPon (4)	THF,	PPTS	51	89/11
5	xantphos (2)	THF,	PPTS	65	90/10

a) Rh(CO)<sub>2</sub>acac/(*R*)-phénylglycinol : 1/100, 1,2 éq. **45**, [(*R*)-phénylglycinol] = 0.04 M, 5 bar H<sub>2</sub>/CO (1/1), 70 °C, 12 h. b) Rendement isolé. c) Déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel.

Dans les conditions classiques décrites précédemment, en présence d'acide *p*-toluène sulfonique et de 1,2 éq. d'acide activé **45** dans le tétrahydrofurane (Entrée 1), le composé bicyclique

<sup>67</sup> Bodanszky, M.; Bodanszky, A. "The Practice of Peptide Synthesis", Springer-Verlag, 1984

<sup>68</sup> Kosjek, B.; Uray, G. *Chirality* 2001, 13, 657-667.

**29** est obtenu avec un rendement global de 66% sous forme d'un mélange de diastéréoisomères *trans/cis* dans un rapport 88/12. Ce premier essai nous a permis de mettre en évidence la faisabilité de la réaction domino envisagée. Celle-ci implique la formation de l'amide, l'hydroformylation régiosélective, la cyclisation avec l'amide puis l'addition du second nucléophile sur l'ion *N*-acyliminium intermédiaire formé.

Un essai dans le toluène, en présence d'APTS (Entrée 2), a permis de légèrement améliorer le rendement (72%) mais pas la diastéréosélectivité de la réaction (85/15). Le meilleur résultat a été obtenu en travaillant dans le THF en présence de PPTS (Entrée 3). Dans ces conditions, le composé bicyclique est obtenu avec 90% de rendement et une bonne diastéréosélectivité (91/9). Ces résultats sont quasi identiques à ceux obtenus lors de l'hydroformylation en version intramoléculaire (95%, *trans/cis* 91/9). Cependant, nous réalisons maintenant une étape supplémentaire dans la réaction domino, la formation de l'amide qui permet d'effectuer la réaction directement à partir de l'amino-alcool commercial.

Nous avons aussi de nouveau vérifié que le biphephos est essentiel pour réaliser cette réaction domino puisqu'en présence d'autres ligands pour le rhodium (Entrées 4 et 5), le rendement de la réaction diminue (51 et 65%). Ceci en raison d'une moins bonne régiosélectivité lors de l'étape d'hydroformylation comme nous l'avons démontré lors de la mise au point de la réaction effectuée intramoléculairement.

La régiosélectivité observée lors de cette réaction domino multi-composante est bonne et comparable à celle obtenue précédemment. Nous pouvons ainsi postuler un mécanisme pour cette réaction domino (Schéma 2.33). La formation de l'amide doit être la première étape. L'hydroformylation permet de former l'ion acyliminium intermédiaire qui sera piégé de manière diastéréosélective par l'alcool, comme précédemment.

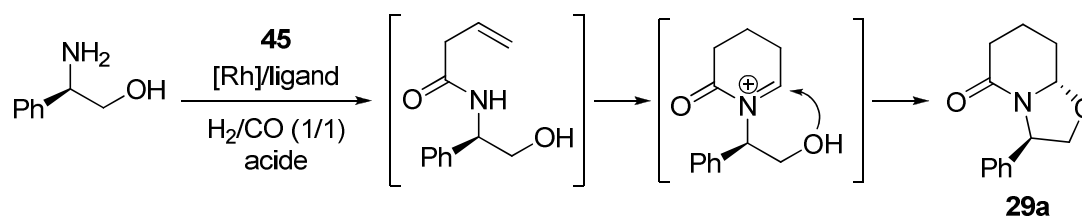


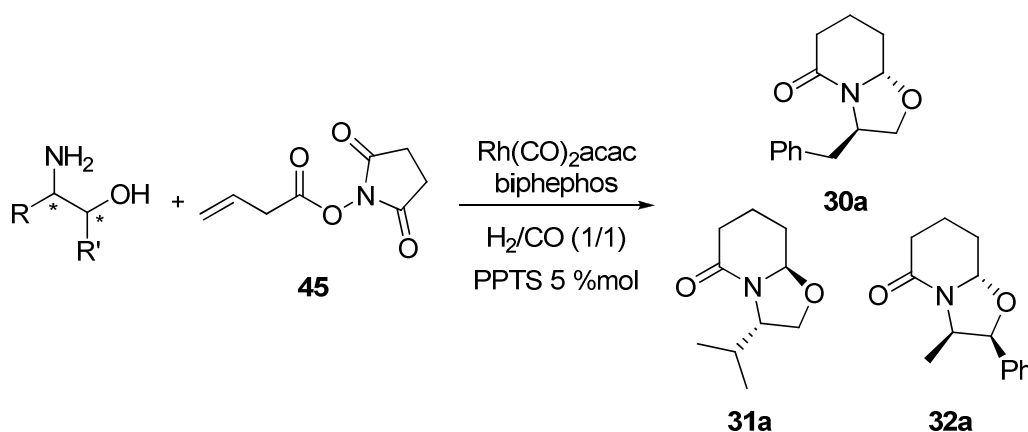
Schéma 2.33 Mécanisme de la réaction domino multi-composante

Ces résultats montrent que la réaction d'hydroformylation multi-composante fonctionne très bien et permet de réaliser en *one-pot* la formation de l'amide, l'hydroformylation régiosélective de l'oléfine terminale, la cyclisation puis l'addition de l'alcool sur l'ion *N*-acyliminium intermédiaire.

#### 2.2.4.3 Extension à divers amino-alcools

Afin de vérifier si cette réaction domino multi-composante est générale, d'autres amino-alcools comme le (*S*)-valinol, la (+)-noréphédrine ou le (*R*)-phénylalaninol (Tableau 2.11) ont été utilisés. Dans les conditions optimales décrites précédemment, en présence de PPTS, les composés attendus sont obtenus avec de bons rendements et une bonne diastéréosélectivité. Le (*R*)-phénylalaninol (Entrée 1) conduit au produit **30** avec un rendement de 81% et un rapport *trans/cis* de 83/17. L'utilisation du (*S*)-valinol (Entrée 2) permet d'obtenir le composé **31** avec un rendement de 63% dans un rapport *trans/cis* de 75/25. Enfin, la (+)-noréphédrine (Entrée 3) permet d'obtenir le composé **32** avec un rendement de 81% et un rapport *trans/cis* de 83/17.

**Tableau 2.11 Réactions domino multi-composante sur différents amino-alcools**



Entrée	Substrat	Produits	Rendement (%) <sup>b</sup>	<i>trans/cis</i> (a/b) <sup>c</sup>
1	( <i>R</i> )-2-amino-3-phenyl-1-propanol	<b>30a/b</b>	81	83/17
2	( <i>S</i> )-2-amino-3-méthyl-1-butanol	<b>31a/b</b>	63	75/25
3	D-(+)-noréphédrine	<b>32a/b</b>	81	83/17

a)  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}/\text{biphephos}/\text{amino-alcool}$  : 1/2/100, 1,2 éq. **45**, [amino-alcool] = 0.04 M, 5 bar  $\text{H}_2/\text{CO}$  (1/1), 70 °C, 12 h. b) Rendement isolé. c) Déterminé par RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel.

La réalisation de cette réaction domino multi-composante permet d'obtenir les oxazolopiperidones **29-32** que nous avons préparés précédemment en une seule étape et avec un rendement global bien supérieur (Tableau 2.12).

**Tableau 2.12 Comparaison des rendements en oxazolopiperidones entre les versions intramoléculaire et multi-composante**

Oxazolopiperidone	Rendement global en intramoléculaire (%)	Rendement en multi-composante (%)
<b>29</b>	72	90
<b>30</b>	62	81
<b>31</b>	50	63
<b>32</b>	77	81

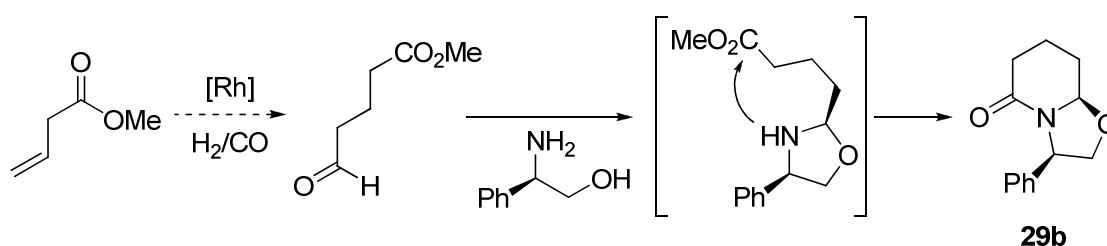
Cette comparaison montre bien tout l'intérêt des synthèses multi-composantes qui permettent, en limitant le nombre d'étapes, d'améliorer les rendements globaux. De plus, nous obtenons des diastéréosélectivités similaires avec les deux stratégies.

#### 2.2.4.4 Utilisation d'un ester insaturé en réaction domino multi-composante

L'activation de l'acide but-3-énoïque par le *N*-hydroxysuccinimide permet la réalisation de la réaction domino de manière efficace avec différents amino-alcools. Comme nous l'avons expliqué, l'activation rend la fonction carbonyle très électrophile et l'amide linéaire va se former très rapidement

dans notre milieu réactionnel. Celui-ci est ensuite hydroformylé pour conduire finalement aux oxazolopipéridones avec une bonne diastéréosélectivité en faveur du composé *trans*. Nous avons alors testé l'utilisation d'un ester insaturé pour réaliser la réaction domino afin de changer la diastéréosélectivité de la réaction.

En effet, dans les travaux décrits par Bosch *et al.*,<sup>53</sup> la réaction entre un oxo-ester et le phénylglycinol conduit majoritairement au composé **29b** (isomère *cis*). Ceci est expliqué par un mécanisme réactionnel différent de celui que nous avons observé jusqu'à maintenant (Schéma 2.34). L'oxo-ester réagit avec le phénylglycinol pour former une oxazolidine de configuration *cis*. La réaction étant réalisée à reflux dans le toluène, une cyclisation a ensuite lieu entre l'amine et l'ester pour conduire majoritairement à l'oxazolopipéridone *cis*.

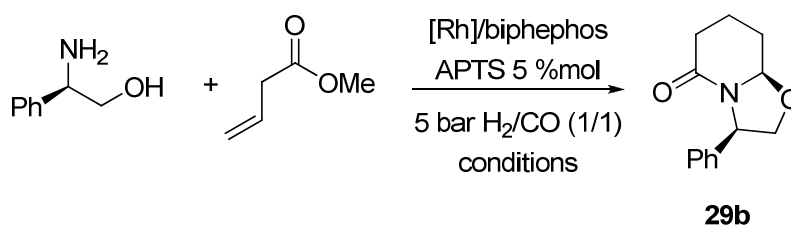


**Schéma 2.34 Mécanisme de la réaction impliquant le 5-oxopentanoate de méthyle**

Notre objectif est donc de générer *in situ* cet aldéhyde à partir du but-3-énoate de méthyle qui pourra ensuite réagir avec le phénylglycinol présent dans le milieu pour conduire au composé attendu.

Un premier essai réalisé dans nos conditions classiques, dans le THF en présence d'APTS (Tableau 2.13, Entrée 1), ne nous a pas permis d'obtenir le produit attendu. Nous avons ensuite utilisé le toluène à une température plus élevée (Entrée 2) et le composé *cis* **29b** a été obtenu avec un rendement de 33% sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Ceci confirme que le mécanisme réactionnel n'est plus le même et que la réaction domino avec l'ester passe bien par l'oxazolidine intermédiaire.



**Tableau 2.13 Réaction domino multi-composante impliquant le but-3-énoate de méthyle<sup>a</sup>**

Entrée	Conditions	Rendement (%) <sup>b</sup>
1	THF, 80 °C, 15 h	-
2	toluène, 85 °C, 15 h	33
3	toluène, 90 °C, 60 h	45
4	toluène, 130 °C, 60 h	35

a) Rh(CO)<sub>2</sub>acac/biphephos/amino-alcool : 1/2/100, 1,5 éq. but-3-énoate de méthyle, [amino-alcool] = 0.04 M, 5 bar H<sub>2</sub>/CO (1/1). b) Rendement isolé.

Lorsque la réaction est réalisée pendant une durée de 60 heures à 90 °C (Entrée 3), le rendement est amélioré à 45% et seul le diastéréoisomère *cis* est obtenu. Nous avons alors essayé la réaction à plus haute température (130 °C) mais le rendement décroît à 35%. Ces rendements sont moyens, en raison de la cyclisation plus difficile entre l'amine et l'ester.

L'utilisation d'un ester dans cette réaction domino multi-composante nous a donc permis d'inverser la diastéréosélectivité de la réaction mais les rendements obtenus sont moyens.

#### 2.2.4.5 Conclusion

Nous avons mis en évidence la possibilité de réaliser des réactions domino multi-composantes à partir d'oléfines portant un groupement carbonyle activé et de bis-nucléophiles azotés et oxygénés. La réaction domino est réalisée avec de bons rendements et une bonne diastéréosélectivité. De plus, selon la nature de la fonction carbonyle utilisée (activation par un succinimide ou ester), nous avons montré la possibilité d'inverser la diastéréosélectivité de la réaction.

Au cours de cette réaction domino, six nouvelles liaisons ainsi que deux cycles sont formés à partir de substrats linéaires facile d'accès. Cette réaction domino permet d'apporter très rapidement de la diversité et de former des composés variés en utilisant des réactifs et des conditions communes.

Cette réaction domino représente une voie d'accès particulièrement intéressante pour les oxazolo[4,5-g]piperidones qui sont ainsi obtenues en une étape avec de bons rendements.

## 2.2.5 Variation du second nucléophile impliqué dans la réaction domino CHC / cyclisation

### 2.2.5.1 Utilisation d'un amide primaire comme second nucléophile dans la réaction domino

L'objectif est de remplacer la fonction alcool par un amide primaire pour piéger l'ion acyliminium intermédiaire. Pour cela, il a fallu préparer le composé de départ possédant cette fonctionnalité (Schéma 2.35). A partir de l'ester méthylique de la (*R*)-phénylglycine, l'amide **46** est préparé par addition d'ammoniaque dans le méthanol. La réaction est réalisée dans un tube scellé et permet d'obtenir le produit attendu avec un très bon rendement de 95%.

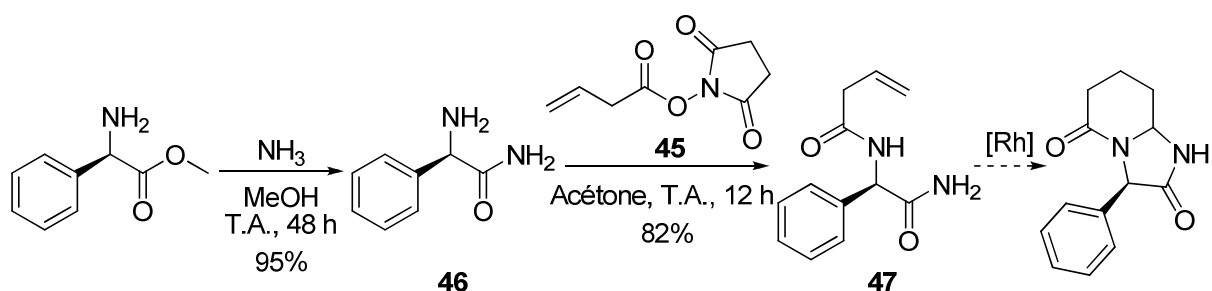
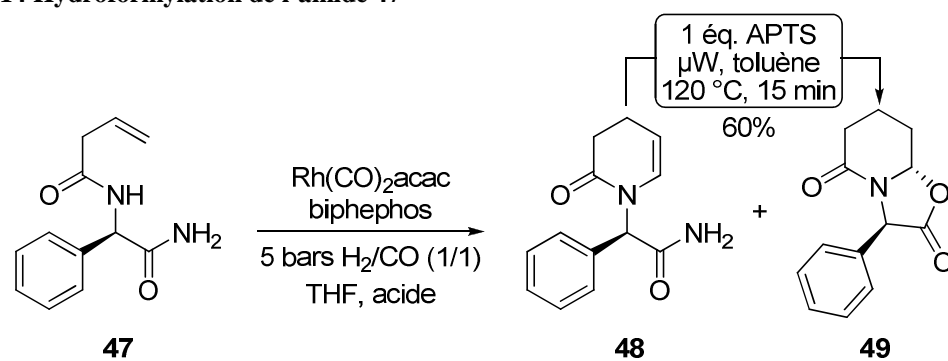


Schéma 2.35 Préparation de l'amide 47

L'amide linéaire **47** est ensuite préparé par couplage entre le composé **46** et le dérivé activé de l'acide but-3-énoïque **45** préparé précédemment avec un rendement de 82%. Cette méthode a été employée car l'amide **46** est très peu soluble dans les solvants classiquement utilisés pour réaliser des couplages peptidiques. L'utilisation d'un solvant comme le DMF pour réaliser le couplage n'est pas possible non plus puisqu'il entraîne une isomérisation complète de la double liaison. L'amide **47** a été utilisé en hydroformylation pour tenter de préparer le bicyclic correspondant où le NH de l'amide primaire servirait de nucléophile dans la réaction domino pour piéger l'iminium.

Dans les conditions classiques déterminées précédemment, en utilisant 10 %mol d'APTS (Tableau 2.14, Entrée 1), un mélange de l'énamide **48** (63%) et du bicyclic **49** (16%) est obtenu. L'énamide **48** est simplement issu de la réaction de cyclohydrocarbonylation. La fonction amide n'est pas suffisamment nucléophile pour piéger l'iminium dans ces conditions. L'élimination d'une molécule d'eau a lieu pour conduire à l'énamide.

Tableau 2.14 Hydroformylation de l'amide **47**



Entrée	Acide (%mol)	Rendement (%) <sup>b</sup>	
		48	49
1	APTS (10)	63	16
2	APTS (100)	-	56
3	CSA (10)	76	-
4	PPTS (10)	68	14

a)  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}/\text{biphephos}/\mathbf{47}$  : 1/2/50,  $[\mathbf{47}] = 0,04 \text{ M}$ , THF, 5 bar  $\text{H}_2/\text{CO}$  (1/1), 70 °C, 12 h. b) Rendement isolé.

La formation de l'oxazolopyridine-dione **49** peut être expliquée par le mécanisme présenté sur le Schéma 2.36. L'hydroformylation en milieu acide permet la formation de l'acyliminium **A**. La fonction carbonyle de l'amide étant activée par l'acide présent dans le milieu, nous pouvons supposer qu'au lieu d'agir comme nucléophile, le doublet de l'azote va se délocaliser, entraînant la formation de l'iminium **B**. La fonction alcool peut alors s'additionner sur l'acyliminium pour conduire à l'intermédiaire **C**, qui conduit à **D** après perte d'un proton. L'iminium peut ensuite être hydrolysé en milieu acide grâce à l'eau libérée lors de la cyclohydrocarbonylation pour conduire à **49**.

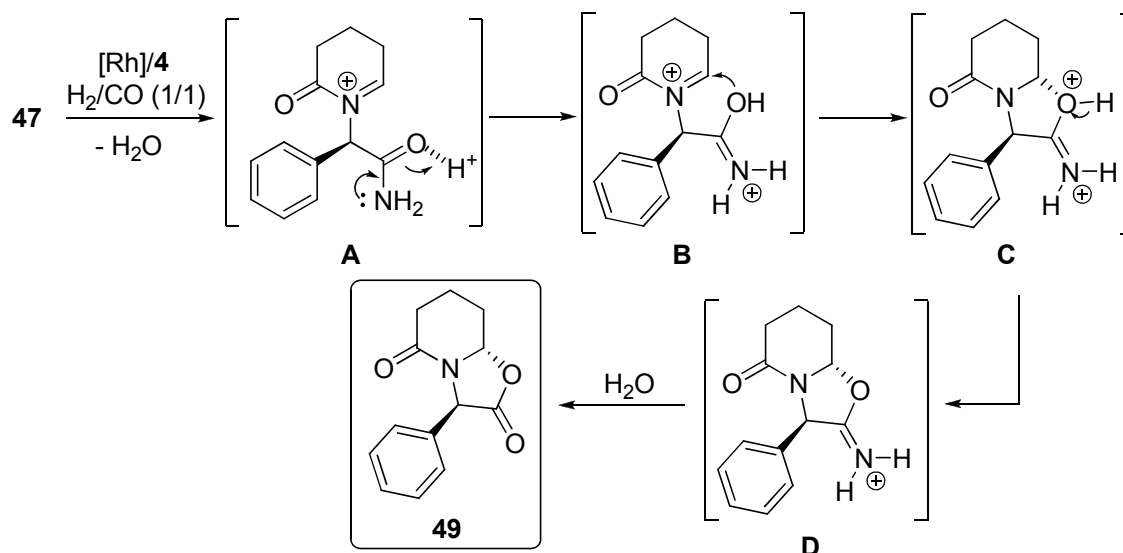
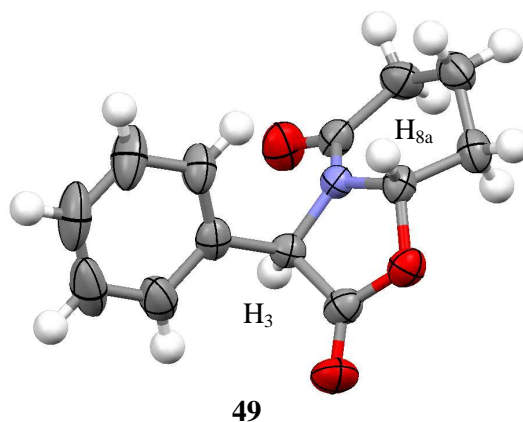


Schéma 2.36 Mécanisme possible pour la formation de **49**

Ce bicyclic est obtenu sous forme d'un seul diastéréoisomère. Celui-ci est de configuration *trans* comme cela a été confirmé sur un cristal de **49** par diffraction de rayons X (Figure 2.5). Les protons H<sub>3</sub> et H<sub>8a</sub> sont bien en configuration *trans*.



**Figure 2.5** Cliché de diffraction par rayons X de **49**

La réaction a été testée en présence d'un équivalent d'APTS (Entrée 2). Le composé **49** est obtenu avec un rendement de 56%. Avec 10 % mol de CSA (Entrée 3), l'énamide est obtenu avec un rendement de 76%. L'utilisation de PPTS (Entrée 4) conduit à un mélange de **48** (68%) et de **49** (14%). Finalement, nous avons tenté de réaliser la formation du bicyclic **49** par réaction de l'amide **48** au micro-onde en présence d'APTS. Le composé **49** est ainsi obtenu avec un rendement de 60% sachant que la réaction n'est pas complète.

L'énamide **48** peut être isolé avec un bon rendement de 76%. Malgré plusieurs essais dans des conditions différentes, le meilleur rendement pour la formation du composé **49** est de 56%.

Les amides primaires ne sont donc pas assez nucléophiles pour réaliser une cyclisation sur l'iminium intermédiaire. Cependant, l'énamide peut être isolé avec un bon rendement.

La formation du bicyclic **49** est tout de même intéressante puisque ce type d'hétérocycle est difficile à synthétiser. Seules deux méthodes sont reportées dans la littérature (Schéma 2.37). La première requiert plusieurs étapes pour la préparation du substrat de départ et consiste en une condensation entre un aldéhyde, un amide et une fonction ester (1).<sup>69</sup> La réaction est réalisée en présence de TFA dans le chloroforme à reflux. Le composé est obtenu avec un rendement de 65%.

<sup>69</sup> Gilleron, P.; Millet, R.; Domarkas, J.; Farce, A.; Houssin, R.; Henichart, J.-P. *J. Peptide Sci.* **2006**, *12*, 140-146.

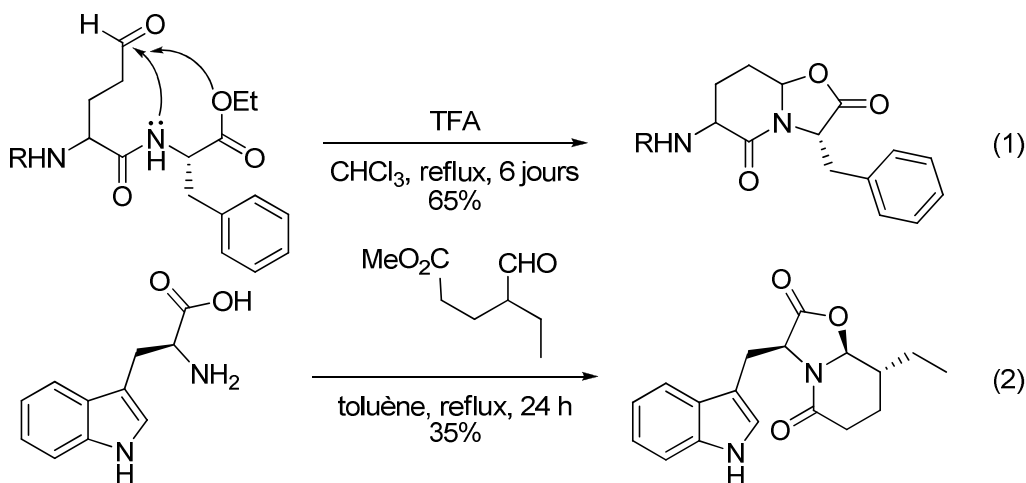


Schéma 2.37 Synthèses d'oxazolopyridine-diones

La condensation entre un amino-acide et un oxoester (2) permet aussi de préparer une oxazolopyridine-dione mais avec un rendement modeste de 35%.<sup>70</sup> Le diastéréoisomère isolé dans ce cas est le *cis*, alors que dans notre cas, seul le composé *trans* est obtenu. Cette différence de sélectivité peut à nouveau être expliquée par la différence de mécanisme impliqué dans ces synthèses.

Notre méthode de préparation permet donc de préparer ce type de composé en trois étapes avec des rendements équivalents mais avec une diastéréosélectivité opposée à celle décrite dans ces exemples. Plus loin dans ce mémoire, nous reviendrons plus en détail sur cette famille de composés.

### 2.2.5.2 Cyclohydrocarbonylation de dérivés d'amino-esters

La formation d'un bicyclic de type oxazolopyridinedione comme **49**, obtenu lors de l'hydroformylation d'un composé possédant une fonction amide, nous a encouragé à tenter de préparer sélectivement ce type d'hétérocycles.

Ainsi, nous avons voulu tester s'il était possible d'utiliser un acide carboxylique comme nucléophile dans cette réaction domino. Pour cela, nous avons tout d'abord préparé le composé **50**. Il est obtenu par couplage peptidique entre l'ester méthylique de la (*R*)-phénylglycine et l'acide but-3-énoïque avec un rendement de 98%. Mais, il est impossible d'obtenir l'acide correspondant. La double liaison est extrêmement sensible à l'isomérisation et seul le composé carbonylé  $\alpha,\beta$ -insaturé correspondant est isolé.

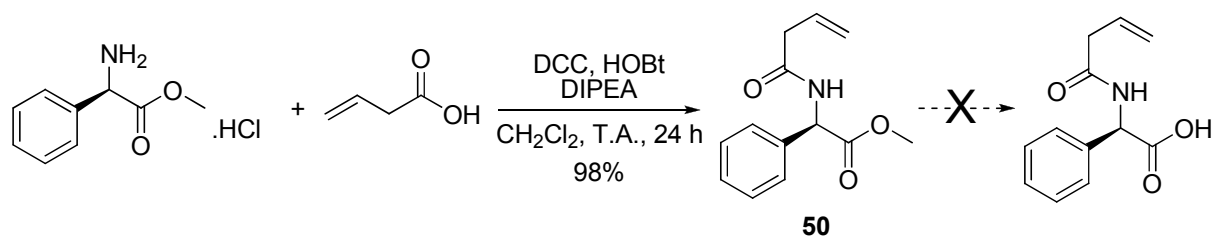
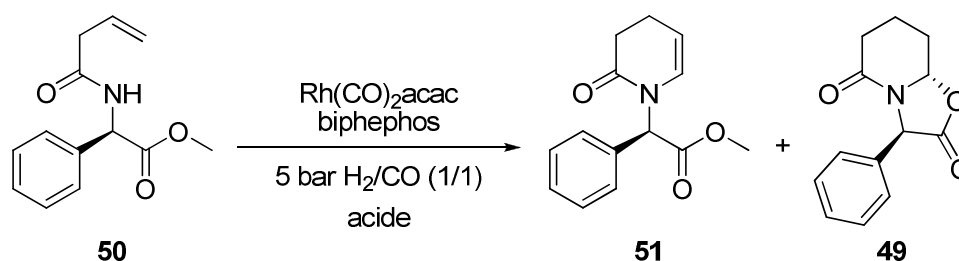


Schéma 2.38 Synthèse de l'ester **50**

<sup>70</sup> Bassas, O.; Llor, N.; Santos, M. M. M.; Griera, R.; Molins, E.; Amat, M.; Bosch, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2817-2820.

L'ester a alors été utilisé en hydroformylation afin de former l'énamide correspondant (Tableau 2.15). En réalisant la réaction d'hydroformylation en présence de biphephos, de 10 % mol d'acide *p*-toluènesulfonique dans le THF pendant 18 heures (Entrée 1), le composé **51** est obtenu avec un rendement de 64%. Ce composé est le produit de la réaction de cyclohydrocarbonylation. Lorsque la réaction est réalisée pendant 72 heures (Entrée 2), un mélange 1/1 des composés **51** et **49** a été isolé avec un rendement global de 94%. Le rendement global de la réaction d'hydroformylation est donc très bon mais dans ces conditions, un mélange d'ester et de bicyclic est obtenu.

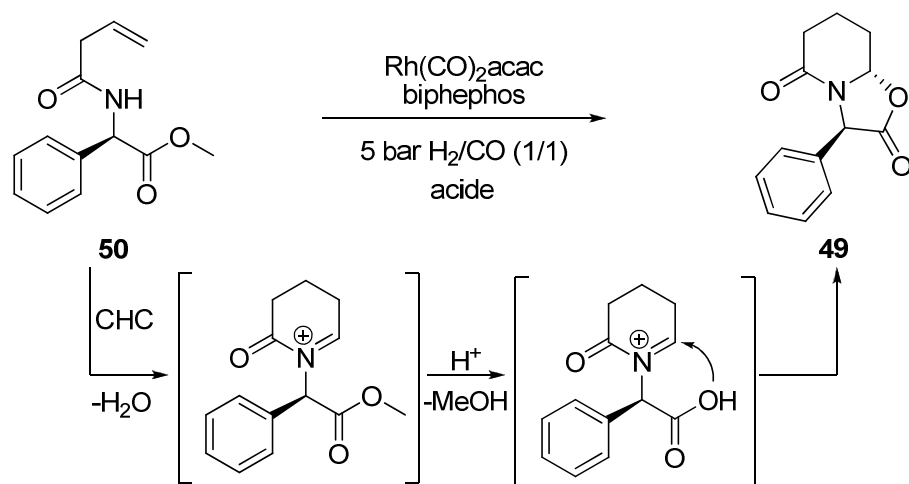
**Tableau 2.15 Hydroformylation de l'ester 50<sup>a</sup>**



Entrée	Acide (%mol)	Solvant	Temps (h)	Rendement (%) <sup>b</sup>	
				<b>51</b>	<b>49</b>
1	APTS (10)	THF	18	64	-
2	APTS (10)	THF	72	47	47
3	APTS (100)	THF	18	25	46
4	CSA (10)	Toluène	18	40	42
5	CSA (10)	Toluène	36	12	61
6	CSA (10)	THF	18	66	-
7	PPTS (10)	THF	7	80	-

a) Rh(CO)<sub>2</sub>acac/biphephos/**50** : 1/2/50, [**50**] = 0,04 M, 5 bar H<sub>2</sub>/CO (1/1), 70 °C. b) Rendement isolé.

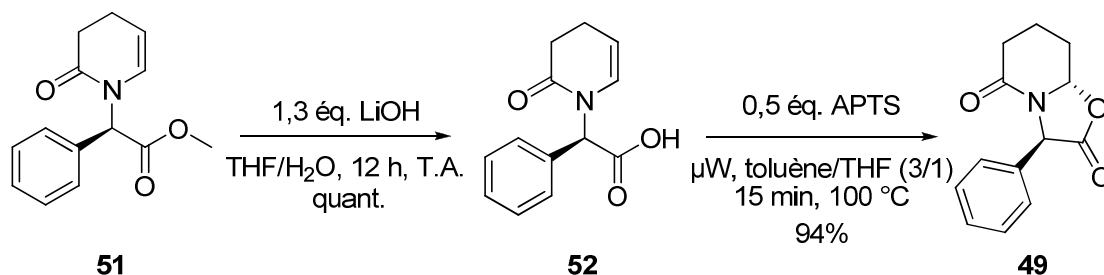
Lors de cette réaction, le composé **49** est certainement obtenu après hydrolyse de l'ester dans les conditions réactionnelles grâce à l'eau libérée lors de la cyclohydrocarbonylation (Schéma 2.39). L'acide carboxylique ainsi formé va pouvoir piéger la fonction acyliminium pour conduire au bicyclic **49**. Un autre mécanisme possible a été postulé par Gilleron *et al.*<sup>69</sup> dans lequel c'est l'oxygène de l'ester qui attaque directement l'acyliminium. L'utilisation d'un équivalent d'APTS (Entrée 3) entraîne une baisse du rendement global de la réaction (71%). L'utilisation d'acide campho-sulfonique dans le toluène pendant 18 heures (Entrée 4) conduit de nouveau à un mélange 1/1 des deux produits de réaction avec un rendement de 82%. Lorsque cette même réaction est réalisée sur une durée plus longue de 36 heures (Entrée 5), le rendement global baisse légèrement (73%) mais le composé bicyclic **49** est obtenu majoritairement avec un rendement de 61%.



**Schéma 2.39 Mécanisme possible pour la formation du bicyclic 49 à partir de l'ester 50**

Dans le THF, pendant 18 heures en présence de CSA (Entrée 6), seul l'énamide **51** a été isolé. Finalement, l'énamide **51** peut être isolé avec un rendement de 80% (Entrée 7) en réalisant la réaction en présence de PPTS pendant 7 heures.

Le composé bicyclic **49** peut aussi être obtenu à partir de l'énamide **51** (Schéma 2.40) en deux étapes. L'ester **51** est tout d'abord saponifié par un équivalent de lithine dans un mélange THF/H<sub>2</sub>O pour conduire quantitativement à l'acide **52**.



**Schéma 2.40 Synthèse du bicyclic 49 à partir de l'énamide 51**

Cet acide a ensuite été placé sous irradiation au micro-onde en milieu acide et le composé bicyclic **49** est obtenu avec un rendement de 94%. Cette réaction nous a permis de montrer que l'acide carboxylique peut être suffisamment nucléophile pour s'additionner sur un ion *N*-acyliminium généré en milieu acide.

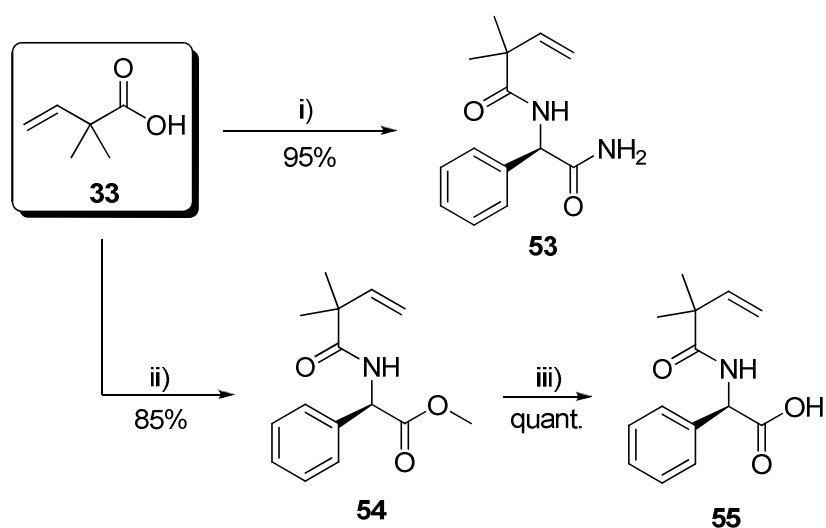
L'utilisation de l'ester linéaire **50** en hydroformylation peut permettre d'obtenir différents hétérocycles selon les conditions réactionnelles. En travaillant avec un acide faible (PPTS) dans le THF pendant une courte durée, l'énamide **51** est isolé avec un bon rendement de 80%. Ce composé peut être utilisé pour conduire en deux étapes à l'oxazolopyridine-dione **49** avec un rendement global de 94%. Ce dernier peut aussi être obtenu directement en hydroformylation si la réaction est réalisée en présence de CSA dans le toluène pendant une durée plus longue avec un rendement de 61%.

Ces changements de fonctionnalités nous ont permis de mettre en évidence la compatibilité des amides primaires et des esters avec nos conditions réactionnelles. Nous avons aussi montré la possibilité d'utiliser un acide carboxylique comme nucléophile pour réaliser des additions sur un ion *N*-acyliminium. L'hydroformylation des composés linéaires comportant un amide primaire (**47**) ou un

ester (**50**) nous a permis de préparer le même hétérocycle **49** par des réactions domino impliquant des mécanismes différents.

### 2.2.5.3 Introduction du groupement gem-diméthyle pour la réaction domino

Comme précédemment, nous avons souhaité étudier l'effet du groupement gem-diméthyle sur la réaction d'hydroformylation des substrats comportant une fonction ester ou amide. De plus, l'absence de protons acides en  $\alpha$  du carbonyle va cette fois permettre préparer un acide carboxylique par saponification de l'ester (Schéma 2.41). Un couplage peptidique entre l'acide **33** et le (*R*)-phénylglycinamide **46** préparé auparavant a été réalisé pour conduire à l'amide **53** qui est obtenu avec un rendement de 95%. De même l'amide **54** est préparé avec un rendement de 85%.



Conditions : i) (*R*)-phénylglycinamide **46** pour **53**, EDC, HOBT, DMF, T.A., 24 h.  
 ii) (*R*)-phénylglycinoate de méthyle pour **54**, DCC, HOBT, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, T.A., 24 h.  
 iii) LiOH, THF/H<sub>2</sub>O (7/1), T.A., 12 h.

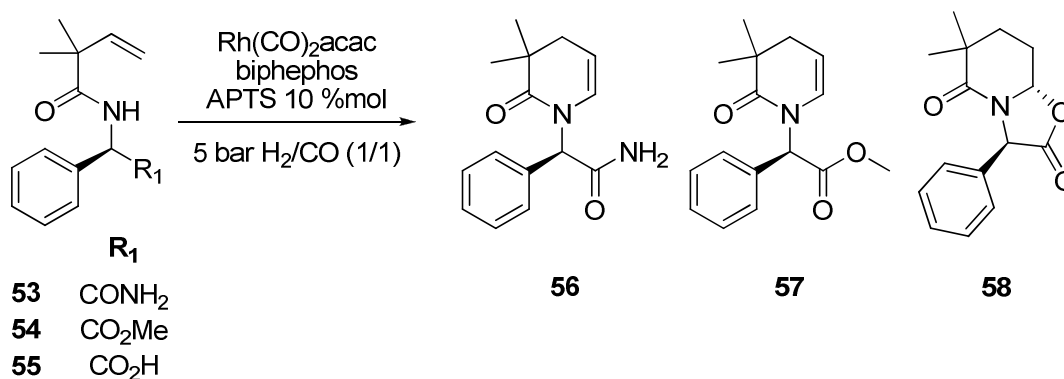
#### Schéma 2.41 Préparation des composés 53-55 possédant un groupement gem-diméthyle

La saponification de l'ester méthylique de **54** permet d'obtenir quantitativement l'acide **55**. Ces composés, analogues à ceux précédemment utilisés possédant un groupement gem-diméthyle, dérivés d'un amino-amide (**53**), d'un amino-ester (**54**) ou d'un amino-acide (**55**) ont été utilisés en hydroformylation (Tableau 2.16).

Dans les conditions classiques, en présence d'APTS, l'hydroformylation du bis-amide **53** (Entrée 1) conduit à l'énamide **56**, issu de la cyclohydrocarbonylation, avec un rendement de 80%. L'utilisation du dérivé de l' amino-ester permet d'isoler l'énamide **57** avec un rendement de 88%. Pour ces deux énamides **56** et **57**, l'ajout de substituants a permis d'améliorer le rendement de la réaction de CHC.



**Tableau 2.16 Hydroformylation des composés 53-55<sup>a</sup>**



Entrée	Substrat	Produit	Rendement (%) <sup>b</sup>
1	<b>53</b>	<b>56</b>	80
2	<b>54</b>	<b>57</b>	88
3	<b>55</b>	<b>58<sup>c</sup></b>	87

a) Rh(CO)<sub>2</sub>acac/biphephos/ **53-55** : 1/2/50, [**53-55**] = 0,04 M, 5 bar H<sub>2</sub>/CO (1/1), THF, 70 °C, 12 h. b) Rendement isolé. c) Diastéréosélectivité > 95/5.

Finalement, le dérivé d'acide-amino **55** peut être utilisé pour réaliser la réaction domino CHC / cyclisation pour former le composé **58** avec un très bon rendement de 87% et une excellente diastéréosélectivité.

Le groupement gem-diméthyle a permis une amélioration des rendements lors de ces réactions et surtout, l'utilisation d'un dérivé d'acide-amino permet de réaliser la réaction CHC / cyclisation de manière efficace pour former une oxazolopyridine-dione, en une seule étape. Cependant dans ce cas, le substrat ne peut être préparé qu'en raison de l'absence de protons acides en α de la fonction carbonyle. Ceci limite l'étendue de la réaction. Nous avons alors tenté de préparer des composés de type oxazolopyridine-diones par réaction multi-composante afin de pallier ces problèmes.

## 2.2.6 Réactions domino multi-composantes impliquant des acides-amino : synthèse d'oxazolopyridine-diones

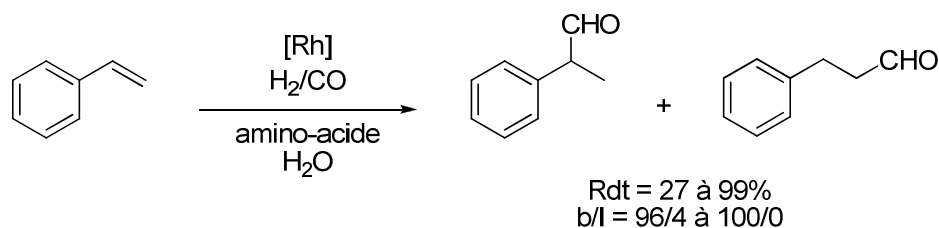
### 2.2.6.1 Introduction

Nous avons précédemment démontré l'intérêt de réaliser des réactions domino multi-composantes entre un dérivé carbonyle portant une double liaison et des amino-alcools disponibles commercialement. Cette stratégie nous a permis d'obtenir des oxazolopipéridones variées en une étape.

Nous avons souhaité faire varier la nature du bis-nucléophile impliqué dans la réaction. Nous nous sommes intéressés à l'utilisation d'acides-amino. En effet, ces composés représentent une source de chiralité abondante et économique et nous permettrait d'obtenir des composés de type oxazolopyridine-diones en une seule étape par réaction domino.

Nous avons déjà préparé ce type d'hétérocycles précédemment en réalisant des réactions intramoléculaires. Ces composés étant compliqués à synthétiser par les méthodes existantes,<sup>69,70</sup> le développement d'une méthode simple et efficace pour la synthèse de ces hétérocycles est intéressante.

Cependant, il a été montré que des amino-acides peuvent être utilisés comme ligand pour le rhodium en hydroformylation (Schéma 2.42).<sup>71</sup>



**Schéma 2.42 Hydroformylation de styrène catalysée par le rhodium ligandé par des amino-acides**

Les auteurs ont utilisé des amino-acides comme ligand afin d'obtenir un système catalytique soluble dans l'eau. Ceci permet de recycler le catalyseur qui reste en phase aqueuse pour pouvoir le réutiliser plusieurs fois. Les résultats obtenus varient beaucoup en fonction de l'acide utilisé comme ligand mais ces résultats montrent leur capacité à se lier au rhodium. Nous devons ainsi vérifier qu'il est possible d'utiliser des amino-acides dans notre réaction domino multi-composante sans perturber la régiosélectivité de la réaction.

### 2.2.6.2 Réactions domino multi-composantes impliquant des amino-acides

Nous avons testé plusieurs amino-acides dans des conditions classiques, en faisant varier la nature du solvant et l'acide employé. Les résultats sont résumés dans le Tableau 2.17. Nous avons tout d'abord testé cette réaction domino en utilisant la (*R*)-phénylglycine et l'acide activé **45** afin de vérifier s'il est possible de synthétiser en une seule étape l'oxazopyridin-dione **49** que nous avons précédemment obtenue en plusieurs étapes. Dans les conditions classiques, dans le THF en présence d'APTS (Entrée 1), le composé attendu **49** a été obtenu avec un rendement de 23%. Ce mauvais rendement peut être expliqué par la très faible solubilité de l'acide de départ. En effet, beaucoup d'acide de départ est retrouvé en fin de réaction.

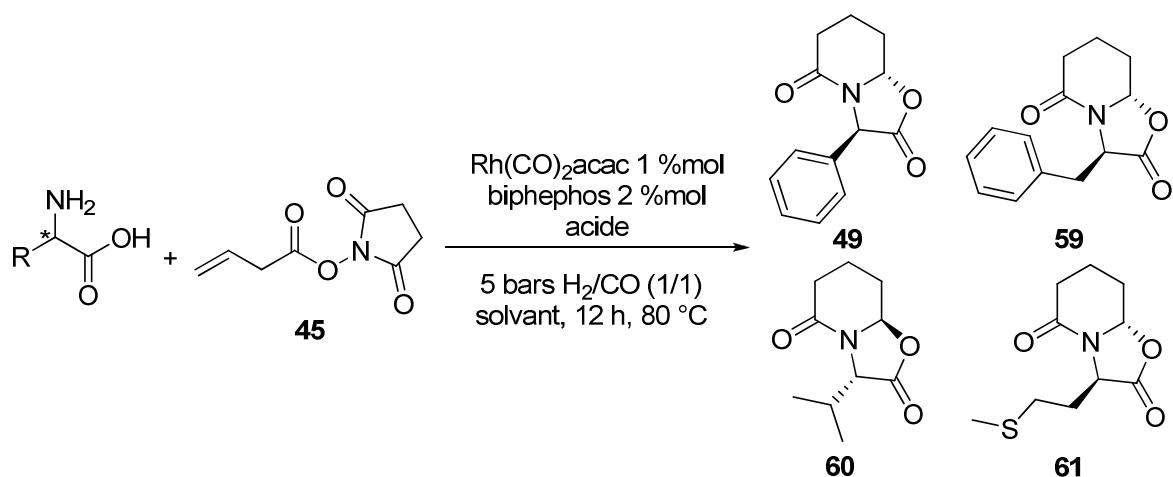
Nous avons donc cherché un solvant de réaction plus adapté. Dans le toluène, en présence d'APTS (Entrée 2), le composé **49** est obtenu avec un rendement de 51% sous la forme d'un seul diastéréoisomère, le *trans*.

Cette diastéréosélectivité peut être expliquée par les mêmes états de transition que ceux représentés pour les amino-alcools (Schéma 2.24, p. 62).

Nous avons ensuite fait varier la nature de l'acide afin de vérifier si celui-ci possède une influence sur la réaction domino. L'utilisation de D-phénylalanine dans le THF en présence de PPTS (Entrée 3) permet d'obtenir le composé bicyclique attendu **59** avec un rendement de 69%. L'utilisation de toluène (Entrée 4) conduit à un plus faible rendement de 61%. Ce composé est aussi obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère, le *trans*.

<sup>71</sup> Paganelli, S.; Marchetti, M.; Bianchin, M.; Bertucci, C. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2007**, 269, 234-239.

Tableau 2.17 Réactions domino multi-composantes avec des aminos-acides<sup>a</sup>



Entrée	Substrat	Solvant, acide (%mol)	Produit	Rendement (%) <sup>b</sup>
1	( <i>R</i> )-phénylglycine	THF, APTS (5)	<b>49</b>	23
2	( <i>R</i> )-phénylglycine	Toluène, APTS (15)	<b>49</b>	51
3	D-phénylalanine	THF, PPTS (5)	<b>59</b>	69
4	D-phénylalanine	Toluène, APTS (5)	<b>59</b>	61
5	L-valine	THF, APTS (10)	<b>60</b>	70
6	L-valine	Toluène, APTS (10)	<b>60</b>	58
7	L-méthionine	THF, PPTS (5)	<b>61</b>	71

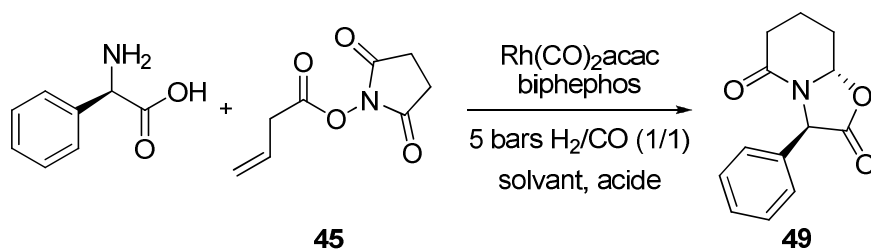
a) Rh(CO)<sub>2</sub>acac/biphephos/amino-acide : 1/2/100, 1,2 éq. **45**, [amino-acide] = 0.04 M, 5 bar H<sub>2</sub>/CO (1/1), 75 °C, 12 h. Diastéréosélectivité > 95/5 dans tous les cas. b) Rendement isolé.

Avec la L-valine, dans le THF en présence d'APTS (Entrée 5), le composé **60** est obtenu avec un rendement de 70% sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Dans le toluène (Entrée 6), un rendement inférieur de 58% a été obtenu. Finalement, la L-méthionine (Entrée 7) conduit au composé **61** avec un rendement de 71%.

Les oxazolopyridine-diones **49** et **59-61** sont donc obtenues en une seule étape à partir des aminos-acides commerciaux par réaction domino multi-composante avec l'acide activé. Les rendements observés sont bons et généralement meilleurs dans le THF. Seule la (*R*)-phénylglycine conduit au composé **49** avec un rendement plus faible.

Nous avons alors tenté d'optimiser la synthèse de **49**. Tout d'abord, l'acide utilisé dans la réaction a été modifié. En utilisant du CSA à la place de l'APTS dans le toluène (Tableau 2.18, Entrée 1), le rendement obtenu est de 49%. L'utilisation de PPTS dans le toluène a permis d'obtenir un rendement de 54%. La variation de l'acide utilisé n'ayant pas entraîné une nette amélioration du rendement, d'autres solvants ont été utilisés pour tenter d'améliorer cette réaction.

**Tableau 2.18 Réaction domino multi-composante avec la (*R*)-phénylgylicine<sup>a</sup>**



Entrée	Solvant, acide (%mol)	Rendement (%) <sup>b</sup>
1	Toluène, CSA (10)	49
2	Toluène, PPTS (10)	54
3	Dioxane, APTS (10)	-
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , APTS (10)	54
5	EtOAc, APTS (10)	39
6	CH <sub>3</sub> CN, APTS (10)	39
7	THF, Et <sub>3</sub> N (100)	-

a) Rh(CO)<sub>2</sub>acac/biphosphos/amino-acide : 1/2/100, 1,3 éq. **45**, [amino-acide] = 0.04 M, 5 bar H<sub>2</sub>/CO (1/1), 80 °C, 12 h. b) Rendement isolé.

Dans le dioxane (Entrée 3), le produit n'a pas été obtenu. Dans le dichlorométhane, en présence d'APTS (Entrée 4), un rendement de 54%, identique à celui dans le toluène, a été obtenu. D'autres solvants pouvant être utilisés lors d'une hydroformylation ont été testés comme l'acétate d'éthyle (Entrée 5) ou l'acétonitrile (Entrée 6) mais aucun n'a permis d'améliorer le rendement puisque celui-ci est de 39% dans les deux cas.

Finalement, la réaction a été testée en milieu basique afin d'essayer de favoriser l'étape d'acylation entre l'amine et le dérivé carbonyle activé (Entrée 7). Cependant, en présence de triéthylamine, le produit attendu n'est pas obtenu.

La réaction domino multi-composante fonctionne donc moins bien avec la (*R*)-phénylgylicine qu'avec les autres amino-acides. Ceci peut certainement être expliqué par le pKa plus élevé de l'amine qui est en position benzylique. La (*R*)-phénylgylicine possède un point isoélectrique (pI) de 6,82.<sup>72</sup> Alors que pour les autres amino-acides que nous avons utilisés, les valeurs sont plus faibles ; pI = 5,96 pour la valine, 5,74 pour la méthionine et 5,48 pour la phénylalanine. La phénylgylicine va ainsi rester sous forme zwitterionique et l'acylation est donc beaucoup plus difficile.

Nous avons démontré dans cette partie la possibilité de réaliser des réactions domino entre des amino-acides et un dérivé carbonyle activé pour préparer des oxazolopyridine-diones en une seule étape avec de bons rendements. Cette stratégie est particulièrement simple et rapide pour la synthèse de ce type de composés.

<sup>72</sup> (a) *Handbook of Chemistry and Physics* (Organic Compounds Identification Section) 57<sup>th</sup> éd., CRC, Cleveland, 1977. (b) Barrelle, M.; Gaude, D.; Salon, M. C. *Journal of Chemical Education* **1983**, 60, 676.

### 2.2.7 Conclusion

Les travaux effectués dans cette première partie nous ont permis de mettre en évidence l'efficacité de l'hydroformylation pour la préparation régiosélective d'aldéhydes dans des conditions douces. Ceci nous a permis d'utiliser la réaction d'hydroformylation dans des réactions domino avec des nucléophiles variés. Tout d'abord, la réaction de cyclohydrocarbonylation avec des carbamates a été mise à profit pour préparer de manière rapide des composés naturels de manière efficace. Ceci nous a permis de préparer la ( $\pm$ )-coniine, la ( $\pm$ )-anabasine, la ( $\pm$ )-dihydropinidine ou de la ( $\pm$ )-4-propyloctahydro-1*H*-quinolizidine. Grâce à la même stratégie de synthèse, la ( $\pm$ )-*allo*-sédamine et la ( $\pm$ )-*allo*-Lobéline ont été obtenues.

Nous nous sommes aussi intéressés à la synthèse de composés de type oxazolopipéridones. Pour cela, l'hydroformylation a été réalisée sur des substrats comportant une double liaison et deux centres nucléophiles. L'hydroformylation a permis de générer de manière extrêmement régiosélective l'aldéhyde linéaire. Celui-ci a alors réagi avec la fonction amide pour conduire à un ion *N*-acyliminium. Ce dernier a été piégé par un alcool pour conduire aux composés attendus avec de bons rendements et de bonnes diastéréosélectivités. Cette stratégie a ensuite été appliquée à d'autres types de substrats plus substitués ou possédant d'autres fonctions.

Le développement d'une version multi-composante de cette réaction domino a alors permis de rendre notre stratégie de synthèse encore plus efficace pour la préparation d'hétérocycles azotés variés.

Ces résultats nous ont encouragés à utiliser d'autres nucléophiles, notamment des nucléophiles carbonés qui seraient intéressants pour la synthèse de molécules encore plus complexes.

## **Chapitre 3**

### **Réactions domino cyclohydrocarbonylation / réaction de Pictet-Spengler : C-nucléophiles**



## Chapitre 3

### Réactions domino cyclohydrocarbonylation / réaction de Pictet-Spengler : C-nucléophiles

Grâce à nos résultats précédents, nous sommes maintenant en mesure de générer des ions *N*-acyliminiums par hydroformylation de substrats comportant une oléfine terminale et une fonction amide. Jusqu'ici, nous avons piégé ces ions par un atome d'oxygène provenant d'une fonction alcool, d'un amide, d'un ester ou encore d'un acide carboxylique. Nous souhaitons à présent étudier la possibilité d'utiliser des nucléophiles carbonés, type  $\pi$ -nucléophile, afin de réaliser sur les ions *N*-acyliminiums des réactions de Pictet-Spengler (Schéma 3.1).

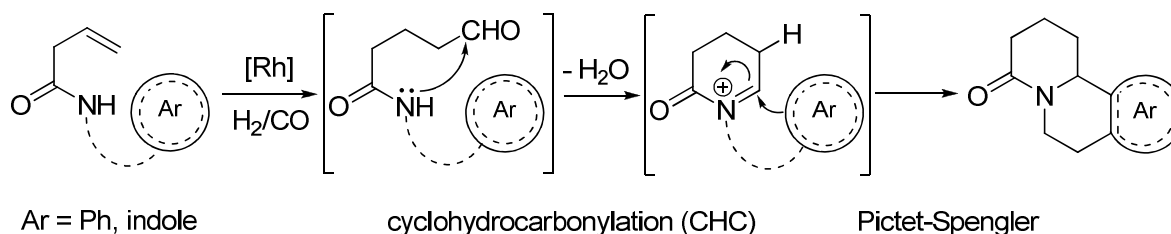


Schéma 3.1 Concept de la réaction domino CHC / réaction Pictet-Spengler

Une réaction de CHC doit permettre de former un ion *N*-acyliminium qui pourra être piégé par un cycle aromatique. Ceci doit permettre de réaliser une réaction domino CHC / Pictet-Spengler pour la formation de benzo- ou d'indoloquinolizidinones.

### 3.1 Synthèse de benzoquinolizidinones et d'indoloquinolizidinones par réaction domino CHC / Pictet-Spengler

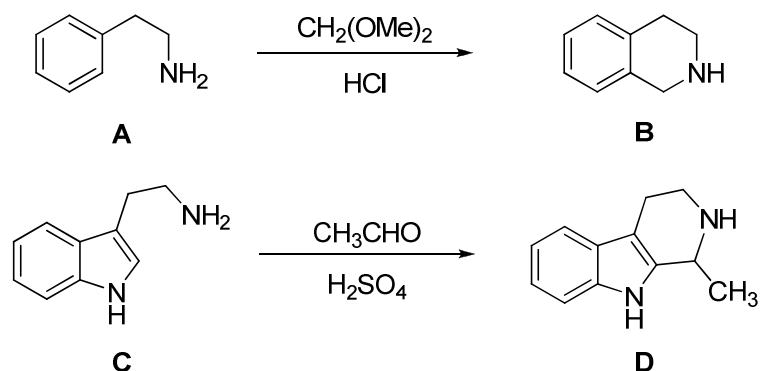
#### 3.1.1 Introduction

La réaction de Pictet-Spengler est une réaction très importante pour la synthèse d'alcaloïdes de type isoquinoline ou  $\beta$ -carboline.<sup>73</sup> Cette condensation a été découverte en 1911 par Amé Pictet et Theodor Spengler<sup>74</sup> lorsqu'ils ont réalisé la condensation de la phénéthylamine (**A**) avec l'acétal du formol en présence d'acide chlorhydrique pour former la tétrahydroisoquinoline (**B**) (Schéma 3.2).

<sup>73</sup> (a) Whaley, W. M.; Govindachari, T. R. The Pictet-Spengler Synthesis of Tetrahydroisoquinolines and Related Compounds. Dans "Organic Reactions"; Adams, R., Ed.; John Wiley and Sons: New York, **1951**; Vol. VI, 151. (b) Cox, E. D.; Cook, J. M. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1797-1842.

<sup>74</sup> Pictet, A.; Spengler, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, 44, 2030-2036.

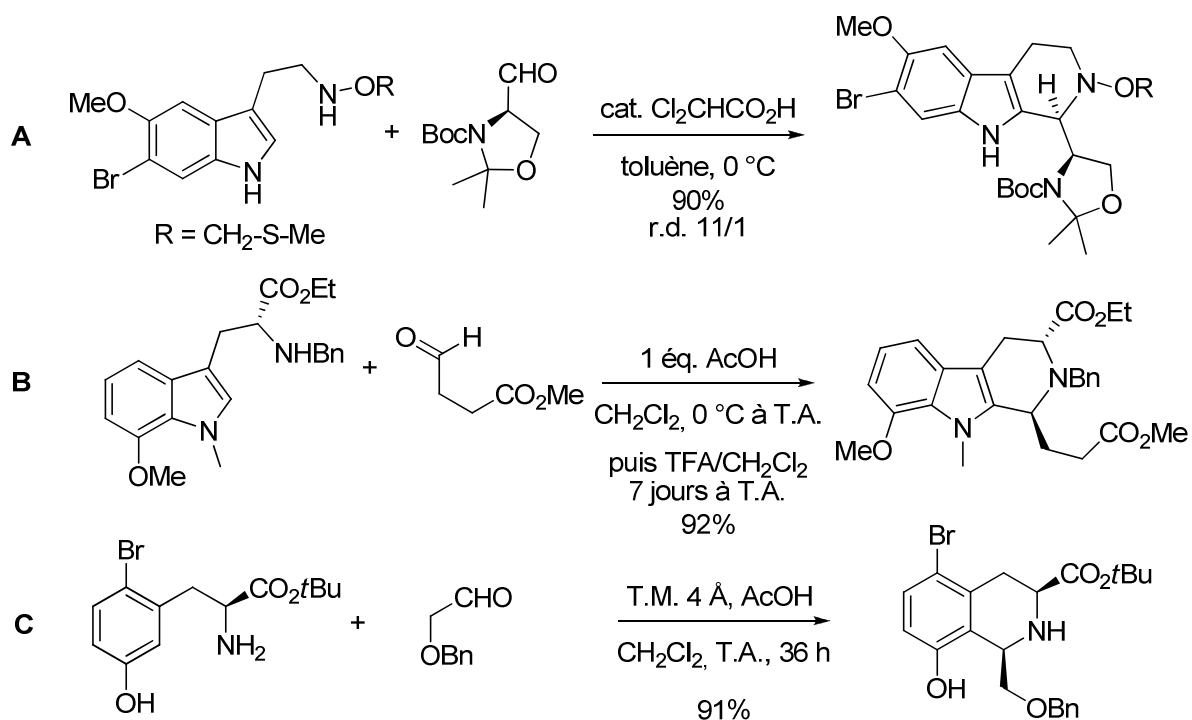




**Schéma 3.2 Réaction de Pictet-Spengler**

A l'origine, cette réaction a été utilisée uniquement pour la préparation de tétrahydroisoquinolines. En 1928, ce procédé a été étendu aux indoles par Tatsui<sup>75</sup> pour la préparation de la tétrahydro- $\beta$ -carboline (**D**) à partir de la tryptamine (**C**) et d'acétaldéhyde.

Des versions diastéréosélectives de cette réaction ont été développées (Schéma 3.3).<sup>76</sup> L'utilisation de l'aldéhyde de Garner (exemple **A**) avec un dérivé de tryptamine permet d'obtenir la tétrahydro- $\beta$ -carboline avec bon rendement de 90% et une bonne diastéréosélectivité de 11/1.



**Schéma 3.3 Réactions de Pictet-Spengler diastéréosélectives**

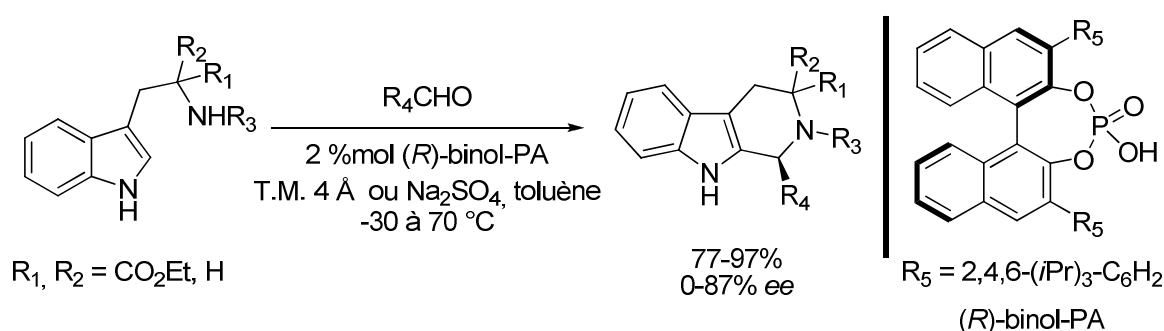
L'information chirale peut être apportée en utilisant un dérivé de tryptophane (exemple **B**). La condensation entre ce composé et un aldéhyde est réalisée dans le dichlorométhane en présence d'acide acétique pour conduire à un mélange des deux isomères dans un rapport 2/1. Ce mélange est

<sup>75</sup> Tatsui, G. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1928**, *48*, 92.

<sup>76</sup>(a) Zhou, H.; Liao, X.; Cook, J. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 249-252. (b) Yamashita, T.; Kawai, N.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15038-15039. (c) Wu, Y.-C.; Bernadat, G.; Masson, G.; Couturier, C.; Schlama, T.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2046-2052. (d) Wu, Y.-C.; Liron, M.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7148-7152.

repris dans le dichlorométhane et traité par du TFA pour conduire au composé attendu avec un bon rendement après épimérisation. Finalement, des dérivés de phénéthylamines chiraux (exemple **C**) conduisent aussi aux tétrahydroisoquinolines avec de très bons rendements et une très bonne diastéréosélectivité. La réaction de Pictet-Spengler peut aussi être catalysée par des acides de Lewis comme le triflate d'Ytterbium.<sup>77</sup>

Récemment, des versions énantiosélectives de la réaction de Pictet-Spengler ont été décrites. Celles-ci reposent sur deux types différents de catalyse. Tout d'abord, l'utilisation d'acides phosphoniques chiraux s'est révélée efficace pour catalyser ce type de réactions (Schéma 3.4).<sup>78</sup> Des acides phosphoniques dérivés du binol sont utilisés pour catalyser la réaction et induire la chiralité. Les réactions sont réalisées dans le toluène en présence d'un desséchant à des températures variables, pour conduire aux produits attendus avec de bons rendements mais une énantiosélectivité très variable selon les substrats utilisés.



