

**Université de Strasbourg**



**Thèse**

Présentée

Pour l'obtention du grade de

**Docteur de l'Université de Strasbourg**

Mention : Chimie

par

**Nicolas ZILL**

Titre de la thèse :

**Synthèse d'aza-hétérocycles par hydroformylation**

Soutenue le 30 septembre 2011 devant la Commission d'Examen:

Prof. Dr. François COUTY (Université de Versailles)	Rapporteur
Prof. Dr. Erwan POUPON (Université Paris Sud)	Rapporteur
Prof. Dr. Michel ROHMER (Université de Strasbourg)	Examineur
Prof. Dr. Maurizio TADDEI (Université de Sienne)	Membre invité
Dr. Nicolas GIRARD (Université de Strasbourg)	Membre invité
Dr. André MANN (Université de Strasbourg)	Directeur de thèse

*« Cherchez et vous trouverez ... autre chose. »*

Jean Jacques



## Remerciements

---

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

Ce travail a été effectué au sein de l'équipe «Synthèse de Biomolécules» sous la direction du Dr. André Mann que je remercie très vivement pour m'y avoir accueilli. André, merci pour ta gentillesse et ta disponibilité à mon égard durant ces trois années. Je te suis très reconnaissant de m'avoir guidé et formé à la recherche et sache que j'ai réellement apprécié travailler à tes côtés.

Mes remerciements vont ensuite à M. le Prof. Dr. François Couty, Professeur à l'Université de Versailles, ainsi qu'à M. le Prof. Dr. Erwan Poupon, Professeur à l'Université Paris Sud, qui m'ont fait l'honneur de juger ce travail.

Je tiens à remercier M. le Prof. Dr. Michel Rohmer, Professeur à l'Université de Strasbourg, pour l'honneur qu'il m'a fait d'examiner ce travail.

A M. le Prof. Dr. Maurizio Taddei, Professeur à l'Université de Sienne, pour avoir accepté de faire le déplacement d'Italie pour évaluer ce travail, mais aussi pour avoir su m'aider par le biais d'analyses et en me prodiguant de bons conseils.

Je remercie également le Dr. Nicolas Girard, Maître de Conférences à l'Université de Strasbourg, pour son encadrement tout au long de ces années. Merci pour ta disponibilité, tes conseils et pour ta patience à corriger ce manuscrit.

Je tiens aussi à remercier Angèle Schoenfelder qui a toujours su être présente quand j'avais besoin d'elle.



Mes remerciements vont aussi au Dr. Frédéric Bolze, Maître de Conférences à l'Université de Strasbourg, pour avoir accepté d'être mon tuteur d'enseignement pendant ces trois années. Un grand merci à toi pour tous les bons moments qu'on a partagés.

Un grand merci également au Dr. Samir Mameri, Maître de Conférences à l'Université de Strasbourg, pour les délires qu'on a partagé mais aussi pour avoir été un voisin de paillasse sérieux, discipliné et labexellisé. Samir-kun, arigato gozaimasu.

Au Dr. Valérie Berl, Maître de Conférences à l'Université de Strasbourg, pour les enseignements que l'on s'est partagé. J'ai réellement eu plaisir à travailler à tes côtés.

Merci à mes potes thésards Chris et Benes avec qui j'ai passé d'excellents moments tout au long de ces trois années. On pourra dire qu'on a élevé le niveau de jeu de UNO au rang de sport olympique.

Mes remerciements vont aussi aux membres de l'équipe du Dr. Jean Suffert que j'ai eu le plaisir de côtoyer durant ces trois années.

Merci aussi aux stagiaires que j'ai eu le plaisir de former.

Je tiens aussi à remercier les services d'analyse de la Faculté de Pharmacie et de la Faculté de Chimie, Cyril Antheaume, Patrick Wehrung, Pascale Buisine, Martine Heinrich et Laurent Leveque.

Merci également aux membres des autres laboratoires que j'ai rencontré, et avec qui j'ai sympathisé.



**Avant-propos:**

Cette thèse a été financée par une bourse du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche.

Ce manuscrit comporte cinq chapitres. Les références bibliographiques y sont consignées en bas de page. La partie expérimentale est détaillée à la fin du manuscrit. Cette dernière est suivie d'un index des molécules synthétisées afin de simplifier la lecture.

Ce travail a également fait l'objet d'une publication:

**Cyclohydrocarbonylation-Based Strategy toward Poly- Substituted Piperidines.**

Giada Arena, Nicolas Zill, Jessica Salvadori, Nicolas Girard, André Mann and Maurizio Taddei\*.

*Org. Lett.* **2011**, *13* (9), pp 2294–2297.





# Sommaire

---

Liste des abréviations.....	5
Introduction générale.....	9
Chapitre 1.....	13
1. Hydroformylation.....	13
1.1 Introduction.....	13
1.2 Catalyseurs.....	14
1.3 Mécanisme.....	15
1.4 Chimiosélectivité de la réaction.....	16
1.5 Régiosélectivité et diastéréosélectivité de la réaction.....	17
1.5.1 Influence des substrats.....	17
1.5.2 Importance des groupes directeurs.....	19
1.5.3 Influence des ligands.....	21
1.6 Réactions domino en hydroformylation.....	23
1.6.1 Cyclohydrocarbonylation.....	24
1.6.2 Hydroaminométhylation.....	27
1.6.3 Hydroformylation – Aldolisation.....	29
1.6.4 Réactions domino diverses.....	32
1.6.4.1 Réaction domino Hydroformylation – Pictet-Spengler.....	32
1.6.4.2 Réaction domino Hydroformylation – Strecker.....	33
1.6.4.3 Réaction domino Hydroformylation – Mannich.....	33
1.6.4.4 Réaction domino Hydroformylation – Allylation.....	34
1.6.4.5 Réaction domino Hydroformylation – Wittig.....	35
1.6.4.6 Réaction domino Hydroformylation – Indolisation de Fischer.....	36
1.6.4.7 Synthèse d’amino-acides cycliques.....	37
1.7 Conclusion.....	38
Chapitre 2.....	41
2. Elaboration diastéréosélective d’oxazolidines.....	41
2.1 Introduction.....	41
2.2 Travaux antérieurs.....	42
2.2.1 Synthèse chirale de cyano-oxazolidines.....	42