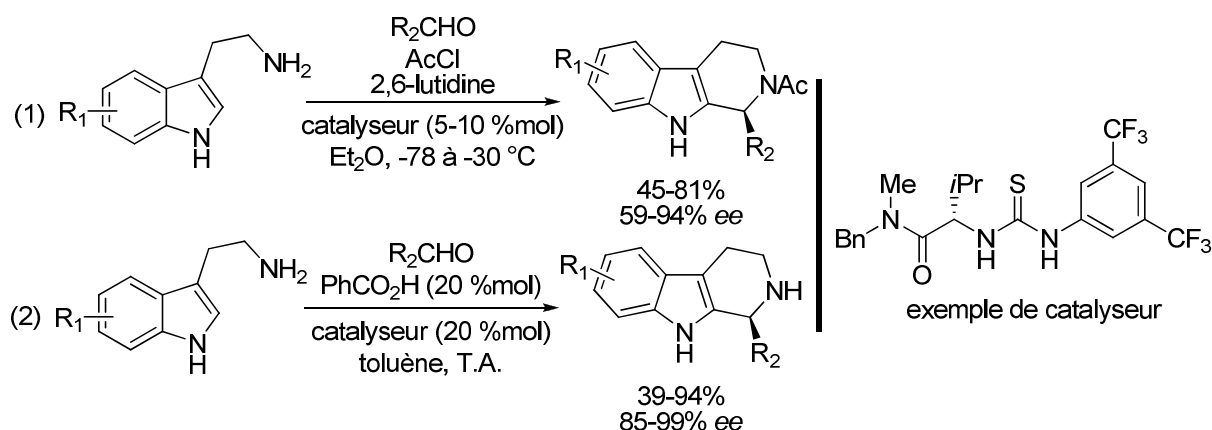
**Schéma 3.4** Réaction de Pictet-Spengler énantiosélective catalysée par des acides phosphoniques

Une autre méthode a été développée par le groupe de Jacobsen pour réaliser des réactions de Pictet-Spengler énantiosélectives (Schéma 3.5).<sup>79</sup> Des thiourées chirales ont été utilisées pour catalyser la réaction de Pictet-Spengler. Dans l'exemple (1), le dérivé de tryptamine est tout d'abord converti en imine par réaction avec l'aldéhyde puis en iminium par ajout de chlorure d'acétyle. La thiourée va catalyser la réaction d'acyl-Pictet-Spengler pour conduire aux composés attendus avec des rendements de 45 à 81% et des énantiosélectivité moyennes à excellentes.

<sup>77</sup> (a) Srinivasan, N.; Ganesan, A. *Chem. Commun.* **2003**, 916-917. (b) Manabe, K.; Nobutou, D.; Kobayashi, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5154-5158.

<sup>78</sup> (a) Seayad, J.; Seayad, A. M.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1086-1087. (b) Sewgobind, N. V.; Wanner, M. J.; Ingemann, S.; de Gelder, R.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6405-6408. (c) Wanner, M. J.; van der Haas, R. N. S.; de Cuba, K. R.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7485-7487.

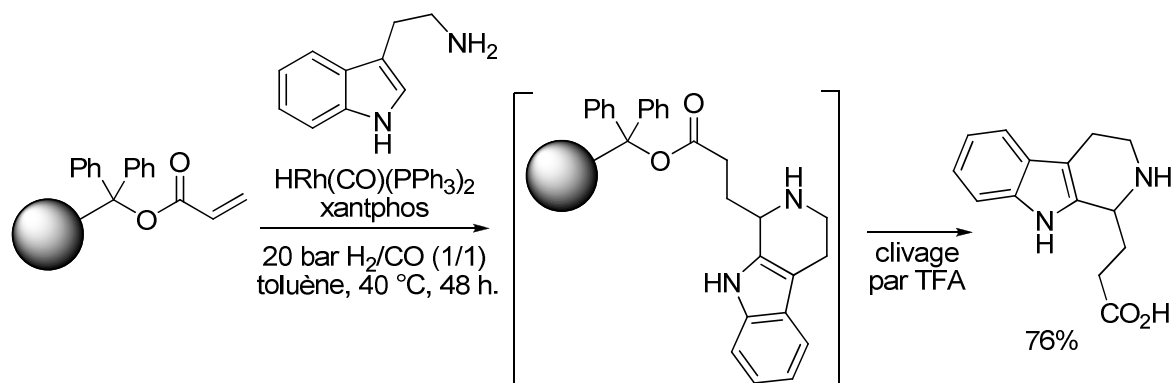
<sup>79</sup> (a) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10558-10559. (b) Mergott, D. J.; Zuend, S. J.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 745-748. (c) Klausen, R. S.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 887-890.



**Schéma 3.5 Réaction de Pictet-Spengler énantiosélective catalysée par des thiourées**

Plus récemment, les auteurs ont décrits une méthode permettant de préparer les tétrahydro- $\beta$ -carbolines non protégées par une co-catalyse utilisant de l'acide benzoïque et des thiourées chirales (2). Les composés sont obtenus avec généralement de bons rendements et des énantiosélectivités excellentes. Ces réactions de Pictet-Spengler énantiosélectives sont efficaces, cependant, les catalyseurs utilisés sont très substrat-dépendants. Ainsi, de grandes variations de rendement et d'énantiosélectivité peuvent apparaître en fonction des substrats utilisés.

Nous nous sommes donc intéressés à la réalisation de réactions domino hydroformylation / réaction de Pictet-Spengler. Lorsque nous avons commencé ces travaux, un seul exemple de réaction de ce type était décrit dans la littérature (Schéma 3.6).<sup>80</sup> La réaction d'hydroformylation a été réalisée sur un substrat immobilisé sur support solide en présence de tryptamine. L'aldéhyde ainsi formé peut réagir avec l'amine et une réaction de Pictet-Spengler a lieu pour conduire à la tétrahydro- $\beta$ -carboline correspondante avec un rendement de 76%.

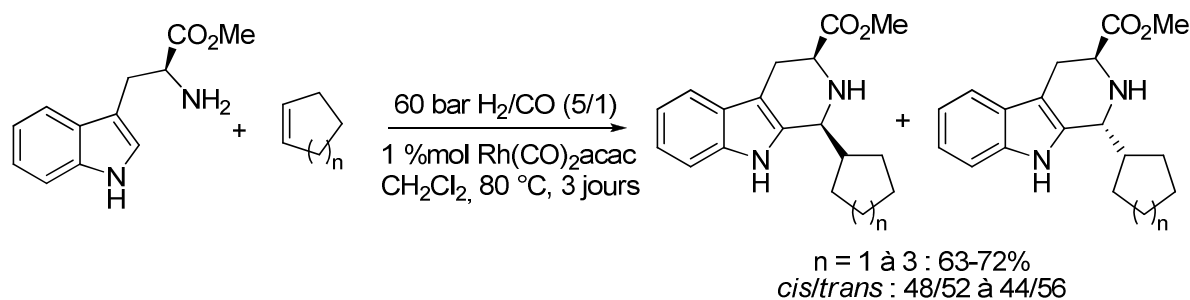


**Schéma 3.6 Hydroformylation / réaction de Pictet-Spengler sur support solide**

Très récemment, le groupe d'Eilbracht a publié une méthode de synthèse de tétrahydro- $\beta$ -carbolines par réaction tandem hydroformylation / réaction de Pictet-Spengler.<sup>81</sup> L'utilisation d'alcènes cycliques symétriques permet d'éviter les problèmes de régiosélectivité lors de l'hydroformylation. L'aldéhyde formé *in situ* réagit ensuite avec le dérivé de tryptophane pour conduire aux produits de la réaction de Pictet-Spengler. Cependant, cette méthode présente l'inconvénient de donner des rendements moyens et une très faible diastéréosélectivité.

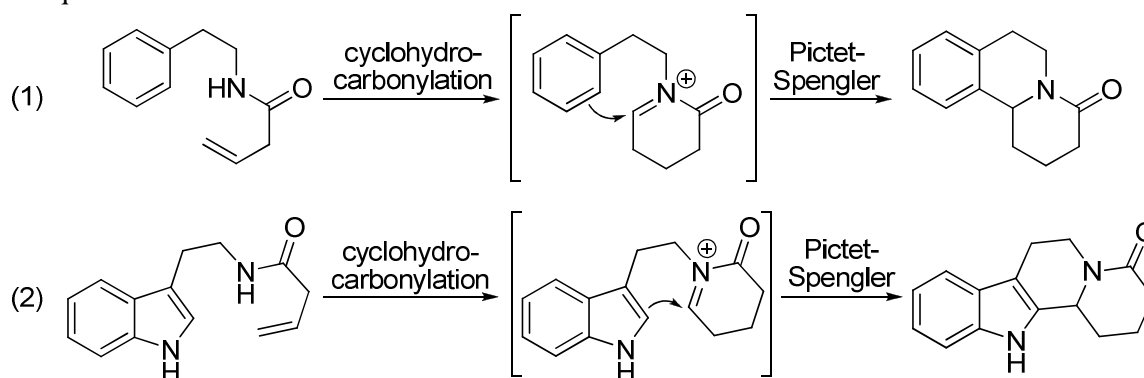
<sup>80</sup> Dessole, G.; Marchetti, M.; Taddei, M. *J. Comb. Chem.* **2003**, 5, 198-200.

<sup>81</sup> Bondzic, B. P.; Eilbracht, P. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 4059-4063.



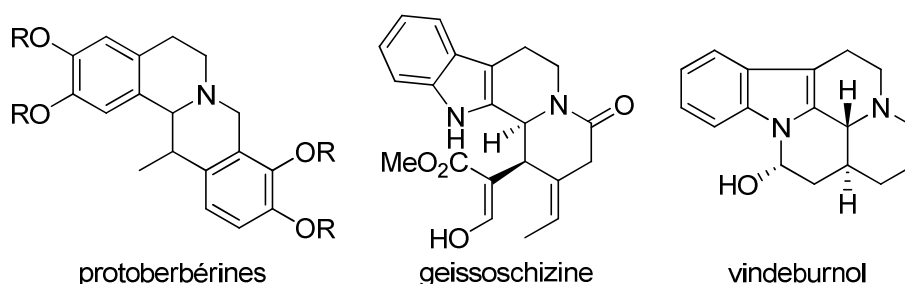
**Schéma 3.7 Réaction tandem hydroformylation / réaction de Pictet-Spengler**

Dans ce contexte, nous avons souhaité développer une nouvelle réaction domino cyclohydrocarbonylation / réaction de Pictet-Spengler (Schéma 3.8). En utilisant un substrat comportant la fonction amide  $\beta,\gamma$ -insaturée ainsi qu'un cycle aromatique (1) ou un dérivé d'indole (2), nous devrions pouvoir synthétiser efficacement des benzoquinolizidinones ou des indoloquinolizidinones.



**Schéma 3.8 Synthèse de benzoquinolizidinones (1) et d'indoloquinolizidinones (2)**

Cette stratégie permettrait la synthèse de benzoquinolizidinones ou d'indoloquinolizidinones, des squelettes présents dans de nombreux produits naturels (Figure 3.1).

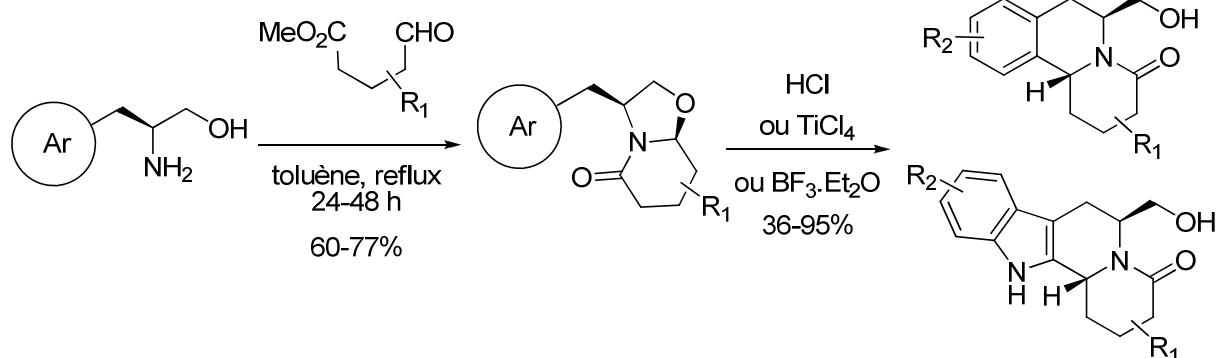


**Figure 3.1 Exemples de composés naturels comportant un squelette benzo- ou indoloquinolizidine**

Par exemple, les composés de la famille des protoberbélines comportent un motif benzoquinolizidine substitué par un autre groupement aromatique. Dans la geissoschizine et le vindéburnol, un motif indoloquinolizidine est présent. Ce type de composé est généralement préparé par réaction de Pictet-Spengler sur une oxazolindinone (Schéma 3.8).<sup>70, 82</sup> La première étape consiste en

<sup>82</sup> (a) Allin, S. M.; Thomas, C. I.; Allard, J. E.; Duncton, M.; Elsegood, M. R. J.; Edgar, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2335-2337. (b) Allin, S. M.; Thomas, C. I.; Doyle, K.; Elsegood, M. R. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 357-359. (c) Allin, S. M.; Thomas, C. I.; Allard, J. E.; Doyle, K.; Elsegood, M. E. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4179-

une condensation entre un amino-alcool et un oxoester pour conduire à une oxazolidinone portant un groupement aromatique avec des rendements compris entre 60 et 77%.



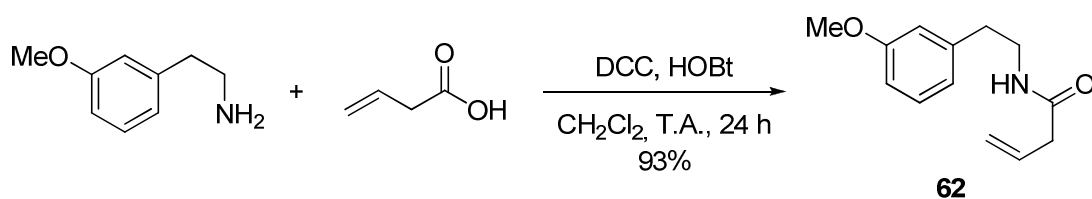
**Schéma 3.9 Réaction de Pictet-Spengler sur des oxazolidinones**

La réaction de Pictet-Spengler est ensuite réalisée en présence d'un acide fort ou d'un acide de Lewis comme le tétrachlorure de titane ou le  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . Les benzoquinolizidinones et les indoloquinolizidinones sont obtenues avec des rendements variables selon les substituants présents. La réaction de Pictet-Spengler fonctionne donc ici, en présence d'acides forts ou d'acide de Lewis, sur les ions *N*-acyliminiums formés intermédiairement à partir des oxazolidinones.

### 3.1.2 Mise au point de la réaction domino CHC / réaction de Pictet-Spengler

Par la réaction de CHC, des ions *N*-acyliminiums peuvent être générés et pourraient être piégés directement par des noyaux aromatiques. Un substrat modèle comportant un noyau phényle enrichi en électrons a tout d'abord été préparé pour tester la faisabilité de cette réaction.

Afin de mettre au point la réaction, le dérivé de phénéthylamine **62** a été préparé avec un rendement de 93% par couplage peptidique entre la 3-méthoxyphénéthylamine et l'acide but-3-énoïque (Schéma 3.10).



**Schéma 3.10 Préparation de l'amide 62**

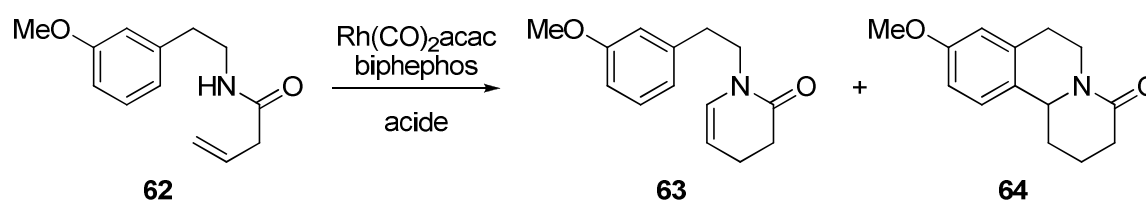
Ce composé a ensuite été soumis à la réaction d'hydroformylation. Comme nous l'avons vu précédemment, la réaction de Pictet-Spengler est catalysée par un acide. Or nous avons démontré au cours du chapitre précédent que l'hydroformylation est compatible avec les milieux acides, ce qui devrait permettre de réaliser les deux réactions en un pot selon un processus domino.

4186. (d) Allin, S. M.; Duffy, L. J.; Bulman Page, P. C.; McKee, V.; Edgar, M.; McKenzie, M. J.; Amat, M.; Bassas, O.; Santos, M. M. M.; Bosch, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5713-5716. (e) Amat, M.; Santos, M. M. M.; Bassas, O.; Llor, N.; Escolano, C.; Gomez-Esqué, A.; Molins, E.; Allin, S. M.; McKee, V.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5193-5201.

Dans les conditions classiques d'hydroformylation en présence de 10% d'APTS, un mélange de composés est obtenu (Tableau 3.1, Entrée 1). L'énamide **63**, obtenu par cyclohydrocarbonylation, est isolé avec un rendement de 32%. Le composé **64**, issu de la réaction domino CHC / réaction de Pictet-Spengler a été isolé avec 43% de rendement.

Ce premier résultat indique que la réaction domino a lieu dans des conditions compatibles avec l'hydroformylation. Le rendement global d'hydroformylation était bon (75%), mais comme l'addition du noyau aromatique sur l'ion *N*-acyliminium n'était pas complète, d'autres acides ont été testés. En présence de CSA (Entrée 2), le mélange des deux composés est toujours obtenu mais l'énamide **63** est obtenu majoritairement (46%).

**Tableau 3.1 Optimisation de la réaction domino CHC / réaction de Pictet-Spengler<sup>a</sup>**



Entrée	Acide (%mol)	Rendement (%) <sup>b</sup>	
		<b>63</b>	<b>64</b>
1	APTS (10)	32	43
2	CSA (10)	46	26
3	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (10)	22	73
4	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (20)	-	85
5	APTS (50)	-	90

a)  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}/\text{biphephos}/\mathbf{62}$  : 1/2/100, [**62**] = 0,04 M, 5 bar  $\text{H}_2/\text{CO}$  (1/1), THF, 70 °C.

b) Rendement isolé.

L'utilisation de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (Entrée 3) permet d'obtenir le produit de réaction domino **64** avec un rendement de 73% ainsi que 22% d'énamide **63**. L'utilisation d'une quantité plus importante de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (Entrée 4) ou d'APTS (Entrée 5) permet d'obtenir le produit la benzoquinolizidinone **64** avec de très bons rendements de 85 et 90%.

L'addition d'un noyau aromatique enrichi en électrons se fait très bien en présence d'un acide de Brønsted ou d'un acide de Lewis. Ces conditions sont tout à fait compatibles avec nos conditions d'hydroformylation et permettent de réaliser des réactions domino CHC / réaction de Pictet-Spengler.

Cette stratégie autorise la construction rapide et efficace de benzoquinolizidinone en deux étapes à partir de la 3-méthoxyphényéthylamine avec un rendement global de 84%.

Cette réaction est le premier exemple de réaction domino CHC / réaction de Pictet-Spengler réalisée intra-moléculairement.

### 3.1.3 Application de la réaction de Pictet-Spengler à la synthèse de benzoquinolizidinones et d'indoloquinolizidinones

La stratégie mise au point a été utilisée afin de préparer des benzoquinolizidinones et des indoloquinolizidinones variées. Pour cela, plusieurs composés de départ dont des composés chiraux

ont été mis en œuvre afin de vérifier si nous pouvions réaliser des réactions de Pictet-Spengler diastéréosélectives.

### 3.1.3.1 Préparation des substrats

Des substrats comportant des noyaux aromatiques enrichis en électrons par des groupements méthoxy ou des indoles ont été préparés. Afin d'obtenir des substrats chiraux, un dérivé de 2,3-diméthoxyphénylamine et un dérivé de tryptophane ont été préparés. La première étape consiste en l'estérification des amino-acides correspondants (Schéma 3.11). Cette réaction est réalisée en présence de chlorure d'acétyle dans le méthanol<sup>83</sup> pour conduire aux esters avec des rendements de 92% pour **65** et de 79% pour **66**.

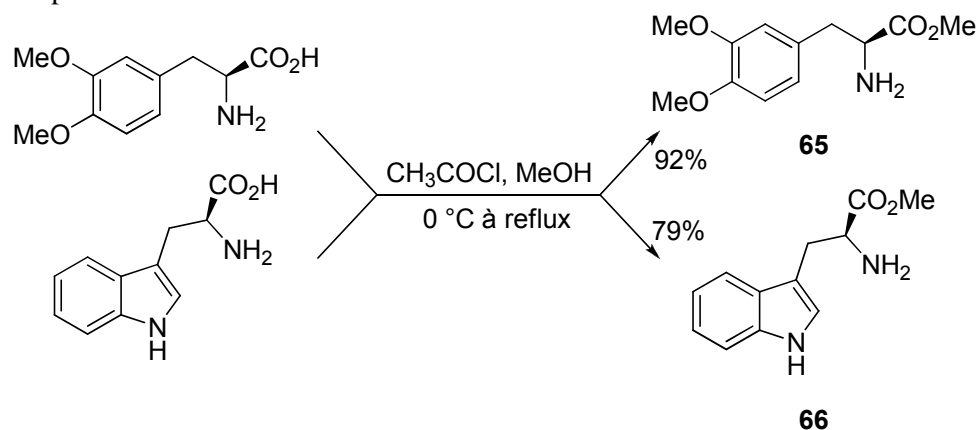
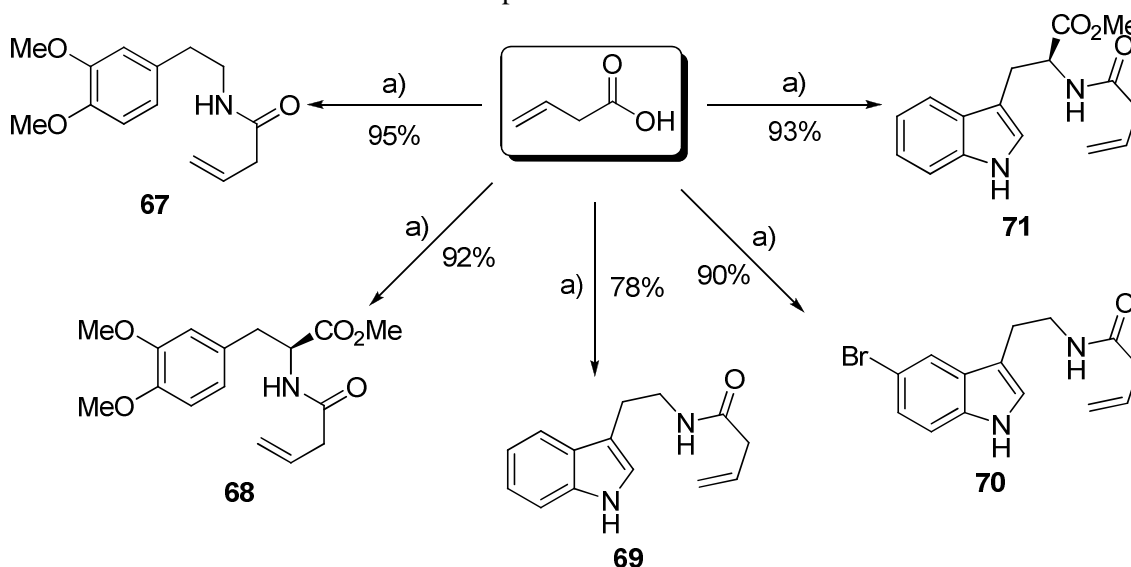


Schéma 3.11 Synthèse des esters **65** et **66**

Les substrats de départ pour la réaction domino envisagée ont ensuite été synthétisés par couplage peptidique entre l'acide but-3-énoïque et différentes amines (Schéma 3.12). Les composés **83-87** sont obtenus avec des rendements compris entre 78% et 95%.



Conditions : a) EDC, HOBT, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, T.A., 24 h; Substrats pour la préparation des composés : 2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthylamine pour **67**, (S)-méthyl 2-amino-3-(3,4-diméthoxyphényl)propanoate **65** pour **68**, tryptamine pour **69**, 5-bromotryptamine pour **70**, (S)-méthyl-2-amino-3-(1H-indol-3-yl)propanoate **66** pour **71**.

Schéma 3.12 Synthèse des substrats de départ **67-71**

<sup>83</sup> (a) Jones, R. C. F.; Crockett, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7459-7462. (b) Nudelman, A.; Bechor, Y.; Falb, E.; Fischer, B.; Wexler, B. A.; Nudelman, A. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 471-474.

Des substrats enrichis en électrons et deux substrats chiraux afin d'examiner la diastéréosélectivité de la réaction de Pictet-Spengler ont ainsi été utilisés en hydroformylation.

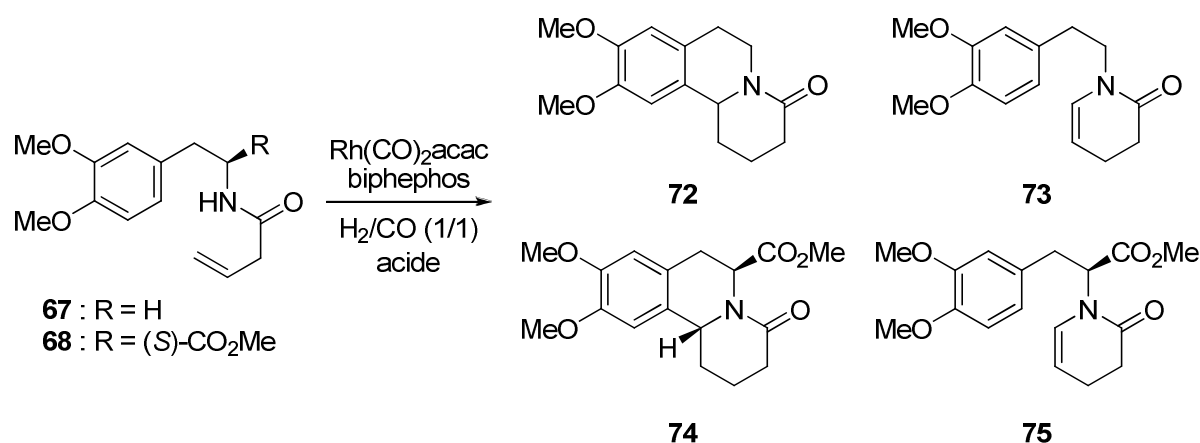
### 3.1.3.2 Réaction domino CHC / Pictet-Spengler

- **Utilisation des dérivés de phénéthylamines **67** et **68** pour la préparation de benzoquinolizidinones**

Les composés préparés possédant une double liaison terminale, une fonction amide et un groupement aromatique ont été utilisés en hydroformylation pour réaliser des réactions domino CHC / Pictet-Spengler (Tableau 3.2).

A partir du composé **67**, en réalisant l'hydroformylation en présence de 20 % mol d'APTS (Entrée 1), un mélange du produit attendu **72** et d'énamide **73** est obtenu avec des rendements respectifs de 88% et 8%. La réaction de Pictet-Spengler fonctionne donc bien avec une quantité assez faible d'acide en raison de la présence des deux groupes méthoxy qui enrichissent le noyau aromatique en électrons et facilitent ainsi son addition sur l'acyliminium intermédiaire. En présence de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (Entrée 2), le rendement en produit **72** augmente à 95%. L'addition du noyau aromatique sur l'acyliminium intermédiaire se fait donc très bien dans ces conditions.

Tableau 3.2 Réaction domino CHC / réaction de Pictet-Spengler<sup>a</sup>



Entrée	Substrat	Acide (%mol)	Rendement (%) <sup>b</sup>	
			Pictet-Spengler	Enamide
1	<b>67</b>	APTS (20)	<b>72</b> : 88	<b>73</b> : 8
2	<b>67</b>	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (20)	<b>72</b> : 95	-
3	<b>68</b>	APTS (10)	<b>74</b> : 67 <sup>c</sup>	<b>75</b> : 21
4	<b>68</b>	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (10)	<b>74</b> : 84 <sup>c</sup>	-

a)  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}/\text{biphephos}/\text{67-68}$  : 1/2/100, [67-68] = 0,04 M, 5 bar  $\text{H}_2/\text{CO}$  (1/1), THF, 70 °C. b) Rendement isolé. c) e.d. > 95/5

L'utilisation du composé chiral **68** en présence de 10 % mol d'APTS (Entrée 3) conduit aussi à un mélange de produit de la réaction domino attendu **74** (67%) et d'énamide **75** (21%). L'utilisation de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (Entrée 4) a permis d'améliorer le rendement à 84% en produit de réaction de Pictet-Spengler **74**. Il est important de noter que la diastéréosélectivité de la réaction de Pictet-Spengler est



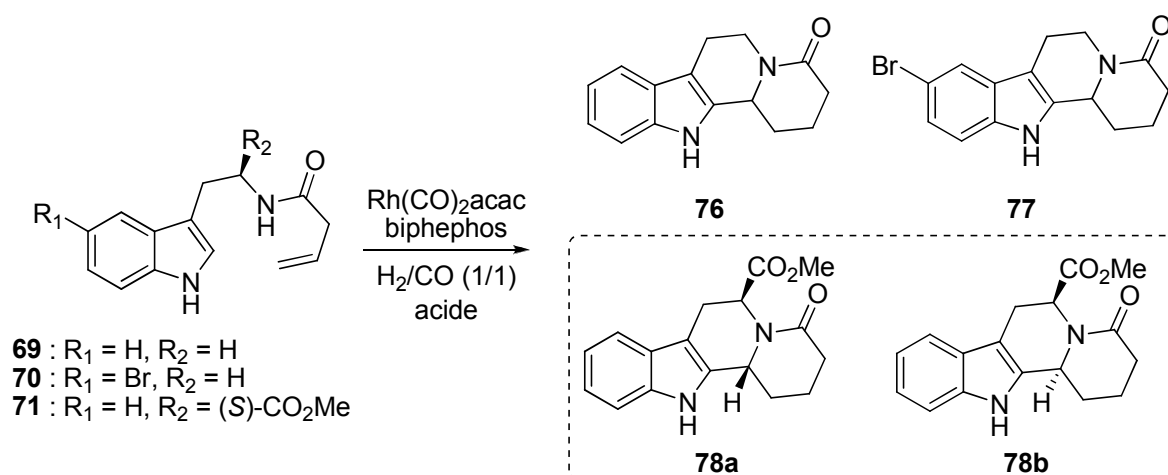
bonne lorsque la réaction est réalisée aussi bien en présence d'un acide de Brønsted que d'un acide de Lewis puisque dans les deux cas, un seul diastéréoisomère a été isolé, le composé *trans*.

La réaction domino cyclohydrocarbonylation / réaction de Pictet-Spengler fonctionne donc très bien et avec une excellente diastéréosélectivité. Cette réaction domino donne lieu à la préparation rapide et efficace en deux étapes de benzoquinolizidinones.

- **Utilisation des indoles 69-71 en réaction de Pictet-Spengler pour la préparation d'indoloquinolizidinones**

Nous avons souhaité appliquer notre stratégie de synthèse aux composés **69-71** possédant un noyau indole afin de préparer des indoloquinolizidinones. Les résultats sont résumés dans le Tableau 3.3. L'amide **69**, préparé à partir de la tryptamine, a tout d'abord été utilisé dans les conditions classiques en présence de 10 %mol d'APTS (Entrée 1). L'indoloquinolizidinone **76** issue de la réaction domino CHC / réaction de Pictet-Spengler est ainsi obtenue avec un rendement de 66%.

**Tableau 3.3 Réaction domino cyclohydrocarbonylation / réaction de Pictet-Spengler sur les indoles<sup>a</sup>**



Entrée	Substrat	Acide (%mol)	Produit	Rendement (%) <sup>b</sup>	Diastéréosélectivité (78a/78b) <sup>c</sup>
1	<b>69</b>	APTS (10)	<b>76</b>	66	
2	<b>69</b>	APTS (50)	<b>76</b>	70	
3	<b>69</b>	BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (10)	<b>76</b>	85	
4	<b>70</b>	APTS (20)	<b>77</b>	70	
5	<b>70</b>	BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (10)	<b>77</b>	73	
6	<b>71</b>	BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (10)	<b>78</b>	85	54/46
7	<b>71</b>	Yb(OTf) <sub>3</sub> (10)	<b>78</b>	68	73/27
8	<b>71</b>	APTS (10)	<b>78</b>	95	88/12

a) Rh(CO)<sub>2</sub>acac/biphephos/**69-71** : 1/2/100, [**69-71**] = 0,04 M, 5 bar H<sub>2</sub>/CO (1/1), THF, 70 °C. b) Rendement isolé. c) Déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel.

L'augmentation de la quantité d'acide de Brønsted à 50 % mol (Entrée 2) permet d'accroître légèrement le rendement à 70%. C'est l'utilisation d'un acide de Lewis, le  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (Entrée 3), qui permet d'obtenir le meilleur rendement de 85% en composé **76**.

Nous n'avons jamais isolé d'énamide issu de la réaction de cyclohydrocarbonylation seule. Cette observation montre que lorsque l'acyliminium est formé, il est très rapidement piégé par l'indole. Les indoles sont donc de meilleurs nucléophiles en réaction de Pictet-Spengler que les noyaux phényles enrichis en électrons. De plus, des quantités d'acides inférieures permettent d'obtenir de très bons rendements.

A partir du composé **70** (Entrées 4-5), le produit **77** est obtenu avec un rendement de 73% en utilisant le  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  pour catalyser la réaction.

Le composé **71** dérivé du tryptophane a ensuite été utilisé en hydroformylation. Contrairement à ce que nous avons observé avec le composé **74** comportant un noyau phényle, le choix de l'acide pour réaliser la réaction domino a dans ce cas une grande importance. En effet, en présence de 10 % mol de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (Entrée 6), la réaction domino fonctionne bien puisque le rendement global de la réaction est de 85%. Cependant, la diastéréosélectivité de la réaction est très faible (**78a/78b** = 54/46) en faveur du composé *trans* **78a**. En présence d'un autre acide de Lewis, le triflate d'ytterbium (Entrée 7), le rendement diminue à 68% mais la diastéréosélectivité est meilleure (**78a/78b** = 73/27). Le meilleur résultat est obtenu en utilisant l'APTS (Entrée 8) puisque le rendement de la réaction est de 95% et la diastéréosélectivité est de 88/12 en faveur du composé *trans* **78a**.

Nous pouvons aussi remarquer que la présence d'un ester facilite beaucoup la réaction de Pictet-Spengler. En effet, une quantité moins importante d'acide pour catalyser la réaction permet d'obtenir de meilleurs rendements. Ceci peut être expliqué par la différence de pKa de l'amine (Schéma 3.13).<sup>84</sup> En effet, plus le pKa de l'amine est élevé et moins l'imine correspondante est électrophile. Ceci est dû à l'effet attracteur de l'ester. L'imine (ou l'iminium) ainsi formée subira beaucoup plus rapidement la réaction de Pictet-Spengler. Dans notre cas, le même phénomène est observé. Lorsqu'un ester est présent en  $\alpha$  de l'amide, le pKa de celui-ci diminue, et l'acyliminium formé par CHC est beaucoup plus électrophile, facilitant ainsi la réaction de Pictet-Spengler. La présence d'un groupe électro-attracteur en  $\alpha$  de l'amide permet non seulement de faciliter la réaction de Pictet-Spengler mais aussi d'obtenir une bonne diastéréosélectivité.

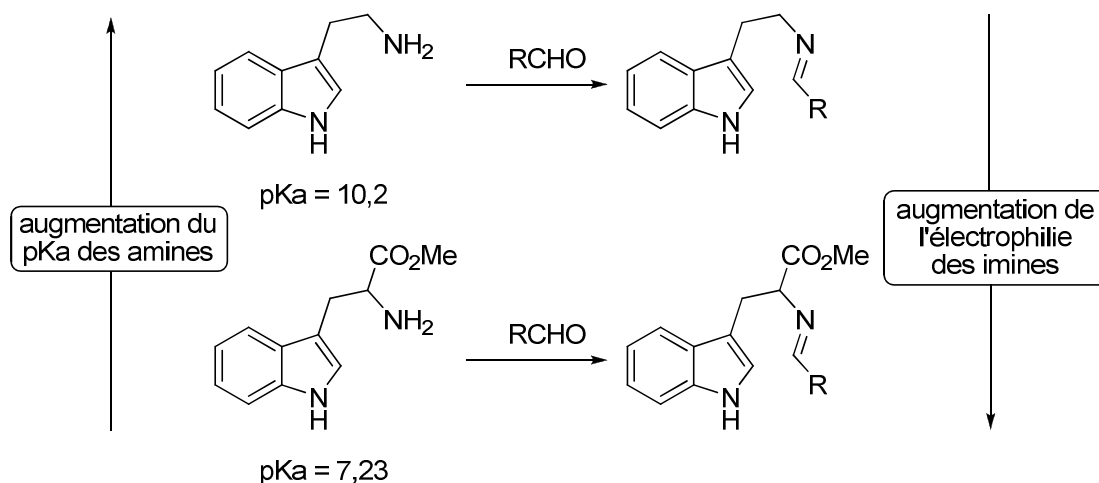


Schéma 3.13 pKa des amines et électrophilie des imines correspondantes

<sup>84</sup> Duggineni, S.; Sawant, D.; Saha, B.; Kundu, B. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3228-3241

Une analyse par expérience NOESY 2D du diastéréoisomère minoritaire **78b** (Figure 3.2, à droite) a permis de mettre en évidence la présence d'un effet nOe entre les protons H<sub>6</sub> et H<sub>10</sub> ce qui indique qu'ils sont en configuration *cis*. La stéréochimie du diastéréoisomère majoritaire **78a** *trans* a ensuite été confirmée par diffraction de rayons X (Figure 3.2, à gauche). Les protons H<sub>6</sub> et H<sub>10</sub> sont bien en configuration *trans*.

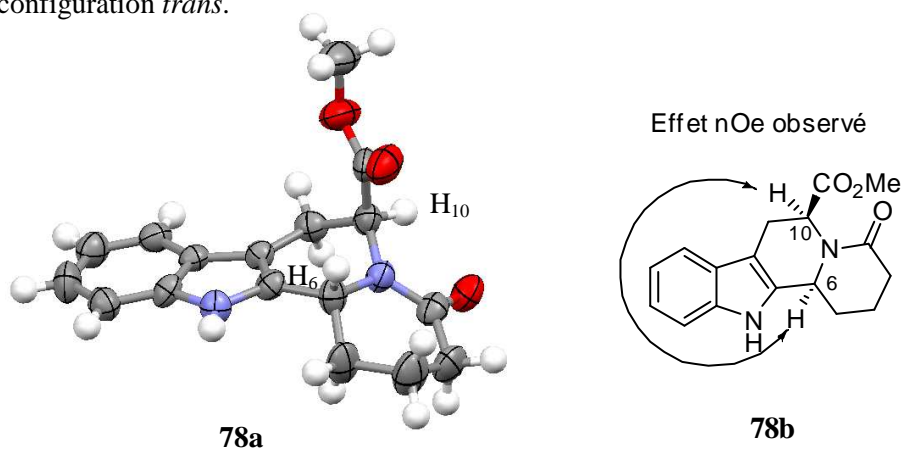


Figure 3.2 Effet nOe observé sur **78b** et cliché de diffraction des rayons X de **78a**

Le choix de l'acide pour catalyser la réaction domino CHC / réaction de Pictet-Spengler sur le dérivé de tryptophane a donc une importance primordiale pour la diastéréosélectivité de la réaction.

Lors de l'utilisation des dérivés de phénéthylamines, nous avons observé une très bonne diastéréosélectivité lors de la réaction de Pictet-Spengler. Cette diastéréosélectivité peut être expliquée par les états de transition représentés sur le Schéma 3.14. Deux états de transition peuvent être en équilibre, **A** et **B**. L'absence de contraintes dans **A** va conduire à l'attaque préférentielle de l'aromatique sur une face de l'acyliminium pour conduire au composé *trans* **74**.

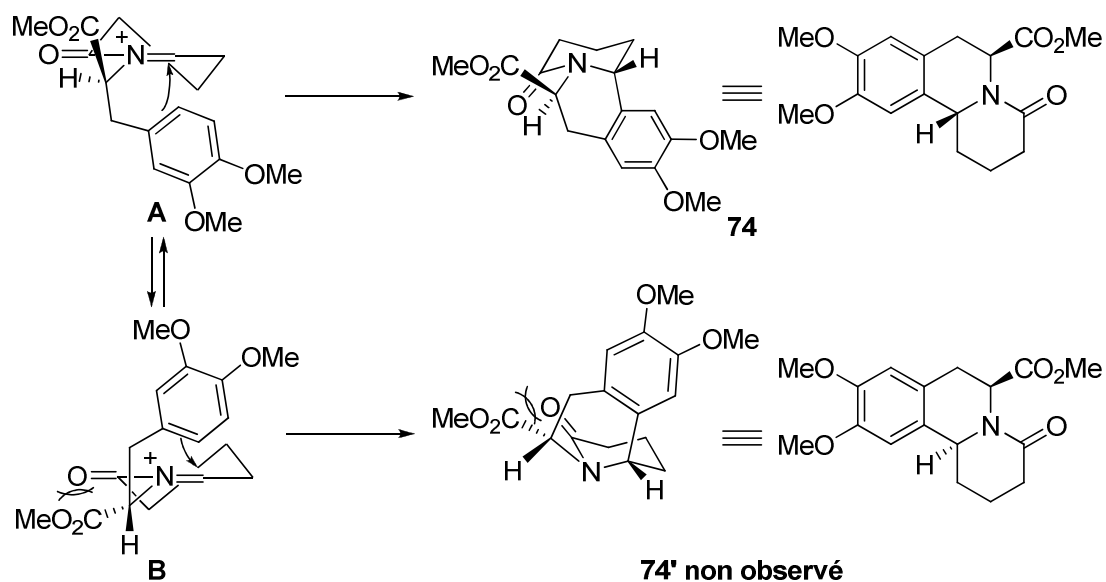


Schéma 3.14 Etats de transition de la réaction de Pictet-Spengler

Pour les dérivés de tryptophane, la différence de diastéréosélectivité observée en fonction de l'acide utilisé pour catalyser la réaction de Pictet-Spengler est plus difficile à expliquer. D'après les données de la littérature,<sup>73b</sup> les réactions de Pictet-Spengler sur des dérivés de tryptophane en milieu

acide ou neutre conduisent le plus souvent majoritairement au diastéréoisomère *trans*. Puisqu'en changeant simplement la nature de l'acide la diastéréosélectivité change, nous avons voulu vérifier si ce résultat était dû à une isomérisation en milieu acide de l'un des diastéréoisomères après sa formation. Pour cela, chacun des deux isomères ont été soumis à des conditions acides afin de vérifier leur stabilité (Tableau 3.4).

**Tableau 3.4 Stabilité des diastéréoisomères *trans* 78a et *cis* 78b**

Entrée	Composé de départ	Conditions	Rapport des produits 78a/78b <sup>a</sup>
1	<b>78a</b>	0,2 éq. APTS, THF, 65 °C, 12 h	100/0
2	<b>78a</b>	1 éq. BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O, THF, 65 °C, 12 h	100/0
3	<b>78b</b>	0,2 éq. APTS, THF, 65 °C, 12 h	23/77
4	<b>78b</b>	1 éq. BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O, THF, 65 °C, 12 h	40/60

a) Déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel

En présence d'APTS (Entrée 1) ou de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O (Entrée 2), le composé *trans* **78a** est stable puisqu'après douze heures de réaction dans le THF à 65 °C, aucune isomérisation n'a été observée. Au contraire, le composé *cis* **78b** est partiellement isomérisé en *trans* après douze heures aussi bien en présence d'APTS (**78a/78b** = 23/77, Entrée 3) que de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O (**78a/78b** = 40/60, Entrée 4). Le diastéréoisomère *cis* est donc partiellement isomérisé dans nos conditions réactionnelles. Cependant, cette observation ne nous permet pas d'expliquer pourquoi la diastéréosélectivité est moins bonne dans un cas que dans l'autre lors de la réaction domino. L'hypothèse est qu'avec l'APTS, la réaction est sous contrôle cinétique, le composé *trans* est obtenu majoritairement. Lors de l'utilisation d'un acide de Lewis, la réaction serait sous contrôle thermodynamique, et un mélange des diastéréoisomères est alors obtenu.

Etant donné que lors de l'utilisation des dérivés de phényle, aucune différence n'est observée, nous pouvons supposer que le NH de l'indole jouerait un rôle prépondérant dans la diastéréosélectivité de la réaction. Celui-ci conduirait à une réaction réversible.

### 3.1.4 Conclusion

L'hydroformylation de composés possédant un cycle aromatique enrichi en électrons et une oléfine terminale permet la réalisation de réactions domino CHC / réaction de Pictet-Spengler. Cette réaction domino fonctionne très bien en présence de quantités catalytiques d'acides de Brønsted ou d'acides de Lewis.

Par hydroformylation, l'aldéhyde linéaire est généré sélectivement sur l'oléfine terminale ce qui provoque la réaction de CHC pour former un ion *N*-acyliminium. L'addition du groupement phényle enrichi en électrons se fait avec une bonne diastéréosélectivité quel que soit l'acide utilisé pour catalyser la réaction. Lors de l'utilisation d'un dérivé de tryptophane, la nature de l'acide utilisée revêt une grande importance. En effet, avec un acide de Brønsted, la diastéréosélectivité est bonne. Au contraire, l'utilisation d'un acide de Lewis entraîne une diminution notable de la diastéréosélectivité. Cependant, cette méthode de synthèse représente une voie d'accès particulièrement efficace pour la préparation de composés de type benzo- ou indoloquinolizidinones.

A notre connaissance, cette stratégie est le premier exemple de réaction domino cyclohydrocarbonylation / réaction de Pictet-Spengler. Nous avons ainsi souhaité, par la suite, utiliser cette stratégie pour la synthèse de composés plus fonctionnalisés ou de composés naturels.

## 3.2 Application de la réaction de Pictet-Spengler à la synthèse de composés naturels

### 3.2.1 Introduction

Nous avons démontré qu'il est possible de réaliser des réactions domino cyclohydrocarbonylation / réaction de Pictet-Spengler pour la synthèse de benzoquinolizidinones et d'indoloquinolizidinones. Nous souhaitons maintenant appliquer cette stratégie pour la synthèse de composés naturels. Les alcaloïdes de la famille des protoberbérines possèdent de nombreuses activités biologiques et sont notamment utilisés en médecine traditionnelle dans les pays asiatiques et particulièrement en Chine.<sup>85</sup> Ce sont des alcaloïdes possédant un squelette tétracyclique de type isoquinoline (Figure 3.3). De nombreux composés possédant une structure proche ont été isolés. La principale variation est la nature des groupements portés par les noyaux aromatiques.

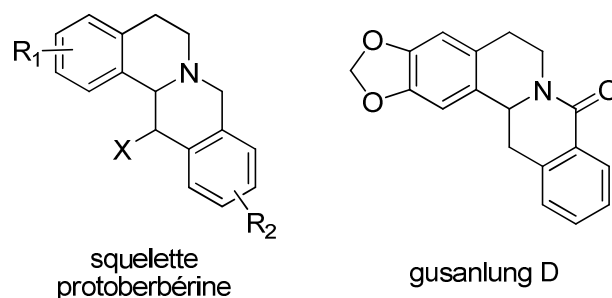
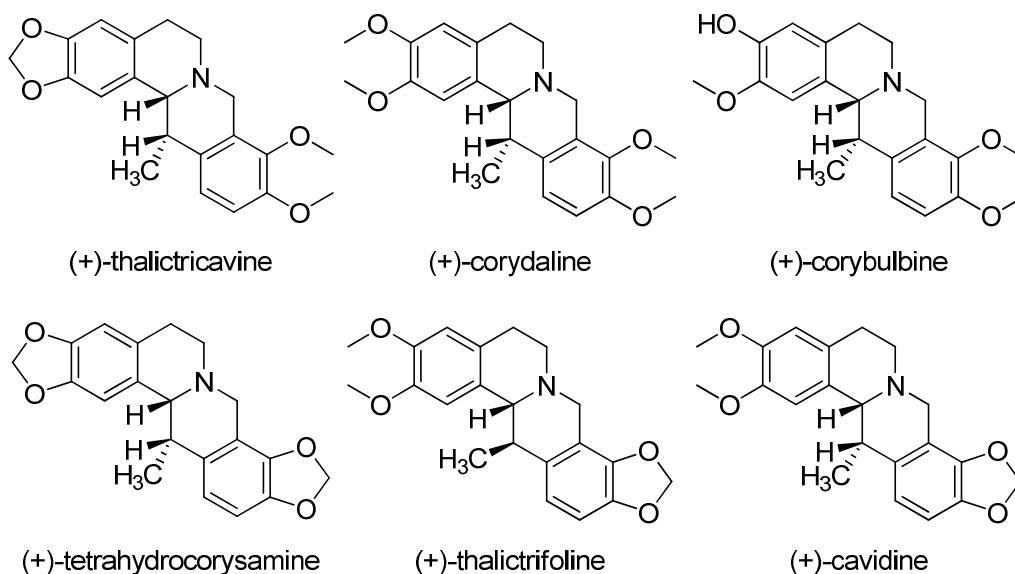


Figure 3.3 Alcaloïdes possédant un squelette benzoquinolizidine

Dans ce contexte, nous avons souhaité développer une méthode rapide de synthèse de 13-méthylprotoberbérines (Figure 3.4) en utilisant notre stratégie de réaction domino CHC / réaction de Pictet-Spengler.

<sup>85</sup> (a) Simeon, S.; Rios, J. L.; Villar, A. *Plant Med. Phytother.* **1989**, 23, 202-250. (b) Shamma, M. “*The Isoquinoline Alkaloids, Chemistry and Pharmacology*”, Academic Press, New York and London, **1972**, 268; (c) Iwasa, K.; Kim, H.-S.; Wataya, Y.; Lee, D.-U. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, 33, 65-69. (d) Lee, G. E.; Lee, H.-S.; Lee, S. D.; Kim, J.-H.; Kim, W.-K.; Kim, Y.-C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 954-958.

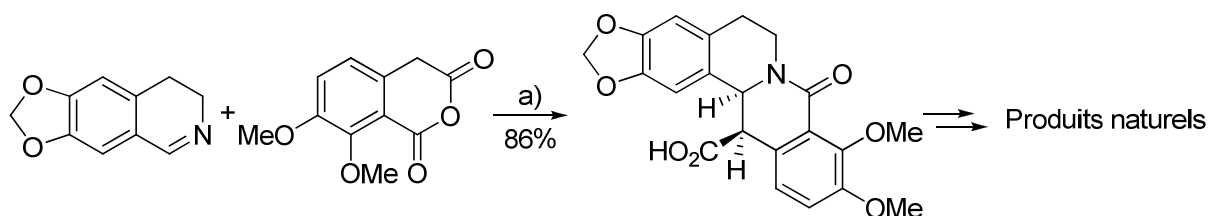


**Figure 3.4** Structure de 13-méthylprotoberbérines

Tous ces composés varient seulement par la nature des groupes portés par les noyaux aromatiques et par la stéréochimie du groupement méthyle. Nous pourrions donc développer une stratégie générale pour la synthèse de cette famille de composés

### 3.2.2 Rappels bibliographiques

De nombreuses voies de synthèse pour ces composés ont été développées.<sup>86</sup> La condensation entre un anhydride homophtalique et une dihydro-isoquinoline permet la synthèse en une étape du squelette protoberbérine (Schéma 3.15).<sup>87</sup>



a) 1.  $\text{CHCl}_3$ , T.A., 30 min., 2. AcOH, reflux, 24 h

**Schéma 3.15** Synthèse de protoberbérines à partir d'anhydride homophtalique

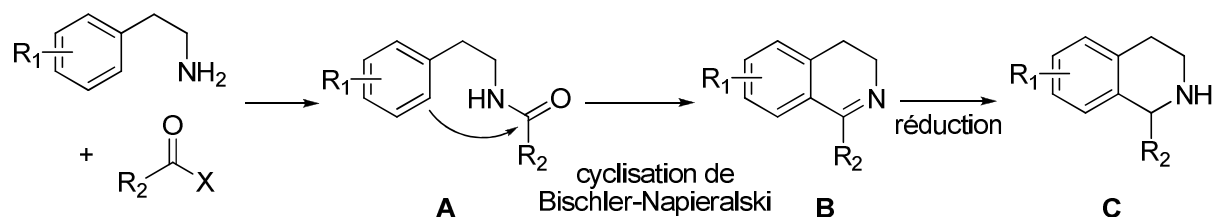
Cette condensation fonctionne à température ambiante dans le chloroforme pour conduire à un mélange des isomères *cis* et *trans*. Une épimérisation est ensuite réalisée dans l'acide acétique à reflux pour conduire à l'isomère *cis* qui est le plus stable thermodynamiquement. Cette méthode de synthèse présente cependant comme inconvénient la préparation des dérivés d'anhydride homophtaliques de départ.

Une autre approche courante pour ce type d'alcaloïde est la séquence cyclisation de Bischler-Napieralski / réduction (Schéma 3.16).<sup>86</sup> Dans cette synthèse, un  $\beta$ -aryléthylamide **A** est cyclisé en présence de  $\text{POCl}_3$  pour conduire à une 3,4-dihydroisoquinoline **B** (ou au sel d'isoquinolinium

<sup>86</sup> Chrzanowska, M.; Rozwadowska, M. D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3341-3370.

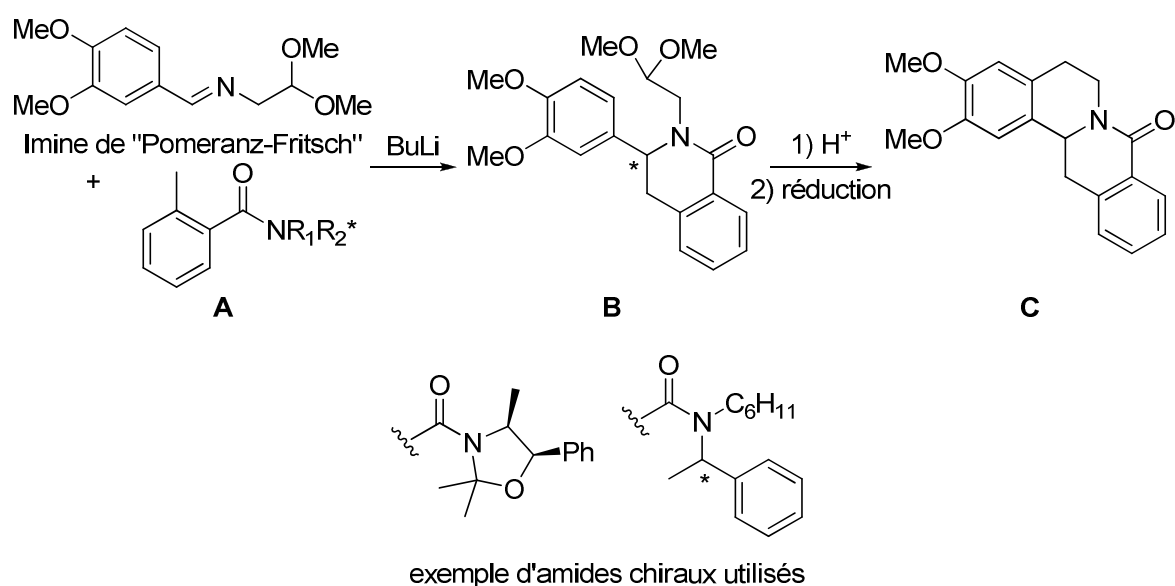
<sup>87</sup> (a) Cushman, M.; Dekow, F. W. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 407-409. (b) Iwasa, K.; Gupta, Y. P.; Cushman, M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4744-4750.

correspondant à partir d'un amide tertiaire). Ce composé est ensuite réduit pour conduire aux tétrahydroisoquinolines attendues **C**. Cette méthode de synthèse possède l'avantage de pouvoir être réalisée avec des groupements chiraux sur l'azote, ce qui va permettre d'induire une diastéréosélectivité au moment de la réduction de **B** afin d'obtenir des composés énantiomériquement enrichis après clivage de l'auxiliaire chiral.



**Schéma 3.16 Synthèse d'isoquinolines par la séquence cyclisation de Bischler-Napieralski / réduction**

Une autre méthode pour la formation de tétrahydroisoquinolines est la réaction de Pomeranz-Fritsch-Bobbitt (Schéma 3.17).<sup>86,88</sup> Le dérivé **A** est tout d'abord déprotonné en position benzylique par le *n*-butyllithium. Le dérivé lithié est alors additionné sur l'imine de Pomeranz-Fritsch. L'addition peut se faire avec une bonne diastéréosélectivité grâce à la présence d'un amide chiral, comme des dérivés de noréphédrine ou d' $\alpha$ -méthylbenzylamine, sur le dérivé lithié. Lors de cette réaction, l'amidure formé intermédiairement va ensuite s'ajouter sur l'imine pour conduire au composé **B**. Une cyclisation par substitution électrophile aromatique peut alors être réalisée en milieu acide pour conduire au composé **C** attendu après réduction. La chiralité peut aussi être induite par addition d'un dérivé lithié sur une sulfinaldimine.<sup>88b</sup>

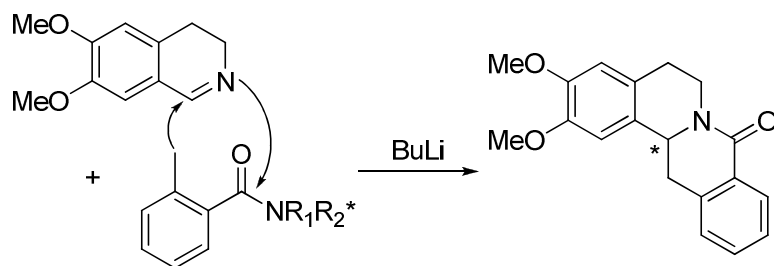


**Schéma 3.17 Synthèse d'isoquinoline par réaction de Pomeranz-Fritsch-Bobbitt**

L'addition du même type d'anion peut être réalisée directement sur une dihydroisoquinoline (Schéma 3.18).<sup>89</sup> L'addition nucléophile sur l'imine permet la formation de l'amidure qui va pouvoir s'ajouter sur l'amide pour former l'isoquinoline.

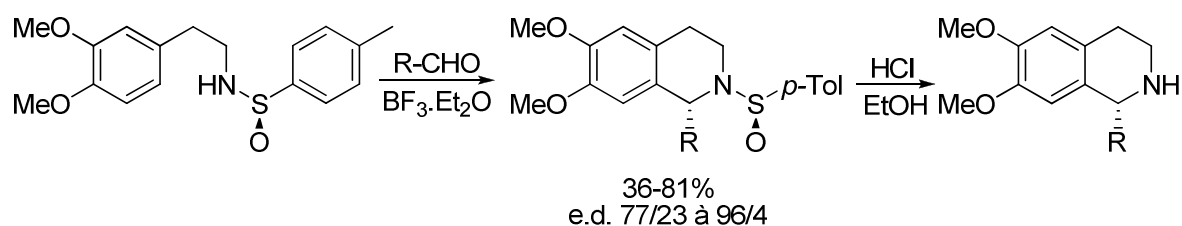
<sup>88</sup> (a) Chrzanowska, M.; Dreas, A.; Rozwadowska, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2954-2958. (b) Grajewska, A.; Rozwadowska, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2910-2914.

<sup>89</sup> Warrenner, R. N.; Liu, L.; Russell, R. A. *Chem. Commun.* **1997**, 2173-2174.



**Schéma 3.18 Synthèse d'isoquinoline par réaction tandem addition nucléophile / cyclisation**

Finalement, une dernière approche classique pour la préparation d'isoquinolines est la réaction de Pictet-Spengler. Comme nous l'avons déjà vu, cette réaction permet la synthèse facile de tétrahydroisoquinolines et de  $\beta$ -carboline. Le groupe de Koomen<sup>90</sup> a développé une réaction de Pictet-Spengler diastéréosélective à partir de *N-p*-tolylsulfinylphenéthylamines.



**Schéma 3.19 Synthèse d'isoquinolines par réaction de Pictet-Spengler**

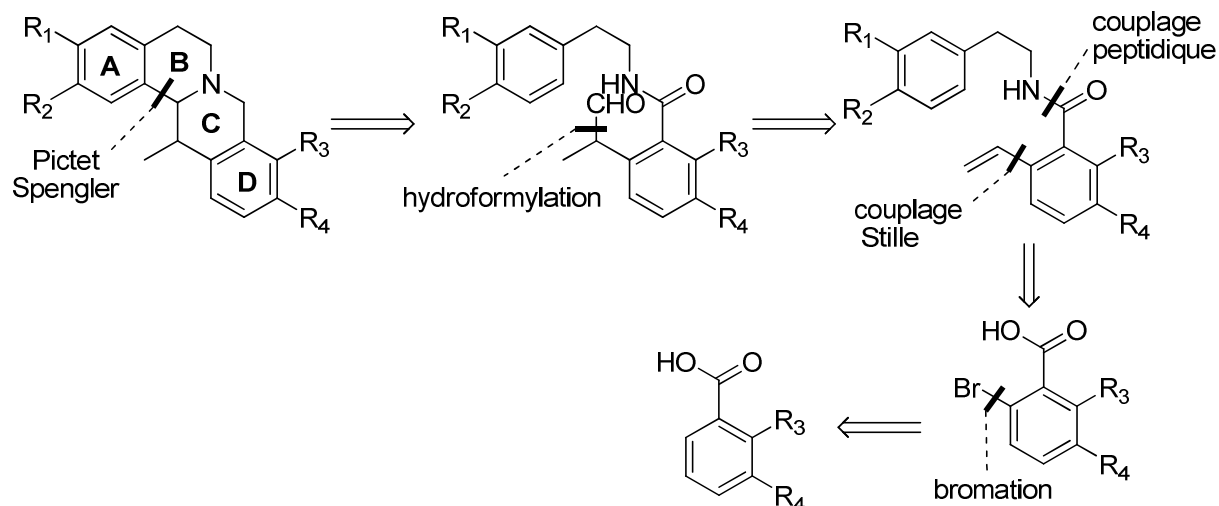
La réaction entre la sulfinylamine et un aldéhyde est réalisée en présence de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  pour conduire au produit de Pictet-Spengler avec des rendements de 36 à 81% et de bonnes diastéréosélectivités. La coupure de la copule chirale est réalisée par addition d'HCl dans l'éthanol pour conduire aux isoquinolines avec de bons excès énantiomériques.

### 3.2.3 Analyse rétrosynthétique

D'un point de vue rétrosynthétique (Schéma 3.20), le squelette benzoquinolizidine pourrait être obtenu par réaction domino CHC / Pictet-Spengler à partir d'un dérivé styrénique comme nous l'avons décrit précédemment. L'hydroformylation de la double liaison permettrait la formation du cycle C par CHC, puis la réaction de Pictet-Spengler permettrait la fermeture du cycle B. La fonction vinyle serait obtenue par réaction de Stille entre un dérivé bromé aromatique et le vinyltributylstannane. L'amide proviendrait d'un couplage entre une phénylamine et l'acide correspondant. L'acide bromé pourrait être obtenu par bromation régiosélective de l'acide carboxylique commercial correspondant.

<sup>90</sup> Gremmen, C.; Wanner, M. J.; Koomen, G.-J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8885-8888.

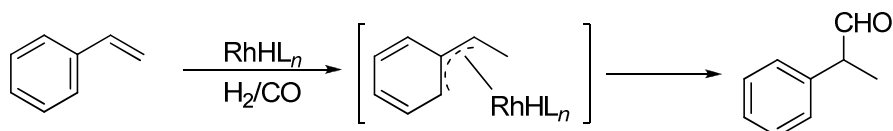




**Schéma 3.20** Analyse rétrosynthétique des protoberbérines

Cette stratégie de synthèse pourrait permettre de préparer facilement et rapidement plusieurs composés analogues en faisant varier les groupements portés par les deux noyaux aromatiques. A partir de substrats analogues et en utilisant les mêmes réactions clés, nous pourrions avoir accès à plusieurs composés naturels.

L'étape clé de la synthèse repose notamment sur l'hydroformylation régiosélective en position branchée d'un dérivé styrénique. Contrairement aux autres oléfines terminales, les dérivés styréniques sont préférentiellement hydroformylés en position branchée. Cette régiosélectivité est expliquée par la formation d'un complexe  $\pi$ -allylique lorsque le rhodium se chélate avec la double liaison (Schéma 3.21).<sup>5</sup> Ceci entraîne une très bonne régiosélectivité pour l'hydroformylation branchée sans ajout de ligands particuliers.



**Schéma 3.21** Hydroformylation du styrène

Afin de tester notre stratégie de synthèse, nous nous sommes tout d'abord intéressés à la synthèse de la ( $\pm$ )-corydaline (Figure 3.4, page 97). Sur ce composé, tous les groupements portés par les noyaux aromatiques sont des méthoxy.

### 3.2.4 Synthèse

#### 3.2.4.1 Préparation du composé modèle pour l'hydroformylation

La synthèse commence par la bromation régiosélective de l'acide 2,3-diméthoxybenzoïque. Celle-ci est réalisée en milieu basique par réaction avec la diméthyl-dibromohydantoïne.<sup>91</sup> Cette réaction permet d'obtenir quantitativement l'acide **79**. Le chlorure d'acide est ensuite préparé par

<sup>91</sup> (a) Couty, S.; Meyer, C.; Cossy, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 767-769. (b) Alam, A.; Takaguchi, Y.; Ito, H.; Yoshida, T.; Tsuboi, S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1909-1918. (c) Alam, A.; Tsuboi, S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10454-10465.

réaction avec le chlorure de thionyle et l'addition d'homoveratrylamine permet d'obtenir l'amide **80** avec un rendement de 85%.

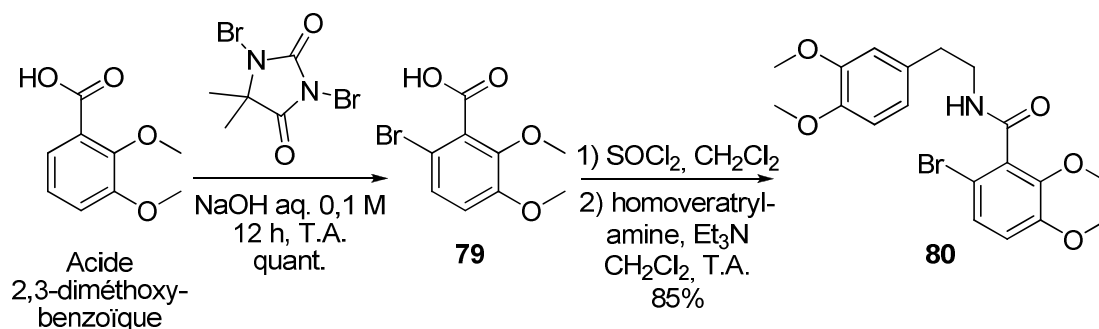


Schéma 3.22 Synthèse du dérivé bromé **80**

Afin d'obtenir la fonction vinyle, nous avons réalisé un couplage de Stille entre le dérivé bromé **80** et le vinyltributylstannane.<sup>92</sup> Différentes conditions ont été testées en changeant notamment le catalyseur, le temps de réaction ou le nombre d'équivalents de stannane (Tableau 3.5).

Un premier essai en présence de 8% de palladium tétrakis et de deux équivalents de vinyle tributylstannane (Entrée 1), a donné un mélange du produit attendu **81** (65%) et de composé de départ **80** (33%). Malheureusement, ces deux composés ne sont pas séparables par colonne chromatographique sur gel de silice. Des conditions permettant une conversion complète du dérivé bromé de départ afin d'obtenir un produit de réaction non pollué ont donc dû être cherchées.

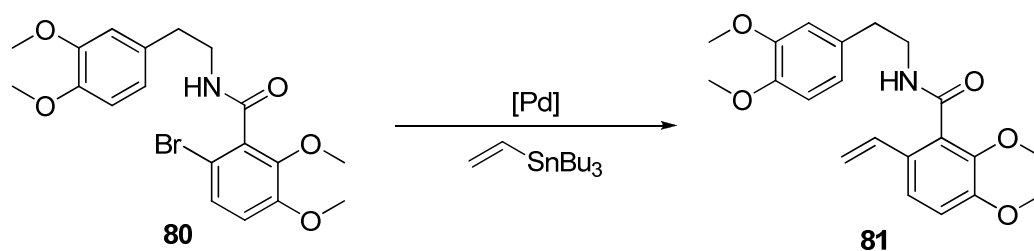
L'utilisation d'iodure de cuivre comme co-catalyseur (Entrée 2) entraîne une baisse du rendement de la réaction. En présence de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (Entrée 3), dans le diméthylformamide, un mélange 1/1 des deux composés est obtenu.

La réaction de couplage semble assez difficile pour deux raisons. Tout d'abord, l'encombrement stérique autour du brome est important, ce qui rend l'insertion du palladium difficile, et à cause de la présence des groupements méthoxy qui enrichissent le cycle aromatique en électrons. Le temps de réaction a alors été augmenté et le catalyseur a été additionné en deux fois (Entrée 4). Après douze heures à 100 °C en présence de 5 %mol de palladium tétrakis, 2 %mol sont ajoutés et la réaction est chauffée à 100 °C pendant 24 h supplémentaires. Ce mode opératoire a permis d'isoler le composé **81** attendu propre avec un bon rendement de 88%.

Nous avons souhaité vérifier s'il était possible de réaliser ce couplage sous irradiations au micro-onde afin de diminuer le temps de réaction (Entrée 5). Malheureusement, après 30 min à 130 °C en présence de 5 %mol de catalyseur, un mélange de 47% du produit attendu et de 16% de composé de départ est obtenu.

<sup>92</sup> (a) Stille, J. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1986**, 25, 508-524. (b) Mitchell, T. N. *Synthesis* **1992**, 803-815. (c) Jiro Tsuji dans "Palladium Reagents and Catalysts : New Perspectives for the 21<sup>st</sup> Century", **2004**, Wiley.

**Tableau 3.5 Couplage de Stille pour la synthèse de 81**



Entrée	Conditions	Produit de départ 80 (%)	Rendement 81 (%)
1	8 % mol Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , 2 éq. vinylSnBu <sub>3</sub> Toluène, 100 °C, 15 h	33	65
2	7 % mol Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , 8 % mol CuI 1,5 éq. vinylSnBu <sub>3</sub> Toluène, 100 °C, 15 h	75	25
3	7 % mol Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> , 1,5 éq. vinylSnBu <sub>3</sub> DMF, 100 °C, 15 h	50	50
4	5 % mol Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , 3 éq. vinylSnBu <sub>3</sub> Toluène, 100 °C, 12 h + 2 % mol Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , 24 h, 100 °C	-	88
5	5 % mol Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , 1,5 éq. vinylSnBu <sub>3</sub> μW, Toluène, 30 min, 130 °C	15	47
6	4 % mol Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , 3 éq. vinylSnBu <sub>3</sub> Toluène, 100 °C, 12 h + 2 % mol Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , 24 h, 100 °C	-	90

Finalement, le meilleur résultat a été obtenu réalisant la réaction en présence de 4 % mol de palladium tétrakis pendant 12 heures à 100 °C puis en ajoutant 2 % mol de catalyseur et en laissant la réaction pendant 24 heures supplémentaires. Le composé **81** a ainsi été obtenu avec un rendement de 90%.

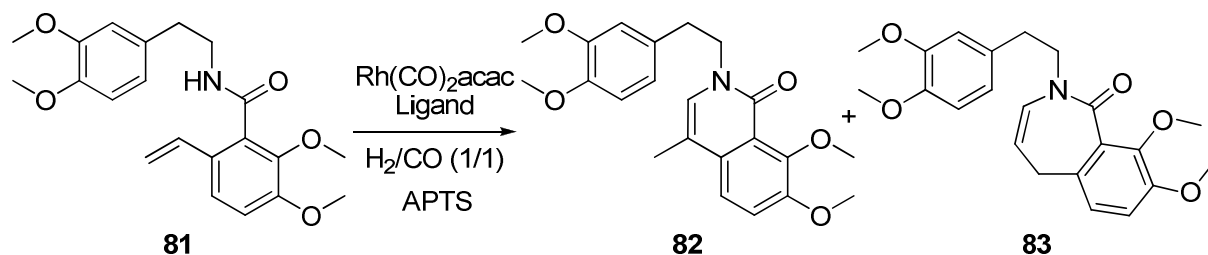
Le précurseur clé **81** pour tester la réaction d'hydroformylation suivie de la réaction de Pictet-Spengler est préparé facilement en trois étapes à partir d'un acide commercial avec un rendement global de 77%.

### 3.2.4.2 Essais de réaction CHC / réaction de Pictet-Spengler

Nous avons utilisé l'amide **81** préparé auparavant pour tester la faisabilité de la réaction domino CHC / réaction de Pictet-Spengler (Tableau 3.6). La régiosélectivité de la réaction d'hydroformylation est très importante afin d'obtenir un bon rendement. Un premier essai dans le toluène en présence d'APTS et de triphénylphosphite (Entrée 1) nous a permis d'isoler le composé **82** avec un rendement de 45%. Celui-ci est le produit de la réaction de cyclohydrocarbonylation de

l'aldéhyde branché. L'utilisation de triphénylphosphite permet d'avoir une espèce catalytique plus active sans défavoriser l'hydroformylation branchée. La réaction de Pictet-Spengler n'a donc pas eu lieu dans ces conditions. Nous avons ensuite essayé la réaction dans le THF en présence d'une quantité plus importante d'APTS (Entrée 2).

**Tableau 3.6 Hydroformylation de l'amide **81**<sup>a</sup>**



Entrée	APTS (%mol)	Conditions	Rendement (%) <sup>b</sup>	
			82	83
1	20	8 % mol P(OPh) <sub>3</sub> , 25 bar H <sub>2</sub> /CO (1/1) toluène, 80 °C, 12 h	45	-
2	30	8 % mol P(OPh) <sub>3</sub> , 15 bar H <sub>2</sub> /CO (1/1) THF, 80 °C, 12 h	62	11
3	10	8 % mol P(OPh) <sub>3</sub> , 20 bar H <sub>2</sub> /CO (1/1) THF, 70 °C, 12 h	76	16
4	10	10 % mol PPh <sub>3</sub> , 20 bar H <sub>2</sub> /CO (1/1) THF, 80 °C, 12 h	61	15
5	10	2 % mol biphephos, 7 bar H <sub>2</sub> /CO (1/1) THF, 80 °C, 12 h	-	56

a) Rh(CO)<sub>2</sub>acac/**81** : 1/100, [**81**] = 0,04 M. b) Rendement isolé.

Un mélange de l'énamide **82** (62%) et de l'énamide **83** (11%) est obtenu. Ce dernier est issu de l'hydroformylation en position linéaire suivi de la réaction de cyclisation. Là encore, nous n'avons pas observé de produit de réaction de Pictet-Spengler. En présence d'une quantité moins importante d'acide (Entrée 3), le rendement global de la réaction a été amélioré à 91% mais un mélange des deux énammides est toujours obtenu (**82**, 76% ; **83**, 16%). L'utilisation de triphénylphosphine n'a pas permis d'améliorer le rendement et un mélange des deux composés est obtenu (**82**, 61% ; **83**, 15%).

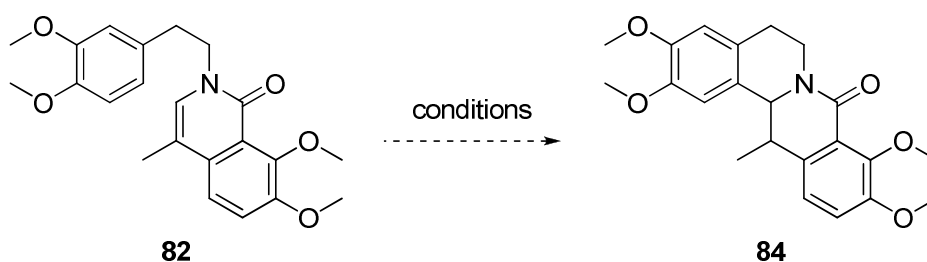
Au cours de ces tests, nous avons remarqué que la régiosélectivité de l'hydroformylation pour la position branchée était assez faible (branché/linéaire de 4/1 à 5/1). Ceci pourrait être expliqué par un encombrement assez fort de la double liaison, en raison de la présence de la fonction amide en  $\alpha$ . Nous avons donc tenté d'inverser complètement la régiosélectivité de la réaction. En présence de biphephos (Entrée 5), et en travaillant à plus faible pression et à haute température afin de favoriser l'hydroformylation linéaire,<sup>93</sup> l'énamide **83** a été isolé majoritairement avec un rendement de 56%. Le

<sup>93</sup> Clarke, M. L.; Roff, G. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7978-7986.

rendement est assez faible mais cela constitue tout de même un résultat intéressant puisque l'hydroformylation linéaire de dérivés styréniques est difficile. En effet, à notre connaissance, seul des ligands particuliers de type calixarènes<sup>94</sup> permettent d'obtenir majoritairement l'hydroformylation linéaire sur le styrène (linéaire/branché 75/25). Le biphosphore permet donc aussi de réaliser majoritairement une hydroformylation linéaire sur des dérivés de styrène fonctionnalisés. Il pourrait donc être intéressant l'hydroformylation de différents composés styréniques afin de vérifier cette observation.

Le produit de réaction de Pictet-Spengler n'ayant pas été isolé dans nos conditions, l'énamide **82** a été utilisé pour tenter de réaliser cette réaction de cyclisation en présence de différents acides de Brønsted ou d'acides de Lewis (Tableau 3.7) afin d'obtenir le composé **84**.

**Tableau 3.7** Essais de réaction de Pictet-Spengler sur **82**



Entrée	Conditions	Observations <sup>a</sup>
1	BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (1 éq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 12 h, reflux	<b>82</b> majoritaire + sous produit (2/1)
2	TFA (1 éq.), toluène, 70°C	<b>82</b> majoritaire + sous produit
3	AlCl <sub>3</sub> (4 éq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 12 h, reflux	<b>82</b> majoritaire + sous produit
4	BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (1 éq.), CH <sub>3</sub> COOH, 75°C, 12 h	<b>82</b> majoritaire + sous produit (2/1)
5	TiCl <sub>4</sub> (1 éq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 12 h, T.A.	<b>82</b> majoritaire + sous produit
6	TFA, 70 °C, 12 h	<b>82</b> majoritaire + sous produit
7	HCl cc, T.A. à 60 °C, 12 h	<b>82</b> récupéré
8	Acide triflique (1 éq.), toluène, 70°C	dégradation

a) Déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel

Nous avons tout d'abord testé la réaction en présence d'un acide de Lewis, le BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O, dans le dichlorométhane (Entrée 1). Malheureusement, un mélange de l'énamide de départ **82** et d'un sous-produit non identifié a été obtenu. L'utilisation de TFA dans le toluène (Entrée 2) a conduit au même résultat. Nous avons ensuite essayé d'autres acides de Lewis (Entrées 3 à 5). Cependant dans tous les cas, le produit de départ est très majoritaire et il y a formation de sous produits dus à des dégradations. L'utilisation du TFA (Entrée 6) ou d'acide chlorhydrique concentré (Entrée 7) en tant que solvant n'a pas permis non plus de réaliser la réaction. Finalement, l'utilisation d'acide triflique (Entrée 8) a entraîné une dégradation du composé de départ.

Quelles que soient les conditions testées, la réaction de Pictet-Spengler sur l'énamide **82** n'a donc pas eu lieu. Ceci peut sans doute être expliqué par le fait que le système est entièrement

<sup>94</sup> (a) Sémeril, D.; Jeunesse, C.; Matt, D.; Toupet, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5810-5814. (b) Sémeril, D.; Matt, D.; Toupet, L. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7144-7155.

conjugué. La formation de l'acyliminium est très difficile. Cette hypothèse est renforcée par le fait qu'en utilisant l'homologue supérieur, l'énamide **83**, la réaction de Pictet-Spengler fonctionne bien (Schéma 3.23). En effet, en présence de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , dans le dichlorométhane, le composé **85** est obtenu avec un rendement de 67%. Il est donc possible d'avoir accès aux homo-protoberbérines.

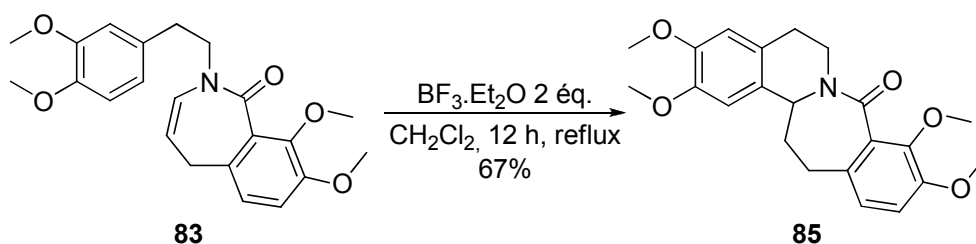


Schéma 3.23 Réaction de Pictet-Spengler sur l'énamide **83**

La réaction de Pictet-Spengler n'étant pas possible dans nos conditions pour préparer les protoberbérines ciblées, une autre stratégie a été envisagée. L'objectif est de réaliser tout d'abord la réaction de Pictet-Spengler pour former le cycle B puis de réaliser une cyclisation entre l'amine et un ester pour former le cycle C (Schéma 3.20, page 100). Cette stratégie doit permettre d'éviter la formation de l'énamide très stable et ainsi à la réaction de Pictet-Spengler d'avoir lieu.

### 3.2.4.3 Deuxième stratégie, utilisation d'un ester

Nous avons souhaité utiliser un aldéhyde, préparé par hydroformylation, portant un groupement ester qui permettra la fermeture du cycle avec l'amine. Pour cela, nous avons réutilisé l'acide bromé **79** préparé précédemment que nous avons converti en ester par addition d'iodométhane en milieu basique (Schéma 3.24) pour donner **86** avec un rendement de 79%. Une réaction de Stille dans des conditions identiques à celles développées précédemment permettent d'obtenir le dérivé styrénique **87** avec un rendement de 75%.

Ce composé a ensuite été utilisé en hydroformylation en présence de triphénylphosphite sous 15 bar de *syngas*. Un mélange des aldéhydes branchés attendu **88** (54%) et linéaire **89** (27%) est obtenu. Le rendement global de la réaction est bon (81%) mais la régiosélectivité de la réaction est assez faible (branché/linéaire : 2/1).

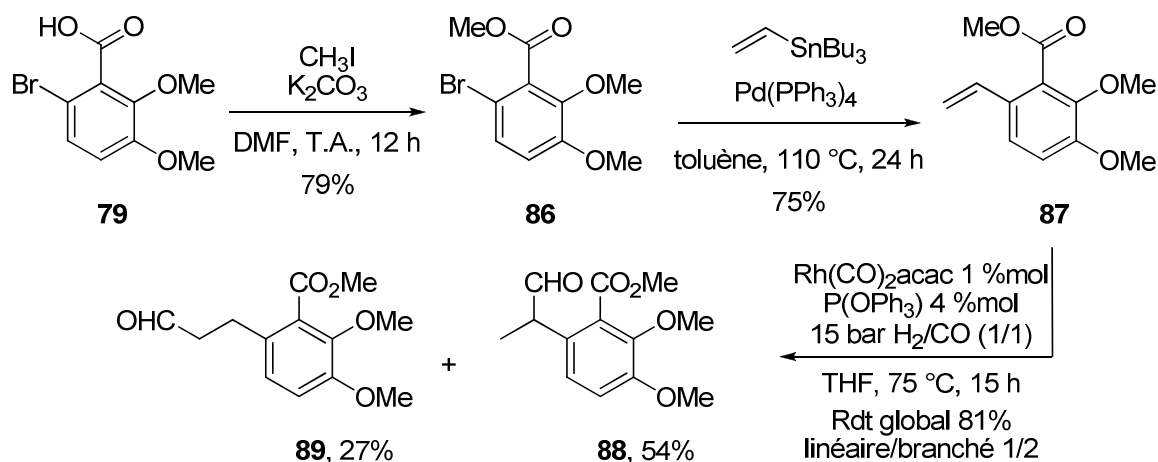
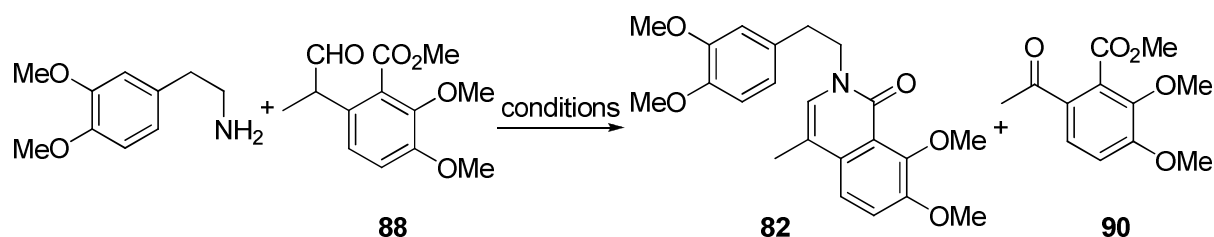


Schéma 3.24 Synthèse des aldéhydes **88** et **89**

Cette mauvaise régiosélectivité est sans doute due à l'encombrement stérique très important induit par la présence du groupement ester. Nous avons tout de même tenté de réaliser des réactions de

Pictet-Spengler avec l'aldéhyde branché **88** (Tableau 3.8). L'objectif est de réaliser tout d'abord la réaction de Pictet-Spengler puis la cyclisation entre l'amine et la fonction ester.

**Tableau 3.8** Essais de réactions de Pictet-Spengler avec l'aldéhyde **88**



Entrée	Conditions	Rendement (%)	
		<b>82</b>	<b>90</b>
1	APTS 20 % mol, toluène, 90 °C, 12 h	40	37
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , T.A., 2 h puis TFA (1 éq.), 12 h	41	-

En présence de 20 % mol d'APTS dans le toluène pendant 12 heures, un mélange de l'énamide **82** (40%) et de l'acétophénone **90** (37%) est obtenu de façon inattendue. Le composé **82** est obtenu après formation de l'imine, puis celle-ci s'isomérise en énamine si la réaction de Pictet-Spengler n'a pas lieu et cette énamine s'additionne sur l'ester pour former **82**. La formation du composé **90** est difficile à expliquer. En effet, la réaction de formation d'un dérivé d'acétophénone à partir de phénylpropionaldéhyde est connue<sup>95</sup> mais cette réaction est réalisée en présence d'oxydants ou d'acides et sous atmosphère d'O<sub>2</sub>.

Dans le dichlorométhane, en présence d'acide trifluoroacétique, le composé **82** est à nouveau obtenu majoritairement avec 41% de rendement.

La réaction de Pictet-Spengler attendue n'a donc encore pas lieu dans ces conditions. De plus, nous remarquons que la régiosélectivité de l'hydroformylation des composés styréniques substitués en  $\alpha$  par des groupements encombrants est faible, vraisemblablement en raison de l'encombrement stérique.

#### 3.2.4.4 Hydroformylation du 2-bromostyrène

L'utilisation de dérivés styréniques comportant un halogène en position ortho (Schéma 3.25) a alors été envisagée. Ce groupement pourra nous permettre de réaliser ultérieurement la fermeture du cycle C. De plus, grâce au faible encombrement de ce groupement, nous devrions pouvoir obtenir une meilleure régiosélectivité lors de l'hydroformylation.

<sup>95</sup> (a) Sloboda-Rozner, D.; Neimann, K.; Neumann, R. *J. Mol. Catal. A: Chemical* **2007**, *262*, 109-113. (b) Tokunaga, M.; Aoyama, H.; Shirogane, Y.; Obora, Y.; Tsuji, Y. *Catalysis Today* **2006**, *117*, 138-140. (c) Tokunaga, M.; Shirogane, Y.; Aoyama, H.; Obora, Y.; Tsuji, Y. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5378-5382.

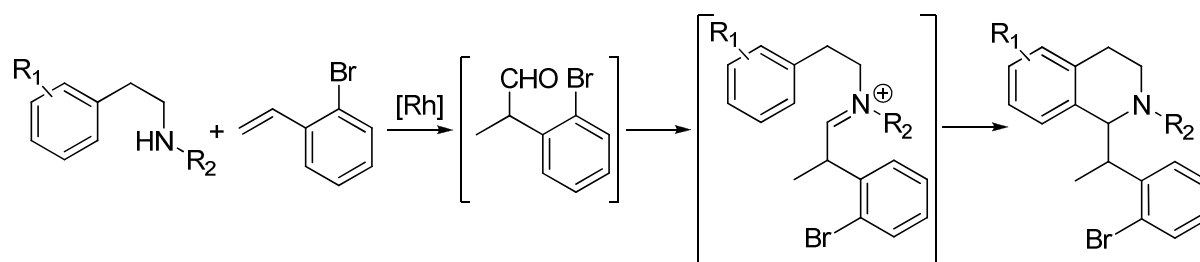


Schéma 3.25 Hydroformylation d'un dérivé styrénique comportant un halogène

Afin de tester cette stratégie, nous avons tout d'abord réalisé une hydroformylation du 2-bromostyrène afin de vérifier la régiosélectivité et le rendement de la réaction d'hydroformylation (Schéma 3.26). Pour favoriser l'hydroformylation branchée la réaction a été réalisée sous une pression assez élevée (15 bar) et à une température de 45 °C. Dans ces conditions, un mélange des aldéhydes linéaire **91** et branché **92** est obtenu avec un bon rendement de 85%. Le rapport linéaire/branché est très bon puisqu'il est de 1/11 dans ces conditions. Cet exemple permet de démontrer que l'encombrement stérique des dérivés précédents était bien responsable de la régiosélectivité moyenne de l'hydroformylation.

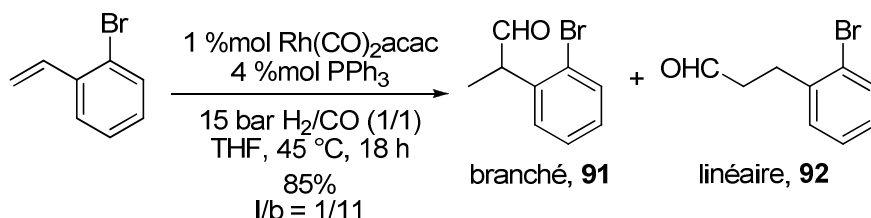


Schéma 3.26 Hydroformylation du 2-bromostyrène

Comme nous l'avons vu précédemment, les réactions d'acyl Pictet-Spengler ont permis de réaliser des réactions domino intramoléculaires initiées par hydroformylation. Une protection de l'homoveratrylamine par un groupement carbamate a alors été envisagée (Schéma 3.27). Ceci permettra de générer un ion *N*-acyliminium lors de l'hydroformylation qui subira la réaction de Pictet-Spengler. La 3,4-diméthoxyphénylamine est protégée par un groupement Cbz à l'aide de chloroformiate de benzyle pour donner le composé **93** quantitativement.

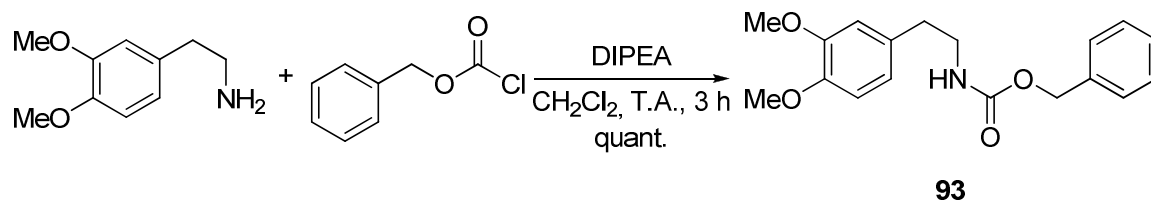


Schéma 3.27 Préparation du carbamate **93**

Nous souhaitons maintenant générer l'aldéhyde **91** *in situ* et le faire réagir avec le dérivé de phénylamine **93**. Pour cela, une réaction multi-composante a été réalisée dans des conditions d'hydroformylation classiques en présence de 20 % mol d'APTS (Schéma 3.28).





Il pourrait aussi être intéressant de préparer des dérivés styréniques comportants des substituants variés afin de tester la possibilité de réaliser une hydroformylation linéaire à l'aide du biphepos.

### 3.3 Réactions domino multi-composante CHC / Pictet-Spengler

#### 3.3.1 Introduction

La réalisation d'une réaction domino qui impliquerait le dérivé carbonyle activé portant la double liaison terminale pour l'hydroformylation et des amines comportant un noyau aromatique constituerait une nouvelle réaction multi-composante pour accéder aux benzo- ou aux indoloquinolizidinones.

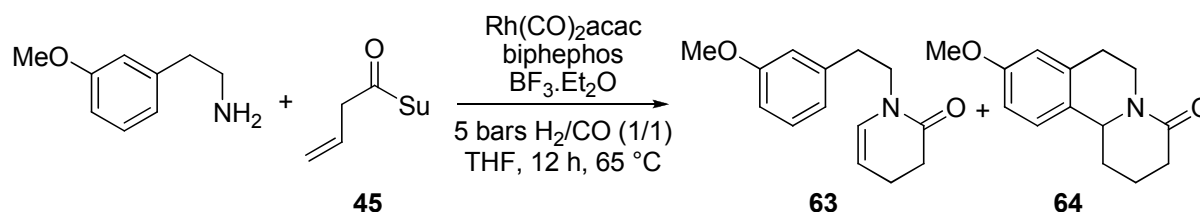
Comme nous l'avons vu précédemment, l'utilisation de l'acide activé par le succinimide a permis de réaliser des réactions domino avec des bi-nucléophiles. Cela nous a permis de préparer des oxazolopipéridones et des oxazolopyridine-diones en une étape avec de bons rendements et de bonnes diastéréosélectivités.

L'objectif est maintenant d'utiliser un bi-nucléophile comportant une amine et un noyau aromatique. Ceci permettrait de réaliser une réaction domino qui commencerait par l'acylation de l'amine, puis une réaction de CHC entre l'amide et l'aldéhyde formés *in situ* et enfin l'addition d'un noyau aromatique enrichi sur l'ion *N*-acyliminium intermédiaire.

#### 3.3.2 Synthèse

Afin de valider cette réaction, nous avons utilisé le composé **45** avec la 3-méthoxyphénylamine. Dans les conditions optimales pour la réalisation de réaction de Pictet-Spengler en intra-moléculaire (Tableau 3.9, Entrée 1), un mélange des produits de cyclohydrocarbonylation **63** (10%) et de produit attendu **64** (57%) a été obtenu.

Tableau 3.9 Réaction domino multi-composante CHC / Pictet-Spengler<sup>a</sup>



Entrée	BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (%mol)	Rendement (%) <sup>b</sup>	
		63	64
1	20	10	57
2	40	-	82

a) Rh(CO)<sub>2</sub>acac/biphepos/3-méthoxyphénylamine : 1/2/100, [3-méthoxyphénylamine] = 0,04 M, 1,2 éq. **45**, 5 bar H<sub>2</sub>/CO (1/1), THF, 70 °C. b) Rendement isolé.

Ce premier exemple a permis de montrer que la réaction domino envisagée était possible. En présence d'une quantité plus importante d'acide de Lewis (Entrée 2), le rendement en produit de réaction de Pictet-Spengler attendu **64** est augmenté à 82%. Cette réaction domino fonctionne très bien

et permet la synthèse d'une benzo[a]quinolizidinone en une seule étape avec un bon rendement à partir de composés facilement accessibles.

En ce qui concerne le mécanisme de cette réaction (Schéma 3.30), nous pouvons supposer que, comme dans le cas de la synthèse des oxazolopipéridones, l'acylation a lieu en premier pour former un amide. Ce dernier est alors hydroformylé pour conduire à l'acyliminium intermédiaire qui peut subir la réaction de Pictet-Spengler pour conduire au composé attendu.

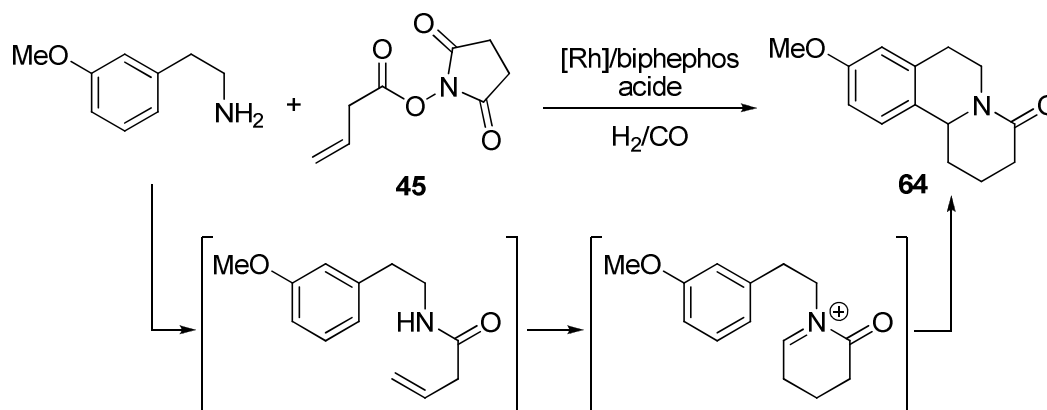


Schéma 3.30 Mécanisme de la réaction domino multi-composante CHC / Pictet-Spengler

Nous avons ensuite réalisé cette réaction avec d'autres amines portant un noyau aromatique afin de vérifier si cette réaction est générale.

Lorsque la réaction est réalisée en présence de tryptamine, l'indoloquinolizidinone **76** est obtenue avec un rendement de 79% (Schéma 3.31). La réaction domino CHC / réaction de Pictet-Spengler fonctionne très bien en présence d'une faible quantité d'acide de Lewis.

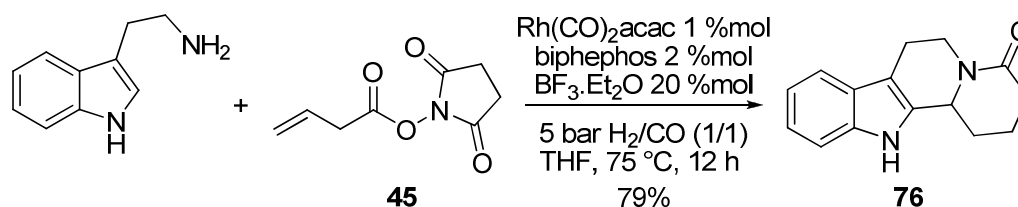


Schéma 3.31 Utilisation de la tryptamine en réaction multi-composante

Finalement, l'ester méthylique du tryptophane a été utilisé dans cette réaction domino multi-composante afin de préparer l'indoloquinolizidinone correspondante. Comme nous l'avons vu précédemment, la nature de l'acide utilisé pour catalyser cette réaction a une grande influence sur la diastéréosélectivité. L'acide *p*-toluène-sulfonique a été utilisé ici car il permettait d'obtenir les meilleurs résultats en version intra-moléculaire (Schéma 3.32).

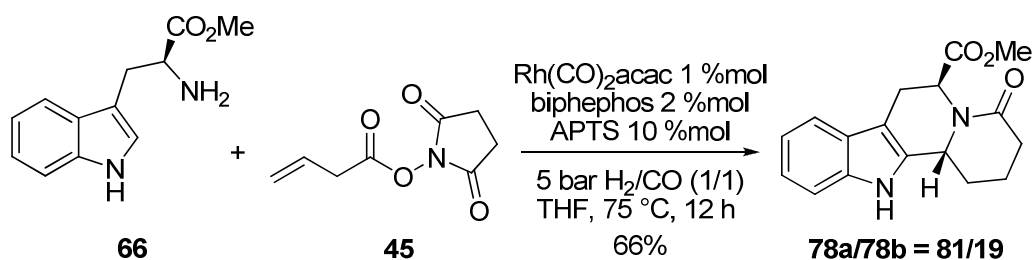


Schéma 3.32 Réaction domino multi-composante avec l'ester **66**

Dans les conditions classiques, un mélange des composés **78a** et **78b** est obtenu avec un rendement de 66% dans un rapport 81/19. La réaction domino fonctionne aussi avec ce dérivé du tryptophane et le composé attendu est obtenu avec une diastéréosélectivité comparable à celle obtenue lors de la réaction en version intra-moléculaire.

### 3.3.3 Conclusion

Nous avons démontré l'intérêt de la réaction domino multi-composante, développée auparavant avec des nucléophiles oxygénés, pour la synthèse de benzo- ou d'indoloquinolizidinones en une étape à partir d'amines portant un noyau aromatique.

Cette méthode de synthèse s'avère particulièrement simple et permet de préparer des composés polycycliques en une seule étape avec de bons rendements. Nous pourrions ainsi envisager de l'étendre à d'autres amines portant un noyau aromatique pour la synthèse d'hétérocycles variés.

## 3.4 Conclusion

La réaction de Pictet-Spengler a été utilisée avec succès, en complément de l'hydroformylation, pour la synthèse de composés de type benzo- et indoloquinolizidinones. En effet, une réaction de CHC permet de générer un ion *N*-acyliminium sur lequel un noyau aromatique riche en électrons va s'ajouter. Cette réaction fonctionne aussi bien avec des groupements phényles qu'avec des indoles et permet d'obtenir de manière efficace des composés variés.

Cette stratégie a ensuite été appliquée à la synthèse de composés naturels comportant un squelette benzoquinolizidine. L'hydroformylation régiosélective en position branchée de dérivé styréniques a ainsi été utilisée comme étape clé.

Finalement, nous avons montré qu'il est aussi possible de réaliser des réactions domino multi-composantes en utilisant des aryles amines et l'acide activé par un groupement succinimide. Cette stratégie permet de créer deux cycles en une seule étape à partir de substrats faciles d'accès.

L'intérêt de la réaction domino CHC / réaction de Pictet-Spengler pour la synthèse d'hétérocycles a ainsi été montré. Des travaux sont en cours au laboratoire pour appliquer cette méthode de synthèse à la préparation de composés naturels comportant des motifs benzo- ou indoloquinolizidine.



## **Chapitre 4**

### **Utilisation d'allylsilanes en hydroformylation : Réaction domino CHC / aza-Sakurai-Hosomi / hydroformylation**



## Chapitre 4

### Utilisation d'allylsilanes en hydroformylation : Réaction domino CHC / aza-Sakurai-Hosomi / hydroformylation

#### 4.1 Introduction

Nous avons souhaité utiliser la réactivité des allylsilanes dans le contexte de la cyclohydrocarbonylation. Grâce aux travaux précédemment effectués, nous sommes en mesure de générer des ions *N*-acyliminiums par hydroformylation d'amides insaturés. L'addition d'un allylsilane sur une fonction *N*-acyliminium est une réaction d'aza-Sakurai-Hosomi. Cette stratégie a déjà été utilisée pour la synthèse d'alcoïdes en version intermoléculaire dans le chapitre 2. Par réaction entre un carbamate, un aldéhyde et l'allyltriméthylsilane, nous avons synthétisé des homoallylamine protégées.

A partir d'un composé possédant une double liaison terminale et une fonction allylsilane liées par un amide (**A**) (Schéma 4.1), nous souhaitons à nouveau générer un aldéhyde de manière régiosélective par hydroformylation afin d'obtenir un ion *N*-acyliminium (**B**) après cyclisation. Dans des conditions adéquates, la réaction d'aza-Sakurai-Hosomi pourrait avoir lieu, conduisant ainsi à un composé bicyclique possédant une double liaison terminale (**C**), qui pourrait être hydroformylée à son tour pour conduire au composé (**D**).

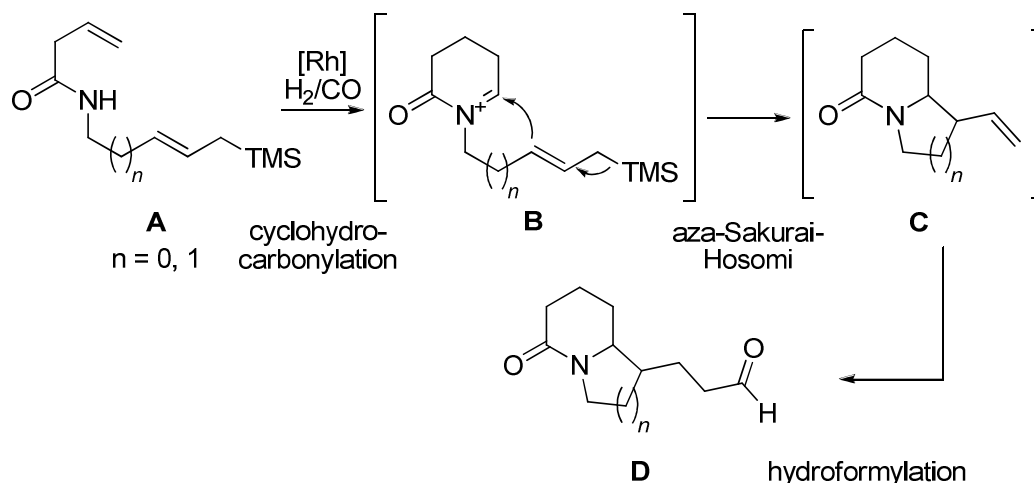


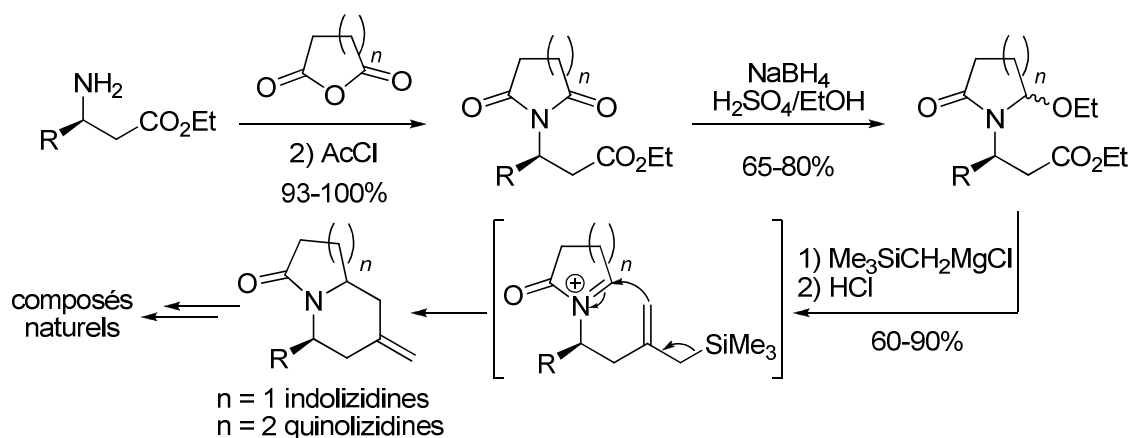
Schéma 4.1 Concept de la réaction domino cyclohydrocarbonylation / aza-Sakurai-Hosomi / hydroformylation

L'addition d'allylsilanes sur des ions iminiums a déjà été utilisée pour la synthèse de composés naturels de type indolizidines et quinolizidines. Le groupe de Remuson a notamment utilisé avec succès cette méthodologie pour la synthèse de plusieurs composés naturels.<sup>96</sup> La condensation d'amino-esters sur l'anhydride succinique est réalisée avec de bons rendements (Schéma 4.2). Une

<sup>96</sup> (a) Remuson, R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, *3*, 32 et références citées. (b) Cellier, M.; Gelas-Mialhe, Y.; Husson, H.-P.; Perrin, B.; Remuson, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3913-3919. (c) Conchon, E.; Gelas-Mialhe, Y.; Remuson, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1253-1257.

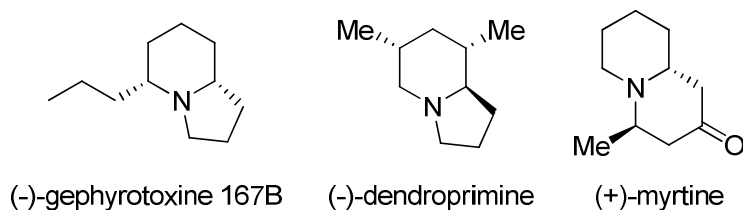


semi-réduction est alors réalisée en présence de borohydrure de sodium dans l'éthanol pour conduire aux héli-aminaux correspondants. Une addition du chlorure de triméthylsilyle méthylmagnésium sur l'ester est alors réalisée. Un traitement acide permet ensuite à la fois de former l'ion *N*-acyliminium et la fonction allylsilane qui va aussitôt réaliser la réaction de Sakurai-Hosomi.



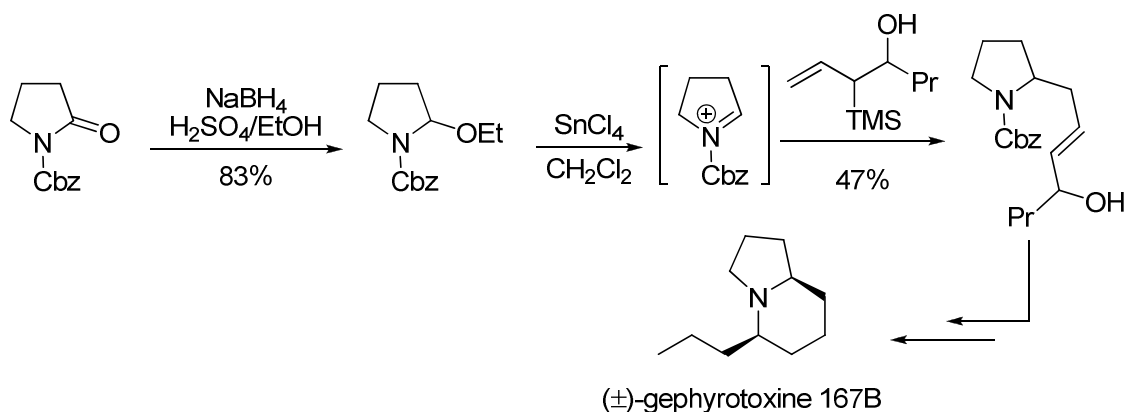
**Schéma 4.2 Synthèse d'indolizidines et de quinolizidines par addition d'allylsilane sur un acyliminium**

Les composés bicycliques sont ainsi obtenus avec des rendements variant de 60 à 90%. La fonctionnalisation de ces intermédiaires clés a ensuite permis à l'auteur de préparer différents composés naturels comme la gephyrotoxine 167B, la dendroprimine ou la myrtine (Schéma 4.3).



**Schéma 4.3 Exemples de composés naturels synthétisés**

Le même type de stratégie peut aussi être utilisé en version intermoléculaire (Schéma 4.4). Un héli-aminal est obtenu par réduction ménagée du carbonyle dans l'éthanol. L'addition de l'allylsilane est ensuite réalisée dans le dichlorométhane en présence de tétrachlorure d'étain. Le produit de réaction d'aza-Sakurai-Hosomi est obtenu avec un rendement de 47%. Une oxydation de l'alcool en cétone puis une hydrogénation permettent d'obtenir la ( $\pm$ )-gephyrotoxine 167B.



**Schéma 4.4 Addition intermoléculaire d'un allylsilane sur un ion *N*-acyliminium**

L'ion *N*-acyliminium peut aussi être généré à partir d'un *N,N*-acétal (Schéma 4.5).<sup>97</sup> Une réaction de diazotation est réalisée en présence de nitrite de sodium dans l'acide acétique. Ce dernier agit dans cette réaction comme nucléophile pour conduire à un héli-aminal intermédiaire. Une addition d'allyltriméthylsilane diastéréosélective est ensuite réalisée en présence d'un acide de Lewis. Cet intermédiaire a été utilisé pour réaliser la synthèse totale du (+)-épiquinamide, un alcaloïde de type quinolizidine.

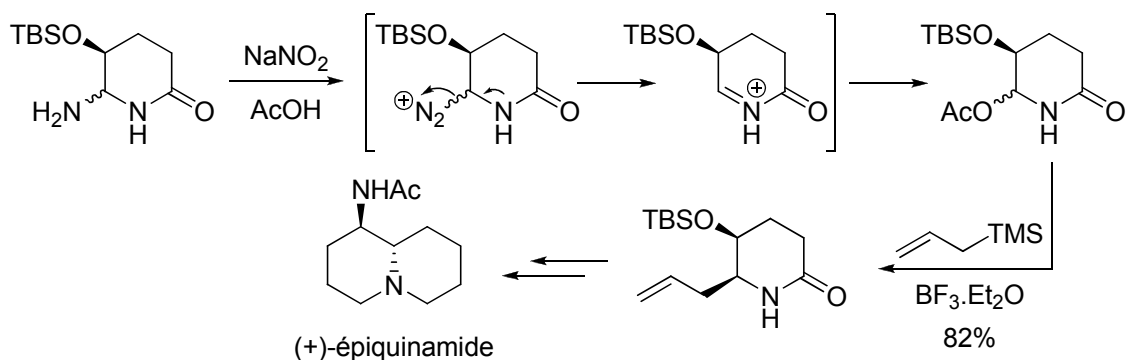


Schéma 4.5 Synthèse du (+)-épiquinamide

Une autre approche développée par le groupe de Aubé<sup>98</sup> consiste à générer l'acyliminium à partir d'une arylimine portant un groupement amino protégé par un Boc en  $\alpha$ . L'ajout de tétrachlorure de titane permet l'activation du groupement Boc et une addition de l'imine sur la fonction carbonyle va avoir lieu. L'ion *N*-acyliminium est ainsi généré et va être aussitôt piégée par l'allylsilane pour conduire aux composés tricycliques correspondants. Les produits sont obtenus avec des rendements variant de 64 à 85% et des diastéréosélectivité comprises entre 1/1 et 7/1 selon les groupements R présents sur le substrat.

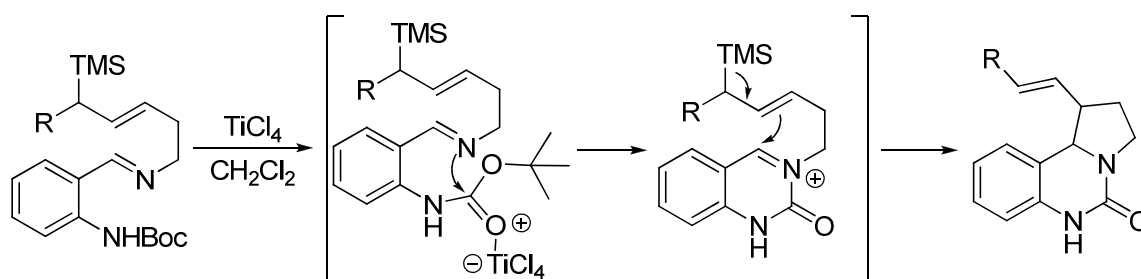


Schéma 4.6 Préparation d'un ion *N*-acyliminium à partir d'une arylimine

D'autres réactions cascades mettant en jeu l'addition d'un allylsilane sur un ion iminium ont aussi été développées (Schéma 4.7).<sup>99</sup> La réaction entre une amine portant un groupement allylsilane et un bis-aldéhyde monoprotégé permet la formation d'une imine. Celle-ci est alors activée par l'acide en présence et s'additionne sur l'acétal pour conduire à un iminium qui sera piégé par l'allylsilane. L'ajout d'un nucléophile dans le milieu permet d'obtenir des indolizidines ou des quinolizidines fonctionnalisées.

<sup>97</sup> Wijdeven, M. A.; Wijnmans, R.; van der Berg, R. J. F.; Noorduyn, W.; Schoemaker, H. E.; Sonke, T.; van Delft, F. L.; Blaauw, R. H.; Fitch, R. W.; Spande, T. F.; Daly, J. W.; Rutjes, F. P. J. T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4001-4003.

<sup>98</sup> Judd, W. R.; Ban, S.; Aubé, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13736-13741.

<sup>99</sup> (a) Amorde, S. M.; Judd, A. S.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2031-2033. (b) Amorde, S. M.; Jewett, I. T.; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3222-3231.

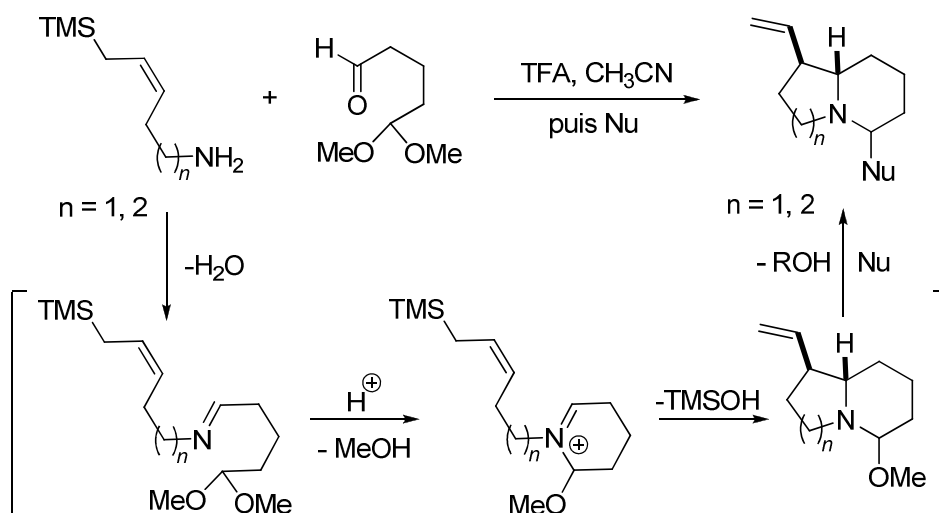


Schéma 4.7 Synthèse d'indolizidine et de quinolizidine par réaction cascade

Notre objectif sera de mettre en œuvre la séquence suivante : i) générer un aldéhyde par hydroformylation ; ii) obtenir un intermédiaire *N*-acyliminium après cyclisation ; iii) déclencher l'addition de l'allylsilane ; iv) conclure par une nouvelle hydroformylation. Il s'agira de réaliser ces quatre réactions en une séquence domino (voir Schéma 4.1, page 113).

## 4.2 Synthèse d'indolizidinones

### 4.2.1 Préparation du composé de départ

Afin de tester la réaction domino envisagée pour former des indolizidinones, nous devons tout d'abord préparer le substrat de départ possédant la fonction amide, l'oléfine terminale et la fonction allylsilane (Schéma 4.8). Cet amide pourrait être obtenu par couplage peptidique entre une amine et l'acide but-3-énoïque. L'amine serait obtenue par réduction d'une fonction azido. La fonction allyltriméthylsilane pourrait être synthétisée par métathèse croisée entre une oléfine terminale et l'allyltriméthylsilane. Finalement, l'introduction de l'azide pourrait se faire par substitution de l'halogène à partir du 4-bromobut-1-ène commercial. Cette voie de synthèse est rapide mais le composé sera évidemment obtenu sous forme d'un mélange d'isomères *E* et *Z* en raison de la formation de la fonction allylsilane par métathèse.

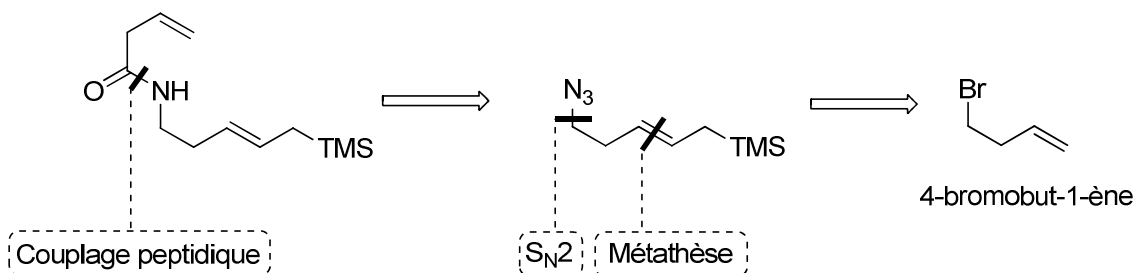


Schéma 4.8 Analyse rétrosynthétique pour la préparation du substrat de départ

Notre synthèse commence par une métathèse croisée entre le 4-bromobut-1-ène et l'allyltriméthylsilane.<sup>100</sup> Cette réaction est réalisée en présence du catalyseur de Grubbs de seconde

<sup>100</sup> (a) Michaut, A.; Boddaert, T.; Coquerel, Y.; Rodriguez, J. *Synthesis* **2007**, *18*, 2867-2871. (b) Connon, S. J.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900-1923.

génération sans solvant sous irradiation au micro-onde. Ce mode opératoire a été utilisé car les auteurs ont montré que l'irradiation par micro-onde permettait d'obtenir un bon rendement avec une faible charge en catalyseur. De plus, la réaction est très rapide (1 minute) et est réalisée sans solvant, le dérivé bromé **95** est alors obtenu avec un rendement de 67% sous la forme d'un mélange E/Z en rapport 70/30.

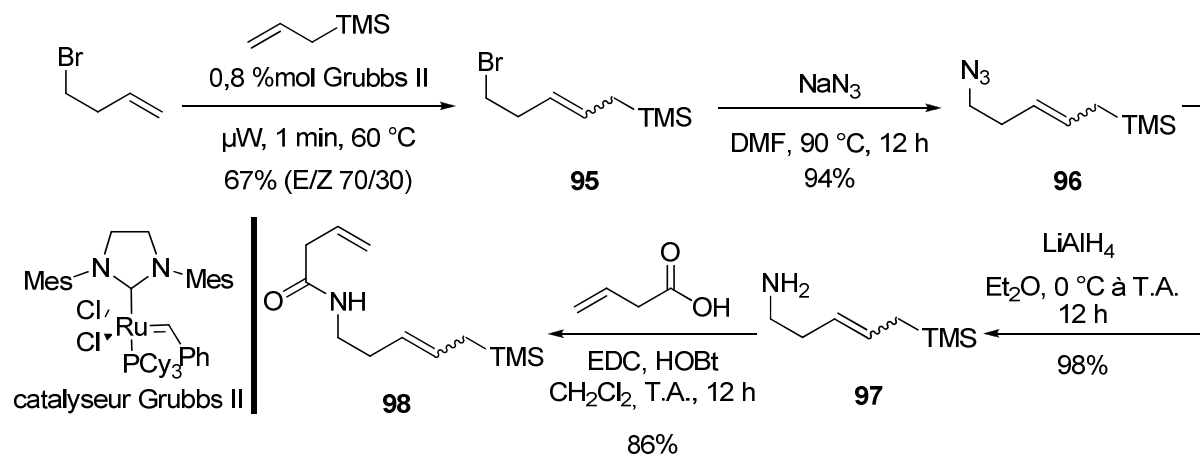


Schéma 4.9 Préparation de l'amide **98**

Une substitution du brome par un groupement azido est alors réalisée par addition d'azoture de sodium pour conduire au composé **96** avec un rendement de 94%. Cet azide est ensuite réduit par addition d'hydruure double de lithium et d'aluminium pour former l'amine **97** avec un rendement de 98%. Lors de ces réactions, des précautions doivent être prises lors de l'évaporation des solvants car les composés **95** et **96** sont très volatils. Un couplage peptidique avec l'acide but-3-énoïque dans des conditions classiques en présence d'EDC permet ensuite d'obtenir l'amide **98** avec un rendement de 86%.

L'amide linéaire de départ pour l'hydroformylation est donc préparé en quatre étapes à partir du 4-bromobut-1-ène avec un rendement global de 53%. Ce composé a ensuite été utilisé en hydroformylation pour tester la faisabilité d'une réaction domino cyclohydrocarbonylation / aza-Sakurai-Hosomi / hydroformylation.

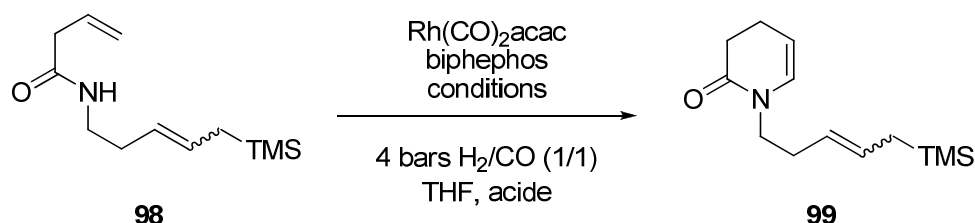
#### 4.2.2 Mise au point de la réaction domino CHC / aza-Sakurai-Hosomi / hydroformylation

Grâce à nos travaux précédents, nous savons que l'hydroformylation d'un composé possédant une fonction vinylacétamide nous permet de générer facilement un ion *N*-acyliminium. La question qui se pose maintenant est de savoir dans quelles conditions la réaction d'aza-Sakurai-Hosomi pourra avoir lieu. La stabilité de la fonction allylsilane au cours de l'hydroformylation devra aussi être vérifiée puisqu'elle possède une double liaison susceptible d'être hydroformylée dans nos conditions réactionnelles.

L'amide **98** a été utilisé dans les conditions classiques d'hydroformylation (Tableau 4.1). En présence de 10 %mol d'APTS (Entrée 1), dans le THF pendant 12 heures, l'énamide **99** issu de la réaction de CHC est isolé avec un rendement de 70%. Nous n'avons pas observé l'adduit issu de la réaction d'aza-Sakurai-Hosomi dans ces conditions. Cependant, ce résultat est intéressant puisqu'il montre que la fonction allylsilane supporte bien les conditions d'hydroformylation. Nous avons ensuite testé une réaction sans additif acide (Entrée 2). L'énamide **99** est obtenu avec 69% de

rendement. Nous avons alors testé la réaction avec un acide plus fort, le TFA (Entrée 3), qui conduit au même produit **99** avec un rendement de 67%. Finalement, l'utilisation d'un acide plus faible comme le PPTS (Entrée 4) nous a permis d'obtenir le meilleur rendement de 78% en énamide **99**.

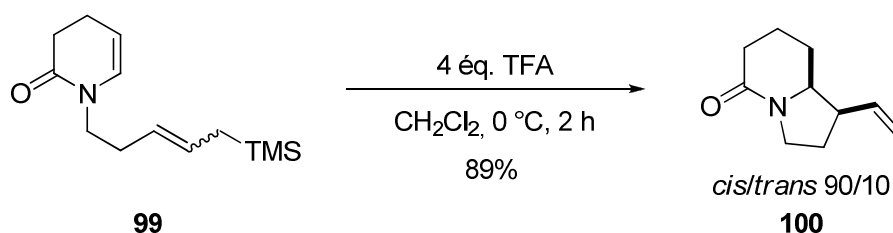
**Tableau 4.1 Hydroformylation de l'amide **99**<sup>a</sup>**



Entrée	Conditions	Acide (%mol)	Rendement (%) <sup>b</sup>
1	12 h, 70 °C	APTS (10)	70
2	12 h, 70 °C	-	69
3	12 h, 70 °C	TFA (10)	67
4	6 h, 70 °C	PPTS (5)	78

a) Rh(CO)<sub>2</sub>acac/biphephos/**98** : 1 / 2 / 50, [**98**] = 0,04 M. b) Rendement isolé.

La réaction d'aza-Sakurai-Hosomi n'ayant pas eu lieu dans ces conditions, l'énamide **99** a été utilisé pour tester la réaction de cyclisation dans différentes conditions. Dans les conditions décrites par Aubé,<sup>98</sup> en présence de quatre équivalents de TFA dans le dichlorométhane, la réaction de cyclisation fonctionne bien et permet d'obtenir l'indolizidine **100** avec un rendement de 89% (Schéma 4.10). De plus la diastéréosélectivité de la réaction est bonne puisque ce composé est obtenu sous forme d'un mélange *cis/trans* en rapport 90/10.



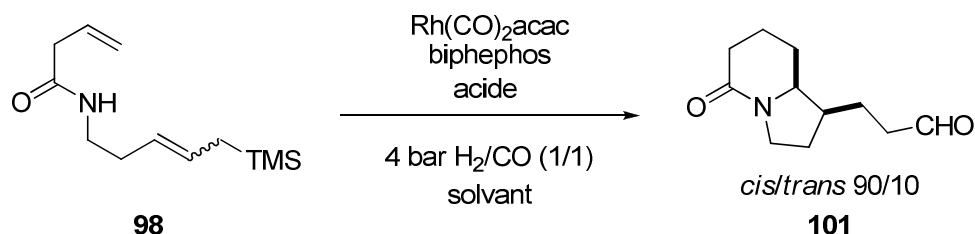
**Schéma 4.10 Réaction d'aza-Sakurai-Hosomi sur l'énamide **99****

Des essais dans le THF ou le toluène en présence de TFA ont été réalisés mais la réaction de cyclisation est beaucoup plus lente et de nombreux sous-produits apparaissent.

Ces conditions ont alors été testées pour réaliser la réaction d'aza-Sakurai-Hosomi dans la séquence domino (Tableau 4.2). En réalisant l'hydroformylation dans le dichlorométhane en présence d'un équivalent de TFA (Entrée 1), l'aldéhyde **101** est isolé avec un rendement de 63%. Ce composé est issu de la réaction domino cyclohydrocarbonylation / réaction d'aza-Sakurai-Hosomi / hydroformylation. Le composé **101** est isolé avec un rapport *cis/trans* de 90/10. L'effet d'un acide de Lewis pour catalyser cette réaction a été testé. Lorsque la réaction est réalisée dans le dichlorométhane, en présence de 0,5 équivalent de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O (Entrée 2), l'aldéhyde **101** est obtenu avec un rendement de 61%.

D'après les travaux précédemment effectués, lors de l'optimisation des conditions réactionnelles, nous avons mis en évidence que le dichlorométhane n'était pas le meilleur solvant pour l'hydroformylation. Nous avons ainsi réalisé cette réaction domino dans le THF. En présence de 0,5 équivalent de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  dans le THF (Entrée 3), le composé **101** est obtenu avec un rendement de 69%. Finalement, un essai en présence d'un équivalent de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (Entrée 4) n'a pas permis d'améliorer le rendement de la réaction qui est dans ce cas de 60%.

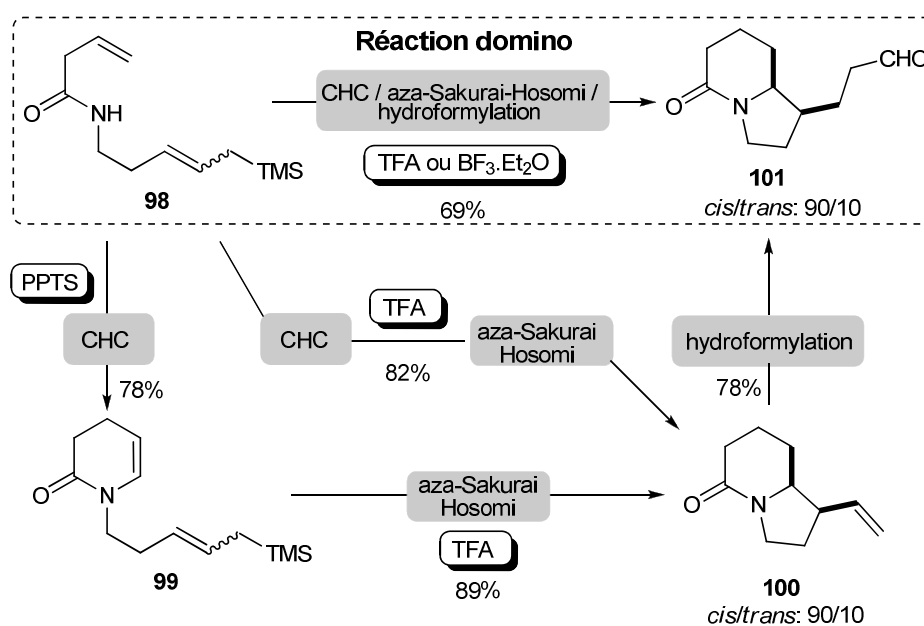
**Tableau 4.2 Réaction domino cyclohydrocarbonylation / aza-Sakurai-Hosomi / hydroformylation de **98**<sup>a</sup>**



Entrée	Solvant (T °C)	Acide (éq.)	Rendement (%) <sup>b</sup>
1	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (55)	TFA (1)	63
2	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (55)	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.5)	61
3	THF (70)	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.5)	69
4	THF (70)	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1)	60

a)  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}/\text{biphephos}/\mathbf{98} = 1/2/100$ ,  $[\mathbf{98}] = 0.04 \text{ M}$ , 4 bar  $\text{H}_2/\text{CO}$  (1/1), 12 h. Rapport *cis/trans* de 90/10 dans tous les cas. Déterminés par GC/MS. b) Rendement isolé.

La stratégie développée ici a plusieurs avantages. Tout d'abord, les intermédiaires réactionnels peuvent être isolés séparément (Schéma 4.11). Lorsque l'hydroformylation est réalisée en présence d'un acide faible, comme le PPTS, l'énamide **99** est isolé avec un rendement de 78%.



**Schéma 4.11 Réaction domino cyclohydrocarbonylation / aza-Sakurai-Hosomi / hydroformylation**

L'énamide peut alors subir la réaction d'aza-Sakurai-Hosomi en présence d'un acide fort comme le TFA pour conduire à l'indolizidinone **100** portant un groupement vinylique avec un rendement de 89%. Ce composé peut alors être hydroformylé pour conduire à l'aldéhyde **101**.

L'indolizidinone **100** peut également être préparée par réaction *one-pot*. En effet, l'amide **98**, placé dans les conditions d'hydroformylation classiques sans acide pendant quatre heures va conduire à un mélange d'aldéhyde et de produit de CHC, l'énamide **99**. Après refroidissement puis ajout de TFA dans le réacteur, après douze heures à température ambiante, l'indolizidinone **100** est obtenue avec un rendement de 82%. Ce rendement de réaction *one-pot* est donc bien supérieur à la synthèse en deux étapes de ce même composé.

La séquence réactionnelle développée ici est particulièrement intéressante. L'utilisation d'un acide de Brønsted faible lors de l'hydroformylation conduit à l'énamide **99**. Si la réaction est réalisée en présence d'un acide de Brønsted fort ou d'un acide de Lewis, la réaction domino CHC / aza-Sakurai-Hosomi / hydroformylation a lieu et conduit à l'indolizidine **101**. Dans cette séquence, deux cycles et huit nouvelles liaisons sont formées à partir du substrat linéaire en une seule opération chimique. Cette stratégie permet la synthèse en peu d'étapes du squelette indolizidinone et pourrait ainsi permettre son utilisation pour la synthèse d'alcaloïdes.

### 4.3 Extension de la stratégie à la synthèse de quinolizidinones

#### 4.3.1 Mise au point de la réaction domino CHC / aza-Sakurai-Hosomi / hydroformylation

Nous avons souhaité étendre cette nouvelle stratégie de synthèse à la préparation de quinolizidinones (cycles 6/6).<sup>101</sup> Il pourrait être intéressant de développer une méthode rapide pour la synthèse de ces composés puisque ce motif est retrouvé dans de nombreux alcaloïdes. Afin de préparer le composé de départ pour la réaction domino initiée par hydroformylation, nous avons réutilisé la même stratégie que celle mise au point précédemment pour la synthèse de cycle 5/5 (Schéma 4.12). La métathèse croisée entre le 5-bromopent-1-ène et l'allyltriméthylsilane est réalisée en présence de catalyseur de Grubbs II dans le dichlorométhane à reflux pendant 12 heures pour conduire au dérivé bromé **102** avec un rendement de 81%. Ce composé est obtenu sous forme d'un mélange E/Z en rapport 70/30. Dans ce cas, le chauffage thermique pendant 12 heures a permis d'obtenir un meilleur rendement que la réaction sous irradiation micro-onde.

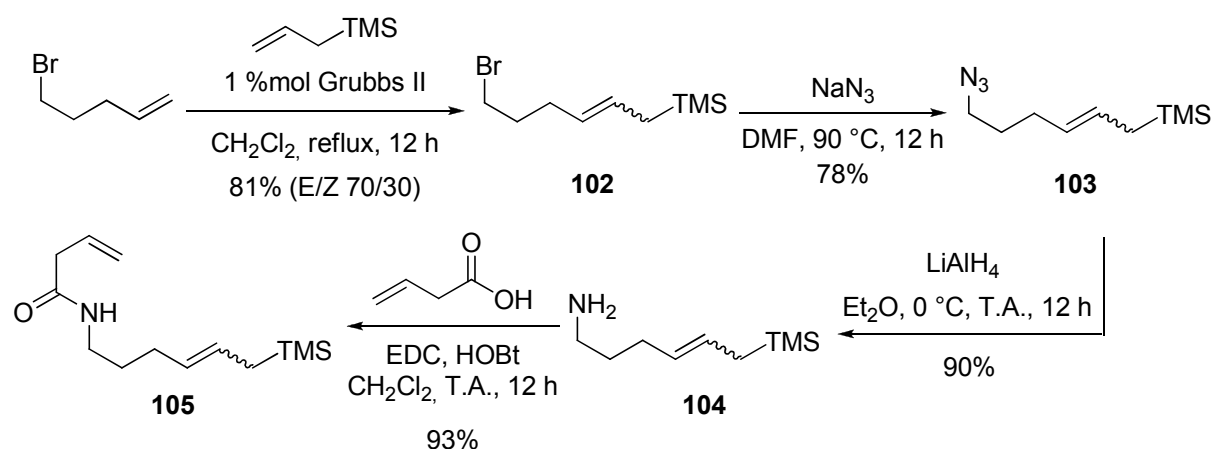


Schéma 4.12 Synthèse de l'amide **105** passant par un azoture

<sup>101</sup> Ce travail a été effectué en collaboration avec Claire Chemin lors de son stage de Master 2.

Une substitution par l'azoture de sodium est ensuite réalisée pour conduire à l'azide **103** avec un rendement de 78% puis celui-ci est réduit pour conduire à l'amine **104** avec un rendement de 90%. Un couplage peptidique permet de préparer l'amide **105** avec un rendement de 93%. Cependant, les dérivés bromés **102** et azido **103** étant très volatils, les rendements pour ces étapes sont aléatoires.

Une autre stratégie de synthèse a ensuite été développée pour contourner ce problème en utilisant un dérivé de phtalimide (Schéma 4.13). Le dérivé bromé **102** préparé par métathèse est simplement purifié par filtration sur silice et le solvant est distillé puis le résidu est directement mis en réaction avec le phtalimide de sodium pour conduire au composé **106** avec un rendement de 75% sur les deux étapes sous forme d'un mélange E/Z de 70/30. Une hydrazinolyse permet ensuite d'obtenir l'amine **104** avec un rendement de 92%. Le couplage avec l'acide but-3-énoïque conduit à l'amide **105** avec un rendement de 93%. Le rendement global de cette séquence (4 étapes, 64%) est meilleur que celui de la séquence avec l'azido (4 étapes, 53%) mais il est surtout beaucoup plus reproductible.

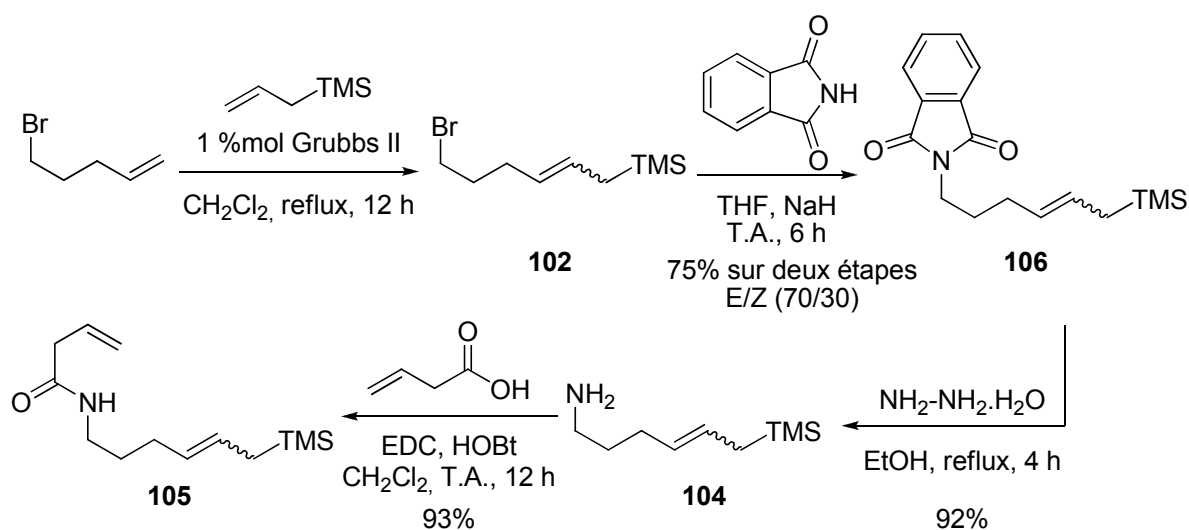


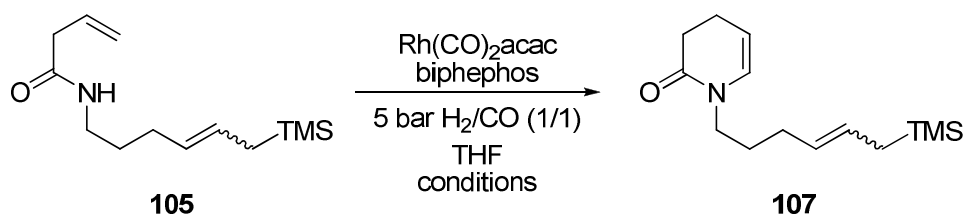
Schéma 4.13 Préparation de l'amide **105** passant par un phtalimide

L'amide **105** a ensuite été utilisé pour préparer l'énamide **107** afin de tester ultérieurement la réaction d'aza-Sakurai-Hosomi. Dans les conditions optimales décrites précédemment (Tableau 4.3), en présence de rhodium, de biphephos et de 5 %mol de PPTS (Entrée 1), l'énamide **107** est obtenu avec un rendement de 67%.

Un essai sans additif acide (Entrée 2) a été réalisé afin de vérifier si celui-ci entraînait une dégradation de l'allylsilane. Dans ce cas, le rendement en énamide **107** est de 43% et 20% d'aldéhyde non cyclisé ont aussi été observés. Le rendement global en produit d'hydroformylation est de 63%, ce qui est comparable au résultat obtenu en présence d'acide. L'ajout d'acides lors de la réaction n'entraîne donc pas de dégradation mais permet là aussi de faciliter la réaction de CHC.



**Tableau 4.3 Hydroformylation de l'énamide 105**



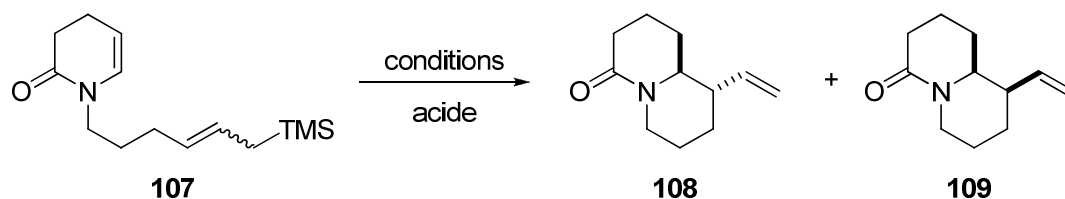
Entrée	Conditions	PPTS (%mol)	Rendement (%) <sup>b</sup>
1	1 % mol $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ 2 % mol biphephos, 6 h	5	67
2	1 % mol $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ 3 % mol biphephos, 16 h	-	43 <sup>c</sup>
3	1 % mol $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ 3 % mol biphephos, 6 h	5	75

a) [105] = 0,04 M, 5 bar  $\text{H}_2/\text{CO}$  (1/1), THF, 70 °C. b) Rendement isolé. c) 20% d'aldéhyde non cyclisé ont été isolés.

Finalement, en réalisant la réaction avec un rapport biphephos/rhodium de 3/1 et avec 5 % mol de PPTS (Entrée 3), nous avons obtenu le meilleur rendement de 75%. Ce rendement est tout à fait comparable à celui obtenu lors de la préparation de l'énamide 99 qui servait de précurseurs aux indolizidinones.

Avec ce composé, nous avons souhaité tester la réaction d'aza-Sakurai-Hosomi pour la préparation de cycles à 6. Nous avons utilisé des conditions proches de celles utilisées pour la synthèse des cycles à 5. Les résultats sont résumés dans le Tableau 4.4.

**Tableau 4.4 Réaction d'aza-Sakurai-Hosomi sur l'énamide 107**



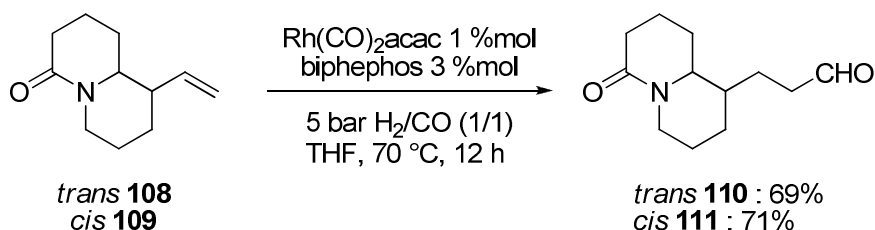
Entrée	Conditions	Acide (éq.)	Rendement 108+109 (%)	Diastéréosélectivité ( <i>trans</i> 108/ <i>cis</i> 109) <sup>a</sup>
1	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , T.A., 12 h	TFA (3)	70	77/23
2	Toluène, 80 °C, 4 h	CSA (0,75)	79	79/21
3	THF, T.A. à reflux, 12 h	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1)	79	70/30

a) Déterminé par RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel

Lorsque l'énamide **107** est traité par trois équivalents de TFA dans le dichlorométhane à température ambiante (Entrée 1), les produits de réaction d'aza-Sakurai-Hosomi **108** (*trans*) et **109** (*cis*) sont obtenus avec un rendement de 70%. Le rapport *cis/trans* obtenu est de 23/77 et les diastéréoisomères sont séparables par colonne chromatographique sur gel de silice. La diastéréosélectivité de la réaction d'aza-Sakurai-Hosomi pour la formation de quinolizidinones est donc inversée par rapport à celle observée lors de la formation des indolizidinones (*cis/trans* : 90/10). Dans la partie 4.4 nous reviendrons plus en détail sur cette observation.

L'utilisation d'un autre acide de Brønsted moins fort, le CSA (Entrée 2) dans le toluène à 80 °C, permet aussi de réaliser cette réaction et les produits sont obtenus avec un rendement de 79% et un rapport *cis/trans* de 21/79. Finalement, l'utilisation de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O dans le THF (Entrée 3) permet aussi d'obtenir les produits de réaction d'aza-Sakurai-Hosomi avec un rendement de 79% et un rapport *cis/trans* équivalent. Ces essais de cyclisation nous ont permis de voir que la réaction d'aza-Sakurai-Hosomi peut être réalisée dans des conditions compatibles avec l'hydroformylation, proches de celles utilisées pour la synthèse d'indolizidinones.

Finalement, nous avons testé la dernière étape de la réaction domino que nous envisageons. Les diastéréoisomères **108** et **109** étant séparables, nous les avons hydroformylés séparément. Dans les conditions classiques, en présence de rhodium et de biphephos, les aldéhydes sont obtenus avec des rendements de 69% pour le *trans* **110** et 71% pour le *cis* **111**.



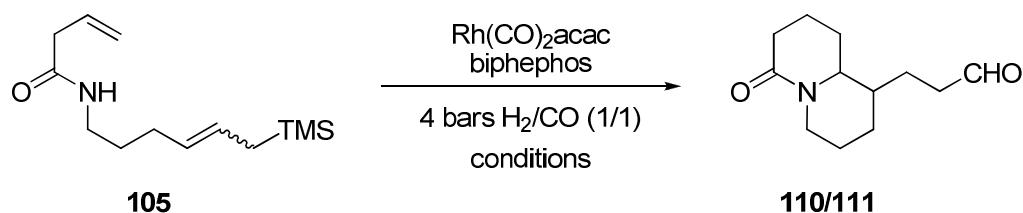
**Schéma 4.14 Hydroformylation des composés *trans* 108 et *cis* 109**

Ces expériences nous ont permis de vérifier que chaque étape de la réaction domino envisagée fonctionne. Nous avons alors tenté d'utiliser des conditions réactionnelles qui semblent compatibles avec toutes les étapes prises individuellement, pour la préparation de motifs quinolizidinones par réaction domino CHC / aza-Sakurai-Hosomi / hydroformylation (Tableau 4.5).

Lorsque la réaction est effectuée en présence d'acide campho-sulfonique dans le toluène (Entrée 1), les aldéhydes **110/111** attendus issus de la réaction domino cyclohydrocarbonylation / réaction d'aza-Sakurai-Hosomi / hydroformylation sont obtenus avec un rendement de seulement 24%. Comme attendu, la diastéréosélectivité *trans/cis* obtenue est de 80/20. En présence de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O dans le THF (Entrée 2), un rendement identique de 24% a été obtenu.

Ces résultats décevants nous ont poussé à trouver d'autres conditions pour la réaction domino. En effet, comme nous l'avons vu dans la synthèse étape par étape, chaque réaction lorsqu'elle est réalisée individuellement fonctionne.

**Tableau 4.5 Réaction domino pour la synthèse de cycles quinolizidinones<sup>a</sup>**



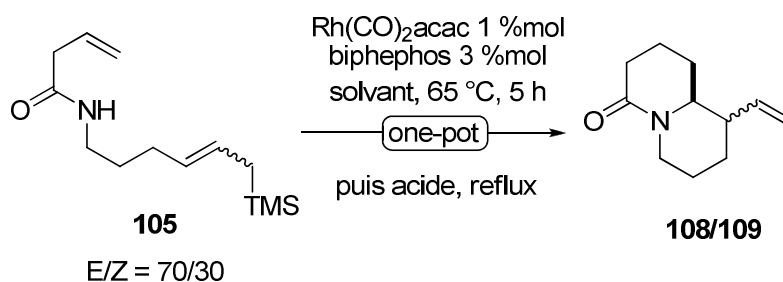
Entrée	Conditions (éq.)	Rendement <sup>b</sup> (%)	Diastéréosélectivité 110/111 ( <i>trans/cis</i> ) <sup>c</sup>
1	Toluène, 70 °C, CSA (1)	24	80/20
2	THF, 70 °C, BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (1)	24	70/30
3	CH <sub>3</sub> CN, 70 °C, CSA (1) T.M. 4 Å	63	80/20

a) Rh(CO)<sub>2</sub>acac/biphephos/**105** = 1/2/100, [**105**] = 0.04 M, 4 bar H<sub>2</sub>/CO (1/1), 12 h. b) Rendement isolé. c) Déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel.

L'utilisation d'acétonitrile a été envisagée. C'est en effet un solvant classique pour la réaction de R3C (cf chapitre 2) et qui est aussi compatible avec l'hydroformylation. En effet, en présence d'un équivalent de CSA et de tamis moléculaire (Entrée 3), les aldéhydes **110** et **111** sont obtenus avec un bon rendement global de 63%. La diastéréosélectivité *tran/cis* obtenue est de 80/20.

Le dernier objectif est donc de préparer par réaction *one-pot* les indolizidinones **108/109** afin d'avoir un accès rapide à tous les intermédiaires de la réaction (Tableau 4.6). Dans le THF en présence de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O (Entrée 1) le produit de réaction CHC / aza-Sakurai-Hosomi est obtenu avec un rendement moyen de 42%.

**Tableau 4.6 Réaction *one-pot* CHC / aza-Sakurai-Hosomi pour la synthèse de 108 et 109**



Entrée	Solvant, Acide (éq.)	Rendement <sup>b</sup> (%)	Diastéréosélectivité 108/109 ( <i>trans/cis</i> ) <sup>c</sup>
1	THF, BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O (1)	42	70/30
2	CH <sub>3</sub> CN, CSA (1), T.M. 4 Å	81	80/20

a) Rh(CO)<sub>2</sub>acac/biphephos/**105** = 1/2/100, [**105**] = 0.04 M, 4 bar H<sub>2</sub>/CO (1/1), 4 h, puis ajout d'acide, reflux, 3 h. b) Rendement isolé. c) Déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel.

Quand la réaction d'hydroformylation est réalisée sans acide dans l'acétonitrile (Entrée 2), avec ajout du CSA après dégazage, un mélange des composés **108** et **109** est obtenu avec un rendement 81% dans un rapport de 80/20.

L'utilisation d'acétonitrile permet ainsi de réaliser la réaction domino CHC / aza-Sakurai-Hosomi / hydroformylation ou la réaction *one-pot* pour la synthèse des composés **108/109** avec de bons rendements. D'après ces observations, dans le cas des quinolizidinones, c'est le seul solvant qui permet de réaliser à la fois l'hydroformylation et la réaction d'aza-Sakurai dans de bonnes conditions.

Ce dernier résultat nous a permis de démontrer qu'en utilisant la même méthodologie nous sommes en mesure de préparer en une seule étape des indolizidinones ou des quinolizidinones fonctionnalisées par réaction domino cyclohydrocarbonylation / aza-Sakurai-Hosomi / hydroformylation avec de bons rendements.

### 4.3.2 Application à la synthèse de la (±)-épilupinine

#### 4.3.2.1 Rappels bibliographiques

Le squelette quinolizidine est fréquemment rencontré dans la nature, particulièrement dans les alcaloïdes issus de plantes du type Lupin (Figure 4.1).<sup>102</sup> Dans cette classe, on retrouve des composés relativement simples comme l'épilupinine ou la lupinine aussi bien que des composés plus élaborés comme la matrine ou la sophocarpine. Ces composés possèdent de nombreuses activités biologiques intéressantes. La (+)-épilupinine a notamment montré une activité in-vitro contre des lignées de cellules tumorales P-388 (DL<sub>50</sub> = 28 µg) et L1210 (DL<sub>50</sub> = 28 µg).<sup>103</sup>

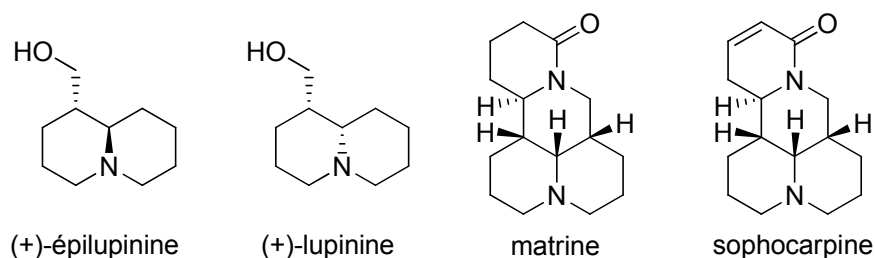


Figure 4.1 Structure de la (+)-épilupinine et de la (+)-lupinine

Cet alcaloïde représente une cible idéale afin de valoriser notre stratégie de synthèse de quinolizidinones. De nombreuses synthèses de l'épilupinine, aussi bien en version racémique qu'énantiosélectives, ont été reportées.<sup>104</sup>

Par exemple, Alexakis *et al.*<sup>104c</sup> ont montré qu'il est possible de réaliser des additions diastéréosélectives de dérivés silylés sur un pyridinium préparé *in situ* pour conduire à une dihydropyridine (Schéma 4.15). Une cyclisation radicalaire est ensuite réalisée pour la fermeture du

<sup>102</sup> (a) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 139-165. (b) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 458-475. (c) Abdel Halim, O. B.; El Gammal, A. A.; Abdel Fatta, H.; Takeya, K. *Phytochemistry* **1999**, *51*, 5-9.

<sup>103</sup> (a) Hua, D. H.; Miao, S. W.; Bravo, A. A.; Takemoto, D. J. *Synthesis* **1991**, 970-974. (b) Molander, G. A.; Nichols, P. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6040-6043.

<sup>104</sup> (a) Nagao, Y.; Wei, M.; Mashahito, T.; Tsukagoshi, S.; Fujita, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 289-290. (b) West, F. G.; Naidu, B. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8420-8421. (c) Mangeney, P.; Hamon, L.; Raussou, S.; Urbain, N.; Alexakis, A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10349-10362. (d) Huang, H.-L.; Sung, W.-H.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6193-6296. (e) Ma, S.; Ni, B. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3286-3300. (g) Ahari, M.H.; Perez, A.; Menant, C.; Vasse, J.-C.; Szymoniak, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2473-2476. (f) Pohmakotr, M.; Seubsai, A.; Numechai, P.; Tuchinda, P. *Synthesis* **2008**, *11*, 1733-1736.

second cycle afin d'obtenir une quinolizidinone. Après désilylation, et réduction, la (+)-épilupinine est obtenue en 9 étapes avec un rendement global de 20%.

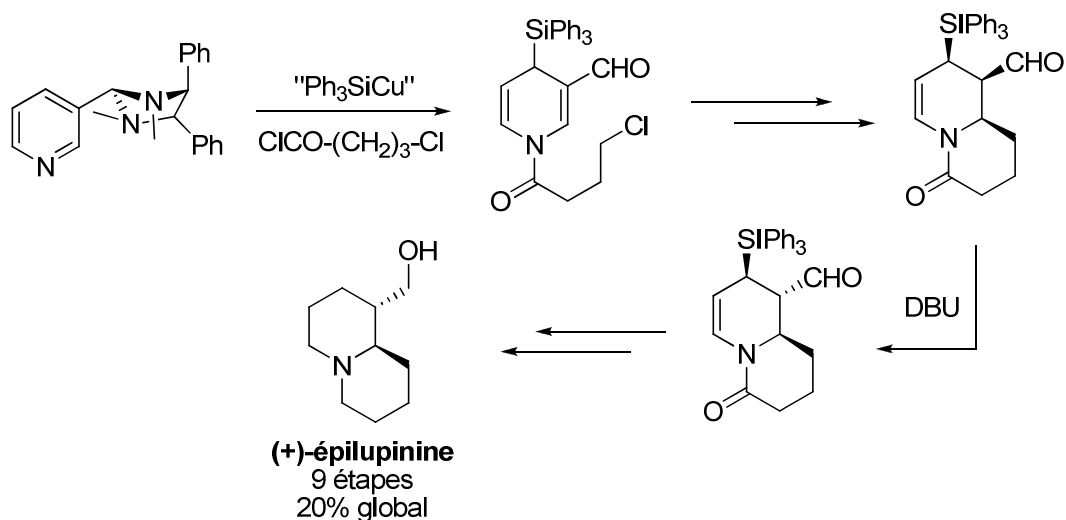


Schéma 4.15 Synthèse de la (+)-épilupinine

Une autre approche consistant à former le bicycle en une seule étape a été développée par Ma *et al.*<sup>104e</sup> Une double fermeture de cycle par métathèse à partir de tétraènes est réalisée (Schéma 4.16).

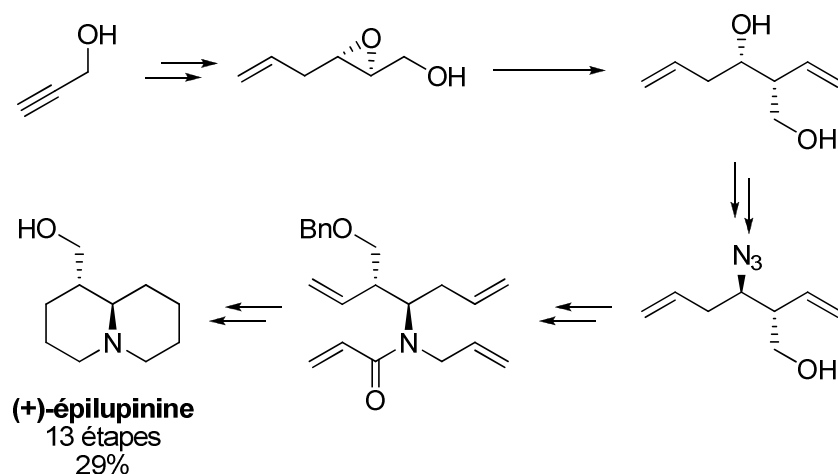


Schéma 4.16 Synthèse de la (+)-lupinine par métathèse

La (+)-épilupinine est ainsi obtenue en 13 étapes avec un rendement global de 29%. Cette stratégie de fermeture de cycle par métathèse se révèle efficace mais la préparation du composé de départ est relativement longue.

#### 4.3.2.2 Synthèse par réaction domino CHC / aza-Sakurai-Hosomi

L'objectif est d'utiliser notre stratégie pour la synthèse du squelette quinolizidinones afin de réaliser la synthèse de l'épilupinine. Cette synthèse pourra aussi nous permettre de confirmer la stéréochimie des composés obtenus.

La synthèse commence par les étapes décrites précédemment (Schéma 4.17). A partir du 5-bromo-pent-1-ène, l'amide linéaire **105** est préparé en 4 étapes avec un rendement global de 64%. La réaction *one-pot* mise au point précédemment, en réalisant une hydroformylation sans acide dans

l'acétonitrile puis en ajoutant l'acide après dégazage du milieu, permet d'obtenir les quinolizidinones **108/109** avec un rendement de 81%.

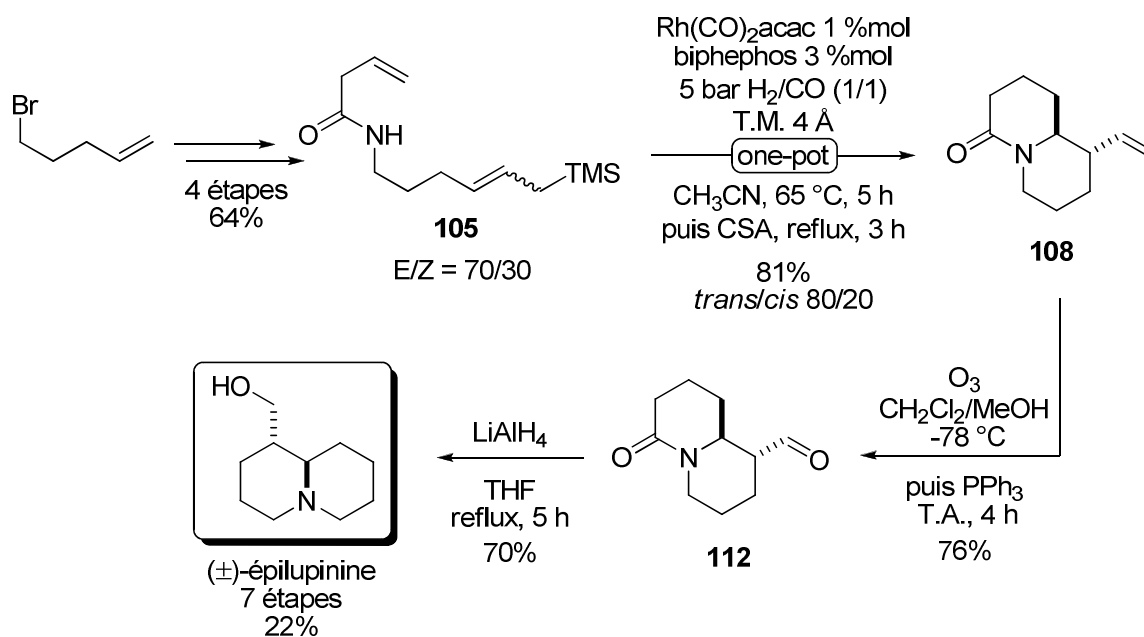


Schéma 4.17 Synthèse de la (±)-épilupinine

Une ozonolyse de la fonction vinyle présente sur le composé **108** permet d'obtenir l'aldéhyde **112** avec un rendement de 76%. Une réduction de l'aldéhyde et de l'amide par l'hydrure double de lithium et d'aluminium permet d'obtenir la (±)-épilupinine avec un rendement de 70%. Les analyses de ce composé sont conformes aux données de la littérature, ce qui confirme bien que le diastéréoisomère majoritairement obtenu lors de la réaction d'aza-Sakurai-Hosomi est le *trans*.

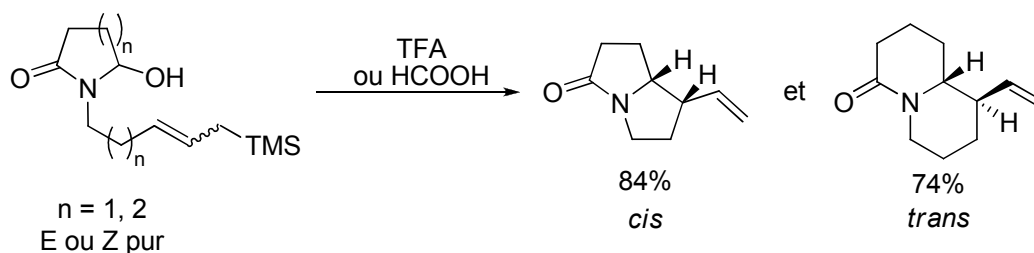
La réaction *one-pot* clé CHC / aza-Sakurai-Hosomi permet d'obtenir la (±)-épilupinine en 7 étapes avec un rendement global de 22% à partir du 5-bromopent-1-ène.

#### 4.4 Rationalisation des diastéréosélectivités observées

Au cours de cette étude, nous avons observé une inversion de la diastéréosélectivité lors de la cyclisation pour la formation des indolizidinones et des quinolizidinones. Cette diastéréosélectivité est déterminée lors de la réaction d'aza-Sakurai-Hosomi. De nombreux travaux ont été réalisés concernant le contrôle de la stéréochimie de l'addition des silanes avec des électrophiles.<sup>105</sup> Une observation similaire à la notre a été faite par les groupes de Speckamp<sup>106</sup> et d'Aubé<sup>98</sup> lors de la cyclisation d'allylsilanes sur des iminiums ou des héli-aminals (Schéma 4.18). Au cours de ces travaux, il a été démontré que la stéréochimie de la double liaison n'avait pas d'influence sur la diastéréosélectivité de la réaction de cyclisation. En effet, en utilisant des substrats de stéréochimie Z ou E pur, lors de la cyclisation, le même composé est obtenu avec une bonne diastéréosélectivité.

<sup>105</sup> Fleming, I.; Barbero, A.; Walter, D. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2063-2192.

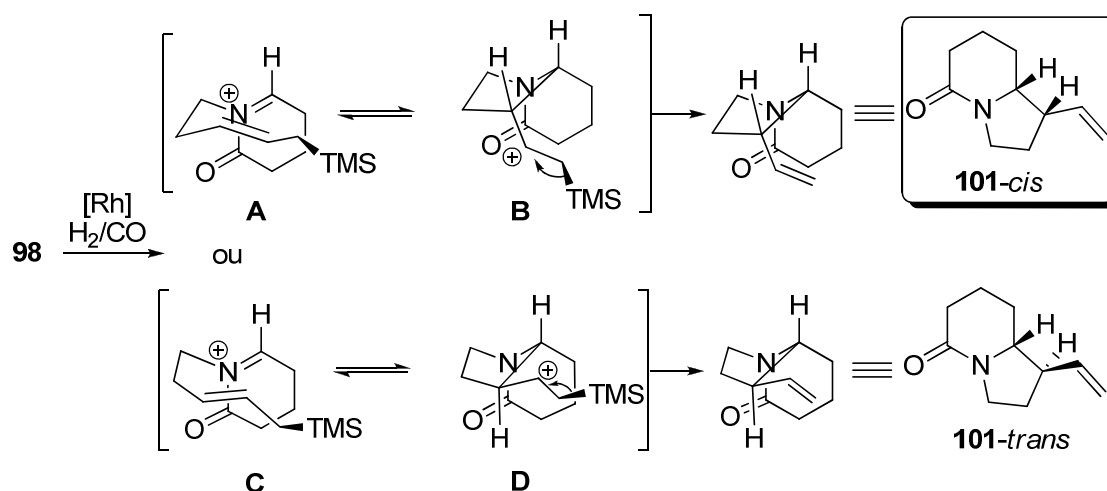
<sup>106</sup> Hiemstra, H.; Sno, M. H. A. M.; Vijn, R. J.; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4014-4020.



**Schéma 4.18** Cyclisations d'allylsilanes sur des hémi-aminals

Lors de la formation de pyrrolizidinones, le composé *cis* est obtenu sélectivement avec un rendement de 84%. Au contraire, lorsque la fonction allylsilane est homologuée d'un carbone, afin de former un cycle à 6, la quinolizidinone est obtenue avec un bon rendement de 74% sous forme du diastéréoisomère *trans*.

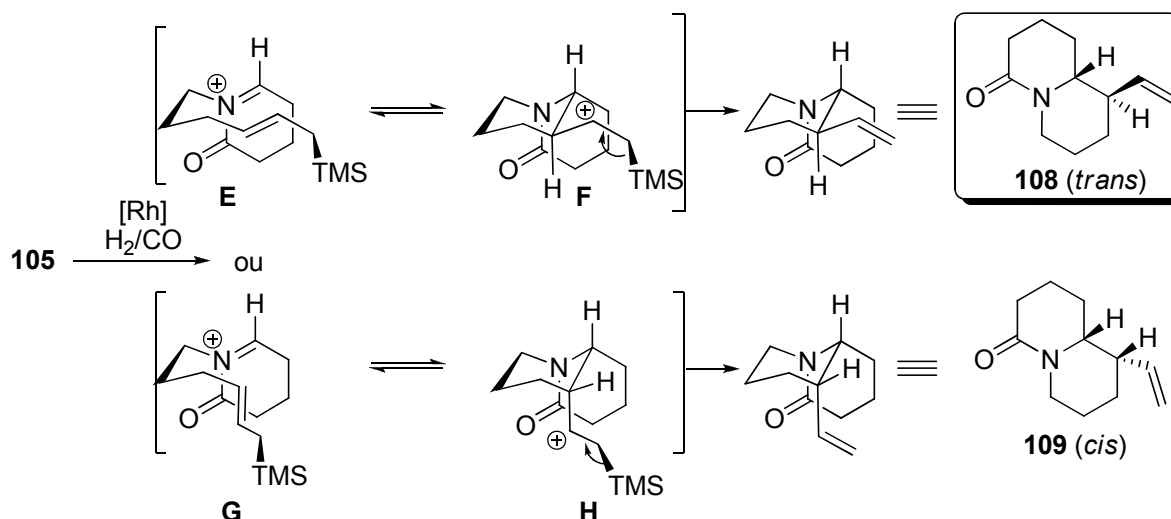
D'après ces travaux, nous pouvons proposer une explication pour le changement de diastéréosélectivité observé lors des cyclisations. Dans le cas des indolizidinones, nous obtenons majoritairement le diastéréoisomère **101 cis**. Cette sélectivité peut être expliquée par les états de transition de la réaction représentés sur le Schéma 4.19. L'hydroformylation de l'amide linéaire **98** conduit à la formation d'un ion acyliminium par réaction de CHC. Deux états intermédiaires **A** et **C** peuvent alors exister. Le silane est représenté perpendiculaire au plan de l'oléfine, ceci afin de pouvoir stabiliser le carbocation par effet  $\beta$ . L'iminium **A** possédant une configuration de type chaise doit être plus stable que l'iminium **C** en configuration de type bateau. Nous pouvons donc supposer que cet état **A** est majoritaire. L'addition de la double liaison de l'allylsilane dans **A** conduit au carbocation stabilisé par le silicium **B** qui après perte de TMS donne le composé majoritaire *cis* **101**.



**Schéma 4.19** Explication de la diastéréosélectivité observée lors de la formation des indolizidinones

L'acyliminium **C** va conduire au carbocation stabilisé **D**. L'élimination du triméthylsilane conduit dans ce cas au diastéréoisomère minoritaire **101 cis**. La diastéréosélectivité que nous obtenons dans ce cas peut donc être expliquée par le fait qu'une des deux configurations de l'acyliminium (**A**) est plus stable que l'autre ce qui conduit à l'isomère *cis*.

Dans le cas des quinolizidinones nous avons obtenu majoritairement le diastéréoisomère *trans* lors de la réaction de cyclisation. Ce résultat peut s'expliquer grâce aux états de transitions représentés sur le Schéma 4.20.



**Schéma 4.20** Explication de la diastéréosélectivité observée lors de la formation des quinolizidinones

L'hydroformylation de **105** conduit à un ion *N*-acyliminium après cyclohydrocarbonylation. Cet ion acyliminium peut se trouver sous deux états de transition de type chaise **E** et **G**. Le composé **E** conduit au carbocation stabilisé **F** après addition de la double liaison. L'élimination du silane conduit alors au diastéromère majoritaire *trans* **108**. L'acyliminium **G** peut conduire au carbocation **H** qui donne le composé **109** *cis* suite à l'élimination du silane. Cette voie est beaucoup moins favorisée en raison de la position axiale du substituant triméthylsilane dans **G** et **H** ce qui engendre également des interactions stériques. La voie passant par l'iminium **E** est ainsi favorisée et nous obtenons donc majoritairement le diastéromère *trans* **108**.

## 4.5 Conclusion

La présence d'une fonction allylsilane sur un substrat soumis à l'hydroformylation nous a permis de réaliser des réactions domino cyclohydrocarbonylation / réaction d'aza-Sakurai-Hosomi / hydroformylation. Cette stratégie s'est révélée très efficace pour la synthèse d'indolizidinones et de quinolizidinones.

Les allylsilanes sont de bons nucléophiles en hydroformylation car insensibles à l'hydroformylation et s'additionnent sur la fonction *N*-acyliminium intermédiaire dans des conditions assez douces.

Ceci permet la réalisation de réactions domino complexes et la formation de deux cycles et de huit nouvelles liaisons en une seule étape. Un autre intérêt de cette stratégie est la possibilité de pouvoir isoler les intermédiaires selon les conditions opératoires utilisées et de les valoriser indépendamment.

Ceci a permis d'appliquer la stratégie de synthèse des quinolizidinones à la préparation de la ( $\pm$ )-épilupinine, qui est obtenu en sept étapes avec un rendement global de 22% en utilisant une réaction *one-pot*. Lors de l'étude, il a été mis en évidence que l'acétonitrile est le solvant de choix pour réaliser la réaction d'aza-Sakurai-Hosomi.



L'utilisation du dérivé activé par le succinimide de l'acide but-3-énoïque pourrait aussi être envisagée afin de complexifier encore la réaction domino et ainsi d'obtenir des hétérocycles à partir de substrat toujours plus simple, dans l'optique de l'économie d'atomes.

**Conclusion générale**  
**et**  
**Perspectives**



## Conclusion générale

Au cours de ce travail, nous avons développé de nouvelles stratégies pour la synthèse d'hétérocycles azotés en utilisant deux idées principales : le concept d'économie d'atome introduit par Trost et la réaction d'hydroformylation conduisant à l'hétérocyclisation. Nos motivations étaient justifiées par l'importance des aza-hétérocycles et des alcaloïdes en tant que biomolécules et par l'application de l'hydroformylation dans des réactions domino.

Ainsi, dans un premier temps, nous avons mis à profit une méthode de préparation *one-pot* d'homoallylamines protégées par une réaction multi-composante (R3C) mise au point par Veenstra. Les composés ainsi obtenus, possédant une oléfine terminale, représentaient des substrats parfaits pour la réaction d'hydroformylation. Cette réaction, catalysée par le rhodium et en présence d'hydrogène et de monoxyde de carbone, permet l'installation, dans des conditions douces, d'une fonction aldéhyde sur un alcène. Les homoallylamines obtenues par R3C sont ensuite utilisées dans une séquence réactionnelle cyclohydrocarbonylation/réduction. Cette stratégie a permis de nous familiariser avec la réaction d'hydroformylation qui était une nouvelle technique employée depuis peu de temps au laboratoire. L'aldéhyde généré par hydroformylation réagissait avec un nucléophile présent sur le substrat pour conduire à un énamide, c'est la réaction de cyclohydrocarbonylation. Nous avons ainsi synthétisé la ( $\pm$ )-coniine, la ( $\pm$ )-anabasine, la ( $\pm$ )-dihydropinidine ou encore la ( $\pm$ )-4-propyloctahydro-1*H*-quinolizidine. Par la même stratégie, la synthèse de la ( $\pm$ )-*allo*-sédamine et de la ( $\pm$ )-*allo*-Lobéline a été réalisée.

Nous avons ensuite utilisé l'hydroformylation pour initier des réactions domino sur des substrats comportant plusieurs nucléophiles. Nous avons montré que l'hydroformylation de vinyl-acétamides pouvait être réalisée avec une excellente régiosélectivité grâce à l'emploi d'un ligand de type biphosphite très encombré : le biphephos. Une fois les conditions réactionnelles mises au point, son application à des substrats dérivés d'amino-alcools a permis de préparer de manière efficace et diastéréosélective des oxazolopipéridones, des intermédiaires très importants en synthèse. Ceux-ci sont obtenus par réaction domino cyclohydrocarbonylation/cyclisation intramoléculaire. La nature de l'acide utilisé aussi bien que celle du second nucléophile impliqué dans la réaction a été modifiée afin d'étudier le domaine d'utilisation de la réaction domino CHC/cyclisation. Par la suite, une réaction domino multi-composante a été développée grâce à l'utilisation d'un dérivé carbonyle activé portant une oléfine terminale. Celui-ci va pouvoir réagir avec des bi-nucléophiles, comme des amino-alcools ou des amino-acides, puis l'hydroformylation a lieu pour conduire aux bicycles attendus après la réaction domino.

Ayant mis en évidence la possibilité de piéger l'ion *N*-acyliminium généré par CHC par des nucléophiles de type alcool ou acide carboxylique, nous avons expérimenté l'utilisation de C-nucléophiles pour la construction d'isoquinolines ou de  $\beta$ -carbolines par la réaction de Pictet-Spengler. Cette réaction qui consiste en l'addition d'un carbone aromatique sur une imine (ou un iminium) est acido-catalysée. Des substrats comportant le motif vinylacétamide et un noyau aromatique ont été synthétisés et utilisés en hydroformylation. Celle-ci permet la formation de l'iminium intermédiaire qui est piégé dans les conditions adéquates par les noyaux aromatiques présents. Nous avons ainsi

montré la possibilité de préparer des benzo- et des indoloquinolizidinones par réaction domino CHC/Pictet-Spengler. Cette réaction s'est révélée efficace puisque les composés sont obtenus avec de bons rendements et de plus, l'utilisation d'un substrat comportant un centre asymétrique permet d'obtenir une bonne diastéréosélectivité lors de la réaction de Pictet-Spengler.

Nous avons appliqué cette stratégie de synthèse à la préparation de composés naturels de la famille des protoberbérines. L'étape clé d'hydroformylation de dérivés styréniques a cependant conduit à la formation d'un énamide très stable résistant à la réaction de Pictet-Spengler. L'utilisation de substrats différents, dérivés du 2-bromostyrène, est actuellement en cours d'étude et devrait permettre la synthèse rapide de composés de type protoberbérine.

Par la suite, l'utilisation de substrats comportants une fonction allylsilane a été expérimentée. Lors de la réaction d'hydroformylation, le choix de l'additif acide et des conditions réactionnelles sont d'une importance cruciale. En effet, en présence d'un acide faible, seule la réaction de CHC aura lieu conduisant à un énamide. Au contraire, avec des acides de Brønsted fort ou un acide de Lewis, la fonction allylsilane va piéger l'acyliminium intermédiaire par réaction d'aza-Sakurai-Hosomi. Ceci entraîne la formation d'une nouvelle double liaison qui pourra à son tour être hydroformylée. Une réaction domino CHC/aza-Sakurai-Hosomi/hydroformylation a ainsi été mise au point pour la synthèse d'indolizidinones. A notre connaissance, c'est un rare exemple d'une double hydroformylation dans une même séquence. Par la suite, cette stratégie a été étendue aux quinolizidinones et une application à la synthèse totale de la ( $\pm$ )-épilupinine a été réalisée, mettant ainsi en évidence l'intérêt de cette réaction domino pour la synthèse d'alcaloïdes.

Au cours de ces travaux, nous avons mis en évidence le potentiel de la réaction d'hydroformylation en synthèse organique. Cette réaction, largement utilisée industriellement, est sous-utilisée en synthèse organique fine. Pourtant, comme nous l'avons largement démontré dans notre travail, l'introduction d'un aldéhyde sur un alcène, dans des conditions douces, et avec un système catalytique extrêmement robuste et compatible avec de très nombreux groupes fonctionnels, permet la réalisation de réactions domino. Ainsi, pour un substrat convenablement fonctionnalisé, il est possible d'augmenter rapidement la complexité moléculaire en un nombre limité d'étapes.

En conclusion, notre travail montre que l'hydroformylation est une réaction adaptée pour la synthèse de composés aza-hétérocycliques à partir d'alcènes. Il ne fait aucun doute que cette réaction va occuper une place de plus en plus grande dans l'arsenal des réactions de la synthèse organique.

## Perspectives

Le premier objectif lié à ce travail sera de terminer les synthèses en cours, notamment la préparation d'alcaloïdes de type protoberbérines qui devraient être obtenus par une réaction multi-composante impliquant l'hydroformylation de dérivés de bromostyrène (Schéma 1).

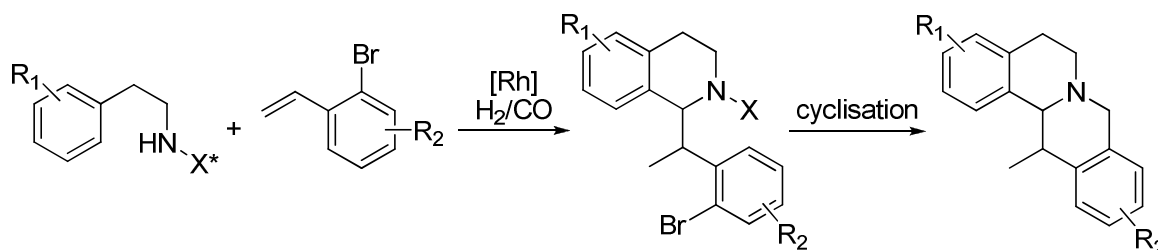


Schéma 1 Synthèse des protoberbérines

Par réaction domino CHC / Pictet-Spengler, nous pourrions obtenir une tétrahydroisoquinoline qui pourra nous permettre de réaliser la dernière cyclisation pour obtenir les composés de la famille des protoberbérines. L'utilisation d'un groupement directeur chiral sur l'azote pourrait être envisagée afin de réaliser une réaction diastéréosélective.

Au cours de ce travail, une réaction domino CHC / Pictet-Spengler a été utilisée pour préparer des indoloquinolizidones. Cette stratégie pourrait aussi être appliquée à la synthèse d'un composé naturel (Schéma 2).

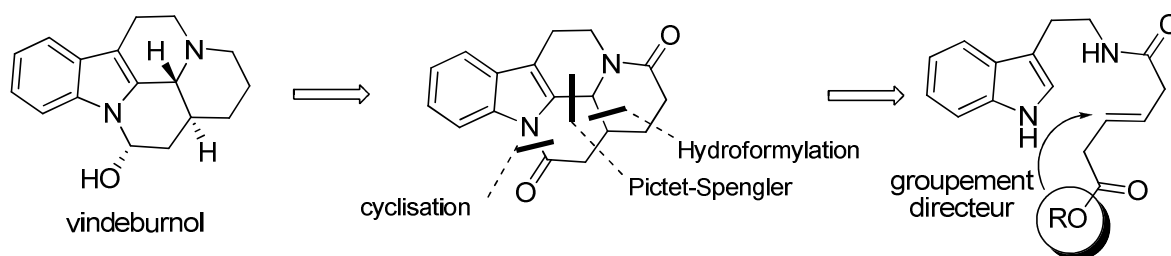
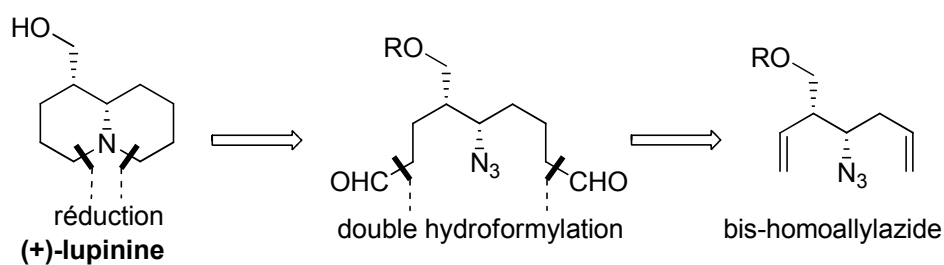


Schéma 2 Synthèse du Vindéburnol impliquant une hydroformylation dirigée

En effet, une hydroformylation dirigée pourrait être utilisée comme étape clé pour la synthèse du vindéburnol, un alcaloïde de type indoloquinolizidine. Le groupement directeur doit permettre de diriger l'hydroformylation sur une seule position de la double liaison. L'aldéhyde ainsi généré pourrait réagir selon la réaction domino CHC / Pictet-Spengler pour conduire à un intermédiaire avancé du vindéburnol.

Récemment au laboratoire, il a été démontré que les azides étaient compatibles avec certaines conditions d'hydroformylation.<sup>107</sup> L'hydroformylation d'homoallylazides a ainsi été mise à profit pour former alcaloïdes de type pipéridine par une séquence hydroformylation / hydrogénation, semblable aux travaux réalisés avec les homoallylamine. L'objectif serait d'utiliser cette nouvelle stratégie pour préparer des composés de type quinolizidine (Schéma 3).

<sup>107</sup> Spangenberg, T.; Breit, B.; Mann, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 261-264.



**Schéma 3 Synthèse de la (+)-lupinine**

Ainsi, à partir d'un bis homoallylazide possédant une stéréochimie convenable, une double hydroformylation doit permettre d'obtenir un bis-aldéhyde. Une hydrogénation pourrait alors permettre de réaliser la réduction de l'azide puis la double amination-réductrice pour conduire à la (+)-lupinine.

En conclusion, nous envisageons d'utiliser l'hydroformylation dans des séquences réactionnelles ou dans des réactions dominos pour la synthèse de nombreux alcaloïdes.

## **Partie expérimentale**





## Partie expérimentale

**Généralités** : Tous les réactifs commerciaux ont été utilisés sans purifications supplémentaires. Les solvants ont été séchés et purifiés par les méthodes conventionnelles avant utilisation. L'éther diéthylique et le tétrahydrofurane sont distillés sous argon sur sodium/benzophénone. Le dichlorométhane est distillé sous argon sur CaH<sub>2</sub>. Le toluène est distillé sous argon sur sodium.

Les colonnes chromatographiques ont été réalisées avec du gel de silice Merck 60 ; 0,040-0,063 mm (230-400 mesh). Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées avec des plaques d'aluminium pré-enduites de gel de silice 60 F<sub>254</sub> (UV<sub>254</sub>) et révélées par une solution de KMnO<sub>4</sub>.

Les spectres RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P ont été enregistrés sur des spectromètres Brüker (400 MHz / 100 MHz / 161 MHz), (300 MHz / 75 MHz / 121 MHz) ou (200 MHz / 50 MHz / 81 MHz). Les conditions sont spécifiées pour chaque spectre (température 25 °C sauf indication contraire). Les multiplicités sont désignées comme suit : s, singulet ; d, doublet ; t, triplet ; q, quadruplet ; m, multiplet ; sex, sextuplet. Le déplacement chimique (δ) est donné en ppm. Le pic résiduel de solvant sert de référence, CHCl<sub>3</sub> (7,27 ppm, <sup>1</sup>H ; 77,16 ppm pour le pic central, <sup>13</sup>C).

Les spectres infrarouges ont été réalisés sur un appareil Nicolet 380 FT-IR. Les échantillons sont déposés soit en solution puis le solvant est évaporé, soit pur.

Les analyses par spectrométrie de masse basse et haute résolution ont été réalisées par l'*Institut Fédératif de Recherche 85 de l'Université de Strasbourg*. Les spectres basse résolution ont été réalisés à l'aide d'un appareil Mariner ESI-TOF (Applied Bio-System/Perkin-Elmer). Les spectres de masse haute résolution ont été réalisés sur un appareil Bruker MicroTOF-Q (ESI q-TOF, ion positif).

Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Büchi Melting Point B-540 dans des tubes capillaires ouverts et sont non corrigés.

Les pouvoirs rotatoires spécifiques ont été mesurés sur un appareil Perkin-Elmer avec une cuve de 10 cm et un filtre Na 589 nm. Les valeurs sont données en 10<sup>-1</sup> deg.cm<sup>3</sup>.g<sup>-1</sup>.

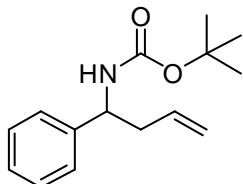
Les clichés de diffraction des Rayons X ont été réalisés par le Service de Cristallographie de l'Institut de Chimie de Strasbourg. Les données cristallographiques des produits ont été déposées au Cambridge Crystallographic Data Center. Elles peuvent être consultées gratuitement *via* [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

Les réactions d'hydroformylation ont été réalisées dans des réacteurs en inox, munis d'entrées pour le gaz et d'un manomètre afin de lire la pression. Ils sont aussi équipés d'une sonde de température interne, reliée à un régulateur. L'autoclave est chauffé à l'aide d'une calotte électrique et l'agitation est réalisée grâce à un agitateur magnétique.



## Partie expérimentale chapitre 2

### *tert*-butyl 1-phénylbut-3-énylcarbamate **1a**



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>

Exact Mass: 247,1572

Molecular Weight: 247,3327

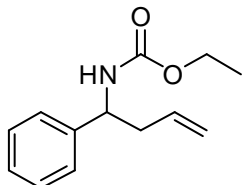
Dans un ballon sous argon, 200  $\mu$ L (1  $\text{eq.}$ ; 1,96 mmol) de benzaldéhyde sont solubilisés par 5 mL d'acétonitrile puis le ballon est placé dans un bain de glace. Une spatule de tamis moléculaire 3  $\text{Å}$  est ajoutée. 230 mg (1  $\text{eq.}$ ; 1,96 mmol) de benzyle carbamate puis 310  $\mu$ L (1  $\text{eq.}$ ; 1,96 mmol) d'allyltriméthylsilane sont ajoutés. 150  $\mu$ L (0,6  $\text{eq.}$ ; 1,18 mmol) de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O sont ajoutés. La solution est agitée pendant 30 minutes à 0 °C puis à température ambiante pendant 6 heures. Le milieu réactionnel est hydrolysé par l'ajout de solution saturée en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15 mL) puis dilué par EtOAc. La phase aqueuse est extraite par 3\*20 mL d'EtOAc puis la phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (heptane/EtOAc 95/5 à 90/10) pour donner **1a** sous forme d'un solide blanc (331 mg, 68%).

R<sub>f</sub> = 0,41 (heptane/EtOAc 80/20)

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  7.36-7.23 (m, 5H), 5.69 (ddt,  $J$  = 17.1, 10.2, 7.0 Hz, 1H), 5.15-5.07 (m, 2H), 4.89 (s large, 1H), 4.75 (s large, 1H), 2.53 (t app,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H)

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  155.3 (C), 142.5 (C), 134.1 (CH), 128.6 (2\*CH), 127.2 (CH), 126.3 (2\*CH), 118.3 (CH<sub>2</sub>), 79.6 (C), 54.3 (CH), 41.4 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>3</sub>)

### éthyl 1-phénylbut-3-énylcarbamate **1b**



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>

Exact Mass: 219,1259

Molecular Weight: 219,2796

Dans un ballon sous argon, 250  $\mu$ L (1  $\text{eq.}$ ; 2,45 mmol) de benzaldéhyde sont solubilisés par 5 mL d'acétonitrile puis le ballon est placé dans un bain de glace. 218 mg (1  $\text{eq.}$ ; 2,45 mmol) d'uréthane puis 390  $\mu$ L (1  $\text{eq.}$ ; 2,45 mmol) d'allyltriméthylsilane sont ajoutés. 370  $\mu$ L (1,2  $\text{eq.}$ ; 2,94 mmol) de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O sont ajoutés. La solution est agitée pendant 30 minutes à 0 °C puis à température ambiante pendant 6 heures. Le milieu réactionnel est hydrolysé par l'ajout de solution saturée en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15 mL) puis dilué par EtOAc. La phase aqueuse est extraite par 3\*20 mL d'EtOAc puis la phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (heptane/EtOAc 95/5 à 90/10) pour donner **1b** sous forme d'une huile incolore (493 mg, 92%).

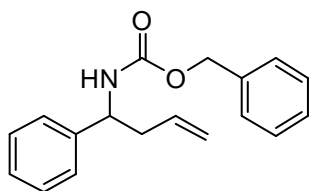
R<sub>f</sub> = 0,30 (heptane/EtOAc 80/20)

**IR (film)** 3323, 2979, 1687, 1529, 1247, 1045 cm<sup>-1</sup>

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  7.40-7.24 (m, 5H), 5.72 (ddt,  $J$  = 17.1, 10.1, 7.0 Hz, 1H), 5.19-5.09 (m, 3H), 4.81 (dt large,  $J$  = 7.0, 6.7 Hz, 1H), 4.12 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 2.56 (t app large,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 1.24 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H)

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  156.0 (C), 142.3 (C), 134.0 (CH), 128.6 (2\*CH), 127.3 (CH), 126.3 (2\*CH), 118.4 (CH<sub>2</sub>), 60.9 (CH<sub>2</sub>), 54.5 (CH), 41.2 (CH<sub>2</sub>), 14.6 (CH<sub>3</sub>)

## benzyle 1-phénylbut-3-énylcarbamate **1c**



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 281,1416  
Molecular Weight: 281,3490

Dans un ballon sous argon, 192  $\mu$ L (1  $\text{eq.}$ ; 1,88 mmol) de benzaldéhyde sont solubilisés par 5 mL de dichlorométhane puis le ballon est placé dans un bain de glace. 285 mg (1  $\text{eq.}$ ; 1,88 mmol) de benzyle carbamate puis 300  $\mu$ L (1  $\text{eq.}$ ; 1,88 mmol) d'allyltriméthylsilane sont ajoutés. 239  $\mu$ L (1  $\text{eq.}$ ; 1,88 mmol) de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O sont ajoutés. La solution est agitée pendant 2 heures à 0 °C puis à température ambiante pendant 30 minutes. Le milieu réactionnel est hydrolysé par l'ajout de solution saturée en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15 mL) puis dilué par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase aqueuse est extraite par 3\*20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis la phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/Et<sub>2</sub>O 80/20) pour donner **1c** sous forme d'un solide blanc (437 mg, 82%).

**Rf** = 0,39 (pentane/Et<sub>2</sub>O 80/20)

**Pf** = 46-48 °C

**IR (film)** 3316, 3063, 2949, 1681, 1536, 1254, 1028, 695 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.39-7.26 (m, 10H), 5.70 (ddt,  $J$  = 17.1, 10.2, 7.0 Hz, 1H), 5.16-5.06 (m, 5H), 4.84 (s large, 1H), 2.57 (t app large,  $J$  = 6.3 Hz, 2H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  155.8 (C), 136.6 (C), 134.6 (C), 133.8 (CH), 128.7 (2\*CH), 128.6 (2\*CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 127.4 (2\*CH), 126.4 (2\*CH), 118.6 (CH<sub>2</sub>), 66.9 (CH<sub>2</sub>), 54.5 (CH), 41.2 (CH<sub>2</sub>)

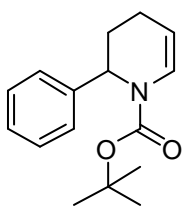
**LRMS-ESI** (m/z) 282.1 (M+1), 238.1 (M-44).

**HRMS-ESI** (m/z): [M+K]<sup>+</sup> calculé 320.1047; mesuré 320.1058 ( $\Delta$  = 3.4 ppm).

## Procédure générale A pour l'hydroformylation des composés **1a-c**

Dans un autoclave pour hydroformylation sous argon, une solution de 1 % mol de Rh(CO)<sub>2</sub>acac et 2 % mol de biphephos dans 3 mL du solvant anhydre et dégazé, préparée dans un Schlenk, est ajoutée à une solution d'oléfine **1a-c** et d'additif acide si besoin pour atteindre une concentration de 0,04 M. L'autoclave est purgé trois fois par le mélange H<sub>2</sub>/CO (1/1) puis est placé sous la pression désirée en H<sub>2</sub>/CO (1/1) puis la réaction est réalisée à une température de 50 à 60 °C (cf tableau 2.2) pendant 12 heures sous agitation. Après refroidissement à température ambiante, le gaz est libéré avec précautions puis le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner une huile. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

### *tert*-butyl 2-phényl-3,4-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate **2a**



Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>

Exact Mass: 259,1572

Molecular Weight: 259,3434

Le composé **2a** est préparé selon la procédure générale **A** décrite précédemment à partir de **1a** (150 mg, 0,606 mmol) dans le THF. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (heptane/EtOAc 95/5) pour donner **2a** sous forme d'un solide blanc (130 mg, 83%).

**Rf** = 0,59 (heptane/EtOAc 80/20)

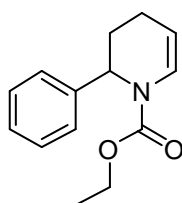
**Pf** = 55-57 °C

**IR (film)** 2971, 2923, 1692, 1658, 1343, 1231, 1110, 753, 704 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.33-7.16 (m, 5.5H, rotamère), 7.00 (s large, 0.5H, rotamère), 5.44 (s large, 0.5H, rotamère), 5.25 (s large, 0.5H, rotamère), 4.97 (s large, 0.5H, rotamère), 4.87 (s large, 0.5H, rotamère), 2.03 (s large, 2H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.77-1.69 (m, 1H), 1.49 (s large, 4H, rotamère), 1.29 (s large, 5H, rotamère)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 152.7 (C), 143.0 (C), 128.4 (2\*CH), 126.7 (CH), 125.5 (2\*CH), 125.4 (CH), 105.5 (CH), 80.8 (C), 55.1/53.7 (CH), 28.2 (3\*CH<sub>3</sub>), 27.7 (CH<sub>2</sub>), 17.2 (CH<sub>2</sub>)

### éthyle 2-phényl-3,4-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate **2b**



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>

Exact Mass: 231,1259

Molecular Weight: 231,2903

Le composé **2b** est préparé selon la procédure générale **A** décrite précédemment à partir de **1b** (150 mg, 0,684 mmol) dans le THF. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (heptane/EtOAc 90/10) pour donner **2b** sous forme d'une huile incolore (115 mg, 73%).

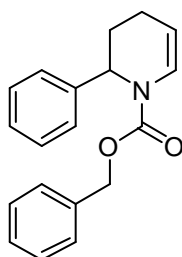
**Rf** = 0,58 (heptane/EtOAc 70/30)

**IR (film)** 2924, 2853, 1706, 1653, 1410, 1372, 1333, 1231, 1112, 698 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 7.38-7.06 (m, 6H, rotamère), 5.47 (s large, 0.5H, rotamère), 5.38 (s large, 0.5H, rotamère), 4.99 (s large, 1H, rotamère), 4.18 (s large, 2H, rotamère), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.93-1.70 (m, 2H), 1.30 (m, 3H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 134.2 (C), 128.5 (2\*CH), 126.9 (CH), 125.6 (2\*CH), 106.4 (CH), 62.0 (CH<sub>2</sub>), 54.2 (CH), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 17.3 (CH<sub>2</sub>), 14.6 (CH<sub>3</sub>). 2 pics sont manquants en raison de la présence des rotamères.

### benzyle 2-phényl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate **2c**



Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 293,1416  
Molecular Weight: 293,3597

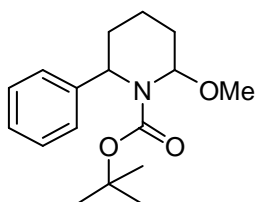
Le composé **2c** est préparé selon la procédure générale **A** décrite précédemment à partir de **1c** (250 mg, 0,889 mmol) dans le THF. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/Et<sub>2</sub>O 90/10) pour donner **2c** sous forme d'un solide (235 mg, 90%).  
**Rf** = 0,40 (pentane/Et<sub>2</sub>O 90/10)  
**Pf** = 55-57 °C

**IR (film)** 3028, 2938, 2838, 1699, 1660, 1410, 1335, 1231, 1120, 726, 694 cm<sup>-1</sup>  
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.28-7.09 (m, 9.5H, rotamère), 6.97 (d large, 0.5H, rotamère), 6.91 (s large, 1H, rotamère), 5.38 (s large, 0.5H, rotamère), 5.29 (s large, 0.5H, rotamère), 5.15-5.05 (m, 1H), 4.99-4.95 (m, 1.5H, rotamère), 4.83 (s large, 0.5H, rotamère), 1.95 (s large, 2H), 1.84-1.81 (m, 0.5H, rotamère), 1.80-1.77 (m, 0.5H, rotamère), 1.67-1.60 (m, 1H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ rotamères : 153.7/153.2 (C), 142.1/141.5 (C), 136.3 (C), 128.6/128.4 (CH), 128.5 (CH), 127.9/127.4 (CH), 126.9 (CH), 125.6 (CH), 125.3/124.9 (CH), 106.8/106.5 (CH), 67.8/67.3 (CH<sub>2</sub>), 55.0/54.5 (CH), 27.7/27.5 (CH<sub>2</sub>), 17.3/17.1 (CH<sub>2</sub>)

**LRMS-ESI** (m/z) 294.1 (M+1), 250 (M-44).

### tert-butyl 2-méthoxy-6-phénylpipéridine-1-carboxylate **3a**



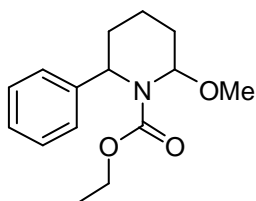
Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>  
Exact Mass: 291,1834  
Molecular Weight: 291,3853  
1.21 (m, 11H)

Le composé **3a** est préparé selon la procédure générale **A** décrite précédemment à partir de **1a** (100 mg, 0,404 mmol) dans le MeOH. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (heptane/EtOAc 95/5) pour donner **3a** sous forme d'une huile (114 mg, 97%).

**Rf** = 0,54 (heptane/EtOAc 80/20)

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.33-7.17 (m, 5H), 5.44-5.27 (m, 1H), 5.12-4.88 (m, 1H), 3.52 (s large, 3H), 2.09-1.74 (m, 4H), 1.50-

### éthyle 2-méthoxy-6-phénylpipéridine-1-carboxylate **3b**



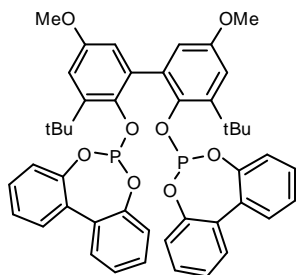
Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>  
Exact Mass: 263,1521  
Molecular Weight: 263,3321

Le composé **3b** est préparé selon la procédure générale **A** décrite précédemment à partir de **1b** (175 mg, 0,798 mmol) dans le MeOH. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (heptane/EtOAc 90/10) pour donner **3b** sous forme d'une huile incolore (183 mg, 87%).

**Rf** = 0,67 (heptane/EtOAc 80/20)

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 7.53-7.23 (m, 5H), 5.52 (d large, J = 4.8 Hz, 1H), 5.26-5.20 (m, 1H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.40-1.79 (m, 6H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

**6,6'-[[3,3'-bis(1,1-diméthyl)-5,5'-diméthoxy-[1,1'-biphényl]-2,2'-diyl]bis(oxy)]bis-dibenzo[d,f][1,3,2]dioxaphosphépine (biphephos), 4**



Chemical Formula:  $C_{46}H_{44}O_8P_2$   
Exact Mass: 786,2511  
Molecular Weight: 786,7843

Dans un ballon de 500 mL, 4,00 g (1 éq. ; 22,19 mmol) de *t*Bu-hydroxyanisole sont solubilisés par 120 mL de méthanol. 120 mL d'une solution aqueuse d'hexacyanoferrate de potassium (7,31 g ; 1 éq. ; 22,19 mmol) et de KOH (4,41 g ; 3,5 éq. ; 78,56 mmol) sont ajoutés goutte à goutte pendant une heure. La suspension est agitée pendant 3 heures supplémentaires puis 80 mL d'eau sont ajoutés. La solution est extraite par EtOAc (3\*200 mL) et la phase organique est lavée par une solution de NaCl saturée, séchée sur  $Na_2SO_4$ , filtrée puis évaporée sous pression réduite pour donner un solide qui est lavé par du pentane pour donner le **3,3'-di-*tert*-butyl-5,5'-diméthoxybiphényl-2,2'-diol** sous forme d'un solide violet pâle

(3,58 g, 90%). **RMN  $^1H$**  (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.96 (d,  $J = 3.1$  Hz, 2H), 6.63 (d,  $J = 3.1$  Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.78 (s, 6H), 1.43 (s, 18H).

Dans un ballon sous argon, 2,50 g (1 éq. ; 13,43 mmol) de 2,2'-biphénol et 7 mL (6 éq. ; 80 mmol) de trichlorure de phosphore sont introduits. La suspension est chauffée à 80 °C pendant 2 heures et devient claire. L'excès de  $PCl_3$  est distillé sous pression atmosphérique puis le résidu est purifié par distillation sous pression réduite à 150 °C dans un Kugelrohr. Le chlorophosphite est obtenu sous forme d'une huile incolore (2,91 g, 86%). Finalement, les deux fragments sont couplés. Dans un ballon sous argon, 2,91 g (2 éq. ; 11,61 mmol) de chlorophosphite sont solubilisés par 15 mL de toluène. Le ballon est placé dans un bain à -40 °C puis une solution de **3,3'-di-*tert*-butyl-5,5'-diméthoxybiphényl-2,2'-diol** (2,08 g ; 1 éq. ; 5,80 mmol) et 6,47 mL (8 éq. ; 46,42 mmol) de triéthylamine dans 25 mL de toluène est ajoutée goutte à goutte. La suspension est agitée en laissant remonter à température ambiante pendant 12 heures. 15 mL d'eau sont ajoutés puis la suspension est filtrée et le solide est lavé par de l'eau. Le solide obtenu est recristallisé dans l'acétonitrile pour donner des cristaux incolores (619 mg, 14%).

**Pf** = 135 °C.

**IR (film)** : 2955, 1598, 1434, 1169, 843, 759  $cm^{-1}$

**RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.44 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 2H), 7.37 (dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 2H), 7.33-7.10 (m, 8H), 7.09 (large d,  $J = 3.2$  Hz, 2H), 7.04 (td,  $J = 7.9, 1.7$  Hz, 2H), 6.85 (large d,  $J = 3.2$  Hz, 2H), 6.77 (dd,  $J = 8.0, 0.6$  Hz, 2H), 3.82 (s, 6H), 1.33 (s, 18H)

**RMN  $^{13}C$**  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  154.8 (2\*C), 149.8 (t,  $J = 2.9$  Hz, 2\*C), 149.3 (t,  $J = 2.4$  Hz, 2\*C), 144.3 (t,  $J = 3.7$  Hz, 2\*C), 143.4 (2\*C), 132.0 (t,  $J = 4.2$  Hz, 2\*C), 131.5 (2\*C), 131.3 (2\*C), 129.7 (CH), 129.5 (2\*CH), 128.9 (2\*CH), 128.8 (2\*CH), 125.0 (2\*CH), 124.9 (2\*CH), 123.2 (2\*CH), 122.4 (2\*CH), 115.5 (2\*CH), 115.2 (2\*CH), 55.9 (2\*CH<sub>3</sub>), 35.6 (2\*C), 30.5 (2\*tBu)

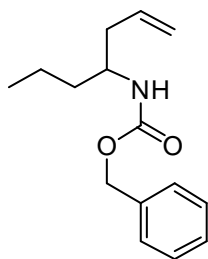
**RMN  $^{31}P$**  (160 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  146.5



## Procédure générale B pour les réactions trois composantes (R3C) pour les composés 5-7

Dans un ballon sous argon, l'aldéhyde (1 éq.) est solubilisé par du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,4 M) puis le ballon est placé dans un bain de glace. Le carbamate (1 éq.), l'allyltriméthylsilane (1 éq.) et enfin le BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O (1 éq.) sont ajoutés. La solution est agitée pendant 2 heures en laissant remonter à température ambiante avant d'être neutralisée par l'ajout d'une solution saturée en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15 mL). La phase aqueuse est extraite par 3\*20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, puis la phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

### benzyle hept-1-èn-4-ylcarbamate 5



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 247,1572  
Molecular Weight: 247,3327

(m, 3H), 0.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 156.1 (C), 136.8 (C), 134.4 (CH), 128.6 (2\*CH), 128.1 (3\*CH), 117.9 (CH<sub>2</sub>), 66.6 (CH<sub>2</sub>), 50.6 (CH), 39.6 (CH<sub>2</sub>), 36.9 (CH<sub>2</sub>), 19.2 (CH<sub>2</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>)

**LRMS-ESI** (m/z) 248.1 (M+1), 204.1 (M-44).

**HRMS-ESI** (m/z): [M+K]<sup>+</sup> calculé 286.1204; mesuré 286.1217 (Δ = 3.5 ppm).

Le composé **5** est préparé selon la procédure générale **B** décrite précédemment à partir de butyraldéhyde (300 mg, 4,16 mmol). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/Et<sub>2</sub>O 90/10) pour donner **5** sous forme d'un solide blanc (925 mg, 90%).

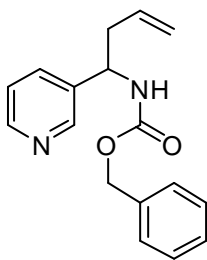
**Rf** = 0,33 (pentane/Et<sub>2</sub>O 90/10)

**Pf** = 38-40 °C

**IR (film)** 3300, 2952, 1686, 1541, 1264, 1234, 1020, 745, 696 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.37-7.30 (m, 5H), 5.78 (ddt, *J* = 17.8, 9.3, 6.9 Hz, 1H), 5.10-5.05 (m, 4H), 4.55 (d large, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.32-2.16 (m, 2H), 1.51-1.45 (m, 1H), 1.43-1.34

### benzyle 1-(pyridin-3-yl)but-3-énylcarbamate 6



Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
Exact Mass: 282,1368  
Molecular Weight: 282,3370

(ddt, *J* = 17.5, 9.8, 6.7 Hz, 1H), 5.17-5.07 (m, 5H), 4.83 (s large, 1H), 2.56 (m, 2H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 155.7 (C), 148.7 (CH), 148.2 (CH), 136.4 (C), 134.2 (C), 133.0 (CH), 128.8 (2\*CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (2\*CH), 123.6 (CH), 119.4 (CH<sub>2</sub>), 67.2 (CH<sub>2</sub>), 52.7 (CH), 40.8 (CH<sub>2</sub>)

**LRMS-ESI** (m/z) 283.1 (M+1).

**HRMS-ESI** (m/z): [M+K]<sup>+</sup> calculé 321.0999; mesuré 321.1014 (Δ = 3.5 ppm).

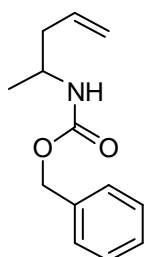
Le composé **6** est préparé selon la procédure générale **B** décrite précédemment à partir de 3-pyridinecarboxaldéhyde (200 mg, 1,87 mmol). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 96/4) pour donner **6** sous forme d'une huile (264 mg, 50%).

**Rf** = 0,45 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5)

**IR (film)** 3305, 3033, 1695, 1530, 1328, 1254, 1040, 1025, 713, 696 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.57 (s large, 1H), 8.53 (dd, *J* = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 7.6 (d large, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 6H), 5.67

### benzyle pent-4-èn-2-ylcarbamate **7**



Le composé **7** est préparé selon la procédure générale **B** décrite précédemment à partir du paraldehyde (352  $\mu\text{L}$ , 2,65 mmol), d'allyltriméthylsilane (1263  $\mu\text{L}$ , 7,94 mmol), de benzylcarbamate (400 mg, 2,65 mmol) et de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (671  $\mu\text{L}$ , 5,30 mmol). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  90/10) pour donner **7** sous forme d'une huile incolore (549 mg, 94%).

Chemical Formula:  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$

Exact Mass: 219,1259

Molecular Weight: 219,2796

**Rf** = 0,38 (pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  80/20)

**IR (film)** 3325, 2972, 1691, 1529, 1251, 1219, 1056, 696  $\text{cm}^{-1}$

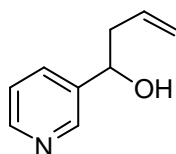
**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.37-7.32 (m, 5H), 5.78 (ddt,  $J = 17.6, 9.8, 7.2$  Hz, 1H), 5.11-5.07 (m, 4H), 4.61 (s large, 1H), 3.82 (m, 1H), 2.23 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.17 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H)

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  155.8 (C), 136.8 (C), 134.3 (CH), 128.6 (2\*CH), 128.2 (3\*CH), 118.1 (CH<sub>2</sub>), 66.6 (CH<sub>2</sub>), 46.5 (CH), 41.3 (CH<sub>2</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>)

**LRMS-ESI** (m/z) 220.1 (M+1), 176.1 (M-44).

**HRMS-ESI** (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calculé 242.1157; mesuré 242.1163 ( $\Delta = 2.2$  ppm).

### 1-(pyridin-3-yl)but-3-èn-1-ol **8**



Chemical Formula:  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}$

Exact Mass: 149,0841

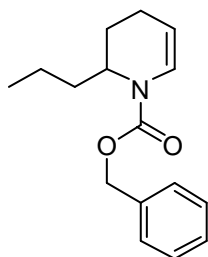
Molecular Weight: 149,1897

Le composé **8** est préparé selon la procédure générale **B** décrite précédemment à partir de 3-pyridinecarboxaldéhyde (200 mg, 1,87 mmol), d'allyltriméthylsilane (2 éq.), de benzyl carbamate (1 éq.) et de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (3 éq.). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  96/4) pour donner **8** sous forme d'une huile incolore (160 mg, 57%).

**Rf** = 0,36 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5)

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.55 (m, 1H), 8.49 (d large,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.73 (d large,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 7.4, 4.5$  Hz, 1H), 5.87-5.74 (m, 1H), 5.20-5.13 (m, 2H), 4.79 (d,  $J = 7.6, 5.4$  Hz, 1H), 2.55 (s large, 1H), 2.56-2.50 (m, 2H)

## benzyle 2-propyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate **9**



Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 259,1572  
Molecular Weight: 259,3434

Dans un autoclave pour hydroformylation sous argon, une solution de 1,3 mg (0,005 éq. ; 0,005 mmol) de Rh(CO)<sub>2</sub>acac et 8.0 mg (0,01 éq. ; 0,010 mmol) de biphephos dans 3 mL de THF anhydre et dégazé préparée dans un Schlenk, est ajoutée à une solution d'oléfine **5** (250 mg, 1,011 mmol) et de 6,4 mg de PPTS (0,025 éq. ; 0,025 mmol) dans le THF pour atteindre une concentration de 0,04 M. L'autoclave est purgé trois fois par le mélange H<sub>2</sub>/CO (1/1). L'autoclave est placé sous 5 bar de H<sub>2</sub>/CO (1/1) puis la réaction est réalisée à une température de 65 °C pendant 12 heures sous agitation. Après refroidissement à température ambiante, le gaz est libéré avec précautions puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/Et<sub>2</sub>O 95/5) pour donner **9** sous forme d'une huile incolore (221 mg, 84%)

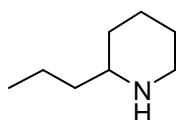
R<sub>f</sub> = 0,77 (pentane/Et<sub>2</sub>O 90/10)

IR (film) 2956, 2872, 1694, 1305, 1092, 736, 696 cm<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.40-7.32 (m, 5H), 6.85 (d large, *J* = 8.1 Hz, 0.4H, rotamère), 6.75 (d large, *J* = 8.1 Hz, 0.6H, rotamère), 5.20 (s, 2H), 4.95 (t app large, *J* = 5.7 Hz, 0.4H, rotamère), 4.84 (t app large, *J* = 5.7 Hz, 0.6H, rotamère), 4.36 (s large, 0.6H, rotamère), 4.26 (s large, 0.4H, rotamère), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.88-1.68 (m, 2H), 1.58-1.54 (m, 1H), 1.45-1.27 (m, 3H), 0.95 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, rotamère), 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, rotamère)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 153.7/153.1 (C), 136.6/136.5 (C), 128.6 (2\*CH), 128.2 (CH), 128.1 (2\*CH), 124.1/123.7 (CH), 106.4/106.1 (CH), 67.5 (CH<sub>2</sub>), 50.6/50.4 (CH), 33.2/32.8 (CH<sub>2</sub>), 24.2/24.1 (CH<sub>2</sub>), 19.3 (CH<sub>2</sub>), 17.7/17.6 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>)

## 2-propylpipéridine, (±)-coniine



Chemical Formula: C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>N  
Exact Mass: 127,1361  
Molecular Weight: 127,2273

Dans un flacon de Parr sous argon, 123 mg (0,47 mmol) de composé **9** sont solubilisés par 10 mL de méthanol. 20 mg de Pd(OH)<sub>2</sub>/C sont ajoutés. Le Parr est purgé trois fois par de l'hydrogène puis placé sous 5 bar d'hydrogène et la solution est agitée à température ambiante pendant 24 heures. Le catalyseur est filtré sur célite puis le solvant est évaporé avec précaution. La (±)-coniine est isolée sous forme d'une huile jaune pâle (51 mg, 85%).

IR (film) 3270, 2955, 2925, 2855, 1461, 1262, 1120, 743 cm<sup>-1</sup>

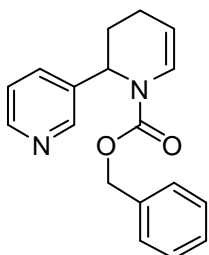
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3.07 (dddd, *J* = 11.7, 4.0, 2.2, 1.8 Hz, 1H), 2.62 (ddd, *J* = 11.7, 11.6, 2.6 Hz, 1H), 2.48-2.43 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 2H), 1.42-1.28 (m, 7H), 1.11-1.01 (m, 1H), 0.91 (dd, *J* = 7.0, 7.0 Hz, 3H)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 56.8 (CH), 47.3 (CH<sub>2</sub>), 39.7 (CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 19.1 (CH<sub>2</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>)

LRMS-ESI (m/z) 128.2 (M+1).

HRMS-ESI (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculé 128.1434; mesuré 128.1436 (Δ = 2.1 ppm).

### benzyle 2-(pyridin-3-yl)-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate **10**



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
Exact Mass: 294,1368  
Molecular Weight: 294,3477

Dans un autoclave pour hydroformylation sous argon, une solution de 1,4 mg (0,01 éq. ; 0,005 mmol) de Rh(CO)<sub>2</sub>acac et 8,4 mg (0,02 éq. ; 0,011 mmol) de biphephos dans 3 mL de THF anhydre et dégazé préparée dans un Schlenk, est ajoutée à une solution d'oléfine **6** (150 mg, 0,531 mmol) et de 6,7 mg de PPTS (0,05 éq. ; 0,027 mmol) dans le THF pour atteindre une concentration de 0,04 M. L'autoclave est purgé trois fois par le mélange H<sub>2</sub>/CO (1/1). L'autoclave est placé sous 5 bar de H<sub>2</sub>/CO (1/1) puis la réaction est réalisée à une température de 65 °C pendant 8 heures sous agitation. Après refroidissement à température ambiante, le gaz est libéré avec précautions puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2) pour donner **10** sous forme d'une huile incolore (126 mg, 81%)

Rf = 0,45 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 97/3)

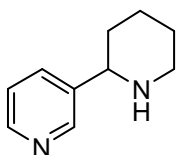
IR (film) 2952, 1701, 1652, 1407, 1321, 1231, 1106, 1061, 696 cm<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.46 (s large, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 5H), 7.19 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.16-5.01 (m, 3H), 4.77 (m, 1H), 2.08-1.88 (m, 3H), 1.72-1.63 (m, 1H)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 156.8 (C), 148.5 (CH), 147.6 (CH), 136.4 (C), 136.0 (C), 133.5/133.3 (CH), 128.7 (2\*CH), 128.3 (CH), 128.2 (2\*CH), 127.8/127.7 (CH), 123.4 (CH), 106.8/106.6 (CH), 67.0 (CH<sub>2</sub>), 52.9/52.5 (CH), 27.4/27.2 (CH<sub>2</sub>), 17.1/16.9 (CH<sub>2</sub>)

LRMS-ESI (m/z) 295.1 (M+1).

### 3-(pipéridin-2-yl)pyridine, (±)-anabasine



Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>  
Exact Mass: 162,1157  
Molecular Weight: 162,2316

Dans un flacon de Parr sous argon, 126 mg (1 éq. ; 0,43 mmol) de composé **10** sont solubilisés par 10 mL de méthanol. 20 mg de Pd(OH)<sub>2</sub>/C sont ajoutés. Le Parr est purgé trois fois par de l'hydrogène puis placé sous 5 bar d'hydrogène et la solution est agitée à température ambiante pendant 24 heures. Le catalyseur est filtré sur célite puis le solvant est évaporé avec précaution. La (±)-anabasine est isolée sous forme d'une huile jaune pâle (57 mg, 83%).

Rf = 0,1 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90/10)

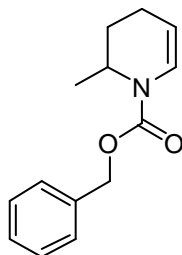
IR (film) 3276, 2928, 2851, 1576, 1440, 1422, 1317, 1108, 714 cm<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.69 (dt, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 10.3, 2.9 Hz, 1H), 3.19-3.15 (m, 1H), 2.80-2.74 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 1H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.67-1.63 (m, 1H), 1.52-1.44 (m, 3H)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 148.75 (CH), 148.67 (CH), 140.7 (C), 134.2 (CH), 123.5 (CH), 59.9 (CH), 47.7 (CH<sub>2</sub>), 34.9 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>)

LRMS-ESI (m/z) 163.1 (M+1).

### benzyle 2-méthyl-3,4-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate **11**



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 231,1259  
Molecular Weight: 231,2903

Dans un autoclave pour hydroformylation sous argon, une solution de 2,1 mg (0,007 éq. ; 0,008 mmol) de Rh(CO)<sub>2</sub>acac et 12,6 mg (0,014 éq. ; 0,016 mmol) de biphephos dans 3 mL de THF anhydre et dégazé préparée dans un Schlenk, est ajoutée à une solution d'oléfine **7** (250 mg, 1,14 mmol) et de 14,3 mg de PPTS (0,05 éq. ; 0,057 mmol) pour atteindre une concentration de 0,04 M. L'autoclave est purgé trois fois par le mélange H<sub>2</sub>/CO (1/1). L'autoclave est placé sous 5 bar de H<sub>2</sub>/CO (1/1) puis la réaction est réalisée à une température de 65 °C pendant 12 heures sous agitation. Après refroidissement à température ambiante, le gaz est libéré avec précautions puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/Et<sub>2</sub>O 95/5) pour donner **11** sous forme d'une huile incolore (238 mg, 90%)

R<sub>f</sub> = 0,72 pentane/Et<sub>2</sub>O 90/10

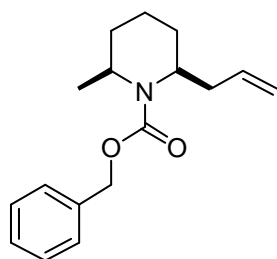
IR (film) 2930, 1697, 1652, 1412, 1389, 1322, 1101, 1074, 764, 695 cm<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.39-7.31 (m, 5H), 6.84 (d large, *J* = 7.3 Hz, 0.5H, rotamère), 6.75 (d large, *J* = 7.3 Hz, 0.5H, rotamère), 5.20 (s, 2H), 4.96 (s large, 0.5H, rotamère), 4.85 (s large, 0.5H, rotamère), 4.48 (s large, 0.5H, rotamère), 4.41 (s large, 0.5H, rotamère), 2.16-2.09 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.83-1.68 (m, 2H), 1.15 (d large, *J* = 5.5 Hz, 3H)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 152.8 (C), 136.6 (C), 128.6 (2\*CH), 128.2 (CH), 128.1 (2\*CH), 123.9/123.5 (CH), 105.8/105.5 (CH), 67.4 (CH<sub>2</sub>), 46.6/46.4 (CH), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 17.4/17.3 (CH<sub>2</sub>), 16.8 (CH<sub>3</sub>)

LRMS-ESI (m/z) 232.1 (M+1).

### (2*S*\*,6*S*\*)-benzyl 2-allyl-6-méthylpiperidine-1-carboxylate **12**



Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 273,1729  
Molecular Weight: 273,3700

Dans un ballon sous argon dans un bain à -30 °C, 157 mg (1 éq. ; 0,68 mmol) de composé **11** sont solubilisés par 4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre. 539 μL (5 éq. ; 3,39 mmol) d'allyltriméthylsilane puis 172 μL (2 éq. ; 1,36 mmol) de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O sont ajoutés. La solution est agitée pendant 6 h en laissant doucement remonter à température ambiante. Hydrolyse par Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturée (10 mL) puis extrait par 3\*20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée pour donner une huile. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/Et<sub>2</sub>O 95/5) pour donner **12** sous forme d'une huile incolore (94 mg, 50%).

R<sub>f</sub> = 0,51 (pentane/Et<sub>2</sub>O 90/10)

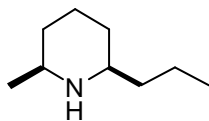
IR (film) 2934, 1686, 1405, 1311, 1269, 1070, 911, 696 cm<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.37-7.29 (m, 5H), 5.75 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 7.1 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.06-4.99 (m, 2H), 4.44-4.36 (m, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 2.39-2.29 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 3H), 1.57-1.45 (m, 3H), 1.22 (d, *J* = 7 Hz, 3H)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 155.9 (C), 137.2 (C), 136.3 (CH), 128.5 (2\*CH), 127.9 (CH), 127.8 (2\*CH), 116.9 (CH<sub>2</sub>), 66.9 (CH<sub>2</sub>), 50.4 (CH), 46.1 (CH), 39.5 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>), 13.9 (CH<sub>2</sub>)

LRMS-ESI (m/z) 274.1 (M+1).

**(2*S*\*,6*R*\*)-2-méthyl-6-propylpipéridine, (±)-dihydropinidine**



Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>N  
Exact Mass: 141,1517  
Molecular Weight: 141,2539

solvant est évaporé avec précaution. La (±)-dihydropinidine est isolée sous forme d'une huile incolore (37 mg, 50%).

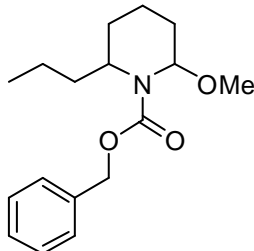
**IR (film)** 2956, 2926, 2855, 1460, 1367, 1154 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2.60 (dq, *J* = 10.9, 6.3, 2.5 Hz, 1H), 2.50-2.44 (m, 1H), 1.77 (s large, 1H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.36-1.26 (7H), 1.03 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.90-0.86 (m, 3H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 56.9 (CH), 52.6 (CH), 39.8 (CH<sub>2</sub>), 34.5 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 23.2 (CH<sub>3</sub>), 19.2 (CH<sub>2</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>)

Dans un flacon de Parr sous argon, 144 mg (1 éq. ; 0,52 mmol) de composé **12** sont solubilisés par 10 mL de méthanol. 30 mg de Pd(OH)<sub>2</sub>/C sont ajoutés. Le Parr est purgé trois fois par de l'hydrogène puis placé sous 5 bar d'hydrogène et la solution est agitée à température ambiante pendant 24 heures. Le catalyseur est filtré sur célite puis le

**benzyl 2-methoxy-6-propylpiperidine-1-carboxylate 13**



Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>  
Exact Mass: 291,1834  
Molecular Weight: 291,3853

évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/Et<sub>2</sub>O 90/10) pour donner **13** sous forme d'une huile incolore (300 mg, 80%).

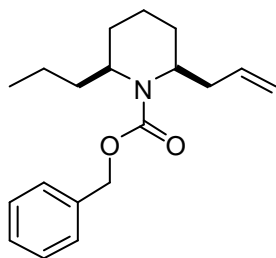
**R<sub>f</sub>** = 0,38 (pentane/Et<sub>2</sub>O 80/20)

**IR (film)** 2954, 2871, 1694, 1411, 1306, 1069, 696 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (Acétone D<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7.41-7.35 (m, 5H), 5.44-5.40 (m, 1H), 5.18-5.13 (m, 2H), 4.19 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.06 (s large, 2H), 1.88-1.53 (m, 6H), 1.40-1.27 (m, 2H), 0.90 (s large, 3H)

Dans un autoclave pour hydroformylation sous argon, une solution de 1,7 mg (0,005 éq. ; 0,006 mmol) de Rh(CO)<sub>2</sub>acac et 10,1 mg (0,01 éq. ; 0,013 mmol) de biphephos **4** dans 3 mL de méthanol absolu dégazé préparée dans un Schlenk, est ajoutée à une solution d'oléfine **5** (318 mg, 1,29 mmol) dans le méthanol pour atteindre une concentration de 0,04 M. L'autoclave est purgé trois fois par le mélange H<sub>2</sub>/CO (1/1). L'autoclave est placé sous 5 bar de H<sub>2</sub>/CO (1/1) puis la réaction est réalisée à une température de 65 °C pendant 12 heures sous agitation. Après refroidissement à température ambiante, le gaz est libéré avec précautions puis le solvant est

### (2*S*\*,6*S*\*)-benzyl 2-allyl-6-propylpipéridine-1-carboxylate **15**



Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 301,2042  
Molecular Weight: 301,4232

Dans un ballon sous argon, 137 mg (1 éq. ; 0,47 mmol) de composé **13** sont solubilisés par 6 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre puis le ballon est placé dans un bain à -30 °C. 374 µL (5 éq. ; 2,35 mmol) d'allyltriméthylsilane puis 119 µL (2 éq. ; 0,94 mmol) de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O sont ajoutés. La solution est agitée pendant 4 h en laissant remonter doucement à 0 °C. Hydrolyse par Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturée (10 mL) puis extrait par 3\*20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée pour donner une huile. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/Et<sub>2</sub>O 90/10) pour donner **15** sous forme d'une huile incolore (83 mg, 58%).

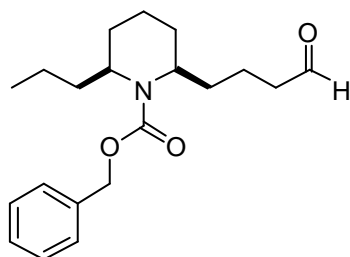
Rf = 0,36 (pentane/Et<sub>2</sub>O 85/15)

IR (film) 2934, 2870, 1687, 1408, 1314, 1267, 1075, 910, 696 cm<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.37-7.29 (m, 5H), 5.75 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 7.1 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.06-4.99 (m, 2H), 4.44-4.36 (m, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 2.39-2.29 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 3H), 1.57-1.45 (m, 3H), 1.22 (d, *J* = 7 Hz, 3H)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 155.9 (C), 137.2 (C), 136.3 (CH), 128.5 (2\*CH), 127.9 (CH), 127.8 (2\*CH), 116.9 (CH<sub>2</sub>), 66.9 (CH<sub>2</sub>), 50.4 (CH), 46.1 (CH), 39.5 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>), 13.9 (CH<sub>2</sub>)

### (2*S*\*,6*S*\*)-benzyl 2-(4-oxobutyl)-6-propylpipéridine-1-carboxylate **16**



Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>  
Exact Mass: 331,2147  
Molecular Weight: 331,4492

Dans un autoclave pour hydroformylation sous argon, une solution de 0,6 mg (0,01 éq. ; 0,002 mmol) de Rh(CO)<sub>2</sub>acac et 3,9 mg (0,02 éq. ; 0,005 mmol) de biphephos **4** dans 3 mL de THF anhydre et dégazé préparée dans un Schlenk, est ajoutée à une solution de 75 mg (1 éq. ; 0,25 mmol) d'oléfine **15** pour atteindre une concentration de 0,04 M. L'autoclave est purgé trois fois par le mélange H<sub>2</sub>/CO (1/1). L'autoclave est placé sous 5 bar de H<sub>2</sub>/CO (1/1) puis la réaction est réalisée à une température de 60 °C pendant 12 heures sous agitation. Après refroidissement à température ambiante, le gaz est libéré avec précautions puis le solvant est évaporé sous pression

réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/EtOAc 85/15) pour donner **16** sous forme d'une huile jaune pâle (70 mg, 85%).

Rf = 0,35 (pentane/EtOAc 80/20)

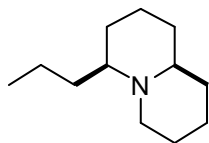
IR (film) 2934, 2869, 1723, 1683, 1411, 1311, 1269, 1075, 697 cm<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 9.69 (s large, 1H), 7.36-7.30 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 4.18 (s large, 2H), 2.42 (s large, 2H), 1.65-1.26 (m, 14H), 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 202.4 (C), 156.2 (C), 137.1 (CH), 128.5 (2\*CH), 128.1 (CH), 128.0 (2\*CH), 67.1 (CH<sub>2</sub>), 50.7 (CH), 50.3 (CH), 43.7 (CH<sub>2</sub>), 37.0 (CH<sub>2</sub>), 34.2 (CH<sub>2</sub>), 27.7 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 20.7 (CH<sub>2</sub>), 19.8 (CH<sub>2</sub>), 14.4 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>)

LRMS-ESI (m/z) 332.2 (M+1), 288.1 (M-44).

**(4*S*\*,9*aR*\*)-4-propyloctahydro-1*H*-quinolizidine**



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>N  
Exact Mass: 181,1830  
Molecular Weight: 181,3177

Dans un flacon de Parr sous argon, 62 mg (1 éq. ; 0,19 mmol) de composé **16** sont solubilisés par 8 mL de méthanol. 15 mg de Pd(OH)<sub>2</sub>/C sont ajoutés. Le Parr est purgé trois fois par de l'hydrogène puis placé sous 5 bar d'hydrogène et la solution est agitée à température ambiante pendant 24 heures. Le catalyseur est filtré sur célite puis le solvant est évaporé avec précaution. La (±)-4-propyloctahydro-1*H*-quinolizidine est isolée sous forme d'une huile incolore (30 mg, 88%).

**Rf** = 0,05 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90/10)

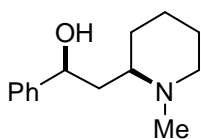
**IR (film)** 2929, 2871, 2784, 1444, 1092 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3.34 (d large, *J* = 10.5 Hz, 1H), 1.96 (s large, 2H), 1.79 (s large, 1H), 1.73-1.65 (m, 6H), 1.54-1.20 (m, 10H), 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 64.3 (CH), 63.9 (CH), 51.3 (CH<sub>2</sub>), 35.4 (CH<sub>2</sub>), 33.3 (CH<sub>2</sub>), 33.1 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 24.3 (CH<sub>2</sub>), 24.2 (CH<sub>2</sub>), 19.4 (CH<sub>2</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>)

**LRMS-ESI** (m/z) 182.2 (M+1).

**(*S*\*)-2-((*R*\*)-1-méthylpipéridin-2-yl)-1-phényléthanol, (±)-*allo*-sédamine**



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO  
Exact Mass: 219,1623  
Molecular Weight: 219,3226

Le composé est purifié par chromatographie sur gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH saturé en NH<sub>3</sub> 95/5) pour donner la (±)-*allo*-sédamine sous forme d'un solide blanc.

**Rf** = 0,23 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH saturé en NH<sub>3</sub> 95/5)

**IR (film)** 3252, 2937, 1451, 1032, 754, 698 cm<sup>-1</sup>

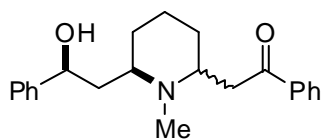
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.41-7.39 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.25 (ddt, *J* = 8.0, 6.6, 1.5 Hz, 1H), 6.25 (s large, 1H), 5.14 (dd, *J* = 10.6, 3.5 Hz, 1H), 2.99 (dtd, *J* = 11.7, 3.5, 1.5 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.18 (ddd, *J* = 14.7, 10.7, 3.6 Hz, 1H), 2.08 (td, *J* = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 1.94-1.80 (m, 2H), 1.73-1.57 (m, 4H), 1.32 (m, 1H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 145.6 (C), 128.3 (2\*CH), 127.0 (2\*CH), 125.7 (CH), 71.9 (CH), 62.7 (CH), 57.0 (CH<sub>2</sub>), 43.8 (CH<sub>3</sub>), 39.6 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 24.4 (CH<sub>2</sub>)

**HRMS-ESI** (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculé 220.1696; mesuré 220.1695 (Δ = 0.2 ppm).



**2-((R\*)-6-((S\*)-2-hydroxy-2-phényléthyl)-1-méthylpipéridin-2-yl)-1-phényléthanone, (±)-allo-Lobéline**



Chemical Formula: C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 337,2042  
Molecular Weight: 337,4553

Le composé est purifié par chromatographie sur gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5) pour donner la (±)-allo-Lobéline sous forme d'une huile jaune pâle.

**Rf** = 0,48 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90/10)

**IR (film)** 3300, 2928, 1681, 1447, 752, 690 cm<sup>-1</sup>

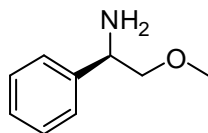
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ *cis/trans* 2/1 (après 24 h d'équilibration) *cis* : 7.98 (m, 2H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.51-7.46 (m,

2H), 7.37-7.27 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 7.22 (m, 1H), 5.12 (dd, *J* = 8.3, 3.9 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 16.8, 4.9 Hz, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.01 (dd, *J* = 16.5, 7.2 Hz, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.00-1.29 (m, 8H) *trans* : 7.98 (m, 2H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.37-7.27 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 7.22 (m, 1H), 5.04 (dd, *J* = 6.3, 4.3 Hz, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.37 (dd, *J* = 16.0, 4.7 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J* = 15.8, 8.5 Hz, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.00-1.29 (m, 8H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ *cis* 198.3 (C), 145.2 (C), 136.9 (C), 133.4 (CH), 128.3 (2\*CH), 127.0 (2\*CH), 126.0 (2\*CH), 71.6 (CH), 62.1 (CH), 60.4 (CH), 44.1 (CH<sub>2</sub>), 39.7 (CH<sub>2</sub>), 36.4 (CH<sub>3</sub>), 23.7 (CH<sub>2</sub>), 19.8 (CH<sub>2</sub>). *trans* 198.4 (C), 145.4 (C), 136.9 (C), 133.4 (CH), 128.8 (2\*CH), 128.3 (2\*CH), 126.9 (2\*CH), 125.5 (2\*CH), 71.8 (CH), 55.3 (CH), 54.0 (CH), 40.1 (CH<sub>2</sub>), 36.2 (CH<sub>3</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>)

**HRMS-ESI** (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculé 338.2115; mesuré 338.2112 (Δ = 0.2 ppm).

**(1R)-2-méthoxy-1-phényléthanamine 17**



Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO  
Exact Mass: 151,0997  
Molecular Weight: 151,2056

A une suspension d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile minérale (1,224 g ; 30,62 mmol ; 2,1 éq.) dans 10 mL de THF anhydre est ajouté goutte à goutte une solution de (R)-(-)-2-amino-2-phényléthanol (2,00 g ; 14,58 mmol ; 1 éq.) dans 20 mL de THF et la suspension est agitée pendant 2 heures à température ambiante. 0,95 mL (1,05 éq. 15,31 mmol) de iodométhane sont ajoutés et la solution est agitée une heure à température ambiante puis portée à reflux pendant 3 heures.

Après refroidissement, la solution est diluée par une solution aqueuse saturée en NaCl (20 mL) puis extraite par 3\*20 mL d'EtOAc. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5) pour donner **17** sous forme d'une huile incolore (1894 mg, 86%).

**Rf** = 0,50 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5)

**IR (film)** 2885, 1452, 1111, 699 cm<sup>-1</sup>

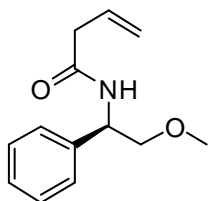
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 7.33-7.18 (m, 5H), 4.12 (dd, *J* = 8.8, 3.8 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 9.2, 3.8 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.29 (dd, *J* = 9.3, 8.8 Hz, 1H), 1.71 (s large, 2H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 142.5 (C), 128.4 (2\*CH), 127.4 (CH), 126.8 (2\*CH), 79.0 (CH<sub>2</sub>), 58.9 (CH<sub>3</sub>), 55.4 (CH)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -47.4 (c 0.67, CHCl<sub>3</sub>)

**LRMS-ESI** m/z 152 (M+1), 135 (M-16).

### ***N*-[(1*R*)-2-méthoxy-1-phényléthyl]but-3-énamide **18****



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>

Exact Mass: 219,1259

Molecular Weight: 219,2796

Dans un ballon sous argon, 1880 mg (1 éq. ; 12,43 mmol) de composé **17** sont introduits puis 30 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre sont ajoutés et le ballon est placé dans un bain de glace. 1,057 mL (1 éq. ; 12,43 mmol) d'acide but-3-énoïque puis 2,565 g (1 éq. ; 12,43 mmol) de DCC et 1,680 g (1 éq. ; 12,43 mmol) de HOBT sont ajoutés. La solution est agitée à température ambiante pendant 48 heures. La suspension est filtrée puis 10 mL de solution saturée en NaHCO<sub>3</sub> sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite par 2\*20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis la phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée pour donner une huile jaune. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/EtOAc 70/30 à 60/40) pour donner **18** sous forme d'un solide blanc (2290 mg, 84%).

**Rf** = 0,30 (pentane/EtOAc 50/50)

**Pf** = 39-40 °C.

**IR (film)** 3297, 2871, 1640, 1537 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 7.35-7.25 (m, 5H), 6.36 (d large, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.97 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 5.17 (dt, *J* = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.06 (dt, *J* = 7.0, 1.3 Hz, 2H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 170.1 (C), 139.9 (C), 131.4 (CH), 128.6 (2\*CH), 127.6 (CH), 126.8 (2\*CH), 119.8 (CH<sub>2</sub>), 75.0 (CH<sub>2</sub>), 59.2 (CH<sub>3</sub>), 52.6 (CH), 41.7 (CH<sub>2</sub>)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -30.1 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

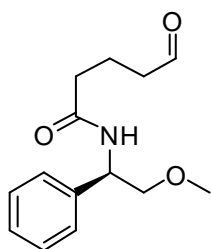
**HRMS-ESI** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculé 220.1332; mesuré 220.1332 (Δ = 0.2 ppm).

### **Procédure générale C pour l'hydroformylation**

Dans un autoclave pour hydroformylation sous argon, une solution de dicarbonylacétylacétonato rhodium (1 % mol) et de biphosphos (2 % mol) dans 3 mL de solvant anhydre et dégazé, préparée dans un Schlenk sous argon, est ajoutée à une solution d'oléfine (1 éq.) et d'acide si nécessaire, pour atteindre une concentration finale de 0,04 M. L'autoclave est purgé trois fois par H<sub>2</sub>/CO (1/1). L'autoclave est placé sous 5 bar de H<sub>2</sub>/CO (1/1) puis chauffé sous agitation à la température désirée pendant 12 heures. Après refroidissement à température ambiante, le gaz est libéré avec précautions puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

### **4-formyl-*N*-[(*R*)-2-méthoxy-1-phényléthyl]butanamide **19****

(mélange de régioisomères, pics de diagnostic seulement)



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>

Exact Mass: 249,1365

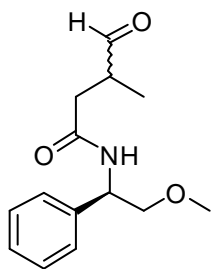
Molecular Weight: 249,3056

Le composé **19** est préparé en suivant la procédure générale **C** précédente à partir de **18** (50 mg, 0.023 mmol) dans le THF.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 9.78 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.56-2.51 (m, 2H), 2.34-2.29 (m, 2H), 1.99 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H).

### 3-formyl-*N*-[(*R*)-2-méthoxy-1-phényléthyl]butanamide **20**

(mélange de diastéréoisomères, pics de diagnostic seulement)



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>

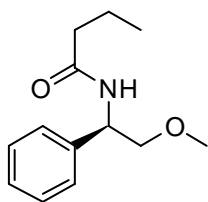
Exact Mass: 249,1365

Molecular Weight: 249,3056

Le composé **20** est préparé en suivant la procédure générale **C** précédente à partir de **18** (50 mg, 0.023 mmol) dans le THF.

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 9.74 (d, *J* = 0.9 Hz, 0.5H), 9.71 (d, *J* = 0.9 Hz, 0.5H), 1.21 (d, *J* = 7.4 Hz, 1.5H), 1.17 (d, *J* = 7.4 Hz, 1.5H).

### *N*-[(*1R*)-2-méthoxy-1-phényléthyl]butanamide **21**



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>

Exact Mass: 221,1416

Molecular Weight: 221,2955

Le composé **21** est préparé en suivant la procédure générale **C** précédente à partir de **18** (50 mg, 0.023 mmol) dans le THF. Conditions de purification : pentane/EtOAc 50/50. Le composé **21** est obtenu sous forme d'une huile jaune.

**R<sub>f</sub>** = 0,45 (pentane/EtOAc 30/70)

**IR (film)** 3292, 2961, 2928, 2873, 1640, 1540 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.34-7.26 (m, 5H), 6.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.19 (dt, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.69 (sex, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.95 (t, *J*

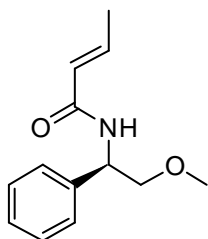
= 7.5 Hz, 3H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 172.6 (C), 140.1 (C), 128.6 (2\*CH), 127.5 (CH), 126.9 (2\*CH), 75.1 (CH<sub>2</sub>), 59.2 (CH<sub>3</sub>), 52.4 (CH), 38.8 (CH<sub>2</sub>), 19.3 (CH<sub>2</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** -61.7 (c 0.67, CHCl<sub>3</sub>)

**HRMS-ESI** (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculé 222.1489; mesuré 222.1485 (Δ = 1.5 ppm).

**(2E)-N-[(1R)-2-méthoxy-1-phényléthyl]but-2-énamide **22****



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>

Exact Mass: 219,1259

Molecular Weight: 219,2796

**IR (film)** 3275, 2882, 1669, 1633, 1556 cm<sup>-1</sup>

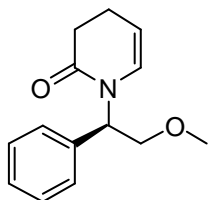
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.25-7.15 (m, 5H), 6.78 (dq, *J* = 15.1, 6.9 Hz, 1H), 6.18 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.79 (dq, *J* = 15.1, 1.6 Hz, 1H), 5.16 (dt, *J* = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 3.6 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.77 (dd, *J* = 6.9, 1.5 Hz, 3H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 165.5 (C), 140.4 (CH), 140.0 (C), 128.6 (2\*CH), 127.5 (CH), 126.9 (2\*CH), 125.0 (CH), 75.0 (CH<sub>2</sub>), 59.1 (CH<sub>3</sub>), 52.5 (CH), 17.8 (CH<sub>3</sub>)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** -74.3 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**HRMS-ESI** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculé 220.1332; mesuré 220.1328 (Δ = 1.7 ppm).

**1-[(1R)-2-méthoxy-1-phényléthyl]-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one **23****



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>

Exact Mass: 231,1259

Molecular Weight: 231,2903

**IR (film)** 2894, 1662 cm<sup>-1</sup>

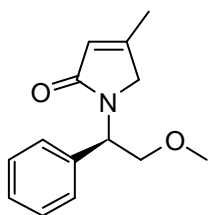
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 7.37-7.29 (m, 5H), 6.07 (dt, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.05 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.15 (dt, *J* = 8.0, 4.2 Hz, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.63 (m, 2H), 2.33 (m, 2H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 169.7 (C), 137.7 (C), 128.7 (2\*CH), 127.7 (CH), 127.6 (2\*CH), 126.6 (CH), 106.3 (CH), 72.1 (CH<sub>2</sub>), 59.0 (CH<sub>3</sub>), 53.6 (CH), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 20.0 (CH<sub>2</sub>)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** -89.0 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**HRMS-ESI** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculé 232.1332; mesuré 232.1335 (Δ = 1.1 ppm).

### 1-[(1*R*)-2-méthoxy-1-phényléthyl]-4-méthyl-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one **24**



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 231,1259  
Molecular Weight: 231,2903

Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.93 (d, *J* = 1 Hz, 3H)

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 172.3 (C), 155.8 (C), 138.1 (C), 128.7 (2\*CH), 127.7 (CH), 127.6 (2\*CH), 122.6 (CH), 72.5 (CH<sub>2</sub>), 58.9 (CH<sub>3</sub>), 53.2 (CH<sub>2</sub>), 53.0 (CH), 15.4 (CH<sub>3</sub>)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -60.5 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**HRMS-ESI** (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculé 232.1332; mesuré 232.1337 (Δ = 2.2 ppm)

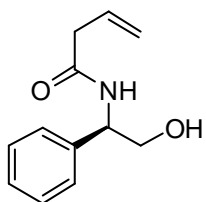
Le composé **24** est préparé en suivant la procédure générale **C** précédente à partir de **18** (50 mg, 0.023 mmol) dans le THF. Conditions de purification : pentane/EtOAc 50/50 à 0/100. Le composé **24** est obtenu sous forme d'une huile jaune pâle.

**Rf** = 0,18 (pentane/EtOAc 30/70)

**IR** (film) 2922, 1672 cm<sup>-1</sup>

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.28-7.18 (m, 5H), 5.78 (m, 1H), 5.44 (dd, *J* = 6.9, 5.6 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 19.5 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 10.2, 2.8 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 10.2, 5.4 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 19.5

### *N*-[(1*R*)-2-hydroxy-1-phényléthyl]but-3-énamide **25**



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 205,1103  
Molecular Weight: 205,2530

évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 97/3) pour donner **25** sous forme d'un solide blanc (1,137 g, 76%).

**Rf** = 0,36 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5)

**Pf** = 105-106 °C.

**IR** (film) 3307, 1644, 1632, 1493, 1454 cm<sup>-1</sup>

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 7.45-7.26 (m, 5H), 6.39 (d large, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.10-5.89 (m, 1H), 5.32-5.23 (m, 2H), 5.09 (dt, *J* = 7.2, 4.7 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.1 (dt, *J* = 7.2, 1.1 Hz, 2H), 2.52 (s large, 1H)

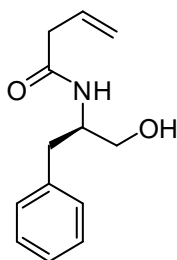
**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 171.4 (C), 139.1 (C), 131.2 (CH), 129.0 (2\*CH), 127.9 (CH), 126.7 (2\*CH), 120.0 (CH<sub>2</sub>), 66.3 (CH<sub>2</sub>), 55.9 (CH), 41.5 (CH<sub>2</sub>)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -42.1 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**HRMS-ESI** (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculé 206.1176; mesuré 206.1175 (Δ = 0.2 ppm)

Dans un ballon sous argon, 1000 mg (1 éq. ; 7,29 mmol) de (*R*)-(-)-2-amino-2-phenylethanol sont introduits puis 30 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre sont ajoutés et le ballon est placé dans un bain de glace. 0,62 mL (1 éq. ; 7,29 mmol) d'acide but-3-énoïque puis 1,504 g (1 éq. ; 7,29 mmol) de DCC et 0,985 g (1 éq. ; 7,29 mmol) de HOBT sont ajoutés. La solution est agitée à température ambiante pendant 24 heures. La suspension est filtrée. 10 mL de solution saturée en NaHCO<sub>3</sub> sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite par 2\*20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis la phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis

### *N*-[(2*R*)-1-hydroxy-3-phénylpropan-2-yl]but-3-énamide **26**



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 219,1259  
Molecular Weight: 219,2796

Dans un ballon sous argon, 800 mg (1 éq. ; 5,29 mmol) de (*R*)-2-amino-3-phényl-1-propanol sont solubilisés par 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre puis le ballon est placé dans un bain de glace. 0,45 mL (1 éq. ; 5,29 mmol) d'acide but-3-énoïque puis 1092 mg (1 éq. ; 5,29 mmol) de DCC et 715 mg (1 éq. ; 5,29 mmol) de HOBt sont ajoutés. La solution est agitée à température ambiante pendant 24 heures. La suspension est filtrée. 10 mL de solution saturée en NaHCO<sub>3</sub> sont ajoutés puis la phase aqueuse est extraite par 2\*20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2) pour donner **26** sous forme d'un solide blanc (798 mg, 69%).

R<sub>f</sub> = 0,37 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2)

Pf = 69-70 °C

IR (film) 3286, 1645, 1549, 1450, 1428 cm<sup>-1</sup>

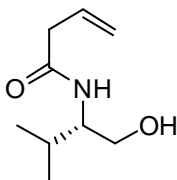
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 7.37-7.21 (m, 5H), 6.02 (d large, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.96-5.75 (m, 1H), 5.24-5.12 (m, 2H), 4.26-4.10 (m, 1H), 3.70 (dd, *J* = 11.0, 3.7 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 11.0, 5.1 Hz, 1H), 3.24 (s large, 1H), 2.98 (d large, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.90 (dd, *J* = 7.3, 3.1 Hz, 2H)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 171.4 (C), 137.6 (C), 131.1 (CH), 129.4 (2\*CH), 128.7 (CH), 126.8 (2\*CH), 120.1 (CH<sub>2</sub>), 64.1 (CH<sub>2</sub>), 53.1 (CH), 41.7 (CH<sub>2</sub>), 37.0 (CH<sub>2</sub>)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +33.8 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

HRMS-ESI (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculé 220.1332; mesuré 220.1328 (Δ = 2.0 ppm)

### *N*-[(2*S*)-1-hydroxy-3-méthylbutan-2-yl]but-3-énamide **27**



Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 171,1259  
Molecular Weight: 171,2368

Dans un ballon sous argon, 300 mg (1 éq. ; 2,91 mmol) (*S*)-(+)-2-amino-3-méthyl-1-butanol sont solubilisés par 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre puis le ballon est placé dans un bain de glace. 0,25 mL (1 éq. ; 2,91 mmol) d'acide but-3-énoïque puis 600 mg (1 éq. ; 2,91 mmol) de DCC et 393 mg (1 éq. ; 2,91 mmol) de HOBt sont ajoutés. La solution est agitée à température ambiante pendant 24 heures. La suspension est filtrée. 10 mL de solution saturée en NaHCO<sub>3</sub> sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite par 2\*20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis la phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/MeOH 100/0 à 95/5) pour donner **27** sous forme d'une huile jaune (318 mg, 64%).

R<sub>f</sub> = 0,49 (EtOAc/MeOH 95/5)

IR (film) 3292, 2960, 1632, 1545 cm<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 6.02-5.85 (m, 2H), 5.24-5.18 (m, 2H), 3.72-3.58 (m, 4H), 3.02 (d large, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.92-1.81 (m, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)

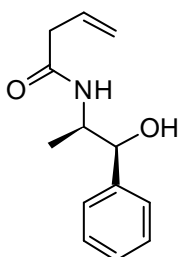
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 171.8 (C), 131.4 (CH), 120.0 (CH<sub>2</sub>), 63.7 (CH<sub>2</sub>), 57.2 (CH), 41.8 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH), 19.6 (CH<sub>3</sub>), 18.8 (CH<sub>3</sub>)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -50.0 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

LRMS-ESI (m/z): 194 (M + Na)

HRMS-ESI (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculé 172.1332; mesuré 172.1328 (Δ = 2.4 ppm).

### *N*-[(1*R*,2*S*)-2-hydroxy-1-méthyl-2-phényléthyl]but-3-énamide **28**



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 219,1259  
Molecular Weight: 219,2796

Dans un ballon sous argon, 500 mg (1 éq. ; 2,66 mmol) de chlorhydrate de D-(+)-noréphédrine sont solubilisés par 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre puis le ballon est placé dans un bain de glace. 0,44 mL (1 éq. ; 2,66 mmol) de diisopropyléthylamine sont ajoutés puis la solution est agitée 5 minutes. 0,23 mL (1 éq. ; 2,66 mmol) d'acide but-3-énoïque puis 550 mg (1 éq. ; 2,66 mmol) de DCC et 360 mg (1 éq. ; 2,66 mmol) de HOBt sont ajoutés. La solution est agitée à température ambiante pendant 24 heures. La suspension est filtrée puis 10 mL de solution saturée en NaHCO<sub>3</sub> sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite par 2\*20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis la phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2) pour donner **28** sous forme d'un solide blanc (497 mg, 85%).

**Rf** = 0,51 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5)

**Pf** = 78-79 °C

**IR (film)** 3304, 2921, 2850, 1646, 1540 cm<sup>-1</sup>

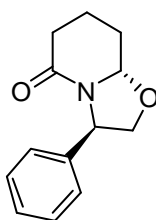
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.34-7.27 (m, 5H), 5.89 (ddt, *J* = 17.2, 10.5, 7.0 Hz, 1H), 5.88 (s large, 1H), 5.23-5.16 (m, 2H), 4.83 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.29 (dq, *J* = 8.2, 6.9, 2.9 Hz, 1H), 3.77 (s large, 1H), 2.99 (dt, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 2H), 0.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 171,4 (C), 140,8 (C), 131,2 (CH), 128,3 (2\*CH), 127,6 (CH), 126,4 (2\*CH), 120,0 (CH<sub>2</sub>), 76,5 (CH), 51,1 (CH), 41,6 (CH<sub>2</sub>), 14,6 (CH<sub>3</sub>)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** +88,4 (*c* 1,0, CHCl<sub>3</sub>)

**HRMS-ESI** (*m/z*): [M+Li]<sup>+</sup> calculé 226.1414; mesuré 226.1415 (Δ = 0.6 ppm).

### (3*R*,8*aS*)-3-phényltétrahydro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridin-5(3*H*)-one **29a**



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 217,1103  
Molecular Weight: 217,2637

Le composé **29a** est préparé en suivant la procédure générale **C** précédente à partir de **25** (150 mg, 0.73 mmol) dans le THF. Conditions de purification : EtOAc/MeOH 100/0 à 98/2. Le composé **29a** est obtenu sous forme d'un solide jaune pâle (135 mg, 85%).

**Rf** = 0,50 (EtOAc/MeOH 98/2)

**Pf** = 87-88 °C {lit.:<sup>[108]</sup> 88-90 °C}

**IR (film)** 2930, 2871, 1650, 1443, 1307, 996, 698 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.36-7.32 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 3H), 5.27 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.02 (dd, *J* = 9.0, 4.6 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 8.9, 8.0 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 9.0, 7.8 Hz, 1H), 2.52 (ddt, *J* = 18.0, 5.7, 1.7 Hz, 1H), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.34 (ddd, *J* = 18.0, 11.4, 6.4 Hz, 1H), 2.0-1.93 (m, 1H), 1.77 (tddd, *J* = 13.8, 11.4, 5.9, 2.8 Hz, 1H), 1.54 (dddd, *J* = 13.6, 12.7, 9.1, 3.3 Hz, 1H)

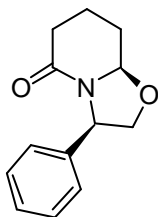
**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 168,9 (C), 139,6 (C), 128,8 (2\*CH), 127,5 (CH), 126,1 (2\*CH), 88,7 (CH), 72,4 (CH<sub>2</sub>), 58,1 (CH), 31,3 (CH<sub>2</sub>), 28,4 (CH<sub>2</sub>), 17,1 (CH<sub>2</sub>)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** -87,5 (*c* 0,6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) {lit.:<sup>[109]</sup> [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> -88,0 (*c* 0,6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)}

**HRMS-ESI** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculé 218.1176; mesuré 218.1169 (Δ = 3.0 ppm).

<sup>108</sup> Amat, M.; Bosch, J.; Hidalgo, J.; Canto, M.; Pérez, M.; Llor, N.; Molins, E.; Miravittles, C.; Orozco, M.; Luque, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3074-3084.

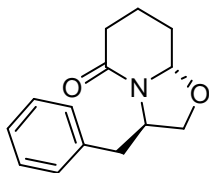
**(3*R*,8*aR*)-3-phényltétrahydro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridin-5(3*H*)-one 29b**



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 217,1103  
Molecular Weight: 217,2637

Conditions de purification : EtOAc/MeOH 100/0 à 98/2. Le composé **29b** est obtenu sous forme d'un solide cireux (13 mg, 8%).  
**Rf** = 0,35 (EtOAc/MeOH 98/2)  
**IR (film)** 2956, 2872, 1651, 1467 cm<sup>-1</sup>  
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 7.32-7.30 (m, 4H), 7.26-7.23 (m, 1H), 4.92 (dd, *J* = 6.7, 0.9 Hz, 1H), 4.86 (dd, *J* = 9.4, 3.4 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 9.0, 6.8 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 9.0, 1.2 Hz, 1H), 2.42-2.36 (m, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 2H)  
**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 167.5 (C), 141.6 (C), 128.7 (2\*CH), 127.6 (CH), 126.5 (2\*CH), 89.0 (CH), 73.9 (CH<sub>2</sub>), 58.9 (CH), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>)  
**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** -52.2 (*c* 0.6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) {lit.:<sup>[109]</sup> **[α]<sub>D</sub><sup>22</sup>** -51.0 (*c* 2.2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)}  
**HRMS-ESI** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculé 218.1176; mesuré 218.1170 (Δ = 2.5 ppm).

**(3*R*,8*aS*)-3-benzylhétéro-5*H*-[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pyridin-5-one 30a**



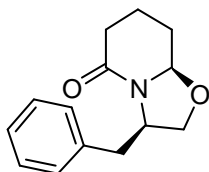
Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 231,1259  
Molecular Weight: 231,2903

Le composé **30a** est préparé en suivant la procédure générale **C** précédente à partir de **26** (200 mg, 0.91 mmol) dans le THF. Conditions de purification : EtOAc/MeOH 98/2. Le composé **30a** est obtenu sous forme d'un solide blanc (172 mg, 82%).  
**Rf** = 0,46 (EtOAc/MeOH 95/5)  
**Pf** = 65-66 °C  
**IR (film)** 1637, 1450, 1412, 999, 702 cm<sup>-1</sup>  
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.32-7.28 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 3H), 4.54-4.47 (m, 2H), 4.03 (dd, *J* = 9.0, 7.6 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 9.0, 7.6 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J* = 13.4, 3.7 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 13.4, 9.2 Hz, 1H), 2.50 (ddt, *J* = 18.1, 6.0, 1.8 Hz, 1H), 2.31 (ddd, *J* = 18.1, 11.8, 6.7 Hz, 1H), 2.25-2.19 (m, 1H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.64 (tddd, *J* = 13.8, 11.6, 6.0, 2.8 Hz, 1H), 1.40 (dddd, *J* = 13.8, 12.6, 9.2, 3.3 Hz, 1H)  
**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 168.7 (C), 136.9 (C), 129.6 (2\*CH), 128.6 (CH), 126.7 (2\*CH), 87.3 (CH), 69.3 (CH<sub>2</sub>), 55.1 (CH), 37.8 (CH<sub>2</sub>), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 17.2 (CH<sub>2</sub>)  
**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** -30.7 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)  
**HRMS-ESI** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculé 232.1332; mesuré 232.1330 (Δ = 0.8 ppm).

<sup>109</sup> Royer, J.; Husson, H.-P. *Heterocycles* **1993**, 36, 1493-1496.



**(3R,8aR)-3-benzylhéxahydro-5H-[1,3]oxazolo[3,2-a]pyridin-5-one 30b**



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 231,1259  
Molecular Weight: 231,2903

Conditions de purification : EtOAc/MeOH 96/4. Le composé **30b** est obtenu sous forme d'un solide cireux (13 mg, 8%).

**Rf** = 0,28 (EtOAc/MeOH 95/5)

**IR (film)** 2943, 1595, 1474, 1455, 986, 703 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.32-7.28 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 3H), 4.66 (dd, *J* = 10.0, 3.2 Hz, 1H), 4.22 (ddd, *J* = 9.4, 6.2, 3.0 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 9.4, 0.9 Hz, 1H), 3.72 (ddd, *J* = 9.4, 6.3, 1.2 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 13.2, 3.0 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 13.3, 9.8 Hz, 1H),

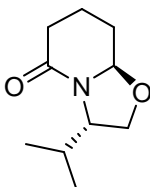
2.42-2.37 (m, 2H), 2.22 (dq, *J* = 12.1, 3.7 Hz, 1H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.44-1.39 (m, 1H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 168.2 (C), 138.2 (C), 129.7 (2\*CH), 128.6 (CH), 126.6 (2\*CH), 89.1 (CH), 69.4 (CH<sub>2</sub>), 56.8 (CH), 37.1 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 17.6 (CH<sub>2</sub>)

**[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>** - 5.0 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**LRMS-ESI** (m/z) 232.1 (M+1).

**(3S,8aR)-3-isopropylhéxahydro-5H-[1,3]oxazolo[3,2-a]pyridin-5-one 31a**



Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 183,1259  
Molecular Weight: 183,2475

Le composé **31a** est préparé en suivant la procédure générale **C** précédente à partir de **27** (100 mg, 0.58 mmol) dans le THF. Conditions de purification : EtOAc/MeOH 97/3. Le composé **31a** est obtenu sous forme d'une huile jaune (76 mg, 71%).

**Rf** = 0,48 (EtOAc/MeOH 95/5)

**IR (film)** 2957, 2873, 1648, 1464 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 4.73 (dd, *J* = 8.6, 4.7 Hz, 1H), 4.19 (dt large, *J* = 7.3, 6.9 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 8.3, 8.0 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 8.6, 6.9 Hz, 1H), 2.49 (ddt large, *J* = 17.9, 5.8, 1.9 Hz, 1H), 2.34-2.10 (m, 3H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 1H), 1.49-1.37 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)

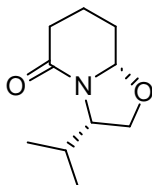
**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 169.3 (C), 87.7 (CH), 66.6 (CH<sub>2</sub>), 59.2 (CH), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 19.1 (CH<sub>2</sub>), 17.0 (2\*CH<sub>3</sub>)

**[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>** +3.2 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>) {lit.<sup>[110]</sup> [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> +13 (*c* 1.1, EtOH)}

**HRMS-ESI** (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculé 184.1332; mesuré 184.1328 (Δ = 2.4 ppm).

<sup>110</sup> Micouin, L.; Quirion, J.-C.; Husson, H.-P. *Synth Commun.* **1996**, 26, 1605-1611

**(3*S*,8*aS*)-3-isopropylhexahydro-5*H*-[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pyridin-5-one 31b**



Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>

Exact Mass: 183,1259

Molecular Weight: 183,2475

(m, 1H), 0.88 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.74 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 168.2 (C), 88.7 (CH), 65.9 (CH<sub>2</sub>), 60.2 (CH), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH), 19.7 (CH<sub>3</sub>), 17.8 (CH<sub>2</sub>), 15.5 (2\*CH<sub>3</sub>)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** - 5.3 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**LRMS-ESI** (m/z) 184.1 (M+1).

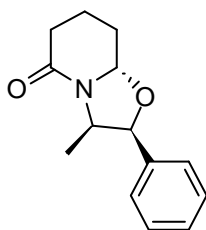
Conditions de purification : EtOAc/MeOH 96/4. Le composé **31b** est obtenu sous forme d'un solide cireux (9 mg, 8%).

**R<sub>f</sub>** = 0,27 (EtOAc/MeOH 95/5)

**IR (film)** 2961, 2873, 1660, 1467, 1349, 1173 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 4.63 (dd, *J* = 9.8, 3.3 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 9.3, 1.7 Hz, 1H), 3.93 (ddd, *J* = 6.9, 3.0, 1.7 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 9.4, 7.2 Hz, 1H), 2.81-2.74 (m, 1H), 2.36-2.33 (m, 2H), 2.32-2.18 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.60-1.50

**(2*S*,3*R*,8*aS*)-3-méthyl-2-phénylhexahydro-5*H*-[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pyridin-5-one 32a**



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>

Exact Mass: 231,1259

Molecular Weight: 231,2903

(d, *J* = 6.6 Hz, 3H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 167.6 (C), 137.4 (C), 128.4 (2\*CH), 127.8 (CH), 126.1 (2\*CH), 86.0 (CH), 80.0 (CH), 53.4 (CH), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 16.7 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** +77.3 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**HRMS-ESI** (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculé 232.1332; mesuré 232.1330 (Δ = 1.0 ppm).

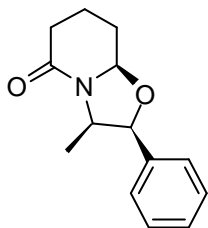
Le composé **32a** est préparé en suivant la procédure générale **C** précédente à partir de **28** (150 mg, 0.68 mmol) dans le THF. Conditions de purification : EtOAc/MeOH 100/0 à 98/2. Le composé **32a** est obtenu sous forme d'une huile jaune (123 mg, 78%).

**R<sub>f</sub>** = 0,36 (EtOAc/MeOH 98/2)

**IR (film)** 2958, 1628, 1448, 1329 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.38-7.26 (m, 5H), 5.28 (dd, *J* = 9.3, 4.2 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.87 (dq, *J* = 6.6, 6.6 Hz, 1H), 2.53-2.44 (m, 1H), 2.41-2.29 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.78-1.63 (m, 1H), 1.61-1.48 (m, 1H), 0.81

**(2*S*,3*R*,8*aR*)-3-méthyl-2-phénylhéxahydro-5*H*-[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pyridin-5-one 32b**



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>

Exact Mass: 231,1259

Molecular Weight: 231,2903

128.0 (CH), 126.2 (2\*CH), 88.2 (CH), 81.5 (CH), 55.0 (CH), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 17.5 (CH<sub>2</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>)

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +59.2 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

HRMS-ESI (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculé 232.1332; mesuré 232.1335 ( $\Delta$  = 1.2 ppm).

Conditions de purification : EtOAc/MeOH 98/2. Le composé **32b** est obtenu sous forme d'une huile incolore (20 mg, 13%).

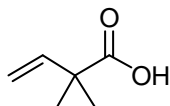
**Rf** = 0,23 (EtOAc/MeOH 98/2)

**IR (film)** 2953, 1635, 1442, 1399, 1328 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  7.39-7.30 (m, 5H), 5.11 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.93 (dd, *J* = 9.4, 3.2 Hz, 1H), 4.33 (dq, *J* = 6.3, 6.2 Hz, 1H), 2.44-2.33 (m, 3H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.85-1.60 (m, 2H), 0.88 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  168.2 (C), 135.7 (C), 128.4 (2\*CH),

**Acide 2,2-diméthylbut-3-énoïque 33**



Chemical Formula: C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>

Exact Mass: 114,0681

Molecular Weight: 114,1424

Dans un bicol sous argon dans un bain à - 5°C, 5,45 mL (3,35 éq. ; 38,91 mmol) de diisopropylamine sont mis en solution dans 40 mL de THF anhydre puis 23,9 mL (3,3 éq. ; 38,33 mmol) de butyllithium 1,6 M dans le THF sont ajoutés goutte à goutte par une ampoule à addition. La solution jaune pâle est agitée quelques minutes puis 0,98 mL (1 éq. ; 11,62 mmol) d'acide but-3-énoïque sont ajoutés et la solution est agitée pendant 5 minutes. 1,68 mL (2,2 éq. ; 25,55 mmol) de iodométhane sont ajoutés et la solution est agitée pendant 10 heures à 0 °C. La solution est hydrolysée par l'ajout de 40 mL de solution 1M d'HCl puis le THF est en partie évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse est extraite par 3\*20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis la phase organique est lavée par une solution saturée en Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/Et<sub>2</sub>O 80/20) pour donner **33** sous forme d'une huile incolore (530 mg, 40%).

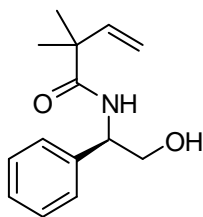
**Rf** = 0,33 (pentane/Et<sub>2</sub>O 80/20)

**IR (film)** 2970, 1689, 1641, 1281, 1163, 919 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  12.10 (s arge, 1H), 6.05 (dd, *J* = 17.5, 10.3 Hz, 1H), 5.14 (d large, *J* = 17.5 Hz, 1H), 5.10 (d large, *J* = 10.3 Hz, 1H), 1.32 (s, 6H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  183.5 (C), 142.0 (CH), 113.5 (CH<sub>2</sub>), 44.8 (C), 24.4 (2\*CH<sub>3</sub>)

### *N*-[(1*R*)-2-hydroxy-1-phényléthyl]-2,2-diméthylbut-3-énamide **34**



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 233,1416  
Molecular Weight: 233,3062

Dans un ballon sous argon, 200 mg (1 éq. ; 1,46 mmol) de *R*-(-)-2-phénylglycinol sont solubilisés par 6 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre. 166 mg (1 éq. ; 1,46 mmol) d'acide **33** puis 301 mg (1 éq. ; 1,46 mmol) de *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide et 197 mg (1 éq. ; 1,46 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole hydrate sont ajoutés. La solution est agitée à température ambiante pendant 24 heures. La suspension est filtrée puis 20 mL de solution saturée en NaHCO<sub>3</sub> sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite par 2\* 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis les phases organiques sont réunies, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/EtOAc 60/40) pour donner **34** sous forme d'un solide blanc (269 mg, 79%).

**Rf** = 0,43 (pentane/EtOAc 50/50). **Pf** = 95-97 °C

**IR (film)** 3234, 2971, 2927, 1623, 1539, 1289, 1040, 699 cm<sup>-1</sup>

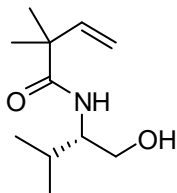
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.39-7.23 (m, 5H), 6.43 (d large, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.06 (dd, *J* = 17.6, 10.6 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 17.6, 0.5 Hz, 1H), 5.25 (dd, *J* = 10.6, 0.5 Hz, 1H), 5.0 (dt, *J* = 9.9, 4.9 Hz, 1H), 3.84 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 2.81 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.31 (s, 3H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 176.9 (C), 143.1 (CH), 139.2 (C), 129.0 (2\*CH), 127.9 (CH), 126.6 (2\*CH), 115.2 (CH<sub>2</sub>), 66.9 (CH<sub>2</sub>), 56.0 (CH), 45.6 (C), 24.9 (CH<sub>3</sub>), 24.7 (CH<sub>3</sub>)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> - 24.4 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**LRMS-ESI** (m/z) 214.1 (M-18).

### *N*-[(2*S*)-1-hydroxy-3-méthylbutan-2-yl]-2,2-diméthylbut-3-énamide **35**



Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 199,1572  
Molecular Weight: 199,2899

Dans un ballon sous argon, 3 mL (41,13 mmol) de chlorure de thionyle sont ajoutés à 221 mg (1 éq. ; 1,94 mmol) d'acide **33** et la solution est portée à reflux pendant 2 heures. L'excès de chlorure de thionyle est évaporé sous pression réduite puis le résidu est repris dans 4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre. Cette solution est ajoutée goutte à goutte à une solution de 200 mg (1 éq. ; 1,94 mmol) de (*S*)-(+)-2-amino-3-méthyl-1-butanol et 0,68 mL (2,5 éq. ; 4,85 mmol) de triéthylamine dans 4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre à 0 °C. La solution est agitée pendant 2 heures à température ambiante. La solution est hydrolysée par 20 mL d'H<sub>2</sub>O puis extrait par 2\*20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2) pour donner **35** sous forme d'un solide jaune pâle (170 mg, 44%).

**Rf** = 0,30 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5)

**Pf** = 37-39 °C

**IR (film)** 3274, 2961, 2932, 1628, 1540, 1467, 1363, 1033, 914 cm<sup>-1</sup>

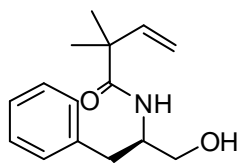
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 5.99 (dd, *J* = 18.0, 10.5 Hz, 1H), 5.94 (s large, 1H), 5.21 (dd, *J* = 18.0, 1.5 Hz, 1H), 5.18 (dd, *J* = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 3.68-3.46 (m, 4H), 1.85 (m, 1H), 1.25 (s, 6H), 0.89 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 177.1 (C), 143.2 (CH), 114.8 (CH<sub>2</sub>), 63.6 (CH<sub>2</sub>), 56.9 (CH), 45.6 (C), 28.9 (CH), 24.8 (CH<sub>3</sub>), 19.6 (CH<sub>3</sub>), 18.5 (CH<sub>3</sub>)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> - 34.0 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**LRMS-ESI** (m/z) 200.2 (M+1).

### ***N*-[(2*R*)-1-hydroxy-3-phénylpropan-2-yl]-2,2-diméthylbut-3-énamide **36****



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>

Exact Mass: 247,1572

Molecular Weight: 247,3327

Dans un ballon de sous argon, 200 mg (1 éq. ; 1,32 mmol) de (*R*)-2-amino-3-phényl-1-propanol sont solubilisés par 5 mL de DMF anhydre. 151 mg (1 éq. ; 1,32 mmol) d'acide **33** puis 254 mg (1 éq. ; 1,32 mmol) de chlorhydrate de *N*-Éthyl-*N'*-(3-diméthylamino-propyl)carbodiimide et 179 mg (1 éq. ; 1,32 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole hydrate sont ajoutés. La solution est agitée à température ambiante pendant 24 heures. 20 mL de solution saturée en NaHCO<sub>3</sub> sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite par 3\* 20 mL d'EtOAc puis les phases organiques sont réunies, lavée par 20 mL de solution saturée en NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2) pour donner **36** sous forme d'une huile brune (224 mg, 69%).

**R<sub>f</sub>** = 0,36 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2)

**IR (film)** 3350, 2929, 1632, 1511, 1496, 1032, 743, 699 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.29-7.17 (m, 5H), 6.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.86 (dd, *J* = 17.0, 11.2 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 11.2, 0.7 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 17.0, 0.7 Hz, 1H), 4.13-4.06 (m, 2H), 3.61-3.51 (m, 2H), 2.93-2.74 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.13 (s, 3H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 176.7 (C), 142.8 (CH), 137.7 (C), 129.3 (2\*CH), 128.4 (CH), 126.5 (2\*CH), 114.7 (CH<sub>2</sub>), 63.6 (CH<sub>2</sub>), 52.6 (CH), 45.2 (C), 36.8 (CH<sub>2</sub>), 24.63 (CH<sub>3</sub>), 24.46 (CH<sub>3</sub>)

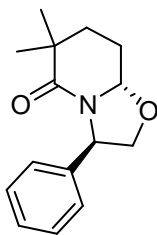
**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** + 25.3 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**LRMS-ESI** (m/z) 248.2 (M+1).

### **Procédure générale D pour l'hydroformylation pour la synthèse des composés 37-39**

Dans un autoclave pour hydroformylation sous argon, une solution de dicarbonylacétylacétonato rhodium (2 % mol) et de biphephos (4 % mol) dans 3 mL de THF anhydre et dégazé, préparée dans un Schlenk sous argon, est ajoutée à une solution d'oléfine **34-36** (1 éq.) et d'acide désiré (10 % mol), pour atteindre une concentration finale de 0,04 M. L'autoclave est purgé trois fois par H<sub>2</sub>/CO (1/1). L'autoclave est placé sous 5 bar de H<sub>2</sub>/CO (1/1) puis chauffé sous agitation à 70 °C pendant 12 heures. Après refroidissement à température ambiante, le gaz est libéré avec précautions puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

**(3*R*,8*aS*)-6,6-diméthyl-3-phénylhexahydro-5*H*-[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pyridine-5-one 37**



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>

Exact Mass: 245,1416

Molecular Weight: 245,3169

**IR (film)** 2942, 2865, 1639, 1423, 1317, 1100, 1037, 993, 700 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 7.40-7.25 (m, 5H), 5.25 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.08-5.01 (m, 1H), 4.53 (dd, *J* = 8.7, 8.2 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 8.7, 8.2 Hz, 1H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.26 (s, 3H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 175.0 (C), 139.9 (C), 128.9 (2\*CH), 127.6 (CH), 126.1 (2\*CH), 89.1 (CH), 73.0 (CH<sub>2</sub>), 58.3 (CH), 38.4 (C), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>3</sub>), 26.1 (CH<sub>3</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** - 100.3 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

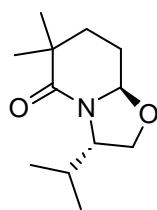
**LRMS-ESI** (*m/z*) 246.1 (M+1).

Le composé **37** est préparé en suivant la procédure générale **D** précédente à partir de **34** (100 mg ; 0,43 mmol) et en présence d'APTS (8,2 mg ; 10 % mol ; 0,043 mmol). Conditions de purification : pentane/EtOAc 80/20. Le composé **37** est obtenu sous forme d'un solide blanc (93 mg, 89%).

**Rf** = 0,50 (pentane/EtOAc 70/30)

**Pf** = 110-112 °C

**((3*S*,8*aR*)-3-isopropyl-6,6-diméthylhexahydro-5*H*-[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pyridin-5-one 38**



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>

Exact Mass: 211,1572

Molecular Weight: 211,3006

**IR (film)** 2958, 2872, 1644, 1430, 1131, 995, 717 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 4.66 (dd, *J* = 7.5, 5.3 Hz, 1H), 4.10 (dt, *J* = 7.1, 7.0 Hz, 1H), 4.0 (dd, *J* = 8.0, 7.9 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 8.3, 6.6 Hz, 1H), 2.16-1.99 (m, 2H), 1.64-1.45 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.86 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H), 0.82 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 175.4 (C), 87.9 (CH), 67.1 (CH<sub>2</sub>), 59.1 (CH), 38.4 (C), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH), 28.7 (CH<sub>3</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 19.0 (CH<sub>3</sub>), 17.1 (CH<sub>3</sub>)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** + 4.2 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**LRMS-ESI** (*m/z*) 212.2 (M+1).

Le composé **38** est préparé en suivant la procédure générale **D** précédente à partir de **35** (100 mg ; 0,50 mmol) et en présence de CSA (11,7 mg ; 10 % mol ; 0,050 mmol). Conditions de purification : pentane/EtOAc 80/20. Le composé **38** est obtenu sous forme d'une huile jaune (94 mg, 89%).

**Rf** = 0,64 (pentane/EtOAc 70/30)

**IR (film)** 2958, 2872, 1644, 1430, 1131, 995, 717 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 4.66 (dd, *J* = 7.5, 5.3 Hz, 1H), 4.10 (dt, *J* = 7.1, 7.0 Hz, 1H), 4.0 (dd, *J* = 8.0, 7.9 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* =

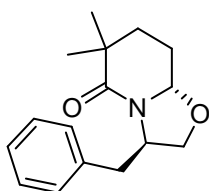
8.3, 6.6 Hz, 1H), 2.16-1.99 (m, 2H), 1.64-1.45 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.86 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H), 0.82 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 175.4 (C), 87.9 (CH), 67.1 (CH<sub>2</sub>), 59.1 (CH), 38.4 (C), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH), 28.7 (CH<sub>3</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 19.0 (CH<sub>3</sub>), 17.1 (CH<sub>3</sub>)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** + 4.2 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**LRMS-ESI** (*m/z*) 212.2 (M+1).

**(3*R*,8*aS*)-3-benzyl-6,6-diméthylhéxahydro-5*H*-[1,3]oxazolo[3,2-*a*]pyridin-5-one 39**



Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>

Exact Mass: 259,1572

Molecular Weight: 259,3434

Le composé **39** est préparé en suivant la procédure générale **D** précédente à partir de **36** (100 mg ; 0,40 mmol) et en présence de CSA (9,4 mg ; 10 % mol ; 0,040 mmol). Conditions de purification : pentane/EtOAc 80/20. Le composé **39** est obtenu sous forme d'un solide jaune pâle (78 mg, 74%).

**Rf** = 0,52 (pentane/EtOAc 70/30)

**Pf** = 38-40 °C

**IR (film)** 2957, 1639, 1454, 1433, 753, 701 cm<sup>-1</sup>

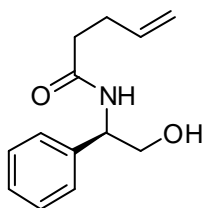
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 7.38-7.19 (m, 5H), 4.56-4.42 (m, 2H), 4.09 (dd, *J* = 8.8, 7.5 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 8.9, 7.9 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 13.3, 3.7 Hz, 1H), 2.87 (dd, *J* = 13.1, 8.8 Hz, 1H), 2.18-2.04 (m, 1H), 1.72-1.57 (m, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 3H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 174.6 (C), 136.9 (C), 129.6 (2\*CH), 128.5 (CH), 126.7 (2\*CH), 87.6 (CH), 69.5 (CH<sub>2</sub>), 55.1 (CH), 38.2 (C), 37.5 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>), 26.2 (CH<sub>3</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** - 54.0 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**LRMS-ESI** (m/z) 260.2 (M+1).

**(*R*)-*N*-(2-hydroxy-1-phényléthyl)pent-4-énamide 40**



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>

Exact Mass: 219,1259

Molecular Weight: 219,2796

Dans un ballon sous argon, 500 mg (1 éq. ; 3,64 mmol) de *R*-(-)-2-phénylglycinol sont solubilisés par 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre. 0,37 mL (1 éq. ; 3,64 mmol) d'acide pent-4-énoïque puis 752 mg (1 éq. ; 3,64 mmol) de *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide et 492 mg (1 éq. ; 3,64 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole sont ajoutés. La solution est agitée à température ambiante pendant 24 heures. La suspension est filtrée puis 30 mL de solution saturée en NaHCO<sub>3</sub> sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite par 2\*20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis la phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée sous pression

réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/EtOAc 20/80) pour donner **40** sous forme d'un solide blanc.

**Rf** = 0,24 (pentane/EtOAc 20/80)

**Pf** = 72-74 °C

**IR (film)** 3302, 3069, 2940, 1645, 1538, 1451, 1265, 1232, 1026, 1001 cm<sup>-1</sup>

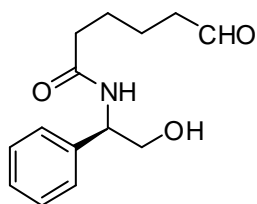
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 7.36-7.25 (m, 5H), 6.36 (d large, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.82 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.0 Hz, 1H), 5.12-4.99 (m, 3H), 3.84 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.93 (s large, 1H), 2.44-2.29 (m, 4H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 173.1 (C), 139.2 (C), 137.0 (CH), 128.8 (2\*CH), 127.8 (CH), 126.8 (2\*CH), 115.8 (CH<sub>2</sub>), 66.4 (CH<sub>2</sub>), 55.9 (CH), 35.8 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** - 60.1 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**LRMS-ESI** (m/z) 220.1 (M+1).

**(R)-N-(2-hydroxy-1-phényléthyl)-6-oxohexanamide 41**



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>  
Exact Mass: 249,1365  
Molecular Weight: 249,3056

Dans un autoclave pour hydroformylation sous argon, une solution de 3,5 mg (2 % mol, 0,014 mmol) de dicarbonylacétylacétonato rhodium et de 32,3 mg (6 % mol, 0,041 mmol) de biphephos dans 3 mL de THF anhydre et dégazé, préparée dans un Schlenk sous argon, est ajoutée à une solution de 150 mg (1 éq. ; 0,684 mmol) de **40**, pour atteindre une concentration finale de 0,04 M. L'autoclave est purgé trois fois par H<sub>2</sub>/CO (1/1). L'autoclave est placé sous 5 bar de H<sub>2</sub>/CO (1/1) puis chauffé sous agitation à 65 °C pendant 18 heures. Après refroidissement à température ambiante, le gaz est libéré avec précautions puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 96/4) pour donner un mélange de **41** et **42** (166 mg, 97% global) sous forme d'une huile incolore. Le rapport **41/42** est de 90/10 : déterminé par RMN <sup>1</sup>H.

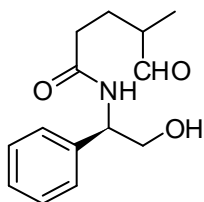
R<sub>f</sub> = 0,30 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5)

IR (film) 3290, 2929, 2866, 1717, 1638, 1538, 1070, 699 cm<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 9.77 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.40-7.29 (m, 5H), 6.24 (d large, J = 5.9 Hz, 1H), 5.09 (dt, J = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 3.91-3.89 (m, 2H), 2.49 (ddt, J = 6.9, 5.3, 1.7 Hz, 2H), 2.33-2.27 (m, 2H), 2.05 (s large, 1H), 1.73-1.66 (m, 4H)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 202.7 (C), 173.3 (C), 139.3 (C), 128.8 (2\*CH), 127.8 (CH), 126.8 (2\*CH), 66,2 (CH<sub>2</sub>), 55.9 (CH), 43.6 (CH<sub>2</sub>), 36.2 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>2</sub>)

**N-((R)-2-hydroxy-1-phényléthyl)-4-méthyl-5-oxopentanamide 42**



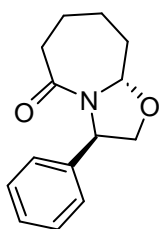
Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>  
Exact Mass: 249,1365  
Molecular Weight: 249,3056

Pics de diagnostic seulement. Présence de deux diastéréoisomères.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 9.61 (d, J = 2 Hz, 1H), 9.60 (d, J = 2 Hz, 1H), 1.15 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 7.1 Hz, 3H)



**(3R,9aS)-3-phénylhéxahydrooxazolo[3,2-a]azépin-5(6H)-one 43**



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 231,1259  
Molecular Weight: 231,2903

Dans un ballon sous argon, 49 mg (1 éq. ; 0,20 mmol) de composé **41** sont solubilisés par 3 mL de CHCl<sub>3</sub> et le ballon est placé dans un bain de glace. 17 µL (1 éq. ; 0,20 mmol) d'acide triflique sont ajoutés et la solution est agitée 2 h à 0 °C puis à température ambiante pendant 3 heures. 10 mL de solution saturée en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite par 3\*10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 97/3) pour donner **43** sous forme d'un solide (36 mg, 80%). Rapport **43/44** = 90/10, déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel.

Rf = 0,69 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 96/4)

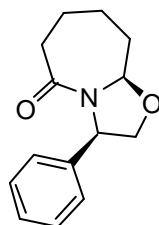
IR (film) 2930, 2863, 1642, 1414, 1180, 1084, 872, 697 cm<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.34-7.25 (m, 5H), 5.47 (dd, J = 9.8, 1.0 Hz, 1H), 5.19 (dd, J = 6.4, 3.1 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 2.55 (ddt, J = 14.2, 7.5, 1.5 Hz, 1H), 2.38 (ddd, J = 14.2, 12.0, 2.1 Hz, 1H), 2.14-2.08 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.82-1.59 (m, 3H)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 170.9 (C), 140.9 (C), 128.7 (2\*CH), 127.6 (CH), 126.4 (2\*CH), 91.1 (CH), 72.6 (CH<sub>2</sub>), 60.3 (CH), 38.6 (CH<sub>2</sub>), 34.8 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 23.3 (CH<sub>2</sub>)

LRMS-ESI (m/z) 232.1 (M+1).

**(3R,9aR)-3-phénylhéxahydrooxazolo[3,2-a]azépin-5(6H)-one 44**



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 231,1259  
Molecular Weight: 231,2903

Dans un ballon sous argon, 49 mg (1 éq. ; 0,20 mmol) de composé **41** sont solubilisés par 3 mL de CHCl<sub>3</sub>. 17 µL (1 éq. ; 0,20 mmol) d'acide triflique sont ajoutés et la solution est agitée pendant 3 heures à reflux. 10 mL de solution saturée en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite par 3\*10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 97/3) pour donner **44** sous forme d'un solide (40 mg, 89%). Rapport **43/44** = 11/89, déterminé par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel.

Rf = 0,69 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 96/4)

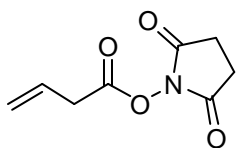
IR (film) 2930, 1644, 1417, 1178, 1081, 996, 713, 698 cm<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.41-7.25 (m, 5H), 5.24 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.19-4.12 (m, 2H), 2.67 (dd, J = 15.0, 7.3 Hz, 1H), 2.38-2.27 (m, 2H), 2.06-2.03 (m, 1H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.79-1.68 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 2H)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 171.7 (C), 141.1 (C), 128.6 (2\*CH), 127.4 (CH), 126.7 (2\*CH), 91.0 (CH), 72.8 (CH<sub>2</sub>), 60.1 (CH), 38.8 (CH<sub>2</sub>), 34.8 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>), 23.4 (CH<sub>2</sub>)

LRMS-ESI (m/z) 232.1 (M+1).

### 2,5-dioxypyrrolidin-1-yl-but-3-énoate **45**



Chemical Formula: C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>

Exact Mass: 183,0532

Molecular Weight: 183,1614

Dans un ballon sous argon dans un bain de glace, 4,412 g (1,1 éq. ; 38,33 mmol) de N-hydroxysuccinimide puis 7,550 g (1,05 éq. ; 36,59 mmol) de *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide sont ajoutés à une solution de 3,000 g (1 éq. ; 34,85 mmol) d'acide but-3-énoïque dans 60 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre. La suspension est agitée pendant 24 heures à température ambiante puis filtrée. 20 mL de solution saturée en NaHCO<sub>3</sub> sont ajoutés puis la phase aqueuse est extraite par 2\*20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/EtOAc 70/30) pour donner **45** sous forme d'un solide jaune pâle (6,255 g, 98%).

**Rf** = 0,48 (pentane/EtOAc 60/40)

**Pf** = 34-35 °C

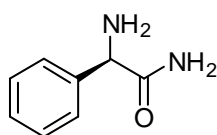
**IR (film)** 1783, 1729, 1198, 1063, 1046 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 5.91 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 6.7 Hz, 1H), 5.37-5.26 (m, 2H), 3.38 (dt, *J* = 6.7, 1.5 Hz, 2H), 2.82 (s, 4H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 169.2 (C), 166.6 (C), 127.5 (CH), 120.7 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>)

**LRMS-ESI** (m/z) 389.0 (2M+23),

### (*R*)-2-amino-2-phénylacétamide **46**



Chemical Formula: C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O

Exact Mass: 150,0793

Molecular Weight: 150,1778

Dans un ballon, 4,000 g (1 éq. ; 24,21 mmol) de (*R*)-méthyl 2-amino-2-phénylacétate sont dissouts dans 50 mL de methanol puis le ballon est placé dans un bain à - 78 °C. De l'ammoniaque est mis à buller dans la solution pour collecter environ 10 mL. Le ballon est scellé puis la solution est agitée en laissant remonter à température ambiante pendant 48 heures. Le solvant est évaporé pour donner **46** sous forme d'un solide blanc. (3,455 g, 95%). Ce composé est utilisé sans purification supplémentaire.

**Pf** = 125-127 °C {lit.<sup>111</sup> mp 130-132 °C}

**IR (film)** 3308, 1662, 1602, 1493, 1450, 1403, 1299, 698 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz) δ 7.46-7.27 (m, 5 H), 4.78 (s large, 4 H), 4.46 (s, 1 H)

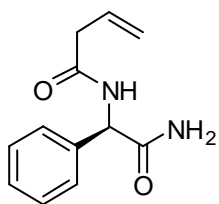
**RMN <sup>13</sup>C** (CD<sub>3</sub>OD, 50 MHz) δ 178.3 (C), 142.6 (C), 129.7 (2\*CH), 128.8 (CH), 127.9 (2\*CH), 60.0 (CH)

**[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>** - 96.3 (*c* 1.0, MeOH) {lit.<sup>111</sup> [α]<sup>23</sup><sub>D</sub> - 112.5 (*c* 1.02, EtOH)}

**LRMS-ESI** (m/z): 151.1 [M + H]<sup>+</sup>, 134 [M-16].

<sup>111</sup> Wannaporn, D.; Ishikawa, T. *Molecular Diversity* **2005**, 9, 321-331.

### ***N*-[(1*R*)-2-amino-2-oxo-1-phényléthyl]but-3-énamide **47****



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Exact Mass: 218,1055

Molecular Weight: 218,2518

Une solution de 351 mg (1,15 éq. ; 1,91 mmol) de 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl-but-3-énoate **45** dans 2 mL d'acétone est ajoutée à une solution de 250 mg (1 éq. ; 1,66 mmol) (*R*)-2-amino-2-phénylacétamide **46** dans 3 mL d'acétone. La solution est agitée à température ambiante pendant 12 h. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis le résidu est repris dans 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et la phase organique est lavée par 20 mL de solution saturée en NaHCO<sub>3</sub>. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice

(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 96/4) pour donner **47** sous forme d'un solide blanc (298 mg, 82%).

**Rf** = 0,37 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5)

**Pf** = 153-155 °C

**IR (film)** 3390, 3304, 3199, 1671, 1643, 1616, 1535, 1405 cm<sup>-1</sup>

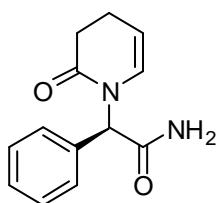
**RMN <sup>1</sup>H** (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ 7.45-7.42 (m, 2 H), 7.38-7.30 (m, 3 H), 5.99-5.86 (m, 1 H), 5.44 (s, 1 H), 5.20-5.11 (m, 2 H), 3.07 (dt, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 2 H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz) δ 174.9 (C), 173.2 (C), 139.0 (C), 132.8 (CH), 129.8 (2\*CH), 129.3 (CH), 128.6 (2\*CH), 118.8 (CH<sub>2</sub>), 58.5 (CH), 41.5 (CH<sub>2</sub>)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** - 94.8 (*c* 1.0, MeOH)

**HRMS-ESI** (*m/z*): [M+Li]<sup>+</sup> calculé 225.1210; mesuré 225.1211 (Δ = 0.5 ppm).

### **(2*R*)-2-(2-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)-2-phénylacétamide **48****



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Exact Mass: 230,1055

Molecular Weight: 230,2625

Le composé **48** est préparé en suivant la procédure générale **C** précédente à partir de **47** (100 mg, 0.46 mmol) dans le THF. Conditions de purification : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2. Le composé **48** est obtenu sous forme d'une huile jaune (81 mg, 76%).

**Rf** = 0,35 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5)

**IR (film)** 3325, 3190, 1646, 1406, 1374, 1208, 728, 696 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 7.38-7.32 (m, 5 H), 6.37 (s, 1 H), 6.09 (s large, 2 H), 6.07 (dt, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1 H), 5.12 (dt, *J* = 8.1, 4.1 Hz, 1 H), 2.63 (dd, *J* = 7.3, 4.1 Hz, 1 H), 2.59 (dd, *J* = 7.3, 2.2

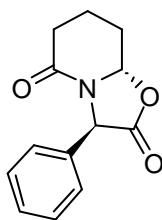
Hz, 1 H), 2.37-2.24 (m, 2 H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 171.7 (C), 170.1 (C), 134.9 (C), 129.0 (CH), 128.9 (2\*CH), 128.6 (CH), 127.2 (2\*CH), 106.4 (CH), 58.9 (CH), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 19.8 (CH<sub>2</sub>)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** - 7.7 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**HRMS-ESI** (*m/z*): [M+Li]<sup>+</sup> calculé 237.1210; mesuré 237.1210 (Δ = 0.1 ppm).

### (3*R*,8*aS*)-3-phényltétrahydro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine-2,5(3*H*)-dione **49**



Synthèse à partir de **47** ou de **50** :

Le composé **49** est préparé en suivant la procédure générale **C** précédente à partir de **47** (100 mg, 0.46 mmol) dans le THF ou de **50** (100 mg, 0.43 mmol) dans le toluène. Après purification, le composé **49** est obtenu sous forme d'un solide.

Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>

Exact Mass: 231,0895

Molecular Weight: 231,2472

Synthèse à partir de **52** :

Dans un tube pour micro-onde, 115 mg (1 éq. ; 0,50 mmol) d'acide **52** sont solubilisés par 4 mL d'un mélange toluène/THF 3/1. 47 mg (0,5 éq. ; 0,25 mmol) d'acide p-toluènesulfonique sont ajoutés puis le tube est placé au micro-onde et la réaction est réalisée à une température de 100 °C pendant 15 minutes. Après refroidissement, le contenu du tube est versé dans un ballon puis le solvant est évaporé. Après purification, le composé **55** est obtenu sous forme d'un solide incolore (108 mg, 94%).

Synthèse à partir de (*R*)-phénylglycine et de **45** :

Dans un autoclave pour hydroformylation sous argon, une solution de 2,7 mg (0,8 % mol ; 0,011 mmol) de dicarbonylacétylacétonato rhodium et de 16,7 mg (1,6 % mol ; 0,021 mmol) de biphephos dans 3 mL de toluène anhydre et dégazé, préparée dans un Schlenk est ajoutée à une solution de 200 mg (1 éq. ; 1,32 mmol) de (*R*)-(-)-2-phénylglycine, 291 mg (1,2 éq. ; 1,59 mmol) de **45** et 33,2 mg (10 % mol ; 0,13 mmol) de PPTS, pour atteindre une concentration finale de 0,04 M. L'autoclave est purgé trois fois par H<sub>2</sub>/CO (1/1). L'autoclave est placé sous 5 bar de H<sub>2</sub>/CO (1/1) puis chauffé sous agitation à 75 °C pendant 12 heures. Après refroidissement à température ambiante, le gaz est libéré avec précautions puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/EtOAc 20/80 à 50/50) pour donner **49** sous forme d'un solide blanc (165 mg, 54%).

**Conditions de purification** : pentane/EtOAc 20/80 à 50/50.

**Rf** = 0,33 (pentane/EtOAc 40/60)

**Pf** = 133-135 °C

**IR (film)** 2935, 1778, 1665, 1439, 1356, 1182, 1036, 956 cm<sup>-1</sup>

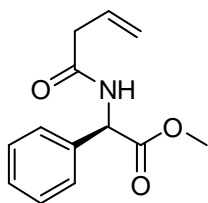
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.45-7.34 (m, 5H), 5.77 (s, 1H), 5.68 (dd, *J* = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.54-2.44 (m, 2H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.83-1.71 (m, 2H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 170.2 (C), 167.9 (C), 132.7 (C), 129.2 (2\*CH), 128.9(CH), 126.6 (2\*CH), 88.1 (CH), 57.4 (CH), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 15.9 (CH<sub>2</sub>)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** - 152.4 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**HRMS-ESI** (*m/z*): [M+Li]<sup>+</sup> calculé 238.1055; mesuré 238.1057 (Δ = 1.2 ppm).

### (R)-méthyl 2-but-3-énamido-2-phénylacétate **50**



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>  
Exact Mass: 233,1052  
Molecular Weight: 233,2631

Dans un ballon sous argon, 0,43 mL (1 éq. ; 2,48 mmol) de diisopropylamine sont ajoutés à une suspension de 500 mg (1 éq. ; 2,48 mmol) de chlorhydrate de (*R*)-2-amino-2-phényléthanoate dans 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre. La solution est agitée 5 minutes. 0,21 mL (1 éq. ; 2,48 mmol) d'acide but-3-énoïque puis 512 mg (1 éq. ; 2,48 mmol) de *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide et 335 mg (1 éq. ; 2,48 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole hydrate sont ajoutés. La suspension est agitée à température ambiante pendant 24 heures puis filtrée. La phase organique est lavée par une solution saturée en NaHCO<sub>3</sub> (20 mL). La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/EtOAc 80/20 à 70/30) pour donner **50** sous forme d'un solide blanc (555 mg, 96%).

**Rf** = 0,36 (pentane/EtOAc 70/30)

**Pf** = 52-54 °C

**IR (film)** 3292, 1743, 1650, 1525, 1210 cm<sup>-1</sup>

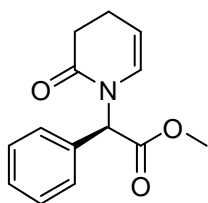
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 7.36 (s, 5 H), 6.59 (d large, *J* = 6.3 Hz, 1 H), 6.06-5.85 (m, 1 H), 5.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 5.30-5.21 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.07 (dt, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 2 H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 171.4 (C), 170.0 (C), 136.4 (C), 130.9 (CH), 129.0 (2\*CH), 128.5 (CH), 127.3 (2\*CH), 119.8 (CH<sub>2</sub>), 56.4 (CH), 52.8 (CH<sub>3</sub>), 41.1 (CH<sub>2</sub>)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> - 147.8 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**LRMS-ESI** *m/z* 234.1 (M+1).

### (R)-méthyl 2-(2-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)-2-phénylacétate **51**



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>  
Exact Mass: 245,1052  
Molecular Weight: 245,2738

Le composé **51** est préparé en suivant la procédure générale **C** précédente à partir de **50** (200 mg, 0.86 mmol) dans le THF. Conditions de purification : pentane/EtOAc 80/20. Le composé **51** est obtenu sous forme d'une huile incolore (168 mg, 80%).

**Rf** = 0,78 (pentane/EtOAc 70/30)

**IR (film)** 1744, 1669, 1379, 1198, 1172, 696 cm<sup>-1</sup>

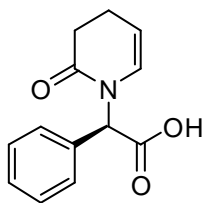
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 7.43-7.38 (m, 3 H), 7.30-7.25 (m, 2 H), 6.48 (s, 1 H), 5.98 (dt, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1 H), 5.12 (dt, *J* = 8.0, 4.3 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 2.70-2.61 (m, 2 H), 2.41-2.27 (m, 2 H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 170.6 (C), 169.9 (C), 134.1 (C), 129.0 (CH), 128.9 (2\*CH), 128.8 (CH), 126.8 (2\*CH), 106.3 (CH), 58.7 (CH), 52.5 (CH<sub>3</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 19.8 (CH<sub>2</sub>)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> - 192.9 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**LRMS-ESI** *m/z* 246.1 (M+1), 214 (M-31), 186.1 (M-59).

### Acide (R)-2-(2-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-phénylacétique **52**



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>  
Exact Mass: 231,0895  
Molecular Weight: 231,2472

Dans un ballon, 130 mg (1 éq. ; 0,53 mmol) de composé **51** sont solubilisés par 5 mL d'un mélange THF/H<sub>2</sub>O (7/1). 17 mg (1,3 éq. ; 0,69 mmol) d'hydroxyde de lithium sont ajoutés puis la solution est agitée à température ambiante pendant 12 heures. 1 mL de solution 1M d'HCl et 3 mL d'H<sub>2</sub>O sont ajoutés puis la phase aqueuse est extraite par 3\*10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée sous pression réduite pour conduire au composé **52** sous forme d'un solide blanc (123 mg, quant.)

**Rf** = 0,1 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90/10)

**Pf** = 91-93 °C

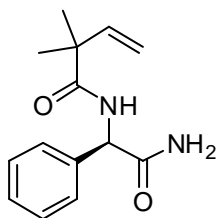
**IR (film)** 2919, 1780, 1730, 1667, 1608, 1414, 1183, 925, 711 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 8.77 (s large, 1H), 7.42-7.30 (m, 5H), 6.44 (s, 1H), 5.94 (dt, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 5.11 (dt, *J* = 7.8, 4.4 Hz, 1H), 2.69-2.60 (m, 2H), 2.38-2.25 (m, 2H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 174.0 (C), 170.8 (C), 133.6 (C), 129.2 (3\*CH), 128.9 (CH), 126.7 (2\*CH), 106.9 (CH), 59.2 (CH), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 19.8 (CH<sub>2</sub>)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> - 5.3 (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>)

### N-[(1R)-2-amino-2-oxo-1-phényléthyl]-2,2-diméthylbut-3-énamide **53**



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
Exact Mass: 246,1368  
Molecular Weight: 246,3049

Dans un ballon sous argon, 200 mg (1 éq. ; 1,33 mmol) de (R)-2-amino-2-phénylacétamide **46** sont solubilisés par 5 mL de DMF anhydre. 152 mg (1 éq. ; 1,33 mmol) d'acide **33** puis 255 mg (1 éq. ; 1,32 mmol) de chlorhydrate de *N*-Ethyl-*N'*-(3-diméthylamino-propyl)carbodiimide et 180 mg (1 éq. ; 1,33 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole hydrate sont ajoutés. La solution est agitée à température ambiante pendant 24 heures. 20 mL de solution saturée en NaHCO<sub>3</sub> sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite par 3\* 20 mL d'EtOAc puis les phases organiques sont réunies, lavée par 20

mL de solution saturée en NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées puis évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 96/4) pour donner **53** sous forme d'un solide blanc (313 mg, 95%).

**Rf** = 0,35 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5)

**Pf** = 85-87 °C

**IR (film)** 3339, 3186, 2970, 1654, 1497, 1399 cm<sup>-1</sup>

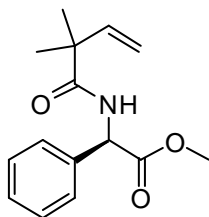
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 7.38-7.24 (m, 5H), 7,16 (d large, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.98 (s large, 1H), 6,25 (s large, 1H), 6.01 (dd, *J* = 17.6, 10.7 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5.28-5.19 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.24 (s, 3H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 175.8 (C), 172.6 (C), 142.6 (CH), 138.1 (C), 128.8 (2\*CH), 128.1 (CH), 126.9 (2\*CH), 114.9 (CH<sub>2</sub>), 56.5 (CH), 45.1 (C), 24.5 (CH<sub>3</sub>)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> - 88.0 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**LRMS-ESI** (m/z) 247 (M+1), 230.1 (M-16), 202 (M-44).

### (R)-méthyl 2-[2,2-diméthylbut-3-énamido]-2-phénylacétate **54**



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>  
Exact Mass: 261,1365  
Molecular Weight: 261,3163

Dans un ballon sous argon, 0,17 mL (1 éq. ; 0,99 mmol) de diisopropylamine sont ajoutés à une suspension de 200 mg (1 éq. ; 0,99 mmol) de chlorhydrate de (R)-2-amino-2-phényléthanoate dans 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre. La solution est agitée 5 minutes à température ambiante. 113 mg (1 éq. ; 0,99 mmol) d'acide **33** puis 205 mg (1 éq. ; 0,99 mmol) de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide et 134mg (1 éq. ; 0,99 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole hydrate sont ajoutés. La suspension est agitée à température ambiante pendant 24 heures. La suspension est filtrée puis la phase organique est lavée par une solution saturée en NaHCO<sub>3</sub> (20 mL). La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/EtOAc 80/20) pour donner **54** sous forme d'une huile incolore (220 mg, 85%).

R<sub>f</sub> = 0,55 (pentane/EtOAc 70/30)

IR (film) 2971, 1739, 1668, 1494, 1167, 696 cm<sup>-1</sup>

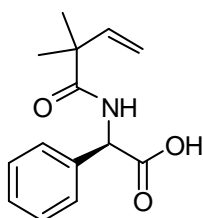
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.37-7.30 (m, 5H), 6.69 (d large, J = 6.9 Hz, 1H), 6.03 (dd, J = 17.5, 10.6 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 17.5, 0.8 Hz, 1H), 5.24 (dd, J = 10.6, 0.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.26 (s, 3H)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 175.6 (C), 171.5 (C), 142,9 (CH), 136.6 (C), 129.1 (2\*CH), 128.6 (CH), 127.2 (2\*CH), 115.1 (CH<sub>2</sub>), 56.6 (CH), 52.8 (CH<sub>3</sub>), 45.3 (C), 24.7 (CH<sub>3</sub>), 24.6 (CH<sub>3</sub>)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> - 123.8 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

LRMS-ESI (m/z) 262.1 (M+1).

### Acide (2R)-[(2E)-2,2-diméthylbut-3-énoyl]amino](phényl)acétique **55**



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>  
Exact Mass: 247,1208  
Molecular Weight: 247,2897

Dans un ballon, 100 mg (1 éq. ; 0,38 mmol) d'ester **54** sont solubilisés par 4 mL d'un mélange THF/H<sub>2</sub>O (7/1). 18 mg (2 éq. ; 0,77 mmol) d'hydroxyde de lithium sont ajoutés et la solution est agitée à température ambiante pendant 12 heures. 10 mL de solution 1M d'HCl sont ajoutés puis la phase aqueuse est extraite par 3\*20 mL d'EtOAc. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée. Le composé **55** est obtenu sous forme d'un solide blanc (95 mg, quant.) et utilisé sans purification supplémentaire.

P<sub>f</sub> = 69-71 °C

IR (film) 3405, 2974, 2930, 1720, 1626, 1506, 1412, 1251, 1178, 934, 718 cm<sup>-1</sup>

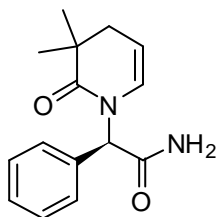
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 8.02 (s large, 1H), 7.37-7.30 (m, 5H), 6.77 (d large, J = 6.3 Hz, 1H), 6.04 (dd, J = 17.9, 10.1 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 17.9, 0.9 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 10.1, 0.9 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.28 (s, 3H)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 176.3 (C), 174.4 (C), 142.6 (CH), 136.0 (C), 129.1 (2\*CH), 128.8 (CH), 127.3 (2\*CH), 115.5 (CH<sub>2</sub>), 56.7 (CH), 45.3 (C), 24.62 (CH<sub>3</sub>), 24.56 (CH<sub>3</sub>)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> - 102.7 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

LRMS-ESI (m/z) 248.1 (M+1), 202.1 (M-45).

**(2R)-2-(3,3-diméthyl-2-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl)-2-phénylacétamide 56**



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
Exact Mass: 258,1368  
Molecular Weight: 258,3156

4.2 Hz, 1H), 2.21 (ddd, *J* = 17.1, 4.2, 1.6 Hz, 1H), 2.09 (ddd, *J* = 17.1, 4.6, 1.4 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H) 1.14 (s, 3H)

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 175.7 (C), 171.7 (C), 135.2 (C), 129.0 (CH), 128.8 (2\*CH), 128.5 (CH), 126.7 (2\*CH), 104.6 (CH), 59.3 (CH), 37.7 (C), 35.0 (CH), 24.9 (CH<sub>3</sub>)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> - 86.2 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**LRMS-ESI** (m/z) 259.1 (M+1), 242.1 (M-16), 214.1 (M-44).

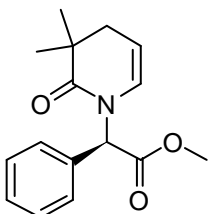
Le composé **56** est préparé en suivant la procédure générale **D** précédente à partir de **53** (190 mg ; 0,77 mmol) et en présence d'APTS (14,7 mg ; 10 %mol ; 0,077 mmol). Conditions de purification : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2. Le composé **56** est obtenu sous forme d'un solide cireux jaune pâle (150 mg, 75%).

**Rf** = 0,40 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5)

**IR (film)** 3326, 3188, 2968, 1695, 1636, 1400, 1206, 734, 695 cm<sup>-1</sup>

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.39-7.29 (m, 5H), 6.36 (s large, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.02 (dt, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 5.01 (dt, *J* = 8.3,

**Méthyl (2R)-(3,3-diméthyl-2-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl)(phényl)acétate 57**



Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>  
Exact Mass: 273,1365  
Molecular Weight: 273,3270

2H), 6.40 (s, 1H), 5.9 (dt, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 5.0 (dt, *J* = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.21 (ddd, *J* = 16.8, 4.4, 1.4 Hz, 1H), 2.12 (ddd, *J* = 16.8, 4.4, 1.3 Hz, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.20 (s, 3H)

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 175.6 (C), 170.7 (C), 134.5 (C), 129.0 (CH), 128.9 (2\*CH), 128.7 (CH), 126.3 (2\*CH), 104.5 (CH), 59.2 (CH), 52.5 (CH<sub>3</sub>), 37.8 (C), 35.0 (CH<sub>2</sub>), 24.94 (CH<sub>3</sub>), 24.89 (CH<sub>3</sub>)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> - 174.0 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**LRMS-ESI** (m/z) 274.1 (M+1), 242.1 (M-31), 214.1 (M-59).

Le composé **57** est préparé en suivant la procédure générale **D** précédente à partir de **54** (100 mg ; 0,38 mmol) et en présence de CSA (8,9 mg ; 10 %mol ; 0,038 mmol). Conditions de purification : pentane/EtOAc 90/10. Le composé **57** est obtenu sous forme d'un solide jaune pâle (92 mg, 88%).

**Rf** = 0,71 (pentane/EtOAc 80/20)

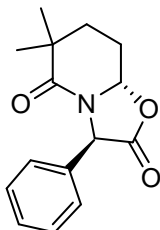
**Pf** = 40-42 °C

**IR (film)** 2965, 1748, 1737, 1656, 1386, 1197, 1171, 724, 700 cm<sup>-1</sup>

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.42-7.35 (m, 3H), 7.24-7.21 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.9 (dt, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 5.0 (dt, *J* = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.21 (ddd, *J* = 16.8, 4.4, 1.4 Hz, 1H), 2.12 (ddd, *J* = 16.8, 4.4, 1.3 Hz, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.20 (s, 3H)



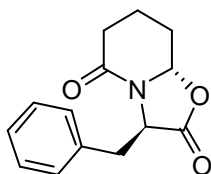
**(3R,8aS)-6,6-diméthyl-3-phényltetrahydro-5H-[1,3]oxazolo[3,2-a]pyridine-2,5(3H)-dione 58**



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>  
Exact Mass: 259,1208  
Molecular Weight: 259,3004

Le composé **58** est préparé en suivant la procédure générale **D** précédente à partir de **55** (95 mg ; 0,38 mmol) et en présence d'APTS (7,3 mg ; 10 % mol ; 0,038 mmol). Conditions de purification : pentane/EtOAc 80/20. Le composé **58** est obtenu sous forme d'un solide jaune pâle (87 mg, 87%).  
**Rf** = 0,59 (pentane/EtOAc 70/30)  
**Pf** = 102-104 °C  
**IR (film)** 2967, 2927, 1792, 1650, 1421, 1199, 1040, 740, 697 cm<sup>-1</sup>  
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 7.43-7.36 (m, 5H), 5.76 (s, 1H), 5.65 (dd, *J* = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 2.48-2.37 (m, 1H), 1.99-1.80 (m, 3H), 1.31 (s, 6H)  
**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 174.2 (C), 170.4 (C), 132.7 (C), 129.2 (2\*CH), 128.8 (CH), 126.4 (2\*CH), 88.1 (CH), 57.4 (CH), 38.4 (C), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>), 26.2 (CH<sub>3</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>)  
**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** - 117.6 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)  
**LRMS-ESI** (m/z) 260.0 (M+1).

**(3R,8aS)-3-benzyltétrahydro-2H-oxazolo[3,2-a]pyridine-2,5(3H)-dione 59**

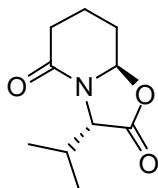


Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>  
Exact Mass: 245,1052  
Molecular Weight: 245,2738

Dans un autoclave pour hydroformylation sous argon, une solution de 2,5 mg (0,8 % mol ; 0,010 mmol) de dicarbonylacétylacétonato rhodium et de 15,2 mg (1,6 % mol ; 0,019 mmol) de biphephos dans 3 mL de THF anhydre et dégazé, préparée dans un Schlenk est ajoutée à une solution de 200 mg (1 éq. ; 1,21 mmol) de D-phénylalanine, 266 mg (1,2 éq. ; 1,45 mmol) de **45** et 15,2 mg (5 % mol ; 0,061 mmol) de PPTS, pour atteindre une concentration finale de 0,04 M. L'autoclave est purgé trois fois par H<sub>2</sub>/CO (1/1). L'autoclave est placé sous 5 bar de H<sub>2</sub>/CO (1/1) puis chauffé sous agitation à 75 °C pendant 12 heures. Après refroidissement à température ambiante, le gaz est libéré avec précautions puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/EtOAc 20/80) pour donner **59** sous forme d'un solide blanc (204 mg, 69%).

**Rf** = 0,31 (pentane/EtOAc 20/80)  
**Pf** = 94-96 °C  
**IR (film)** 2939, 1793, 1654, 1439, 1355, 1235, 1176, 1064, 942, 704 cm<sup>-1</sup>  
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.29-7.25 (m, 3H), 7.18-7.15 (m, 2H), 4.81 (dd, *J* = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 9.2, 4.6 Hz, 1H), 3.25-3.23 (m, 2H), 2.55-2.49 (m, 1H), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.49-1.41 (m, 2H)  
**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 171.1 (C), 167.8 (C), 135.2 (C), 129.7 (2\*CH), 128.9 (CH), 127.7 (2\*CH), 88.6 (CH), 56.4 (CH), 35.8 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>2</sub>), 15.8 (CH<sub>2</sub>)  
**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** - 221.7 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)  
**LRMS-ESI** (m/z) 246.1 (M+1).

**(3*S*,8*aR*)-3-isopropyltétrahydro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine-2,5(3*H*)-dione **60****



Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>

Exact Mass: 197,1052

Molecular Weight: 197,2310

Dans un autoclave pour hydroformylation sous argon, une solution de 2,2 mg (1 % mol ; 0,009 mmol) de dicarbonylacétylacétonato rhodium et de 13,4 mg (2 % mol ; 0,017 mmol) de biphephos dans 3 mL de THF anhydre et dégazé, préparée dans un Schlenk est ajoutée à une solution de 100 mg (1 éq. ; 0,85 mmol) de L-valine, 188 mg (1,2 éq. ; 1,02 mmol) de **45** et 16,2 mg (5 % mol ; 0,085 mmol) d'APTS, pour atteindre une concentration finale de 0,04 M. L'autoclave est purgé trois fois par H<sub>2</sub>/CO (1/1). L'autoclave est placé sous 5 bar de H<sub>2</sub>/CO (1/1) puis chauffé sous agitation à 75 °C pendant 12 heures. Après refroidissement à température ambiante, le gaz est libéré avec précautions puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/EtOAc 40/60) pour donner **60** sous forme d'un solide blanc (118 mg, 70%).

**R<sub>f</sub>** = 0,26 (pentane/EtOAc 40/60)

**P<sub>f</sub>** = 70-72 °C

**IR (film)** 2964, 1795, 1658, 1428, 1356, 1232, 1177, 1032, 953 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.53 (dd, *J* = 9.5, 4.5 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 2.59 (ddt, *J* = 18.6, 6.4, 1.7 Hz, 1H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.39 (ddd, *J* = 17.5, 10.9, 6.8 Hz, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.75 (tddd, *J* = 14.0, 11.5, 6.3, 2.7 Hz, 1H), 1.63-1.54 (m, 1H), 1.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)

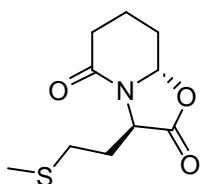
**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 171.4 (C), 168.6 (C), 88.8 (CH), 59.9 (CH), 31.3 (CH), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 18.9 (CH<sub>3</sub>), 18.7 (CH<sub>3</sub>), 15.7 (CH<sub>2</sub>)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** + 88.8 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**LRMS-ESI** (*m/z*) 198.1 (M+1)

**HRMS-ESI** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculé 220.0950; mesuré 220.0953 (Δ = 2.5 ppm).

**(3*R*,8*aS*)-3-(2-(méthylthio)éthyl)tétrahydro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine-2,5(3*H*)-dione 61**



Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S

Exact Mass: 229,0773

Molecular Weight: 229,2960

Dans un autoclave pour hydroformylation sous argon, une solution de 1,7 mg (1 % mol ; 0,007 mmol) de dicarbonylacétylacétonato rhodium et de 10,5 mg (2 % mol ; 0,013 mmol) de biphephos dans 3 mL de THF anhydre et dégazé, préparée dans un Schlenk est ajoutée à une solution de 100 mg (1 éq. ; 0,67 mmol) de L-méthionine, 147 mg (1,2 éq. ; 0,80 mmol) de **45** et 8,4 mg (5 % mol ; 0,034 mmol) de PPTS, pour atteindre une concentration finale de 0,04 M. L'autoclave est purgé trois fois par H<sub>2</sub>/CO (1/1).

L'autoclave est placé sous 5 bar de H<sub>2</sub>/CO (1/1) puis chauffé sous agitation à 75 °C pendant 12 heures. Après refroidissement à température ambiante, le gaz est libéré avec précautions puis le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner une huile. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99/1) pour donner **61** sous forme d'un solide cireux jaune pâle (109 mg, 71%).

**R<sub>f</sub>** = 0,30 (pentane/EtOAc 30/70)

**IR (film)** 2918, 1789, 1736, 1657, 1466, 1409, 1237, 1174, 1064, 950 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.60 (dd, *J* = 9.4, 4.3 Hz, 1H), 4.70 (dd, *J* = 6.4, 6.2 Hz, 1H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.56-2.54 (m, 1H), 2.50-2.55 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.24 (ddt, *J* = 14.3, 8.2, 5.8 Hz, 1H), 2.17-2.11 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 1H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 71.4 (C), 168.5 (C), 88.1 (CH), 53.8 (CH), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 15.9 (CH<sub>3</sub>), 15.1 (CH<sub>2</sub>)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** + 103.5 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**LRMS-ESI** (*m/z*) 230.1 (M+1), 182.1 (M-32)

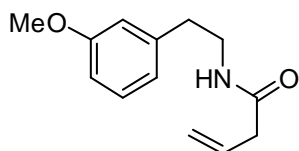
**HRMS-ESI** (*m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calculé 252.0663; mesuré 252.0684 (Δ = 4.0 ppm).

## Partie expérimentale chapitre 3

### Procédure générale E pour les couplages peptidiques

Dans un ballon sous argon, l'amine est solubilisée dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre [amine] = 0,4 M. L'acide but-3-énoïque (1 éq.) puis l'EDC.HCl (1 éq.) et le HOBt (1 éq.) sont ajoutés et la solution est agitée à température ambiante pendant 24 heures. 20 mL de solution saturée en  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sont ajoutés puis la phase aqueuse est extraite 3 fois par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La phase organique est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée puis évaporée sous pression réduite pour donner une huile. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

### N-[2-(3-méthoxyphényl)éthyl]but-3-énamide **62**



Chemical Formula:  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$

Exact Mass: 219,1259

Molecular Weight: 219,2796

Le composé **62** a été préparé selon la procédure générale **E** précédente à partir de 2-(3-méthoxyphényl)-éthylamine (500 mg ; 3,31 mmol). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/EtOAc 60/40 à 50/50) pour donner **62** sous forme d'un solide blanc (677 mg, 93%).

**Rf** = 0,31 (pentane/EtOAc 50/50)

**Pf** = 40-41 °C

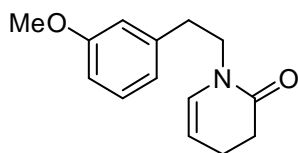
**IR (film)** 3249, 3077, 2942, 1637, 1553, 1486  $\text{cm}^{-1}$

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.25-7.20 (m, 1H), 6.79-6.72 (m, 3H), 5.87 (ddt,  $J$  = 17.0, 10.3, 7.2 Hz, 1H), 5.73 (s large, 1H), 5.21-5.13 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.50 (dt,  $J$  = 6.6, 6.6 Hz, 2H), 2.96 (dt,  $J$  = 7.0, 1.1 Hz, 2H), 2.78 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H)

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  170.6 (C), 159.9 (C), 140.5 (C), 131.4 (CH), 129.7 (CH), 121.2 (CH), 119.8 ( $\text{CH}_2$ ), 114.5 (CH), 112.0 (CH), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 41.7 ( $\text{CH}_2$ ), 40.7 ( $\text{CH}_2$ ), 35.8 ( $\text{CH}_2$ )

**HRMS-ESI** (m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculé 220.1332; mesuré 220.1336 ( $\Delta$  = 1.8 ppm).

### 1-(3-méthoxyphényl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one **63**



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>

Exact Mass: 231,1259

Molecular Weight: 231,2903

Dans un autoclave pour hydroformylation sous argon, une solution de 3,5 mg (2 % mol ; 0,014 mmol) de dicarbonylacétylacétonato rhodium et de 21,5 mg (4 % mol ; 0,027 mmol) de biphephos dans 3 mL de THF anhydre et dégazé, préparée dans un Schlenk sous argon, est ajoutée à une solution de 150 mg (1 éq. ; 0,684 mmol) de **62** et 13,0 mg (10 % mol ; 0,068 mmol) d'acide *p*-toluènesulfonique pour atteindre une concentration finale de 0,04 M. L'autoclave est purgé trois fois par H<sub>2</sub>/CO (1/1). L'autoclave est placé sous 5 bar de H<sub>2</sub>/CO (1/1) puis chauffé sous agitation à 65 °C pendant 18 heures. Après refroidissement à température ambiante, le gaz est libéré avec précautions puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/EtOAc 70/30) pour donner **63** (50 mg, 32%) sous forme d'une huile incolore.

**Rf** = 0,51 (pentane/EtOAc 50/50)

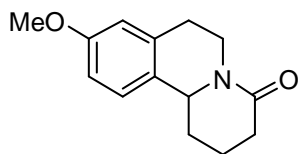
**IR (film)** 2941, 1607, 1580, 1484, 1253, 1077, 981, 787 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 7.30-7.20 (m, 1H), 6.84-6.77 (m, 3H), 5.91 (dt, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 5.08 (dt, *J* = 7.7, 4.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74-3.67 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.57-2.49 (m, 2H), 2.35-2.24 (m, 2H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 169.3 (C), 159.8 (C), 140.4 (C), 130.2 (CH), 129.6 (CH), 121.3 (CH), 114.6 (CH), 112.0 (CH), 105.9 (CH), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 48.0 (CH<sub>2</sub>), 35.0 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 20.4 (CH<sub>2</sub>)

**HRMS-ESI** (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculé 232.1332; mesuré 232.1333 (Δ = 0.2 ppm).

### 1,2,3,6,7-héxahydro-9-méthoxy-4H-benzo[a]quinolizin-4-one **64**



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>

Exact Mass: 231,1259

Molecular Weight: 231,2903

Dans un autoclave pour hydroformylation sous argon, une solution de 2,6 mg (1,5 % mol ; 0,010 mmol) de dicarbonylacétylacétonato rhodium et de 16,1 mg (3 % mol ; 0,021 mmol) de biphephos dans 3 mL de THF anhydre et dégazé, préparée dans un Schlenk sous argon, est ajoutée à une solution de 150 mg (1 éq. ; 0,684 mmol) de **62** et 65 mg (0,5 éq. ; 0,034 mmol) d'acide *p*-toluènesulfonique, pour atteindre une concentration finale de 0,04 M. L'autoclave est purgé trois fois par H<sub>2</sub>/CO (1/1). L'autoclave est placé sous 5 bar de H<sub>2</sub>/CO (1/1) puis chauffé sous agitation à 65 °C pendant 18 heures. Après refroidissement à température ambiante, le gaz est libéré avec précautions puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/EtOAc 20/80 à 100/0) pour donner **64** (142 mg, 90%) sous forme d'une huile jaune.

**Rf** = 0,20 (pentane/EtOAc 20/80)

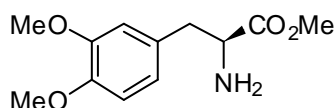
**IR (film)** 2929, 2837, 1606, 1503, 1464, 1237 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.81-4.75 (m, 1H), 4.61 (dd, *J* = 10.3, 4.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.97-2.87 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.59-2.48 (m, 2H), 2.36 (ddd, *J* = 17.6, 11.4, 6.4 Hz, 1H), 1.99-1.80 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 1H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 169.5 (C), 158.2 (C), 136.5 (C), 129.7 (C), 126.1 (CH), 113.5 (CH), 112.8 (CH), 56.6 (CH), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 39.8 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 19.7 (CH<sub>2</sub>)

**HRMS-ESI** (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculé 232.1332; mesuré 232.1328 (Δ = 1.7 ppm).

### (S)-méthyl 2-amino-3-(3,4-diméthoxyphényl)propanoate **65**



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>  
Exact Mass: 239,1158  
Molecular Weight: 239,2677

0,66 mL (3 équ. ; 9,32 mmol) de chlorure d'acétyle sont ajoutés goutte à goutte à 5 mL de MeOH dans un bain de glace sous argon. Après 5 minutes, 700 mg (1 équ. ; 3,11 mmol) de 3-(3,4-diméthoxyphényl)-L-alanine sont ajoutés et la solution est agitée à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, le solvant est évaporé et le résidu est repris dans 30 mL de solution saturée en

NaHCO<sub>3</sub> puis la phase aqueuse est extraite par 3\*20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée pour donner **65** sous forme d'un solide jaune (687 mg, 92%) utilisé sans purification supplémentaire.

Pf = 55-56 °C

IR (film) 3375, 2962, 2936, 2835, 1729, 1514 cm<sup>-1</sup>

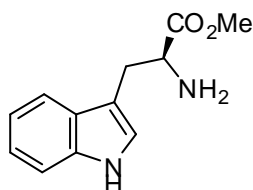
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 6.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.69 (m, 1H), 3.01 (dd, J = 13.6, 5.2 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 13.6, 7.7 Hz, 1H), 1.54 (s large, 2H)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 175.5 (C), 149.0 (C), 148.0 (C), 129.6 (C), 121.4 (CH), 112.4 (CH), 111.3 (CH), 55.90 (2\*CH<sub>3</sub>), 55.86 (CH), 52.0 (CH<sub>3</sub>), 40.6 (CH<sub>2</sub>)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +4.5 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

LRMS-ESI (m/z): 240.1 (M+H)<sup>+</sup>, 223.0 (M-NH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>.

### (S)-méthyl 2-amino-3-(1H-indol-3-yl)propanoate **66**



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
Exact Mass: 218,1055  
Molecular Weight: 218,2518

2,09 mL (3 équ. ; 29,4 mmol) de chlorure d'acétyle sont ajoutés goutte à goutte à 13 mL de MeOH dans un bain de glace sous argon. Après 5 minutes, 2000 mg (1 équ. ; 9,8 mmol) de L-tryptophane sont ajoutés et la solution est agitée à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, le solvant est évaporé et le résidu est repris dans 30 mL de solution saturée en NaHCO<sub>3</sub> puis la phase aqueuse est extraite par 3\*20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée pour donner **66** sous forme

d'un solide jaune (1680 mg, 79%) utilisé sans purification supplémentaire.

Pf = 91-92 °C

IR (film) 3259, 3295, 1727, 1567, 1450, 1224 cm<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.23 (s large, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23-7.11 (m, 2H), 7.06 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.30 (dd, J = 14.2, 4.7 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 14.2, 7.9 Hz, 1H), 1.63 (s large, 2H)

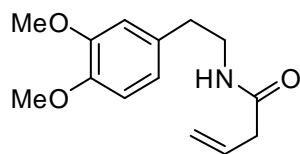
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 175.8 (C), 136.4 (C), 127.5 (C), 123.1 (CH), 122.2 (CH), 119.6 (CH), 118.8 (CH), 111.3 (CH), 111.1 (C), 55.1 (CH), 52.1 (CH<sub>3</sub>), 30.8 (CH<sub>2</sub>)

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +16.9 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

LRMS-ESI (m/z): 219.0 (M+H)<sup>+</sup>, 202.0 (M-NH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>.

HRMS-ESI (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculé 219.1134; mesuré 219.1133 (Δ = 2.8 ppm).

### *N*-(3,4-diméthoxyphényl)but-3-énamide **67**



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>

Exact Mass: 249,1365

Molecular Weight: 249,3056

Le composé **67** a été préparé selon la procédure générale **E** précédente à partir de 2-(3,4-diméthoxyphényl)-éthylamine (400 mg ; 2,21 mmol). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/EtOAc 50/50) pour donner **67** sous forme d'un solide jaune pâle (522 mg, 95%).

**Pf** = 75-76 °C

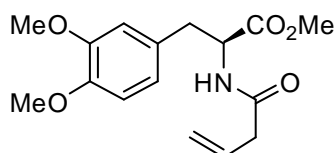
**IR (film)** 3246, 3077, 2938, 1633, 1568, 1512, 1256, 1136, 1022 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 6.81-6.77 (m, 1H), 6.72-6.69 (m, 2H), 5.87 (ddt, *J* = 16.8, 10.3, 7.3 Hz, 1H), 5.74 (s large, 1H), 5.20-5.10 (m, 2H), 3.84 (s, 6H), 3.47 (td, *J* = 7.0, 5.8 Hz, 2H), 2.95 (dt, *J* = 7.0, 1.3 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 170.6 (C), 149.1 (C), 147.8 (C), 131.4 (CH), 131.3 (C), 120.7 (CH), 119.7 (CH<sub>2</sub>), 112.0 (CH), 111.5 (CH), 56.0 (CH<sub>3</sub>), 41.7 (CH<sub>2</sub>), 40.9 (CH<sub>2</sub>), 35.3 (CH<sub>2</sub>)

**HRMS-ESI** (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculé 250.1438; mesuré 250.1431 (Δ = 2.8 ppm)

### (*S*)-méthyl 2-(but-3-énamido)-3-(3,4-diméthoxyphényl)propanoate **68**



Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>

Exact Mass: 307,1420

Molecular Weight: 307,3416

Le composé **68** a été préparé selon la procédure générale **E** précédente à partir de **65** (634 mg ; 2,65 mmol). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/EtOAc 50/50) pour donner **68** sous forme d'un solide blanc (749 mg, 92%).

**Rf** = 0,29 (pentane/EtOAc 50/50)

**Pf** = 122-123 °C

**IR (film)** 3311, 1748, 1642, 1540, 1521, 1270, 1162 cm<sup>-1</sup>

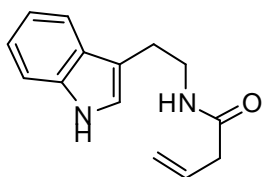
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 6.80-6.76 (m, 1H), 6.64-6.60 (m, 2H), 6.05 (d large, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.89 (ddt, *J* = 16.7, 10.6, 7.1 Hz, 1H), 5.25-5.15 (m, 2H), 4.85 (dt, *J* = 7.8, 5.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.07 (d large, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.01 (dt, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 2H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 172.1 (C), 170.1 (C), 149.0 (C), 148.2 (C), 130.9 (CH), 128.2 (C), 121.4 (CH), 120.0 (CH<sub>2</sub>), 112.4 (CH), 111.3 (CH), 55.92 (CH<sub>3</sub>), 55.89 (CH<sub>3</sub>), 53.2 (CH), 52.4 (CH<sub>3</sub>), 41.5 (CH<sub>2</sub>), 37.15 (CH<sub>2</sub>)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** +69.2 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**HRMS-ESI** (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculé 308.1492; mesuré 308.1489 (Δ = 1.1 ppm).

### *N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)éthyl)but-3-énamide **69**



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O  
Exact Mass: 228,1263  
Molecular Weight: 228,2896

Le composé **69** a été préparé selon la procédure générale **E** précédente à partir de tryptamine (753 mg ; 4,70 mmol). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/EtOAc 60/40 à 50/50) pour donner **69** sous forme d'un solide blanc cassé (843 mg, 78%).

**Rf** = 0,31 (pentane/EtOAc 50/50)

**Pf** = 68-69 °C

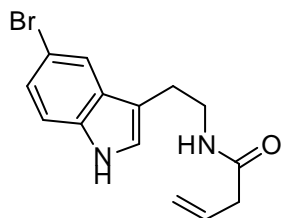
**IR (film)** 3384, 3254, 3081, 1633, 1557, 1455, 1341, 1217 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.37 (s large, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.25-7.11 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.87 (ddt, *J* = 16.9, 10.3, 7.2 Hz, 1H), 5.75 (s large, 1H), 5.18-5.11 (m, 2H), 3.60 (dt, *J* = 6.6, 6.5 Hz, 2H), 3.00-2.95 (m, 4H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 170.7 (C), 136.5 (C), 131.4 (CH), 127.4 (C), 122.24 (CH), 122.20 (CH), 119.8 (CH<sub>2</sub>), 119.5 (CH), 118.8 (CH), 112.9 (C), 111.4 (CH), 41.8 (CH<sub>2</sub>), 40.0 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>)

**HRMS-ESI** (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculé 229.1335; mesuré 229.1338 (Δ = 1.1 ppm).

### *N*-(2-(5-bromo-1*H*-indol-3-yl)éthyl)but-3-énamide **70**



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O  
Exact Mass: 306,0368  
Molecular Weight: 307,1857

Le composé **70** a été préparé selon la procédure générale **E** précédente à partir de 5-bromotryptamine (300 mg ; 1,25 mmol). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/EtOAc 50/50) pour donner **70** sous forme d'un solide blanc (347 mg, 90%).

**Pf** = 104-105 °C

**IR (film)** 3277, 1618, 1560, 1436, 1188 cm<sup>-1</sup>

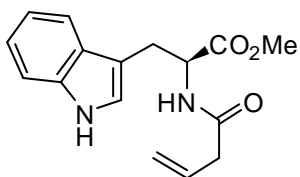
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.42 (s large, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.86 (ddt, *J* = 17.3, 10.0, 7.1 Hz, 1H), 5.77 (s large, 1H), 5.20-5.13 (m, 2H), 3.56 (td, *J* = 6.8, 6.2 Hz, 2H), 2.98 (dt, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 2H), 2.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 170.9 (C), 135.1 (C), 131.3 (CH), 129.3 (C), 125.1 (CH), 123.4 (CH), 121.4 (CH), 120.2 (CH<sub>2</sub>), 112.9 (CH), 112.85 (C), 112.80 (C), 41.8 (CH<sub>2</sub>), 40.2 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>)

**HRMS-ESI** (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculé 307.0441 and 309.0421; mesuré 307.0433 and 309.0419 (Δ = 2.4 ppm).



### (S)-méthyl 2-(but-3-énamido)-3-(1H-indol-3-yl)propanoate **71**



Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
Exact Mass: 286,1317  
Molecular Weight: 286,3257

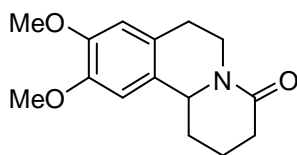
**IR (film)** 3293, 2951, 1734, 1652, 1515, 1434, 1204 cm<sup>-1</sup>  
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.41 (s large, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.24-7.07 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.84 (ddt, *J* = 16.8, 10.5, 7.1 Hz, 1H), 5.18-5.07 (m, 2H), 4.95 (dt, *J* = 7.9, 5.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.33 (dt, *J* = 5.4, 0.7 Hz, 2H), 2.98 (dt, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 2H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 172.4 (C), 170.4 (C), 136.2 (C), 130.8 (CH), 127.8 (C), 122.9 (CH), 122.3 (CH), 120.0 (CH<sub>2</sub>), 119.7 (CH), 118.7 (CH), 111.4 (CH), 109.9 (C), 53.2 (CH<sub>3</sub>), 52.5 (CH), 41.4 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** +44.6 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**HRMS-ESI** (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculé 287.1390; mesuré 287.1397 (Δ = 2.4 ppm).

### 1,2,3,6,7-héxahydro-9,10-diméthoxy-4H-benzo[a]quinolizin-4-one **72**



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>  
Exact Mass: 261,1365  
Molecular Weight: 261,3163

Dans un autoclave pour hydroformylation sous argon, une solution de 1,0 mg (1,0 % mol ; 0,004 mmol) de dicarbonylacétylacétonato rhodium et de 6,3 mg (2 % mol ; 0,008 mmol) de biphephos dans 3 mL de THF anhydre et dégazé, préparée dans un Schlenk sous argon, est ajoutée à une solution de 100 mg (1 éq. ; 0,401 mmol) de **67** et 10 μL (0,2 éq. ; 0,080 mmol) de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O, pour atteindre une concentration finale de 0,04 M. L'autoclave est purgé trois fois par H<sub>2</sub>/CO (1/1). L'autoclave est placé sous 5 bar de H<sub>2</sub>/CO (1/1) puis chauffé sous agitation à 70 °C pendant 12 heures. Après refroidissement à température ambiante, le gaz est libéré avec précautions puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2) pour donner **72** (100 mg, 95%) sous forme d'une huile jaune.

**Rf** = 0,25 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2)

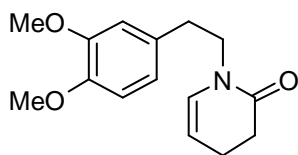
**IR (film)** 2935, 2835, 1609, 1511, 1463, 1255 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 6.68 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.91-4.85 (m, 1H), 4.62 (dd, *J* = 10.6, 4.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 6H), 2.33-2.90 (m, 6H), 1.65-2.00 (m, 3H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 169.5 (C), 147.9 (C), 147.8 (C), 129.2 (C), 127.4 (C), 111.6 (CH), 108.3 (CH), 56.8 (CH), 56.2 (CH<sub>3</sub>), 56.0 (CH<sub>3</sub>), 39.8 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 19.7 (CH<sub>2</sub>)

**HRMS-ESI** (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculé 262.1438; mesuré 262.1431 (Δ = 2.5 ppm).

### 1-(3,4-diméthoxyphényl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one **73**



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>  
Exact Mass: 261,1365  
Molecular Weight: 261,3163  
2H), 2.32-2.25 (m, 2H)

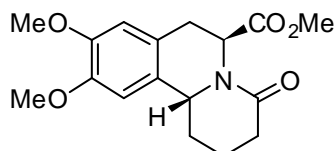
Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc) pour donner **73** (8 mg, 8%) sous forme d'une huile jaune.

**Rf** = 0,50 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99/1)

**IR (film)** 2927, 1671, 1612, 1514, 1465, 1258, 1225 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 6.83-6.74 (m, 3H), 5.88 (dt, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 5.07 (dt, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.67 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.82 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.51 (t, *J* = 8.1 Hz,

### (6*S*,11*bR*)-méthyl 2,3,4,6,7,11*b*-hétéro-9,10-diméthoxy-4-oxo-1*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinoline-6-carboxylate **74**



Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>  
Exact Mass: 319,1420  
Molecular Weight: 319,3523

Dans un autoclave pour hydroformylation sous argon, une solution de 1,3 mg (1,0 % mol ; 0,005 mmol) de dicarbonylacétylacétonato rhodium et de 7,7 mg (2 % mol ; 0,010 mmol) de biphephos dans 3 mL de THF anhydre et dégazé, préparée dans un Schlenk sous argon, est ajoutée à une solution de 150 mg (1 éq. ; 0,488 mmol) de **68** et 6 µL (10 % mol ; 0,049 mmol) de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O, pour atteindre une concentration finale de 0,04 M. L'autoclave est purgé trois fois par H<sub>2</sub>/CO (1/1). L'autoclave est placé sous 5 bar de H<sub>2</sub>/CO (1/1) puis chauffé sous agitation à 70 °C pendant 12 heures. Après refroidissement à température ambiante, le gaz est libéré avec précautions puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc 100) pour donner **74** (131 mg, 84%) sous forme d'un solide blanc.

**Rf** = 0,41 (EtOAc 100)

**Pf** = 149-150 °C

**IR (film)** 2931, 2855, 1735, 1640, 1621, 1514 cm<sup>-1</sup>

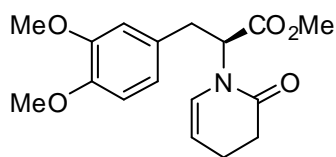
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 6.62 (s large, 2H), 5.75 (dd, *J* = 5.9, 3.5 Hz, 1H), 4.79 (dd, *J* = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.17 (dd, *J* = 15.8, 3.5 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J* = 15.8, 6.6 Hz, 1H), 2.66 (dtd, *J* = 17.7, 4.7, 1.3 Hz, 1H), 2.51-2.40 (m, 2H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 1H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 171.5 (C), 170.5 (C), 148.2 (C), 148.1 (C), 128.0 (C), 124.2 (C), 111.4 (CH), 108.4 (CH), 56.1 (CH<sub>3</sub>), 56.0 (CH<sub>3</sub>), 54.8 (CH), 52.4 (CH<sub>3</sub>), 50.5 (CH), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 19.6 (CH<sub>2</sub>)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** +123.2 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**HRMS-ESI** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculé 320.1492; mesuré 320.1483 (Δ = 2.8 ppm).

**(S)-méthyl 3-(3,4-diméthoxyphényl)-2-(2-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl)propanoate 75**



Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>  
Exact Mass: 319,1420  
Molecular Weight: 319,3523

2.96 (dd, *J* = 14.2, 10.3 Hz, 1H), 2.50-2.33 (m, 2H), 2.24-2.09 (m, 2H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 171.0 (C), 169.5 (C), 148.9 (C), 148.0 (C), 129.1 (C), 127.3 (CH), 121.3 (CH), 112.3 (CH), 111.2 (CH), 106.9 (CH), 56.6 (CH), 56.0 (CH<sub>3</sub>), 55.9 (CH<sub>3</sub>), 52.5 (CH<sub>3</sub>), 35.5 (CH<sub>2</sub>), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 19.9 (CH<sub>2</sub>)

**LRMS-ESI** (m/z) 320.2 (M+1), 260.0 (M-59).

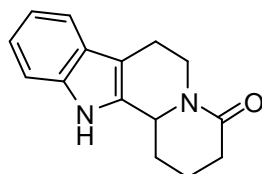
Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc) pour donner **75** (33 mg, 21%) sous forme d'une huile jaune.

**Rf** = 0,76 (EtOAc 100)

**IR (film)** 2952, 2837, 1738, 1642, 1514, 1258, 1200, 1027 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 6.77-6.68 (m, 3H), 6.05 (dt, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J* = 10.8, 5.2 Hz, 1H), 5.16 (dt, *J* = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 6H), 3.74 (s, 3H), 3.30 (dd, *J* = 14.2, 5.3 Hz, 1H),

**1,2,3,6,7,12b-héxahydroindolo[2,3-a]quinolizin-4(12H)-one 76**



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O  
Exact Mass: 240,1263  
Molecular Weight: 240,3003

puis chauffé sous agitation à 70 °C pendant 12 heures. Après refroidissement à température ambiante, le gaz est libéré avec précautions puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/MeOH 99/1) pour donner **76** (180 mg, 85%) sous forme d'un solide blanc.

**Rf** = 0,36 (EtOAc/MeOH 98/2)

**Pf** = 240-241 °C

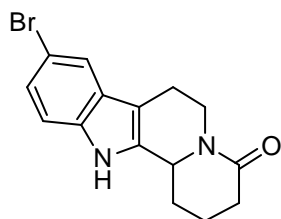
**IR (film)** 3200, 2921, 2851, 1607, 1437 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ 7.49 (d large, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (d large, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.10 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 5.17-5.07 (m, 1H), 4.78 (dd large, *J* = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 2.89-2.74 (m, 3H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.50-2.34 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.87-1.72 (m, 2H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD, 50 MHz) δ 170.2 (C), 136.4 (C), 133.4 (C), 126.6 (C), 121.8 (CH), 119.4 (CH), 118.2 (CH), 111.1 (CH), 108.6 (C), 54.7 (CH), 40.5 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 21.0 (CH<sub>2</sub>), 19.2 (CH<sub>2</sub>)

**HRMS-ESI** (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculé 241.1335; mesuré 241.1342 (Δ = 2.6 ppm).

### 9-bromo-1,2,3,6,7,12b-héxahydroindolo[2,3-a]quinolizin-4(12H)-one **77**



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O

Exact Mass: 318,0368

Molecular Weight: 319,1964

Dans un autoclave pour hydroformylation sous argon, une solution de 0,8 mg (1 % mol ; 0,003 mmol) de dicarbonylacétylacétonato rhodium et de 5,1 mg (2 % mol ; 0,007 mmol) de biphephos dans 3 mL de THF anhydre et dégazé, préparée dans un Schlenk sous argon, est ajoutée à une solution de 100 mg (1 éq. ; 0,326 mmol) de **70** et 4 µL (10 % mol ; 0,033 mmol) de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O, pour atteindre une concentration finale de 0,04 M. L'autoclave est purgé trois fois par H<sub>2</sub>/CO (1/1). L'autoclave est placé sous 5 bar de H<sub>2</sub>/CO (1/1) puis chauffé sous agitation à 70 °C pendant 12 heures. Après refroidissement à température ambiante, le gaz est libéré avec précautions puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc 100) pour donner **77** (76 mg, 73%) sous forme d'un solide blanc.

**Rf** = 0,25 (EtOAc 100)

**Pf** = 272-274 °C

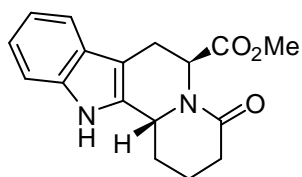
**IR (film)** 3165, 2934, 1609, 1437, 1311 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) δ 7.59 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 5.15-5.05 (m, 1H), 4.75 (dd large, *J* = 9.6, 4.5 Hz, 1H), 2.87-2.67 (m, 3H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.50-2.32 (m, 2H), 1.96-1.71 (m, 3H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz) δ 170.2 (C), 135.1 (C), 134.8 (C), 128.3 (C), 124.4 (CH), 120.7 (CH), 112.5 (CH), 112.4 (C), 108.2 (C), 54.6 (CH), 40.4 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 20.8 (CH<sub>2</sub>), 19.1 (CH<sub>2</sub>)

**HRMS-ESI** (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculé 319.0441 and 321.0421; mesuré 319.0446 and 321.0429 (Δ = 1.7 ppm).

**(6*S*,12*bR*)-méthyl 1,2,3,4,6,7,12,12*b*-octahydro-4-oxoindolo[2,3-*a*]-quinolizine-6-carboxylate **78a****



Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
Exact Mass: 298,1317  
Molecular Weight: 298,3364

Dans un autoclave pour hydroformylation sous argon, une solution de 1,3 mg (1 %mol ; 0,005 mmol) de dicarbonylacétylacétonato rhodium et de 8,2 mg (2 %mol ; 0,010 mmol) de biphephos dans 3 mL de THF anhydre et dégazé, préparée dans un Schlenk sous argon, est ajoutée à une solution de 150 mg (1 éq. ; 0,52 mmol) de **71** et 9,9 mg (10 %mol ; 0,054 mmol) d'APTS, pour atteindre une concentration finale de 0,04 M. L'autoclave est purgé trois fois par H<sub>2</sub>/CO (1/1). L'autoclave est placé sous 5 bar de H<sub>2</sub>/CO (1/1) puis chauffé sous agitation à 70 °C pendant 12 heures. Après refroidissement à température ambiante, le gaz est libéré avec précautions puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/EtOAc 20/80) pour donner **78a** (139 mg, 89%) sous forme d'un solide jaune pâle.

**Rf** = 0,31 (pentane/EtOAc 30/70)

**Pf** = 165-167 °C

**IR (film)** 3273, 2952, 2850, 1737, 1610, 1429 cm<sup>-1</sup>

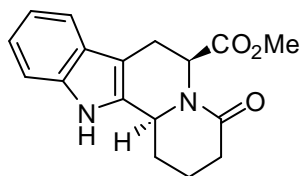
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8.07 (s large, 1H), 7.53 (dd, *J* = 6.6, 2.0 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.24-7.09 (m, 2H), 6.12 (dd, *J* = 6.4, 1.4 Hz, 1H), 5.11-5.03 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.46 (dt, *J* = 15.7, 1.6 Hz, 1H), 3.07 (ddd, *J* = 15.7, 6.4, 2.4 Hz, 1H), 2.78-2.64 (m, 1H), 2.54-2.40 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 1H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 171.6 (C), 170.5 (C), 136.6 (C), 132.5 (C), 126.8 (C), 122.4 (CH), 119.9 (CH), 118.5 (CH), 111.1 (CH), 106.6 (C), 52.6 (CH<sub>3</sub>), 52.2 (CH), 50.1 (CH), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 19.7 (CH<sub>2</sub>)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** +129.2 (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>)

**HRMS-ESI** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculé 299.1390; mesuré 299.1385 (Δ = 1.9 ppm).

**(6*S*,12*bS*)-méthyl 1,2,3,4,6,7,12,12*b*-octahydro-4-oxoindolo[2,3-*a*]-quinolizine-6-carboxylate **78b****



Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
Exact Mass: 298,1317  
Molecular Weight: 298,3364

Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/EtOAc 25/75 à 0/100) pour donner **78b** sous forme d'un solide jaune.

**Rf** = 0,24 (pentane/EtOAc 30/70)

**Pf** = 197 °C

**IR (film)** 3269, 2919, 2852, 1742, 1615, 1467 cm<sup>-1</sup>

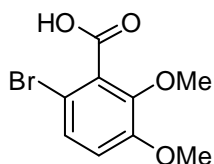
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 8.51 (s large, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.23-7.12 (m, 2H), 4.98-4.92 (m, 1H), 4.43 (dd, *J* = 8.4, 4.9 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.45 (ddd, *J* = 15.7, 8.4, 1.9 Hz, 1H), 3.05 (ddd, *J* = 15.7, 4.9, 1.9 Hz, 1H), 2.53-2.35 (m, 3H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.00-1.74 (m, 2H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 172.2 (C), 170.8 (C), 136.4 (C), 133.2 (C), 126.9 (C), 122.4 (CH), 120.0 (CH), 118.4 (CH), 111.3 (CH), 108.9 (C), 56.8 (CH), 54.9 (CH), 52.4 (CH<sub>3</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 27.2 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 18.4 (CH<sub>2</sub>)

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** -40.2 (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>)

**HRMS-ESI** (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculé 299.1390; mesuré 299.1392 (Δ = 0.5 ppm).

### Acide 6-bromo-2,3-diméthoxybenzoïque 79



Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>BrO<sub>4</sub>  
Exact Mass: 259,9684  
Molecular Weight: 261,0694

Dans un ballon, 1000 mg (1 éq. ; 5,49 mmol) d'acide 2,3-diméthoxybenzoïque sont solubilisés dans 8,6 mL de solution 0,7 M de NaOH (1,1 éq.) et le ballon est placé dans un bain de glace. 863 mg (0,55 éq. ; 3,02 mmol) de 1,3-dibromo-5,5-diméthylhydantoïne sont ajoutés et la solution est agitée pendant 2 heures en laissant remonter à température ambiante. Ajoute 15 mL de solution 1M d'HCl puis la phase aqueuse est extraite par 3\*20 mL d'EtOAc. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée sous pression réduite pour donner **79** sous forme d'un solide (1433 mg, quant.) utilisé sans purification supplémentaire.

**Rf** = 0,14 (pentane/EtOAc 30/70)

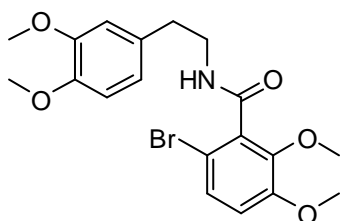
**Pf** = 110-112 °C

**IR (film)** 2941, 1716 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 9.92 (s large, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 170.2 (C), 152.2 (C), 147.1 (C), 130.7 (C), 128.2 (CH), 114.9 (CH), 108.7 (C), 62.0 (CH<sub>3</sub>), 56.2 (CH<sub>3</sub>)

### 6-bromo-N-(3,4-diméthoxyphényl)-2,3-diméthoxybenzamide 80



Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>5</sub>  
Exact Mass: 423,0681  
Molecular Weight: 424,2857

Dans un ballon sous argon, 1433 mg (1 éq. ; 5,49 mmol) d'acide **79** sont solubilisés par 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre. 0,80 mL (2 éq. ; 10,98 mmol) de chlorure de thionyle sont ajoutés puis la solution est chauffée à reflux pendant 2 heures. Le solvant et l'excès de SOCl<sub>2</sub> sont évaporés et le résidu est repris dans 15 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Le ballon est placé sous argon dans un bain de glace puis 1,53 mL (2 éq. ; 10,98 mmol) de Et<sub>3</sub>N puis 1,39 mL (1,5 éq. ; 8,23 mmol) de 3,4-diméthoxyphénylamine sont ajoutés et la solution est agitée en laissant remonter à température ambiante pendant 12 heures. 10 mL de solution 1M d'HCl sont ajoutés puis la phase aqueuse est extraite par 3\*20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/EtOAc 50/50) pour donner **80** sous forme d'un solide jaune (1951 mg, 84%).

**Rf** = 0,32 (pentane/EtOAc 50/50)

**Pf** = 100-102 °C

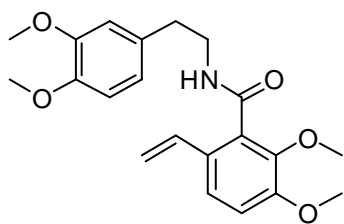
**IR (film)** 3340, 2942, 2841, 1655, 1514, 1455, 1261, 1231, 1141, 1001, 809 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.81-6.77 (m, 4H), 5.76 (t large, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (q app, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 165.7 (C), 152.4 (C), 149.2 (C), 147.8 (C), 147.0 (C), 134.2 (C), 131.4 (C), 128.2 (CH), 120.9 (CH), 114.3 (CH), 112.3 (CH), 111.6 (CH), 109.8 (C), 62.2 (CH<sub>3</sub>), 56.2 (CH<sub>3</sub>), 56.06 (CH<sub>3</sub>), 56.00 (CH<sub>3</sub>), 41.2 (CH<sub>2</sub>), 35.4 (CH<sub>2</sub>)

**LRMS-ESI** (m/z) 426 (M+1), 424 (M+1).

### ***N*-(3,4-diméthoxyphényl)-2,3-diméthoxy-6-vinylbenzamide **81****



Chemical Formula: C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>  
Exact Mass: 371,1733  
Molecular Weight: 371,4269

Dans un ballon sous argon, 474 mg (1 éq. ; 1,12 mmol) de composé bromé **80** sont solubilisés par 7 mL de toluène. 0,98 mL (3 éq. ; 3,35 mmol) de vinyltributylstannane puis 52 mg (0,04 éq. ; 0,04 mmol) de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> sont ajoutés et la solution est chauffée à 100 °C pendant 12 heures. Après refroidissement, 26 mg (0,02 éq. ; 0,02 mmol) de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> sont de nouveau ajoutés puis la solution est chauffée à 100 °C pendant 24 heures supplémentaires. Après refroidissement, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/EtOAc 50/50) pour donner **81** sous forme d'un solide jaune pâle (375 mg, 90%).

**Rf** = 0,32 (pentane/EtOAc 50/50)

**Pf** = 117-119 °C

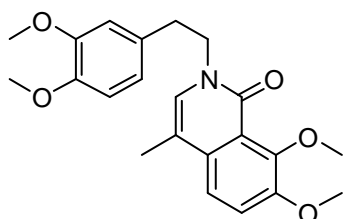
**IR (film)** 3345, 2935, 2839, 1650, 1514, 1455, 1260, 1230, 1141, 1021 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.83-6.73 (m, 3H), 6.66 (dd, *J* = 17.4, 11.1 Hz, 1H), 5.90 (t large, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.57 (dd, *J* = 17.5, 1.0 Hz, 1H), 5.16 (dd, *J* = 10.9, 1.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (q app, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.86 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 166.0 (C), 152.1 (C), 149.1 (C), 147.7 (C), 145.5 (C), 133.3 (CH), 131.5 (C), 131.4 (C), 128.6 (C), 121.5 (CH), 120.8 (CH), 114.5 (CH<sub>2</sub>), 113.2 (CH), 112.1 (CH), 111.5 (CH), 61.8 (CH<sub>3</sub>), 56.0 (2\*CH<sub>3</sub>), 55.9 (CH<sub>3</sub>), 41.0 (CH<sub>2</sub>), 35.4 (CH<sub>2</sub>)

**LRMS-ESI** (m/z) 372 (M+1).

### **2-(3,4-diméthoxyphényl)-7,8-diméthoxy-4-méthylisoquinolin-1(2*H*)-one **82****



Chemical Formula: C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>  
Exact Mass: 383,1733  
Molecular Weight: 383,4376

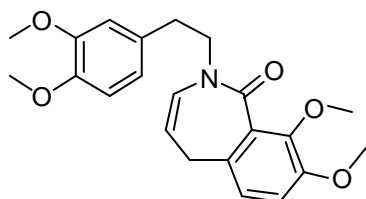
Dans un autoclave pour hydroformylation sous argon, une solution de 1,5 mg (2 % mol ; 0,006 mmol) de dicarbonylacétylacétonato rhodium et de 7,1 mg (8 % mol ; 0,023 mmol) de triphénylphosphite dans 3 mL de THF anhydre et dégazé, préparée dans un Schlenk sous argon, est ajoutée à une solution de 106 mg (1 éq. ; 0,285 mmol) de **81** et 5,4 mg (10 % mol ; 0,029 mmol) d'acide paratoluènesulfonique, pour atteindre une concentration finale de 0,04 M. L'autoclave est purgé trois fois par H<sub>2</sub>/CO (1/1). L'autoclave est placé sous 20 bar de H<sub>2</sub>/CO (1/1) puis chauffé sous agitation à 65 °C pendant 12 heures. Après refroidissement à température ambiante, le gaz est libéré avec précautions puis le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner une huile. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/EtOAc 20/80) pour donner **82** (83 mg, 76%) sous forme d'un solide blanc.

**Rf** = 0,37 (pentane/EtOAc 10/90)

**IR (film)** 2924, 2851, 1660, 1628, 1515, 1276, 1232, 1023 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.38-7.28 (m, 2H), 6.79 (s large, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.10 (dd, *J* = 9.4, 7.3 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.02 (dd, *J* = 8.4, 6.7 Hz, 2H), 2.16 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H)

## 2-(3,4-diméthoxyphényl)-8,9-diméthoxy-2,5-dihydro-1H-benzo[c]azépin-1-one **83**



Chemical Formula: C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>  
Exact Mass: 383,1733  
Molecular Weight: 383,4376

Dans un autoclave pour hydroformylation sous argon, une solution de 1,4 mg (2 %mol ; 0,005 mmol) de dicarbonylacétylacétonato rhodium et de 8,5 mg (4 %mol ; 0,011 mmol) de biphephos dans 3 mL de THF anhydre et dégazé, préparée dans un Schlenk sous argon, est ajoutée à une solution de 100 mg (1 éq. ; 0,269 mmol) de **81** et 5,1 mg (10 %mol ; 0,027 mmol) d'acide paratoluènesulfonique, pour atteindre une concentration finale de 0,04 M. L'autoclave est purgé trois fois par H<sub>2</sub>/CO (1/1). L'autoclave est placé sous 7 bar de H<sub>2</sub>/CO (1/1) puis chauffé sous agitation à 85 °C pendant 12 heures. Après refroidissement à température ambiante, le gaz est libéré avec précautions puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/EtOAc 30/70) pour donner **83** (58 mg, 56%) sous forme d'un solide cireux jaune.

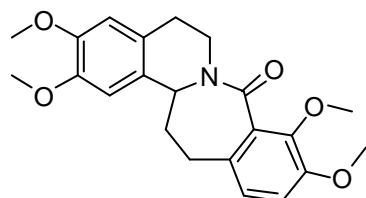
R<sub>f</sub> = 0,67 (pentane/EtOAc 10/90)

IR (film) 2935, 2836, 1636, 1514, 1451, 1417, 1259, 1234, 1141, 1025 cm<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 6.87-6.78 (m, 4H), 6.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.64 (td, *J* = 7.5, 6.6 Hz, 1H), 4.30 (s large, 1H), 3.987 (s, 3H), 3.85 (s large, 9H), 3.50 (s large, 1H), 3.19 (d large, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.04 (d large, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.91-2.81 (m, 2H)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 167.1 (C), 152.0 (C), 149.2 (C), 149.0 (C), 147.7 (C), 138.1 (C), 131.6 (C), 129.6 (CH), 128.9 (C), 121.4 (CH), 121.0 (CH), 120.7 (CH), 114.1 (CH), 112.4 (CH), 111.4 (CH), 62.0 (CH<sub>3</sub>), 56.2 (CH<sub>3</sub>), 56.03(CH<sub>3</sub>), 56.01 (CH<sub>3</sub>), 49.9 (CH<sub>2</sub>), 34.3 (CH<sub>2</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>)

## 2,3,9,10-tétraméthoxy-5,13,14,14a-tétrahydroisoquino[2,1-b][2]benzazépin-8(6H)-one **85**



Chemical Formula: C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>  
Exact Mass: 383,1733  
Molecular Weight: 383,4376

Dans un ballon sous argon, 58 mg (1 éq. ; 0,151 mmol) de composé **83** sont mis en solution dans 4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre. 33 μL (2 éq. ; 0,30 mmol) de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O sont ajoutés puis la solution est chauffée à reflux pendant 12 heures. Après refroidissement, 20 mL de solution saturée en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sont ajoutés puis la phase aqueuse est extraite par 3\*20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/EtOAc 40/60) pour donner **85** sous forme d'un solide blanc (39 mg, 67%).

R<sub>f</sub> = 0,27 (pentane/EtOAc 30/70)

IR (film) 2980, 2933, 1633, 1519, 1454, 1425, 1258, 1228, 1118 cm<sup>-1</sup>

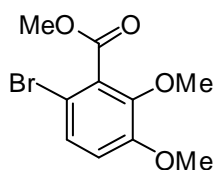
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 6.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.50 (dd, *J* = 9.5, 7.9 Hz, 1H), 4.32 (ddd, *J* = 13.0, 6.3, 5.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.61 (ddd, *J* = 13.0, 8.3, 4.6 Hz, 1H), 2.98-2.77 (m, 3H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 2H)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 167.1 (C), 152.4 (C), 148.0 (C), 147.8 (C), 147.6 (C), 130.4 (C), 129.5 (C), 127.7 (C), 127.0 (C), 123.2 (CH), 113.9 (CH), 111.5 (CH), 109.3 (CH), 62.0 (CH<sub>3</sub>), 56.1 (2\*CH<sub>3</sub>), 56.0 (CH<sub>3</sub>), 54.6 (CH), 38.1 (CH<sub>2</sub>), 37.7 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>)

LRMS-ESI (m/z) 384.1 (M+1).



### 6-bromo-2,3-diméthoxybenzoate de méthyle **86**



Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>4</sub>

Exact Mass: 273,9841

Molecular Weight: 275,0959

Dans un ballon sous argon, 1280 mg (1 éq. ; 4,90 mmol) d'acide **79** sont solubilisés par 8 mL de DMF puis 1016 mg (1,5 éq. ; 7,35 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et 0,61 mL (2 éq. ; 9,81 mmol) d'iodométhane sont ajoutés. La solution est agitée à température ambiante pendant 12 heures. 30 mL d'H<sub>2</sub>O sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite par 3\*20 mL d'Et<sub>2</sub>O. La phase organique est lavée par une solution saturée en Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée pour donner **86** sous forme d'un solide jaune pâle (1067 mg, 79%) utilisé

sans purifications supplémentaires.

**Rf** = 0,73 (pentane/EtOAc 70/30)

**Pf** = 34-36 °C

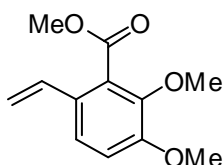
**IR (film)** 2944, 1727, 1474, 1446, 1260, 1049, 1004, cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 166.5 (C), 152.2 (C), 147.2 (C), 131.5 (C), 128.0 (CH), 114.8 (CH), 109.0 (C), 61.9 (CH<sub>3</sub>), 56.3 (CH<sub>3</sub>), 52.8 (CH<sub>3</sub>)

**LRMS-ESI** (m/z) 276 (M+1), 243 (M-31).

### 2,3-diméthoxy-6-vinylbenzoate de méthyle **87**



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>

Exact Mass: 222,0892

Molecular Weight: 222,2372

Dans un ballon sous argon, 300 mg (1 éq. ; 1,09 mmol) de composé **86** sont solubilisés par 7 mL de toluène anhydre. 0,96 mL (3 éq. ; 3,27 mmol) de vinyltributylstannane puis 38 mg (0,03 éq. ; 0,03 mmol) de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> sont ajoutés et la solution est chauffée à 110 °C pendant 24 heures. Le solvant est évaporé puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/EtOAc 93/7) pour donner **87** sous forme d'une huile incolore (181 mg, 75%).

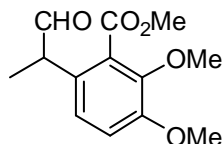
**Rf** = 0,45 (pentane/EtOAc 90/10)

**IR (film)** 2947, 1728, 1489, 1454, 1260, 1055, 1026 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 17.4, 11.0 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J* = 17.4, 0.9 Hz, 1H), 5.23 (dd, *J* = 10.9, 0.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 168.4 (C), 152.2 (C), 146.0 (C), 133.0 (CH), 128.3 (C), 121.5 (CH), 115.2 (CH<sub>2</sub>), 113.9 (CH + C), 61.7 (CH<sub>3</sub>), 56.1 (CH<sub>3</sub>), 52.5 (CH<sub>3</sub>)

### 2,3-diméthoxy-6-(1-oxopropan-2-yl)benzoate de méthyle **88**



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>

Exact Mass: 252,0998

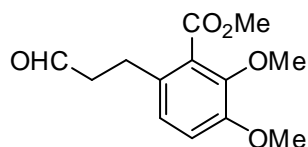
Molecular Weight: 252,2631

Dans un autoclave pour hydroformylation sous argon, une solution de 1,2 mg (1 % mol ; 0,004 mmol) de dicarbonylacétylacétonato rhodium et de 5,6 mg (4 % mol ; 0,018 mmol) de triphénylphosphite dans 3 mL de THF anhydre et dégazé, préparée dans un Schlenk sous argon, est ajoutée à une solution de 100 mg (1 éq. ; 0,45 mmol) de **87**, pour atteindre une concentration finale de 0,04 M. L'autoclave est purgé trois fois par H<sub>2</sub>/CO (1/1). L'autoclave est placé sous 15 bar de H<sub>2</sub>/CO (1/1) puis chauffé sous agitation à 75 °C pendant 15 heures. Après refroidissement à température ambiante, le gaz est libéré avec précautions puis le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner une huile. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/EtOAc 85/15) pour donner **88** (61 mg, 54%) sous forme d'une huile incolore.

R<sub>f</sub> = 0,19 (pentane/EtOAc 90/10)

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 9.67 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.58 (q, 6.9 Hz, 1H), 1.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)

### 2,3-diméthoxy-6-(3-oxopropyl)benzoate de méthyle **89**



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>

Exact Mass: 252,0998

Molecular Weight: 252,2631

Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/EtOAc 85/15 à 80/20) pour donner **89** (31 mg, 27%) sous forme d'une huile incolore.

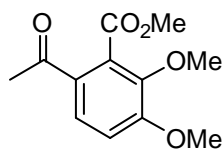
R<sub>f</sub> = 0,09 (pentane/EtOAc 90/10)

**IR** (film) 2946, 1727, 1492, 1274, 1057 cm<sup>-1</sup>

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 9.78 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.91-6.90 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.86-2.81 (m, 2H), 2.77-2.74 (m, 2H)

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 201,5 (CH), 168.2 (C), 151.3 (C), 146.3 (C), 130.1 (C), 129.2 (C), 125.0 (CH), 114.1 (CH), 61.6 (CH<sub>3</sub>), 56.1 (CH<sub>3</sub>), 52.4 (CH<sub>3</sub>), 45.5 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>)

## 6-acétyl-2,3-diméthoxybenzoate de méthyle **90**



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>

Exact Mass: 238,0841

Molecular Weight: 238,2366

Dans un ballon sous argon, 75 mg (1 éq. ; 0,30 mmol) d'aldéhyde **88** sont solubilisés par 3 mL de toluène. 50 µL (1 éq. ; 0,30 mmol) de 3,4-diméthoxyphénylamine puis 11,3 mg (0,2 éq. ; 0,06 mmol) d'acide *p*-toluènesulfonique sont ajoutés. La solution est agitée à 90 °C pendant 12 heures. 20 mL de solution saturée en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sont ajoutés puis la phase aqueuse est extraite par 3\*20 mL d'EtOAc. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/EtOAc 40/60) pour donner **90** sous forme d'un solide jaune pâle (26 mg, 37%).

**R<sub>f</sub>** = 0,53 (pentane/EtOAc 30/70)

**P<sub>f</sub>** = 58-60 °C

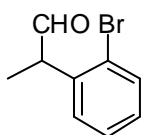
**IR (film)** 2945, 2851, 1732, 1668, 1572, 1456, 1262, 1153, 1052, 1018, 807, 735 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 195.8 (C), 168.2 (C), 156.9 (C), 146.6 (C), 129.9 (C), 127.9 (C), 127.1 (CH), 111.8 (CH), 61.9 (CH<sub>3</sub>), 56.2 (CH<sub>3</sub>), 52.8 (CH<sub>3</sub>), 26.7 (CH<sub>3</sub>)

**LRMS-ESI** (m/z) 271.1 (M-31)

## 2-(2-bromophényl)propanal **91**



Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>BrO

Exact Mass: 211,9837

Molecular Weight: 213,0712

Dans un autoclave pour hydroformylation sous argon, une solution de 2,1 mg (1 % mol ; 0,008 mmol) de dicarbonylacétylacétonato rhodium et de 10,2 mg (4 % mol ; 0,033 mmol) de triphénylphosphine dans 3 mL de THF anhydre et dégazé, préparée dans un Schlenk sous argon, est ajoutée à une solution de 150 mg (1 éq. ; 0,82 mmol) de 1-bromo-2-vinylbenzène, pour atteindre une concentration finale de 0,04 M. L'autoclave est purgé trois fois par H<sub>2</sub>/CO (1/1). L'autoclave est placé sous 15 bar de H<sub>2</sub>/CO (1/1) puis chauffé sous agitation à 45 °C pendant 18 heures. Après refroidissement à température ambiante, le gaz est libéré avec précautions puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/Et<sub>2</sub>O 95/5) pour donner **91** (136 mg, 78%) sous forme d'une huile incolore.

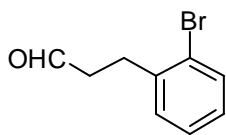
**R<sub>f</sub>** = 0,67 (pentane/Et<sub>2</sub>O 95/5)

**IR (film)** 2978, 2930, 1720, 1471, 1438, 1023, 753 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 9.75 (s large, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.34 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.21-7.11 (m, 2H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.44 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 200.4 (CH), 133.5 (C), 129.4 (CH), 129.2 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (C), 126.7 (CH), 52.1 (CH), 14.2 (CH<sub>3</sub>)

### 3-(2-bromophényl)propanal **92**



Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>BrO  
Exact Mass: 211,9837  
Molecular Weight: 213,0712

2H), 2.82 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 2H)

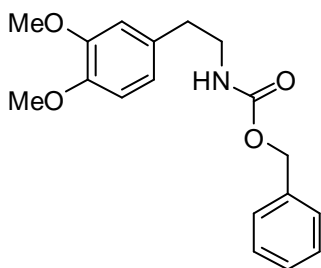
Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/Et<sub>2</sub>O 95/5) pour donner **92** (12 mg, 7%) sous forme d'une huile incolore.

**Rf** = 0,38 (pentane/Et<sub>2</sub>O 95/5)

**IR (film)** 2924, 1704, 1438, 1260, 1025, 748 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 9.85 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.13-7.06 (m, 1H), 3.08 (t, *J* = 7.6 Hz,

### 3,4-diméthoxyphénylcarbamate de benzyle **93**



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>  
Exact Mass: 315,1471  
Molecular Weight: 315,3636

**Rf** = 0,1 (pentane/EtOAc 90/10)

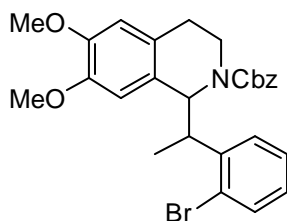
**Pf** = 70-72 °C

**IR (film)** 3328, 2930, 1687, 1538, 1514, 1455, 1259, 1235, 1139, 1024, 978 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.39-7.31 (m, 5H), 6.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.73-6.71 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.81 (s large, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.45 (q app, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 7 Hz, 2H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 156.3 (C), 149.1 (C), 147.7 (C), 136.6 (C), 131.2 (C), 128.5 (2\*CH), 128.1 (3\*CH), 120.7 (CH), 112.0 (CH), 111.5 (CH), 66.6 (CH<sub>2</sub>), 56.0 (CH<sub>3</sub>), 55.9 (CH<sub>3</sub>), 42.3 (CH<sub>2</sub>), 35.7 (CH<sub>2</sub>)

**benzyl 1-(1-(2-bromophényl)éthyl)-6,7-diméthoxy-3,4-dihydroisoquinoline-2(1H)-carboxylate **94****



Chemical Formula:  $C_{27}H_{28}BrNO_4$   
Exact Mass: 509,1202  
Molecular Weight: 510,4195

Dans un autoclave pour hydroformylation sous argon, une solution de 1,4 mg (1 %mol ; 0,005 mmol) de dicarbonylacétylacétonato rhodium et de 5,8  $\mu$ L (4 %mol ; 0,022 mmol) de triphénylphosphite dans 3 mL de THF anhydre et dégazé, préparée dans un Schlenk sous argon, est ajoutée à une solution de 100 mg (1 éq. ; 0,55 mmol) de 1-bromo-2-vinylbenzène, 172 mg (1 éq. ; 0,55 mmol) de **93** et 21 mg (0,2 éq. ; 0,11 mmol) d'APTS, pour atteindre une concentration finale de 0,04 M. L'autoclave est purgé trois fois par  $H_2/CO$  (1/1).

L'autoclave est placé sous 20 bar de  $H_2/CO$  (1/1) puis chauffé sous agitation à 55 °C pendant 12 heures. Après refroidissement à température ambiante, le gaz est libéré avec précautions puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/EtOAc 80/20) pour donner **94** (100 mg, 36%) sous forme d'une huile jaune pâle et d'un mélange 1/1 des deux diastéréoisomères.

**R<sub>f</sub>** = 0,50 (pentane/EtOAc 70/30)

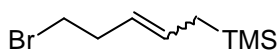
**IR (film)** 2934, 1690, 1428, 1220, 1120, 1095, 1020, 754, 727, 697  $cm^{-1}$

**RMN <sup>1</sup>H** ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7.52-7.28 (m, 9H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.58-6.54 (m, 1H), 5.25-5.17 (m, 2H), 4.30 (ddd,  $J = 13.2, 6.7, 3.8$  Hz, 0.5H), 4.01 (dt app.,  $J = 13.0, 6.2$  Hz, 0.5 H), 3.88-3.82 (m, 6H), 3.75-3.70 (m, 0.5H), 3.60 (ddd,  $J = 12.9, 8.9, 5.9$  Hz, 0.5H), 3.38 (s large, 2H), 2.91-2.77 (m, 1H), 2.73-2.63 (m, 1H), 1.37 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1.5H), 1.27 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1.5H)

**RMN <sup>13</sup>C** ( $CDCl_3$ , 100 MHz)  $\delta$  156.3 (C), 155.8 (C), 147.9 (C), 147.8 (C), 146.6 (C), 146.4 (C), 143.5 (C), 142.9 (C), 137.0 (C), 136.7 (C), 132.9 (CH), 132.7 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 111.3 (CH), 111.0 (CH), 110.7 (CH), 110.2 (CH), 67.5 ( $CH_2$ ), 67.2 ( $CH_2$ ), 60.3 (CH), 59.3 (CH), 55.9 ( $CH_3$ ), 55.5 ( $CH_3$ ), 55.4 ( $CH_3$ ), 43.8 (CH), 43.3 (CH), 39.5 ( $CH_2$ ), 39.0 ( $CH_2$ ), 27.7 ( $CH_2$ ), 27.6 ( $CH_2$ ), 18.2 ( $CH_3$ ), 17.7 ( $CH_3$ )

## Partie expérimentale chapitre 4

### 5-(bromopent-2-ényl)triméthylsilane **95**



Chemical Formula:  $C_8H_{17}BrSi$   
Exact Mass: 220,0283  
Molecular Weight: 221,2101

Dans un tube micro-onde sous argon, 44 mg (0,01 éq. ; 0,052 mmol) de catalyseur Grubbs II sont ajoutés à une solution de 700 mg (1 éq. ; 5,19 mmol) de 1-bromobut-3-ène et 3,30 mL (4 éq. ; 20,74 mmol) d'allyltriméthylsilane. La suspension est chauffée sous irradiations micro-onde à 60 °C pendant 1 minute. Après refroidissement, le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (heptane 100) pour donner **95** sous forme d'une huile incolore (769 mg, E/Z = 63/37, 67%).

Rf = 0,51 (heptane 100)

IR (film) 2954, 1246, 837  $cm^{-1}$

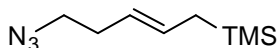
RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5.61-5.48 (m, 1H), 5.31-5.17 (m, 1H), 3.36-3.35 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 2H), 0.02 (s, 3.3H), 0.01 (s, 5.7H)

RMN  $^{13}C$  (isomère majoritaire: E) ( $CDCl_3$ , 50 MHz)  $\delta$  130.2 (CH), 124.9 (CH), 36.4 ( $CH_2$ ), 33.4 ( $CH_2$ ), 23.0 ( $CH_2$ ), -1.9 ( $3*CH_3$ )

RMN  $^{13}C$  (isomère minoritaire: Z) ( $CDCl_3$ , 50 MHz)  $\delta$  128.9 (CH), 123.6 (CH), 32.6 ( $CH_2$ ), 30.9 ( $CH_2$ ), 19.0 ( $CH_2$ ), -1.7 ( $3*CH_3$ )

GCMS (m/z): 222 (M) $^+$ , 220 (M) $^+$ , 139, 73.

### 5-azidopent-2-ényltriméthylsilane **96**



Chemical Formula:  $C_8H_{17}N_3Si$   
Exact Mass: 183,1192  
Molecular Weight: 183,3262

Dans un ballon sous argon, 1538 mg (3 éq. ; 23,67 mmol) d'azoture de sodium sont ajoutés à une solution de 1745 mg (1 éq. ; 7,89 mmol) de **95** dans 8 mL de DMF. La suspension est agitée à 70 °C pendant 12 heures. Après refroidissement, 50 mL d'Et<sub>2</sub>O sont ajoutés et la phase organique est lavée par 3\*20 mL d'H<sub>2</sub>O, séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée pour donner **96** sous forme d'une huile jaune pâle (1325 mg, E/Z = 63/37, 92%) utilisé sans purifications supplémentaires.

Rf = 0,40 (heptanes 100)

IR (film) 2954, 2089, 1247, 838  $cm^{-1}$

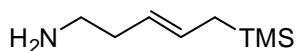
RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 200 MHz)  $\delta$  5.64-5.46 (m, 1H), 5.33-5.14 (m, 1H), 3.31-3.21 (m, 2H), 2.36-2.24 (m, 2H), 1.54-1.43 (m, 2H), 0.02 (s, 3.3H), 0.00 (s, 5.7H)

RMN  $^{13}C$  (isomère majoritaire: E) ( $CDCl_3$ , 50 MHz)  $\delta$  129.9 (CH), 123.8 (CH), 51.5 ( $CH_2$ ), 32.4 ( $CH_2$ ), 22.9 ( $CH_2$ ), -2.0 ( $3*CH_3$ )

RMN  $^{13}C$  (isomère minoritaire: Z) ( $CDCl_3$ , 50 MHz)  $\delta$  128.9 (CH), 122.3 (CH), 51.2 ( $CH_2$ ), 26.9 ( $CH_2$ ), 18.8 ( $CH_2$ ), -1.8 ( $3*CH_3$ )

GCMS (m/z): 183 (M) $^+$ , 101, 86, 73.

### 5-(triméthylsilyl)pent-3-én-1-amine **97**



Chemical Formula: C<sub>8</sub>H<sub>19</sub>NSi  
Exact Mass: 157,1287  
Molecular Weight: 157,3287

Dans un ballon sous argon, 311 mg (1,2 éq. ; 8,20 mmol) de LiAlH<sub>4</sub> sont ajoutés lentement à une solution de 1253 mg (1 éq. ; 6,83 mmol) de **96** dans 30 mL d'Et<sub>2</sub>O anhydre. La suspension est agitée à température ambiante pendant 12 heures. Le ballon est placé dans un bain de glace puis 0,31 mL d'H<sub>2</sub>O, puis 0,31 mL de solution de NaOH 15 % puis 0,93 mL d'H<sub>2</sub>O sont ajoutés goutte à goutte et la solution est agitée pendant 2 heures. La suspension est filtrée puis la phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée sous pression réduite pour donner **97** sous forme d'une huile jaune pâle (1050 mg, E/Z = 63/37, 98%) utilisée sans purifications supplémentaires.

**IR (film)** 2952, 1246, 837 cm<sup>-1</sup>

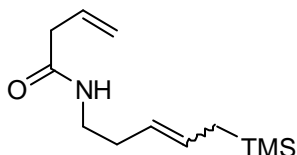
**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 5.59-5.38 (m, 1H), 5.31-5.11 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.20-2.06 (m, 2H), 1.52-1.40 (m, 2H), 1.34 (s large, 2H), 0.01 (s, 3.3H), -0.01 (s, 5.7H)

**RMN <sup>13</sup>C** (isomère majoritaire: E) (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 128.8 (CH), 125.7 (CH), 42.0 (CH<sub>2</sub>), 36.9 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), -1.9 (3\*CH<sub>3</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C** (isomère minoritaire: Z) (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz) δ 127.8 (CH), 124.3 (CH), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 18.7 (CH<sub>2</sub>), -1.8 (3\*CH<sub>3</sub>)

**HRMS-ESI** (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculé 158.1360; mesuré 158.1361 (Δ = 0.8 ppm).

### N-(5-(triméthylsilyl)pent-3-ényl)but-3-énamide **98**



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>NOSi  
Exact Mass: 225,1549  
Molecular Weight: 225,4026

Dans un ballon sous argon, 500 mg (1 éq. ; 3,18 mmol) de **97** sont solubilisés par 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre. 0,27 mL (1 éq. ; 3,18 mmol) d'acide but-3-énoïque puis 670 mg (1,1 éq. ; 3,50 mmol) d'EDC.HCl et 472 mg (1,1 éq. ; 3,50 mmol) de HOBT sont ajoutés et la solution est agitée à température ambiante pendant 24 heures. 20 mL de solution saturée en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sont ajoutés puis la phase aqueuse est extraite 3 fois par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée sous pression réduite pour donner une huile. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/EtOAc 85/15) pour donner **98** sous forme d'une huile incolore (615 mg, E/Z = 63/37, 86%).

**Rf** = 0,28 (pentane/EtOAc 80/20)

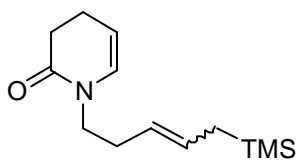
**IR (film)** 3292, 3081, 2953, 1648, 1552, 1247 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 5.98-5.84 (m, 1H), 5.67 (s large, 1H), 5.56-5.42 (m, 1H), 5.23-5.12 (m, 3H), 3.28-3.22 (m, 2H), 2.99-2.96 (m, 2H), 2.23-2.14 (m, 2H), 1.48-1.41 (m, 2H), 0.00 (s, 2.7H), -0.01 (s, 5.7H)

**RMN <sup>13</sup>C** (isomère majoritaire :E) (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 170.5 (C), 131.6 (CH), 129.5 (CH), 124.8 (CH), 119.6 (CH<sub>2</sub>), 41.7 (CH<sub>2</sub>), 39.4 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), -1.9 (3\*CH<sub>3</sub>)

**HRMS-ESI** (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculé 226.1622; mesuré 226.1626 (Δ = 2.1 ppm).

### 3,4-dihydro-1-(5-(triméthylsilyl)pent-3-ényl)pyridine-2(1H)-one **99**



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NOSi  
Exact Mass: 237,1549  
Molecular Weight: 237,4133

Dans un autoclave pour hydroformylation sous argon, une solution de 1,1 mg (1 % mol ; 0,004 mmol) de dicarbonylacétylacétonato rhodium et de 7,0 mg (2 % mol ; 0,009 mmol) de biphephos dans 3 mL de THF anhydre et dégazé, préparée dans un Schlenk sous argon, est ajoutée à une solution de 100 mg (1 éq. ; 0,44 mmol) de **98**, pour atteindre une concentration finale de 0,04 M. L'autoclave est purgé trois fois par H<sub>2</sub>/CO (1/1). L'autoclave est placé sous 5 bar de H<sub>2</sub>/CO (1/1) puis chauffé sous agitation à 70 °C pendant 6 heures. Après refroidissement à température ambiante, le gaz est libéré avec précautions puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/EtOAc 90/10) pour donner **99** (82 mg, 78%) sous forme d'une huile incolore.

Rf = 0,43 (pentane/EtOAc 90/10)

IR (film) 2951, 1668, 1406, 1384, 1246, 837 cm<sup>-1</sup>

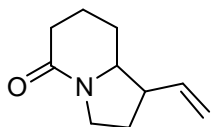
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 6.02-5.96 (m, 1H), 5.52-5.36 (m, 1H), 5.24-5.04 (m, 2H), 3.43 (t large, J = 7.3 Hz, 2H), 2.52-2.43 (m, 2H), 2.32-2.20 (m, 4H), 1.46 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 0.6H), 1.39 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1.4H), -0.01 (s, 2.3H), -0.04 (s, 5.6H)

RMN <sup>13</sup>C (isomère majoritaire: E) (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 169.2 (C), 130.2 (CH), 129.2 (CH), 124.6 (CH), 105.7 (CH), 46.6 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 20.4 (CH<sub>2</sub>), -1.9 (3\*CH<sub>3</sub>)

RMN <sup>13</sup>C (isomère minoritaire: Z) (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 169.3 (C), 130.1 (CH), 128.3 (CH), 123.0 (CH), 105.8 (CH), 46.2 (CH<sub>2</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 18.7 (CH<sub>2</sub>), -1.7 (3\*CH<sub>3</sub>)

HRMS-ESI (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculé 238.1622; mesuré 238.1629 (Δ = 3.2 ppm).

### héhahydro-1-vinylindolizin-5(1H)-one **100**



Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO  
Exact Mass: 165,1154  
Molecular Weight: 165,2322

Dans un autoclave pour hydroformylation sous argon, une solution de 1,7 mg (1 % mol ; 0,007 mmol) de dicarbonylacétylacétonato rhodium et de 10,5 mg (2 % mol ; 0,013 mmol) de biphephos dans 3 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre et dégazé, préparée dans un Schlenk sous argon, est ajoutée à une solution de 150 mg (1 éq. ; 0,665 mmol) de **98**, pour atteindre une concentration finale de 0,04 M. L'autoclave est purgé trois fois par H<sub>2</sub>/CO (1/1). L'autoclave est placé sous 5 bar de H<sub>2</sub>/CO (1/1) puis chauffé sous agitation à 60 °C pendant 4 heures. Après refroidissement à température ambiante, le gaz est libéré avec précautions puis 49 μL (1 éq. ; 0,665 mmol) de TFA sont ajoutés et la solution est agitée pendant 12 heures à température ambiante. Le solvant est évaporé sous pression réduite puis le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2) pour donner **100** sous forme d'une huile jaune pâle (90 mg, 82%) et d'un mélange d'isomères (*cis/trans* 90/10).

Rf = 0,28 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2)

IR (film) 2946, 2878, 1613, 1467, 1412, 1331 cm<sup>-1</sup>

Isomère majoritaire (*cis* **100**): RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 5.60 (ddd, J = 17.8, 9.5, 9.5 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 11.5, 1.5 Hz, 2H), 3.72-3.41 (m, 3H), 2.79 (dt, J = 9.3, 5.5 Hz, 1H), 2.48-2.23 (m, 2H), 2.03-1.61 (m, 5H), 1.40-1.25 (m, 1H)

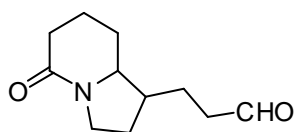
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 169.8 (C), 135.8 (CH), 116.7 (CH<sub>2</sub>), 61.8 (CH), 46.6 (CH), 43.5 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 20.9 (CH<sub>2</sub>)

*trans* **100'** (pic de diagnostic): RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 3.06 (td, J = 10.5, 3.2 Hz, 1 H)

HRMS-ESI (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculé 166.1226; mesuré 166.1228 (Δ = 0.8 ppm).



### 3-(octahydro-5-oxoindolizin-1-yl)propanal **101**



Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 195,13  
Molecular Weight: 195,26

Dans un autoclave pour hydroformylation sous argon, une solution de 1,1 mg (1 %mol ; 0,004 mmol) de dicarbonylacétylacétonato rhodium et de 7,0 mg (2 %mol ; 0,009 mmol) de biphephos dans 3 mL de THF anhydre et dégazé, préparée dans un Schlenk sous argon, est ajoutée à une solution de 100 mg (1 éq. ; 0,444 mmol) de **98** et 27  $\mu$ L (0,5 éq. ; 0,222 mmol) de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O, pour atteindre une concentration finale de 0,04 M. L'autoclave est purgé trois fois par H<sub>2</sub>/CO (1/1). L'autoclave est placé sous 5 bar de H<sub>2</sub>/CO (1/1) puis chauffé sous agitation à 70 °C pendant 12 heures. Après refroidissement à température ambiante, le gaz est libéré avec précautions puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 96/4) pour donner **101** sous forme d'une huile incolore (60 mg, 69%) et d'un mélange d'isomères (*cis/trans* 90/10).

**Rf** = 0,10 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2)

**IR (film)** 2944, 2873, 1716, 1601, 1470, 1412 cm<sup>-1</sup>

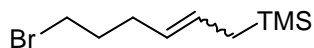
**Isomère majoritaire (*cis* **101**):** RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  9.78 (br t, *J* = 1.0 Hz, 1H), 3.61-3.39 (m, 3H), 2.57-2.37 (m, 3H), 2.30-2.09 (m, 3H), 2.00-1.66 (m, 5H), 1.47-1.21 (m, 2 H)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  201.6 (CH), 169.5 (C), 61.9 (CH), 43.0 (CH<sub>2</sub>), 41.9 (CH<sub>2</sub>), 40.7 (CH), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>), 21.1 (CH<sub>2</sub>), 19.5 (CH<sub>2</sub>)

***trans* **101'** (pic de diagnostic):** RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  2.99 (td, *J* = 10.4, 4.0 Hz, 1H)

**HRMS-ESI (m/z):** [M+H]<sup>+</sup> calculé 196.1332; mesuré 196.1327 ( $\Delta$  = 2.6 ppm).

### (6-bromohex-2-ényl)triméthylsilane **102**



Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>BrSi  
Exact Mass: 234,0439  
Molecular Weight: 235,2367

Dans un ballon sous argon, 400 mg (1 éq. ; 2,684 mmol) de 5-bromopent-1-ène sont solubilisés par 14 mL de dichlorométhane anhydre. 2,14 mL (5 éq. ; 13,420 mmol) d'allyltriméthylsilane puis 23 mg (0,01 éq. ; 0,027 mmol) de catalyseur Grubbs II sont ajoutés. La solution est chauffée à reflux pendant 12 h puis le solvant est évaporé par distillation. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane 100). Le solvant est évaporé par chauffage à pression atmosphérique. Le composé **102** (509 mg, E/Z = 70/30, 81%) est obtenu sous forme d'un liquide volatil, point d'ébullition 97 °C.

**Rf** = 0,50 (pentane 100)

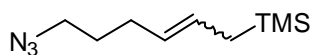
**IR (film)** 2953, 1246, 1153, 837 cm<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  5.45-5.42 (m, 1H), 5.31-5.14 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 2H), 2.26-2.11 (m, 2H), 1.99-1.87 (m, 2H) 1.24-1.30 (m, 2H), 0.07-0.00 (m, 9H)

RMN <sup>13</sup>C (isomère majoritaire: E) (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  128.2 (CH), 124.5 (CH), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 18.0 (CH<sub>2</sub>), -1.8 (3\*CH<sub>3</sub>)

RMN <sup>13</sup>C (isomère minoritaire: Z) (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$  126.5 (CH), 123.3 (CH), 33.3 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 18.7 (CH<sub>2</sub>), -1.5 (3\*CH<sub>3</sub>)

### (6-azidohex-2-ényl)triméthylsilane **103**



Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>Si  
Exact Mass: 197,1348  
Molecular Weight: 197,3528

Dans un ballon sous argon, 187 mg (1 éq. ; 0,798 mmol) de composé **103** sont mis en solution dans 10 mL de diméthylformamide puis 155 mg (3 éq. ; 2,394 mmol) d'azoture de sodium est ajouté. La solution est chauffée à 70 °C durant 12 h. 20 mL d'eau sont ajoutés puis la phase aqueuse est extraite par 3\*20 mL d'Et<sub>2</sub>O. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis le solvant est évaporé à pression atmosphérique. Le composé **103** est obtenu sous forme d'une huile incolore (122 mg, E/Z = 70/30, 78%) utilisé sans purifications supplémentaires.

R<sub>f</sub> = 0,21 (heptane 100)

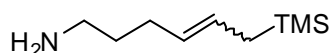
IR (film) 2954, 2094, 1246, 854 cm<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.62-5.42 (m, 1H), 5.30-5.18 (m, 1H), 3.26 (q app, J = 6.9 Hz, 2H), 2.35-2.26 (m, 1.5H), 2.12-2.05 (m, 0.5H), 1.70-1.41 (m, 4H), 0.06-(-)0.02 (m, 9H)

RMN <sup>13</sup>C (isomère majoritaire: E) (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 127.0 (CH), 124.5 (CH), 50.9 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>), -1.8 (3\*CH<sub>3</sub>)

RMN <sup>13</sup>C (isomère minoritaire: Z) (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 127.9 (CH), 123.3 (CH), 51.2 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 18.6 (CH<sub>2</sub>), -1.6 (3\*CH<sub>3</sub>)

### 6-(triméthylsilyl)hex-4-èn-1-amine **104**



Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>21</sub>NSi  
Exact Mass: 171,1443  
Molecular Weight: 171,3552

Synthèse à partir de **103** :  
Dans un ballon sous argon dans un bain de glace, 321 mg (1 éq. ; 1,627 mmol) de composé **103** sont mis en solution dans 10 mL d'Et<sub>2</sub>O puis 123 mg (2 éq. ; 3,253 mmol) d'hydrure double de lithium et d'aluminium sont ajoutés lentement. La suspension est agitée pendant 3 heures à température ambiante puis l'hydrolyse est réalisée selon la méthode « Fieser and Fieser » par ajout de 123 µL d'eau puis 123 µL de NaOH 15% et enfin 369 µL d'eau. La suspension est agitée pendant une heure puis filtrée sur célite et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le composé **104** est obtenu sous forme d'une huile incolore (251 mg ; E/Z = 70/30, 90%).

Synthèse à partir de **106** :

Dans un ballon sous argon, 1216 mg (1 éq. ; 4,037 mmol) de composé **106** sont solubilisés par 8 mL d'EtOH. 251 µL (2 éq. ; 8,073 mmol) d'hydrate d'hydrazine sont puis la solution est chauffée à reflux pendant 4 h. Le précipité blanc est filtré sur célite et rincé par Et<sub>2</sub>O. Le filtrat est récupéré et 20 mL de solution saturée en NaHCO<sub>3</sub> sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite par 3\*10 mL d'Et<sub>2</sub>O. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée sous pression réduite pour donner **104** sous forme d'une huile incolore (636 mg ; 92%).

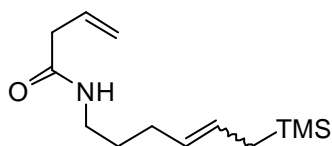
IR (film) 2952, 1246, 836 cm<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 5.57-5.33 (m, 1H), 5.31-5.13 (m, 1H), 2.75-2.67 (m, 2H), 2.19-1.99 (m, 2H), 1.52-1.39 (m, 6H), 0.02-(-)0.01 (m, 9H)

RMN <sup>13</sup>C (isomère majoritaire: E) (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 128.3 (CH), 124.4 (CH), 41.8 (CH<sub>2</sub>), 34.1 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), -1.9 (3\*CH<sub>3</sub>)

RMN <sup>13</sup>C (isomère minoritaire: Z) (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 126.5 (CH), 123.2 (CH), 42.1 (CH<sub>2</sub>), 34.0 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), -1.6 (3\*CH<sub>3</sub>)

### ***N*-6-(triméthylsilyl)hex-4-ényl)but-3-énamide **105****



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>Si  
Exact Mass: 239,1705  
Molecular Weight: 239,4292

Dans un ballon sous argon, 415 mg (1 éq. ; 2,42 mmol) de composé **104** sont mis en solution dans 10 mL de dichlorométhane. 0,27 mL (1,3 éq. ; 3,15 mmol) d'acide but-3-énoïque puis 604 mg (1,3 éq. ; 3,15 mmol) d'EDC. HCl et 65 mg (0,2 éq. ; 0,48 mmol) de HOBt sont ajoutés. La solution est agitée à température ambiante pendant 12 h. 20 mL de solution saturée en NaHCO<sub>3</sub> sont ajoutés puis la phase aqueuse est extraite 3 fois par 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/EtOAc 70/30) pour donner **105** sous forme d'une huile incolore (538 mg, E/Z = 70/30, 93%).

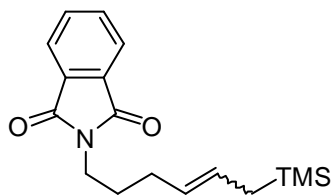
**Rf** = 0,29 (pentane/EtOAc 70/30)

**IR (film)** 3292, 2952, 1647, 1551, 1246, 836 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 5.93 (ddt, *J* = 17.0, 10.3, 7.1 Hz, 1H), 5.64 (s large, 1H), 5.49-5.32 (m, 1H), 5.29-5.12 (m, 3H), 3.32-3.17 (m, 2H), 2.98 (dt, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 2H), 2.28-1.95 (m, 2H), 1.60-1.43 (m, 2H), 1.42-1.23 (m, 2H), 0.03-(-)0.05 (m, 9H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 170.5 (C), 131.7 (CH), 127.5 (CH), 127.2 (CH), 119.5 (CH<sub>2</sub>), 41.7 (CH<sub>2</sub>), 39.2 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), -1.9 (3\*CH<sub>3</sub>)

### **2-(6-(triméthylsilyl)hex-4-ényl)isoindoline-1,3-dione **106****



Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>Si  
Exact Mass: 301,1498  
Molecular Weight: 301,4555

Dans un ballon sous argon dans un bain de glace, 429 mg (2 éq. ; 10,738 mmol) d'hydruide de sodium à 60%, préalablement lavé au pentane puis séché par flux d'argon, est mis en suspension dans 15 mL de DMF. 1580 mg (2 éq. ; 10,738 mmol) de phthalimide sont ajoutés lentement. La suspension est agitée pendant 1 heure en laissant remonter à température ambiante. 1263 mg (1 éq. ; 5,369 mmol) de composé **102** sont ajoutés puis la solution est agitée pendant 3 heures à température ambiante avant d'être hydrolysée par 40 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite par 3 fois 20 mL d'éther. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/EtOAc 90/10) pour donner **106** sous forme d'un solide blanc (1205 mg ; 75% sur deux étapes à partir du 5-bromo-pent-1-ène avec la métathèse pour la formation de **102**).

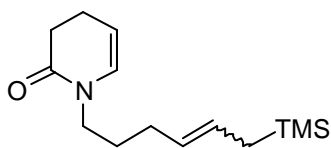
**Rf** = 0,66 (pentane/EtOAc 90/10)

**IR (film)** 2950, 1707, 1393, 1366, 1246, 837, 716 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7.85-7.81 (m, 2H), 7.71-7.68 (m, 2H), 5.49-5.38 (m, 1H) 5.32-5.20 (m, 1H), 3.73-3.66 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.83-1.68 (m, 2H), 1.47-1.38 (m, 2H), -0,01 (s, 9H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 168.5 (2\*C), 133.9 (2\*CH), 132.4 (2\*C), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 123.2 (2\*CH), 37.8 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), -1.9 (3\*CH<sub>3</sub>)

### 1-(6-(triméthylsilyl)hex-4-ényl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one **107**



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>NOSi

Exact Mass: 251,1705

Molecular Weight: 251,4399

Dans un autoclave pour hydroformylation sous argon, une solution de 1,4 mg (1 % mol ; 0,005 mmol) de dicarbonylacétylacétonato rhodium et de 12,8 mg (2 % mol ; 0,016 mmol) de biphephos dans 3 mL de THF anhydre et dégazé, préparée dans un Schlenk sous argon, est ajoutée à une solution de 130 mg (1 éq. ; 0,54 mmol) de **105** et 6,8 mg (5 % mol, 0,027 mmol) de PPTS, pour atteindre une concentration finale de 0,04 M. L'autoclave est purgé trois fois par

H<sub>2</sub>/CO (1/1). L'autoclave est placé sous 5 bar de H<sub>2</sub>/CO (1/1) puis chauffé sous agitation à 70 °C pendant 6 heures. Après refroidissement à température ambiante, le gaz est libéré avec précautions. 10 mL de solution saturée en NaHCO<sub>3</sub> sont ajoutés et la phase aqueuse est extraite 3 fois par 20 mL d'EtOAc. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (pentane/EtOAc 90/10 à 80/20) pour donner **107** (103 mg, 75%) sous forme d'une huile incolore.

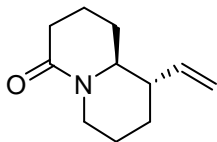
R<sub>f</sub> = 0,22 (pentane/EtOAc 80/20)

IR (film) 2950, 1669, 1407, 1385, 1246, 836 cm<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 5.97 (d large, J = 7.6 Hz, 1H), 5.48-5.32 (m, 1H), 5.25-5.14 (m, 1H), 5.08 (dt, J = 8.3, 4.6 Hz, 1H), 3.45-3.38 (m, 2H), 2.46 (dd, J = 8.8, 7.5 Hz, 2H), 2.29-2.21 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 2H), 1.43-1.36 (m, 2H), -0,03-(-)0,05 (m, 9H)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ 169.2 (C), 130.1 (CH), 127.5 (CH), 127.1 (CH), 105.8 (CH), 45.8 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 20.4 (CH<sub>2</sub>), -1.9 (3\*CH<sub>3</sub>)

### (9S\*,9aS\*)-9-vinylhéxahydro-1H-quinolizin-4(6H)-one **108**



Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO

Exact Mass: 179,1310

Molecular Weight: 179,2588

Dans un ballon sous argon dans un bain de glace, 72 mg (1 éq. ; 0,289 mmol) de composé **107** sont solubilisés par 5 mL de THF puis 37 µL (1 éq. ; 0,289 mmol) de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O sont ajoutés. La solution est agitée pendant 12 heures à reflux. Hydrolyse par 10 mL de solution saturée en NaHCO<sub>3</sub> et la phase aqueuse est extraite par 3\*10 mL d'Et<sub>2</sub>O. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de

silice (EtOAc/MeOH 99/1 à 98/2) pour donner le composé *trans* **108** (26 mg ; 51%) sous forme d'une huile incolore.

R<sub>f</sub> = 0,14 (pentane/EtOAc 50/50)

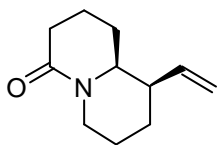
IR (film) 2943, 1613, 1443, 1412, 1174, 837 cm<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5.51 (ddd, J = 17.1, 10.2, 8.9 Hz, 1H), 5.04-4.95 (m, 2H), 4.77-4.70 (dm, J = 13.0 Hz, 1H), 2.96 (dddd, J = 10.3, 7.4, 5.8 Hz, 1H), 2.37-2.17 (m, 3H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 3H), 1.56-1.26 (m, 4H)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 139.7 (CH), 116.3 (CH<sub>2</sub>), 60.3 (CH), 48.7 (CH), 42.7 (CH<sub>2</sub>), 33.1 (CH<sub>2</sub>), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>), 18.8 (CH<sub>2</sub>)

HRMS-ESI (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculé 180.1388; mesuré 180.1388 (Δ = 3.2 ppm).

### (9*R*\*,9*aS*\*)-9-vinylh xahydro-1*H*-quinolizin-4(6*H*)-one **109**



Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO  
Exact Mass: 179,1310  
Molecular Weight: 179,2588

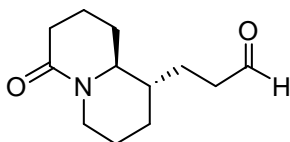
Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/MeOH 99/1 à 98/2) pour donner le composé *cis* **109** (14 mg ; 27%) sous forme d'une huile incolore.

**Rf** = 0,07 (pentane/EtOAc 50/50)

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  5.61 (ddd, *J* = 17.7, 9.5, 9.3 Hz, 1H), 5.11-5.06 (m, 2H), 3.71-3.45 (m, 3H), 2.80 (ddd, *J* = 9.6, 5.9, 5.1 Hz, 1H), 2.42 (dd, *J* = 17.7, 6.5 Hz, 1H), 2.25 (ddd, *J* = 17.9, 11.6, 6.9 Hz, 1H), 2.07-1.89 (m, 3H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.76-1.62 (m, 1H), 1.41-1.27 (m, 2H)

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  136.2 (CH), 116.7 (CH<sub>2</sub>), 61.9 (CH), 46.8 (CH), 43.7 (CH<sub>2</sub>), 29.82 (CH<sub>2</sub>), 29.79 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 21.2 (CH<sub>2</sub>)

### 3-((1*S*\*,9*aS*\*)-6-oxooctahydro-1*H*-quinolizin-1-yl)propanal **110**



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 209,1416  
Molecular Weight: 209,2848

Synthèse à partir de **108**:

Dans un autoclave pour hydroformylation sous argon, une solution de 0,7 mg (1 % mol ; 0,001 mmol) de dicarbonylacétylacétonato rhodium et de 6,7 mg (3 % mol ; 0,008 mmol) de biphephos dans 3 mL de THF anhydre et dégazé, préparée dans un Schlenk sous argon, est ajoutée à une solution de 51 mg (1 éq. ; 0,285 mmol) de **108**, pour atteindre une concentration finale de 0,04 M. L'autoclave est purgé trois fois par H<sub>2</sub>/CO (1/1). L'autoclave est placé sous 5 bar de H<sub>2</sub>/CO (1/1) puis chauffé sous agitation à 70  C pendant 12 heures. Après refroidissement à température ambiante, le gaz est libéré avec précautions puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/MeOH 90/10) pour donner **110** (41 mg, 69%) sous forme d'une huile incolore.

Synthèse à partir de **105** :

Dans un autoclave pour hydroformylation sous argon, une solution de 1,3 mg (2 % mol ; 0,005 mmol) de dicarbonylacétylacétonato rhodium et de 7,6 mg (4 % mol ; 0,010 mmol) de biphephos dans 3 mL de CH<sub>3</sub>CN anhydre et dégazé, préparée dans un Schlenk sous argon, est ajoutée à une solution de 58 mg (1 éq. ; 0,242 mmol) de **105** et 56,3 mg (1 éq. ; 0,242 mmol) de CSA ainsi qu'une spatule de tamis moléculaire 4  , pour atteindre une concentration finale de 0,04 M. L'autoclave est purgé trois fois par H<sub>2</sub>/CO (1/1). L'autoclave est placé sous 5 bar de H<sub>2</sub>/CO (1/1) puis chauffé sous agitation à 70  C pendant 12 heures. Après refroidissement à température ambiante, le gaz est libéré avec précautions puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/MeOH 90/10) pour donner **110** (32 mg, 63%) sous forme d'une huile incolore.

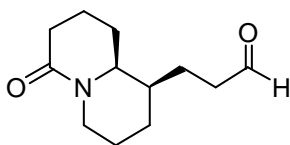
**Rf** = 0,16 (EtOAc 100)

**IR** (film) 2930, 2859, 1718, 1612, 1442, 1271 cm<sup>-1</sup>

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  9.78 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.81 (ddt, *J* = 13.1, 4.2, 2.1 Hz, 1H), 2.98 (ddd, *J* = 9.4, 8.0, 5.8 Hz, 1H), 2.55-2.33 (m, 3H), 2.30-2.21 (m, 2H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.95-1.73 (m, 3H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.44-1.26 (m, 3H), 1.16-1.02 (m, 1H)

**RMN** <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  201.8 (C), 169.4 (C), 61.3 (CH), 42.7 (CH<sub>2</sub>), 42.1 (CH), 40.8 (CH<sub>2</sub>), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 24.0 (CH<sub>2</sub>), 19.0 (CH<sub>2</sub>)

### 3-((1*R*\*,9*aS*\*)-6-oxooctahydro-1*H*-quinolizin-1-yl)propanal **111**



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>

Exact Mass: 209,1416

Molecular Weight: 209,2848

Synthèse à partir de **109**:

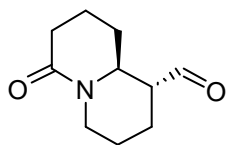
Dans un autoclave pour hydroformylation sous argon, une solution de 0,4 mg (1 %mol ; 0,001 mmol) de dicarbonylacétylacétonato rhodium et de 3,2 mg (3 %mol ; 0,004 mmol) de biphephos dans 3 mL de THF anhydre et dégazé, préparée dans un Schlenk sous argon, est ajoutée à une solution de 24 mg (1 éq. ; 0,134 mmol) de **109**, pour atteindre une concentration finale de 0,04 M. L'autoclave est purgé trois fois par H<sub>2</sub>/CO (1/1). L'autoclave est placé sous 5 bar de H<sub>2</sub>/CO (1/1) puis chauffé sous agitation à 70 °C pendant 12 heures. Après refroidissement à température ambiante, le gaz est libéré avec précautions puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/MeOH 90/10) pour donner **111** (20 mg, 71%) sous forme d'une huile incolore.

R<sub>f</sub> = 0,08 (EtOAc 100)

IR (film) 2940, 2869, 1717, 1609, 1470 cm<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 9.80 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.61-3.41 (m, 3H), 2.60-2.39 (m, 3H), 2.29 (dd, *J* = 11.6, 6.7 Hz, 1H), 2.22-2.13 (m, 1H), 2.01-1.65 (m, 7H), 1.48-1.27 (m, 3H)

### (1*R*\*,9*aS*\*)-6-oxooctahydro-1*H*-quinolizine-1-carbaldehyde **112**



Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>

Exact Mass: 181,1103

Molecular Weight: 181,2316

Dans un bicol sous argon, 82 mg (1 éq. ; 0,46 mmol) de **108** sont solubilisés par 7 mL d'un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (70/30) et le ballon est placé dans un bain à -78 °C. Ozonolyse pendant 15 minutes puis après avoir remis sous argon, 132 mg (1,1 éq. ; 0,50 mmol) de triphénylphosphine sont ajoutés et la solution est agitée pendant 4 heures en laissant remonter à température ambiante. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (EtOAc/MeOH 98/2) pour donner **112** sous forme d'une huile incolore.

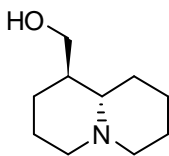
R<sub>f</sub> = 0,22 (EtOAc/MeOH 98/2)

IR (film) 2939, 2860, 1718, 1618, 1467, 1443, 1349, 1260 cm<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 9.60 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.82-4.77 (m, 1H), 3.50 (ddd, *J* = 10.4, 8.0, 5.5 Hz, 1H), 2.42-2.24 (m, 4H), 2.13-2.06 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 1H), 1.53-1.39 (m, 3H)

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 201.7 (CH), 169.7 (C), 55.9 (CH), 55.4 (CH), 41.9 (CH<sub>2</sub>), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 23.9 (CH<sub>2</sub>), 18.7 (CH<sub>2</sub>)

**((1*R*\*,9*aS*\*)-octahydro-1*H*-quinolizin-1-yl)méthanol, (±)-épilupinine**



Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO

Exact Mass: 169,1467

Molecular Weight: 169,2640

Dans un ballon sous argon, 63 mg (1 éq. ; 0,35 mmol) de composé **112** sont solubilisés par 6 mL de THF anhydre. 66 mg (5 éq. ; 1,74 mmol) de LiAlH<sub>4</sub> sont ajoutés lentement puis la solution est agitée à reflux pendant 5 h. Après refroidissement, le ballon est placé dans un bain de glace puis à 66 µL d'H<sub>2</sub>O, 66 µL de solution de NaOH à 15% puis 198 µL d'H<sub>2</sub>O sont ajoutés. Après une heure d'agitation, la suspension est filtrée puis le solvant est évaporé sous pression réduite.

Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (Et<sub>2</sub>O saturée en NH<sub>3</sub>/MeOH 70/30) pour donner la (±)-épilupinine (41 mg, 70%) sous forme d'un solide blanc.

**IR (film)** 3172, 2927, 1471, 1442, 1067 cm<sup>-1</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3.63 (d, *J* = 10.9, 3.7 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 10.9, 5.9 Hz, 1H), 2.48 (s large, 1H), 2.83-2.73 (m, 2H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 3H), 1.61-1.55 (m, 2H), 1.42-1.35 (m, 1H), 1.25-1.14 (m, 3H)

**RMN <sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 64.50 (CH), 64.49 (CH<sub>2</sub>), 57.0 (CH<sub>2</sub>), 56.7 (CH<sub>2</sub>), 44.0 (CH), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>)

## Etude de la stabilité du complexe rhodium / biphephos en milieu acide

Des études mécanistiques concernant le complexe rhodium/biphephos sont reportées dans la littérature.<sup>112</sup> Cependant, la stabilité de ce complexe en milieu acide n'a pas été vérifiée. Nous avons souhaité vérifier l'effet de l'ajout de différents acides. Pour cela, nous avons traité le biphephos seul ou en présence de rhodium par des acides et nous avons réalisé des RMN du <sup>31</sup>P des bruts réactionnels pour vérifier sa stabilité. Dans le CDCl<sub>3</sub>, un seul pic à 146,5 ppm est observé pour le biphephos (Figure 1).

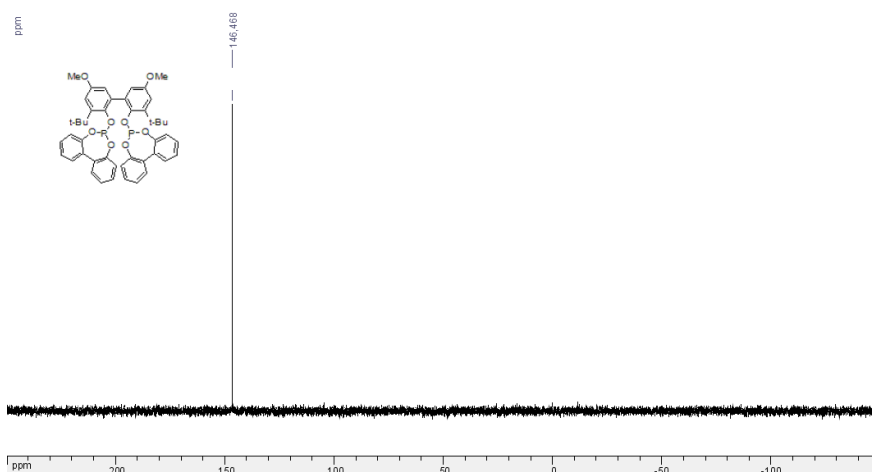


Figure 1 RMN <sup>31</sup>P du biphephos

Nous avons donc étudié le comportement du biphephos en présence d'un acide fort, le TFA et d'un acide faible, l'APTS. Les résultats sont résumés dans le Tableau 1. En présence d'APTS dans le THF à reflux pendant 12 h, en absence de rhodium dans le milieu (Entrée 1), ou avec du rhodium (Entrée 2) un pic correspondant au biphephos est observé par RMN du <sup>31</sup>P. Cependant, l'apparition de nouveaux pics, notamment entre 10 et -5 ppm montrent que dans ces conditions, une partie du biphephos se dégrade. La réaction d'hydroformylation en présence d'un acide faible pourra tout de même se faire avec une bonne régiosélectivité puisqu'une partie du biphephos reste intacte.

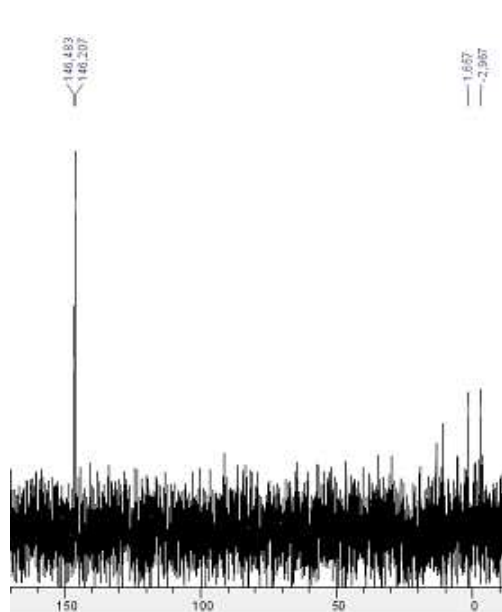
Tableau 1 Stabilité du biphephos<sup>a</sup>

Entrée	Solvant	Rh(CO) <sub>2</sub> acac (éq.)	Acide (éq.)	Conditions	Pics observés en RMN du <sup>31</sup> P (ppm)	Spectre
1	THF	-	APTS (5)	66 °C, 12 h	146,5 ; 146,2 ; 1,6 ; -3,0	1
2	THF	1	APTS (5)	66 °C, 12 h	146,5 ; 146,2 ; 11,0 ; -3,0 ; -3,5	2
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	TFA (25)	40 °C, 12 h	14,1 ; 11,5	3
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1	TFA (25)	40 °C, 12 h	145,5 ; 142,7	4

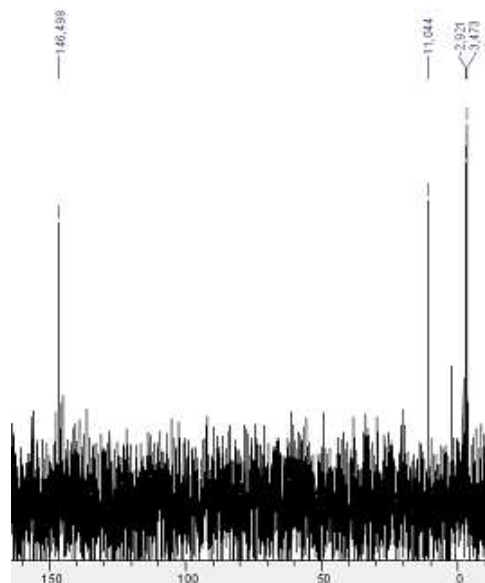
a) biphephos **4** (5 mg, 0.006 mmol), [**4**] = 0.01 M.

<sup>112</sup> (a) Moasser, B.; Gladfelter, W. L. *Organometallics* **1995**, *14*, 3832-3838. (b) van Rooy, A.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Goubitz, K.; Fraanje, J.; Veldman, N.; Spek, A. L. *Organometallics* **1996**, *15*, 835-847.

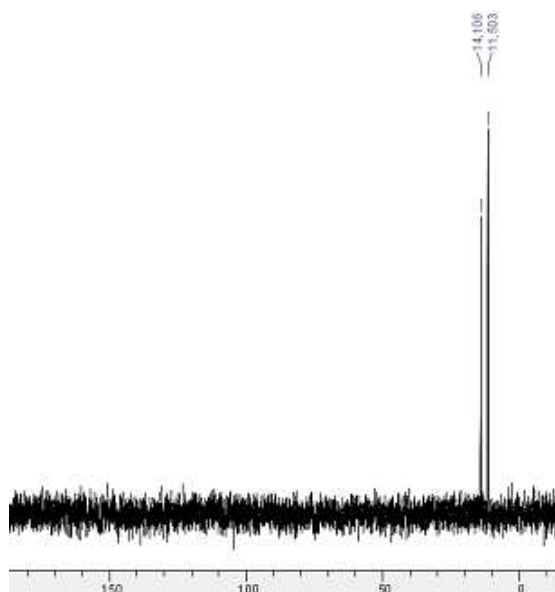




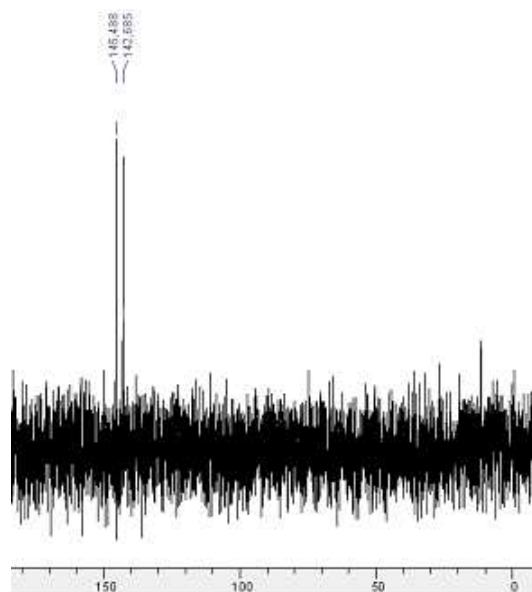
Spectre 1



Spectre 2



Spectre 3



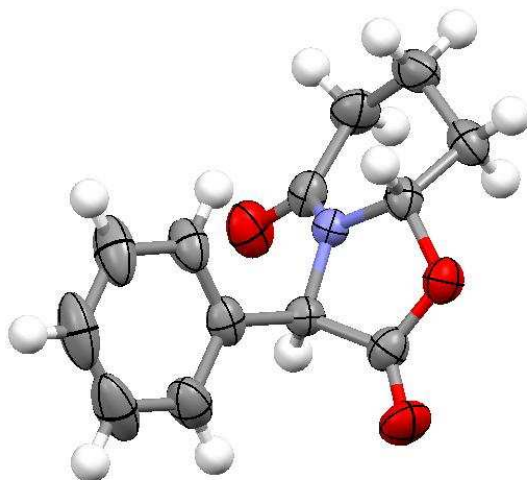
Spectre 4

En présence d'un acide fort, le TFA, une dégradation complète du biphephos est observée quand celui-ci est placé à reflux du dichlorométhane pendant 12 heures (Entrée 3). Au contraire, lorsque cette même réaction est réalisée en présence de rhodium dans le milieu réactionnel (Entrée 4), une partie du biphephos reste intact.

D'après ces observations, il semble donc que le complexe rhodium/biphephos, une fois formé, soit très stable et permet de réaliser des réactions d'hydroformylation même en présence d'un acide fort comme l'acide trifluoroacétique.

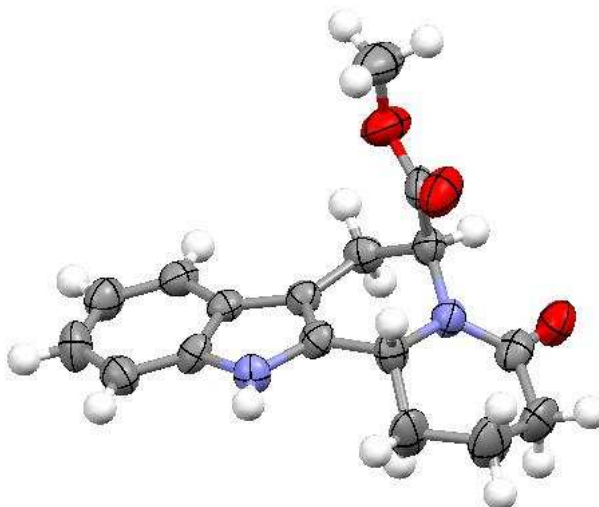
Cette étude nous a permis de vérifier que dans nos conditions réactionnelles, le complexe rhodium/biphephos est stable et va pouvoir catalyser la réaction d'hydroformylation de manière efficace.

## Données cristallographiques pour 49 (CCDC 736403)



Formule brute	$C_{13}H_{13}NO_3$
Masse moléculaire	231,2472
Système cristallin	Trigonale
Groupe d'espace	$P 3_2$
a [Å]	9,5128(6)
b [Å]	9,5128(6)
c [Å]	10,8471(6)
$\alpha$ [°]	90
$\beta$ [°]	90
$\gamma$ [°]	120
V [Å <sup>3</sup> ]	850,08(9)
Z	3
$\rho_{\text{calc.}}$ [g.cm <sup>-3</sup> ]	1,355
F(000)	366
$\mu(\text{Mo-K}\alpha)$ [cm <sup>-1</sup> ]	0,097
T [K]	173
Taille du cristal (mm)	0,40*0,35*0,30
Radiation	Mo-K $\alpha$
Domaine de <i>hkl</i>	-12, 7 ; -9, 12 ; -14, 13
Réflexions mesurées	2935
Réflexions indépendantes	1309
[ $I > \sigma(I)$ ]	
$R_{\text{int}}$ (réfl. équiv.)	0,0555
Diffractomètre	Kappa CCD

## Données cristallographiques pour 78a (CCDC 696805)

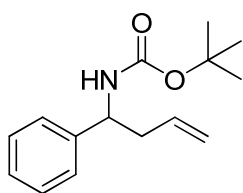


Formule brute	$C_{17}H_{18}N_2O_3$
Masse moléculaire	298,3364
Système cristallin	Orthorhombique
Groupe d'espace	$P 2_1 2_1 2_1$
a [Å]	8,6993(3)
b [Å]	13,9384(9)
c [Å]	15,5218(11)
$\alpha$ [°]	90
$\beta$ [°]	90
$\gamma$ [°]	90
$V$ [Å <sup>3</sup> ]	1882,09(19)
Z	4
$\rho_{\text{calc.}}$ [g.cm <sup>-3</sup> ]	1,053
F(000)	632
$\mu$ (Mo-K $\alpha$ ) [cm <sup>-1</sup> ]	0,073
T [K]	173
Taille du cristal (mm)	0,35*0,30*0,25
Radiation	Mo-K $\alpha$
Domaine de $hkl$	-11, 8 ; -15, 18 ; -20, 14
Réflexions mesurées	11786
Réflexions indépendantes	2451
[ $I > \sigma(I)$ ]	
$R_{\text{int}}$ (réfl. équiv.)	0,0754
Diffractomètre	Kappa CCD

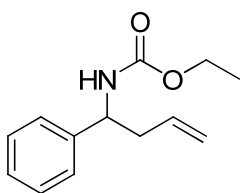
## **Index des molécules synthétisées**



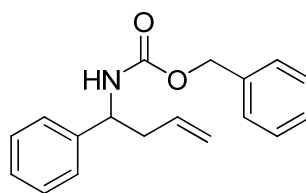
## Index : Molécules du chapitre 2



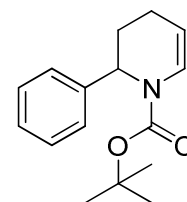
**1a**  
p. 151



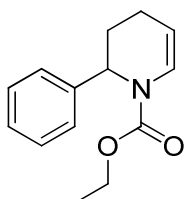
**1b**  
p.151



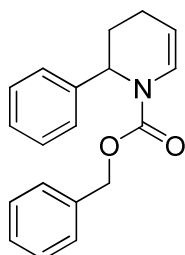
**1c**  
p. 152



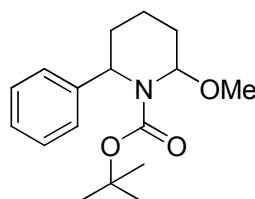
**2a**  
p. 153



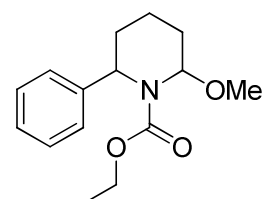
**2b**  
p. 153



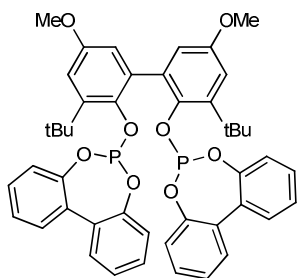
**2c**  
p. 154



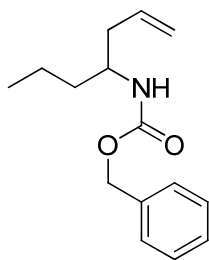
**3a**  
p. 154



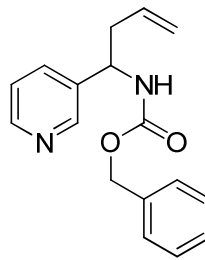
**3b**  
p. 154



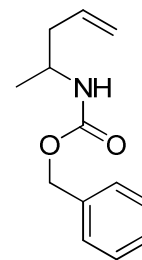
**4**  
p. 155



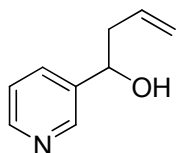
**5**  
p. 156



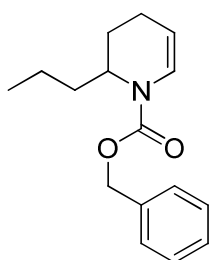
**6**  
p. 156



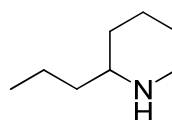
**7**  
p. 157



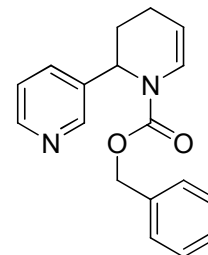
**8**  
p. 157



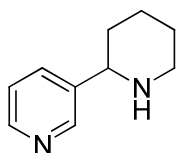
**9**  
p. 158



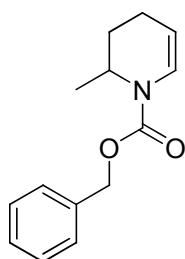
**(±)-coniine**  
p. 158



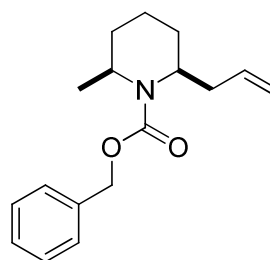
**10**  
p. 159



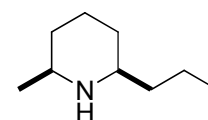
**(±)-anabasine**  
p. 159



**11**  
p. 160

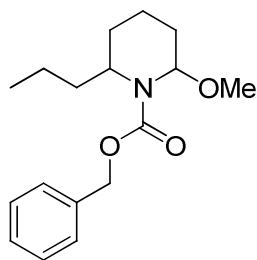


**12**  
p. 160



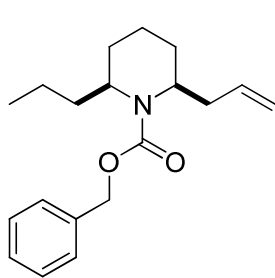
**(±)-dihydropinidine**  
p. 161

## Index : Suite molécules du chapitre 2



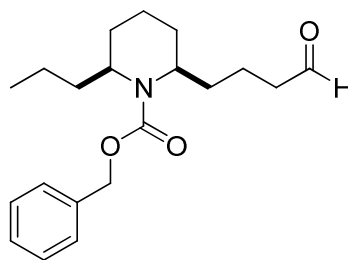
**13**

p. 161



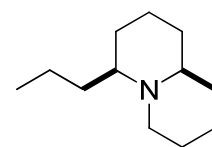
**15**

p. 162



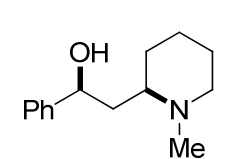
**16**

p. 162



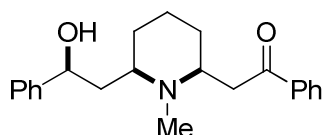
**4-propyloctahydro-1H-quinolizidine**

p. 163



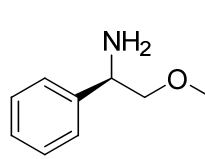
**(±)-allo-sédamine**

p. 163



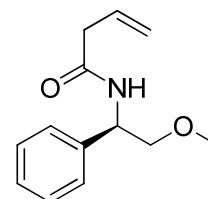
**(±)-allo-Lobéline**

p. 164



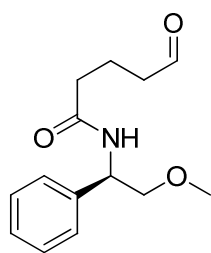
**17**

p. 164



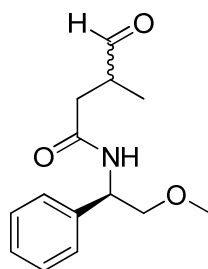
**18**

p. 165



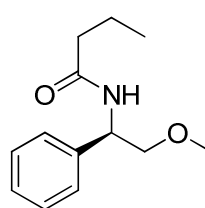
**19**

p. 165



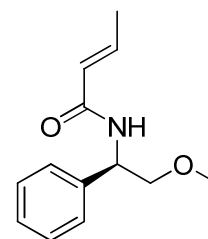
**20**

p. 166



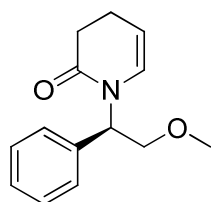
**21**

p. 166



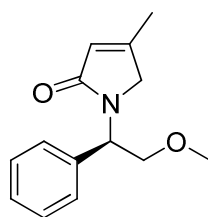
**22**

p. 167



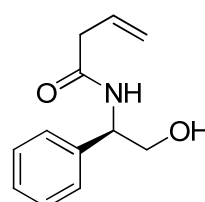
**23**

p. 167



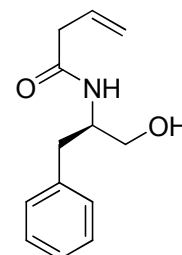
**24**

p. 168



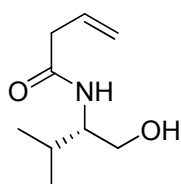
**25**

p. 168



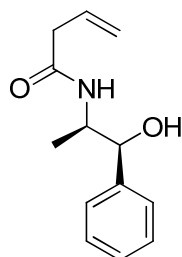
**26**

p. 169



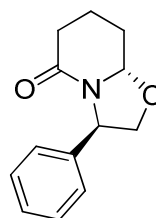
**27**

p. 169



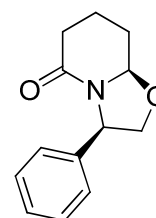
**28**

p. 170



**29a**

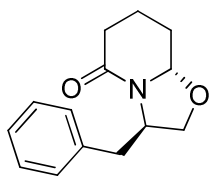
p. 170



**29b**

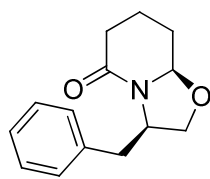
p. 171

## Index : Suite molécules du chapitre 2



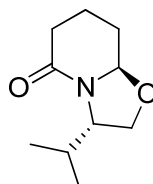
**30a**

p. 171



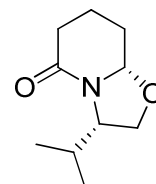
**30b**

p. 172



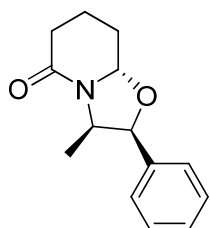
**31a**

p. 172



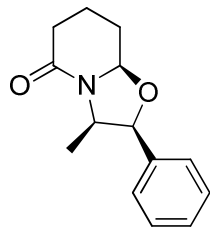
**31b**

p. 173



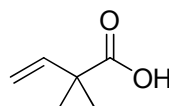
**32a**

p. 173



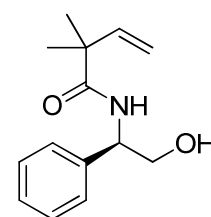
**32b**

p. 174



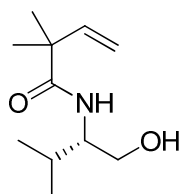
**33**

p. 174



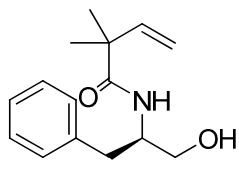
**34**

p. 175



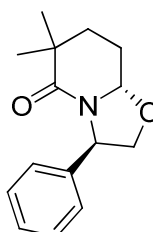
**35**

p. 175



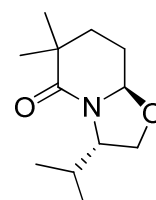
**36**

p. 176



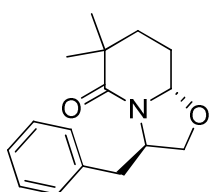
**37**

p. 177



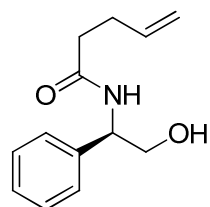
**38**

p. 177



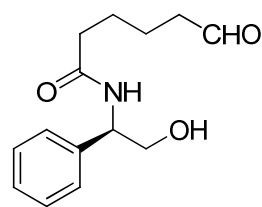
**39**

p. 178



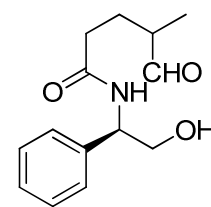
**40**

p. 178



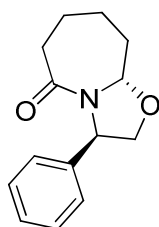
**41**

p. 179



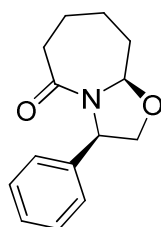
**42**

p. 179



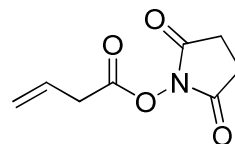
**43**

p. 180



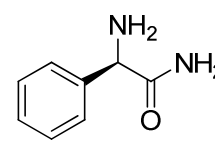
**44**

p. 180



**45**

p. 181

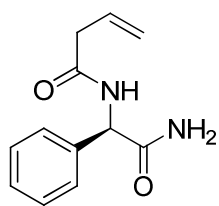


**46**

p. 181

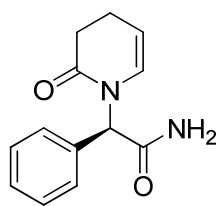


## Index : Suite molécules du chapitre 2



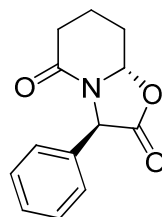
**47**

p. 182



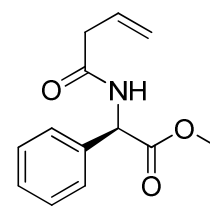
**48**

p. 182



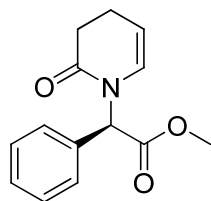
**49**

p. 183



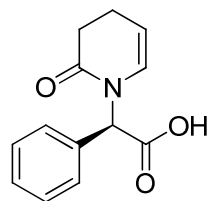
**50**

p. 184



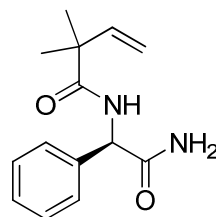
**51**

p. 184



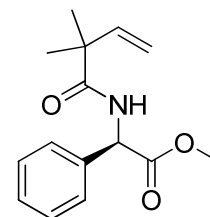
**52**

p. 185



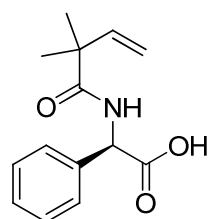
**53**

p. 185



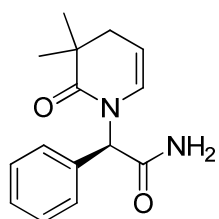
**54**

p. 186



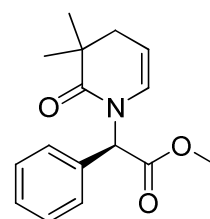
**55**

p. 186



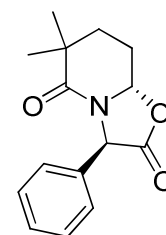
**56**

p. 187



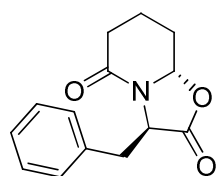
**57**

p. 187



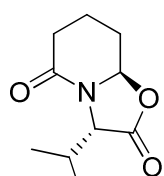
**58**

p. 188



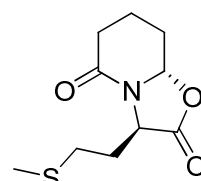
**59**

p. 188



**60**

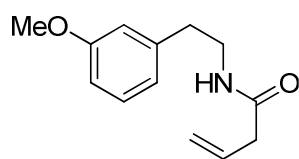
p. 189



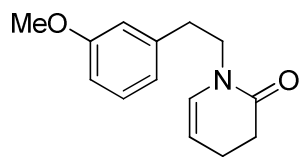
**61**

p. 190

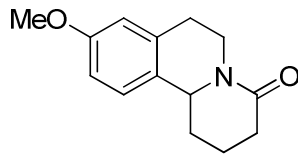
### Index : Molécules du chapitre 3



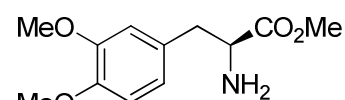
**62**  
p. 191



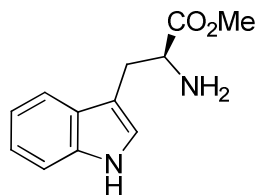
**63**  
p. 192



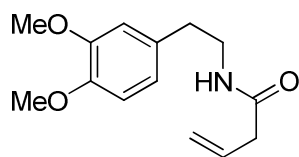
**64**  
192



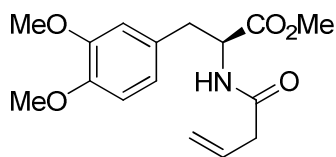
**65**  
p. 193



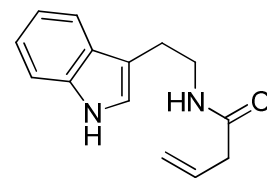
**66**  
p. 193



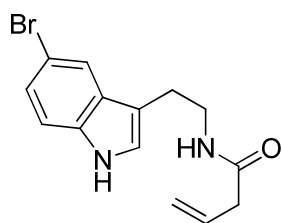
**67**  
p. 194



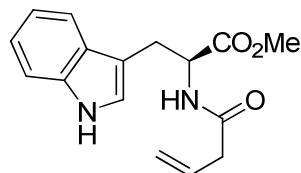
**68**  
p. 194



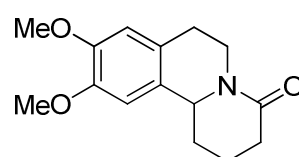
**69**  
p. 195



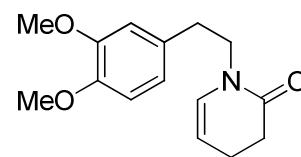
**70**  
p. 195



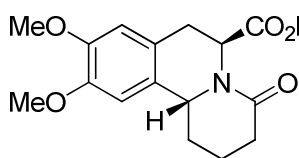
**71**  
p. 196



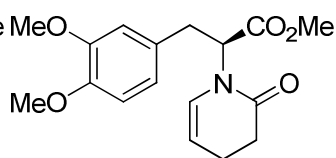
**72**  
p. 196



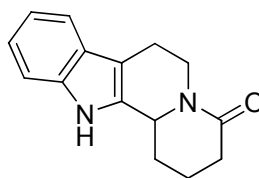
**73**  
p. 197



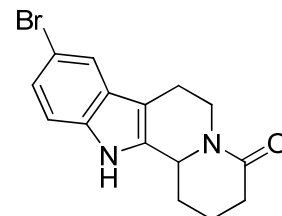
**74**  
p. 197



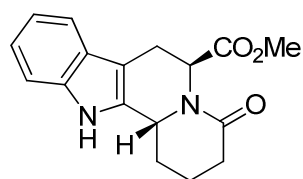
**75**  
p. 198



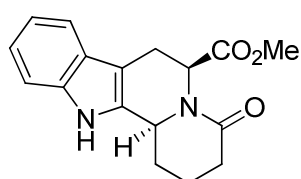
**76**  
p. 198



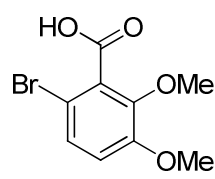
**77**  
p. 199



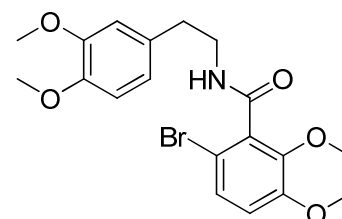
**78a**  
p. 200



**78b**  
p. 200

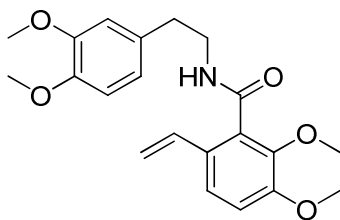


**79**  
p. 201

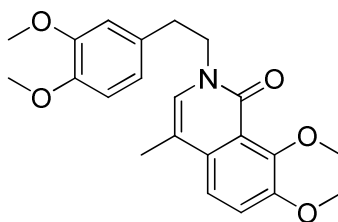


**80**  
p. 201

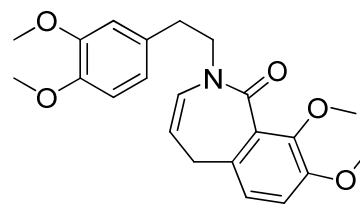
### Index : Suite molécules du chapitre 3



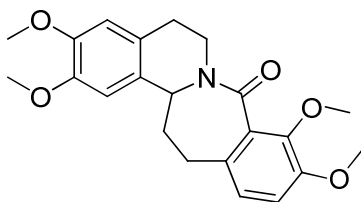
**81**  
p. 202



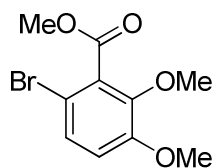
**82**  
p. 202



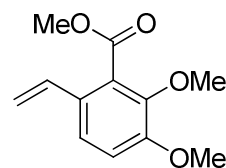
**83**  
p. 203



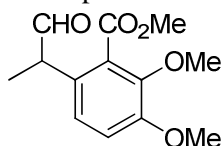
**85**  
p. 203



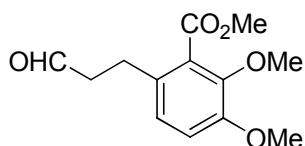
**86**  
p. 204



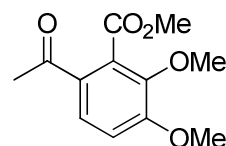
**87**  
p. 204



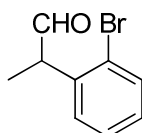
**88**  
p. 205



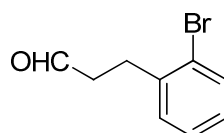
**89**  
p. 205



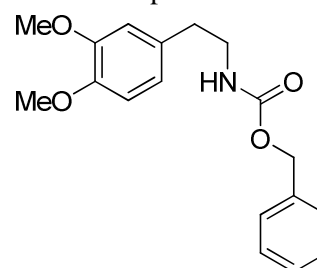
**90**  
p. 206



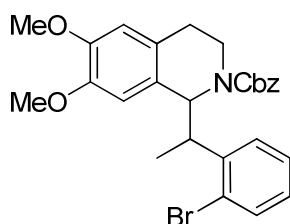
**91**  
p. 206



**92**  
p. 207

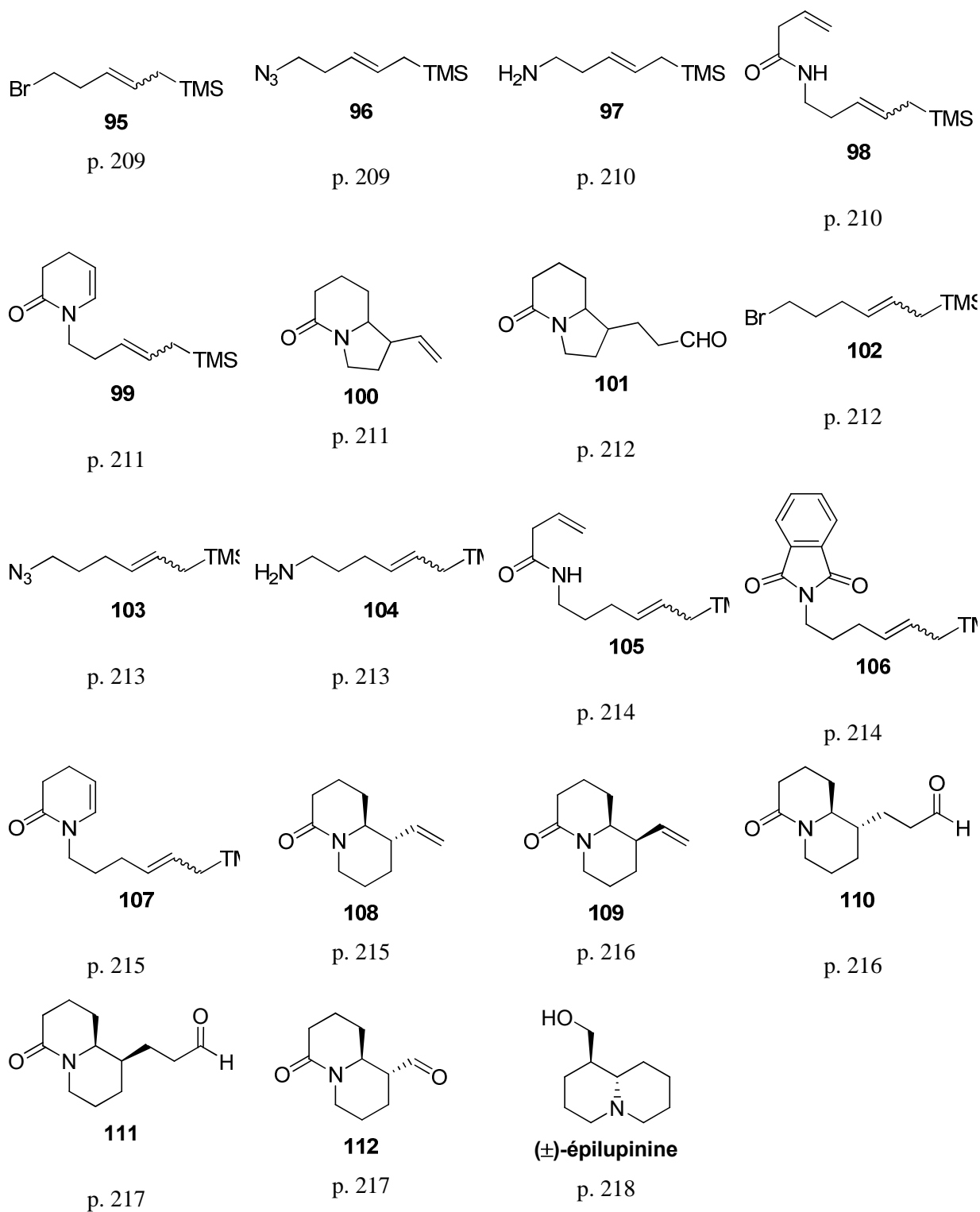


**93**  
p. 207



**94**  
p. 208

## Index : Molécules du chapitre 4



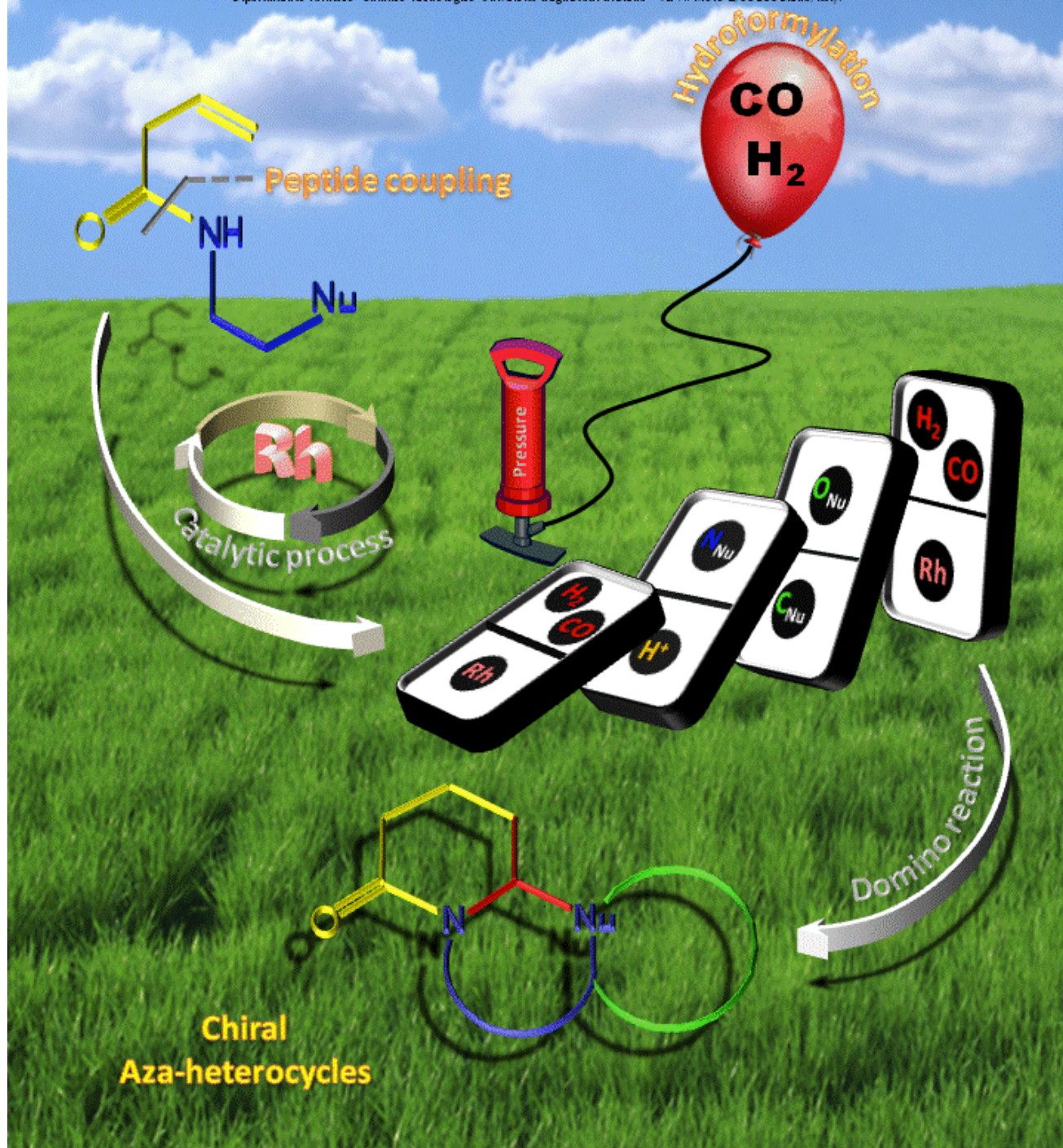


# A General Approach to Aza-Heterocycles via Domino Sequences Driven by Hydroformylation

Etienne Airiau,<sup>[a]</sup> Thomas Spangenberg,<sup>[a]</sup> Nicolas Girard,<sup>[a]</sup> Angèle Schoenfelder,<sup>[a]</sup>  
Jessica Salvadori,<sup>[b]</sup> Maurizio Taddei<sup>[b]</sup> and André Mann<sup>[a]</sup>

<sup>[a]</sup> Faculté de Pharmacie, Université Louis Pasteur de Strasbourg, Laboratoire d'Innovation Thérapeutique  
UMR 7200 - 74, route du Rhin, BP 60024, F-67401 Illkirch, France.

<sup>[b]</sup> Dipartimento Farmaco-Chimico Tecnologico, Università degli Studi di Siena - Via A. Moro 2, 53100 Siena, Italy.





## Résumé

L'objectif de ce travail a été de développer de nouvelles méthodes de synthèses d'hétérocycles azotés en respectant le concept d'économie d'atome. Pour cela, une réaction fondamentale en catalyse homogène, l'hydroformylation, a été utilisée pour initier des réactions domino. L'hydroformylation permet de générer un aldéhyde à partir d'une oléfine en présence d'un catalyseur, d'hydrogène et de monoxyde de carbone. Dans un premier temps, une réaction multi-composante, de type aza-Sakurai-Hosomi, a permis la synthèse en *one-pot* d'homoallylamines. Celles-ci ont été soumises à une séquence hydroformylation/réduction pour conduire à des pipéridines mono ou disubstituées. Laconiine, l'anabasine, la dihydropinidine et la 4-propyloctahydro-1*H*-quinolizidine sont ainsi obtenues en peu d'étapes. Cette stratégie a aussi permis la préparation de la ( $\pm$ )-*allo*-sédamine de la ( $\pm$ )-*allo*-Lobéline.

L'hydroformylation régiosélective de vinylacétamides a ensuite permis de générer *in-situ* des ions *N*-acyliminiums qui sont piégés par différents nucléophiles de manière diastéréosélective. Une version multi-composante des réactions domino a aussi été développée dans le but d'améliorer encore l'efficacité des synthèses. L'utilisation d'allylsilanes comme nucléophiles a permis de mettre au point une réaction domino cyclohydrocarbonylation/aza-Sakurai-Hosomi/hydroformylation. Cette stratégie a alors été appliquée à la synthèse de l'épilupinine, un alcaloïde de type quinolizidine. La réalisation de réactions domino initiées par hydroformylation permet la synthèse efficace d'hétérocycles variés.

**Mots-clés :** Hydroformylation, alcaloïdes, cyclohydrocarbonylation, diastéréosélectivité, aza-hétérocycles, réaction multi-composante, réaction domino

---

## Abstract

The objective of this thesis was the development of new synthetic routes towards nitrogen heterocycles within the concept of atom economy. Our method is based on hydroformylation, a fundamental reaction in homogeneous catalysis, which was used to trigger domino reactions. The hydroformylation allows the introduction of an aldehyde onto an olefin in the presence of a catalyst, hydrogen and carbon monoxide. Firstly, a multi-component reaction, the aza-Sakurai-Hosomi, allowed the one-pot synthesis of homoallylamines which have been subjected to a sequence hydroformylation / reduction to lead to mono or disubstituted piperidine rings. Coniine, anabasine, dihydropinidine and 4-propyloctahydro-1*H*-quinolizidine are thus obtained in few steps. With the same strategy, ( $\pm$ )-*allo*-sédamine and ( $\pm$ )-*allo*-Lobéline were also obtained.

Then, regioselective hydroformylation of vinylacetamide enabled *in-situ* formation of *N*-acyliminium ions that can be trapped by various nucleophiles in a diastereoselective manner. A multi-component domino reaction has also been developed. The use of allylsilanes as nucleophiles led to a domino cyclohydrocarbonylation/aza-Sakurai-Hosomi/ hydroformylation reaction. This strategy was then applied to the synthesis of epilupinine, a quinolizidine alkaloid. Domino reactions triggered by hydroformylation allows an efficient access to various nitrogen heterocycles.

**Key-words:** Hydroformylation, alkaloids, cyclohydrocarbonylation, diastereoselectivity, aza-heterocycles, multi-component reactions, domino reactions



## Résumé

L'objectif de ce travail a été de développer de nouvelles méthodes de synthèses d'hétérocycles azotés en respectant le concept d'économie d'atome. Pour cela, une réaction fondamentale en catalyse homogène, l'hydroformylation, a été utilisée pour initier des réactions domino. L'hydroformylation permet de générer un aldéhyde à partir d'une oléfine en présence d'un catalyseur, d'hydrogène et de monoxyde de carbone. Dans un premier temps, une réaction multi-composante, de type aza-Sakurai-Hosomi, a permis la synthèse en *one-pot* d'homoallylamines. Celles-ci ont été soumises à une séquence hydroformylation/réduction pour conduire à des pipéridines mono ou disubstituées. Laconiine, l'anabasine, la dihydropinidine et la 4-propyloctahydro-1*H*-quinolizidine sont ainsi obtenues en peu d'étapes. Cette stratégie a aussi permis la préparation de la ( $\pm$ )-*allo*-sédamine de la ( $\pm$ )-*allo*-Lobéline.

L'hydroformylation régiosélective de vinylacétamides a ensuite permis de générer *in-situ* des ions *N*-acyliminiums qui sont piégés par différents nucléophiles de manière diastéréosélective. Une version multi-composante des réactions domino a aussi été développée dans le but d'améliorer encore l'efficacité des synthèses. L'utilisation d'allylsilanes comme nucléophiles a permis de mettre au point une réaction domino cyclohydrocarbonylation/aza-Sakurai-Hosomi/hydroformylation. Cette stratégie a alors été appliquée à la synthèse de l'épilupinine, un alcaloïde de type quinolizidine. La réalisation de réactions domino initiées par hydroformylation permet la synthèse efficace d'hétérocycles variés.

**Mots-clés :** Hydroformylation, alcaloïdes, cyclohydrocarbonylation, diastéréosélectivité, aza-hétérocycles, réaction multi-composante, réaction domino

---

## Abstract

The objective of this thesis was the development of new synthetic routes towards nitrogen heterocycles within the concept of atom economy. Our method is based on hydroformylation, a fundamental reaction in homogeneous catalysis, which was used to trigger domino reactions. The hydroformylation allows the introduction of an aldehyde onto an olefin in the presence of a catalyst, hydrogen and carbon monoxide. Firstly, a multi-component reaction, the aza-Sakurai-Hosomi, allowed the one-pot synthesis of homoallylamines which have been subjected to a sequence hydroformylation / reduction to lead to mono or disubstituted piperidine rings. Coniine, anabasine, dihydropinidine and 4-propyloctahydro-1*H*-quinolizidine are thus obtained in few steps. With the same strategy, ( $\pm$ )-*allo*-sédamine and ( $\pm$ )-*allo*-Lobéline were also obtained.

Then, regioselective hydroformylation of vinylacetamide enabled *in-situ* formation of *N*-acyliminium ions that can be trapped by various nucleophiles in a diastereoselective manner. A multi-component domino reaction has also been developed. The use of allylsilanes as nucleophiles led to a domino cyclohydrocarbonylation/aza-Sakurai-Hosomi/ hydroformylation reaction. This strategy was then applied to the synthesis of epilupinine, a quinolizidine alkaloid. Domino reactions triggered by hydroformylation allows an efficient access to various nitrogen heterocycles.

**Key-words:** Hydroformylation, alkaloids, cyclohydrocarbonylation, diastereoselectivity, aza-heterocycles, multi-component reactions, domino reactions