2.2.2 Synthèse chirale de lactames bicycliques.....	43
2.2.3 Synthèse d'acyl-aminals.....	44
2.2.4 Synthèse d'oxazolopipéridones par réaction domino.....	44
2.3 Synthèse d'oxazolopyrrolidines et dérivés par hydroformylation.....	45
2.3.1 Introduction.....	45
2.3.2 Synthèse d'homoallylamines.....	46
2.3.3 Hydroformylation et ligands.....	50
2.3.4 Hydroformylation d'homoallylamines – copule ( <i>R</i> )-phénylglycinol.....	51
2.3.5 Hydroformylation d'homoallylamines – copules diverses.....	57
2.3.6 Conclusion.....	59
2.4 Elaboration d'aza-oxo-bicycles par une approche multi-composants.....	59
2.4.1 Introduction.....	59
2.4.2 Chronologie de la réaction.....	60
2.4.3 Comparaison entre les versions en une et deux étapes.....	66
2.4.4 Synthèses <i>one-pot</i> .....	67
2.4.5 Conclusion.....	70
Chapitre 3.....	73
3. Fonctionnalisation d'oxazolidines bicycliques en position 2 et 6.....	73
3.1 Introduction.....	73
3.2 Travaux antérieurs.....	74
3.2.1 Synthèse asymétrique à partir de substrats issus du pool chiral.....	74
3.2.1.1 Acides aminés.....	74
3.2.1.2 Amino-alcools.....	75
3.2.1.2.1 Lactames chiraux.....	75
3.2.1.2.2 Méthode CN( <i>R,S</i> ).....	75
3.2.2 Synthèse asymétrique utilisant des réactifs chiraux.....	76
3.2.3 Synthèse asymétrique utilisant des auxiliaires chiraux.....	77
3.3 Stratégies de synthèse de pipéridines substituées en C-2 et C-6.....	78
3.3.1 Introduction.....	78
3.3.2 Fonctionnalisation d'oxazolopipéridines en C-6.....	79
3.3.2.1 Choix du métal.....	80
3.3.2.2 Etude de la diastéréosélectivité de la réaction.....	80
3.3.2.3 Exemple de synthèse d'alcaloïdes.....	82
3.3.2.3.1 Synthèse de la (+) et de la (-)- <i>N</i> -Boc-coniine.....	82

3.3.2.3.2 Synthèse de la (+) et de la (-)-conicéine, HCl.....	83
3.3.3 Fonctionnalisation d'oxazolopipéridines en C-2.....	84
3.3.3.1 Approche 1 : CHC-MCR.....	84
3.3.3.1.1 Synthèse d'une 2-phényl-oxazolopipéridine.....	85
3.3.3.1.2 Synthèse d'une 2-vinyl-oxazolopipéridine.....	86
3.3.3.1.3 Conclusion.....	89
3.3.3.2 Approche 2 : Alkylation métallique.....	89
3.3.3.2.1 Choix du métal.....	90
3.3.3.2.2 Stéréosélectivité de la réaction.....	92
3.3.3.2.3 Synthèse d'oxazolopipéridines substituées.....	92
3.3.3.2.4 Applications.....	93
3.3.3.2.4.a Synthèse de la ( <i>S</i> )-(+)- <i>N</i> -Boc-coniine.....	94
3.3.3.2.4.b Synthèse de la (+)-solénopsine A.....	95
3.3.3.2.5 Oxazolopipéridines fonctionnalisées.....	96
3.4 Conclusion.....	101
Chapitre 4.....	105
4. Fonctionnalisation en position $\beta$ d'aza-oxo-bicycles.....	105
4.1 Introduction.....	105
4.2 Conditions d'obtention d'aldéhydes chiraux.....	106
4.2.1 Influence du substrat.....	106
4.2.2 Influence du ligand.....	107
4.2.3 Utilisation de groupes directeurs.....	108
4.3 Fonctionnalisation en $\beta$ de cycles azotés.....	109
4.3.1 Introduction.....	109
4.3.2 Validation de la séquence: synthèse d'un anorexigène.....	110
4.3.3 Synthèse de 3-arylpipéridines.....	112
4.3.3.1 Substrats oléfiniques.....	114
4.3.3.2 Formation des 3-arylpipéridines.....	115
4.3.3.3 Diastéréosélectivité de la réaction.....	117
4.3.4 Synthèse de 3-arylpipéridines.....	120
4.3.4.1 Utilisation de l'indium.....	122
4.3.4.2 Réarrangement d'aza-Cope.....	123
4.3.4.3 Formation des 3-phénylpipéridines.....	125
4.4 Conclusion.....	127

Chapitre 5 : Perspectives.....	131
5. Sur la voie d'un nouvel inducteur chiral.....	131
5.1 Introduction.....	131
5.2 Synthèse 3-amino-3-phénylpropanol.....	131
5.3 Elaboration des oxazino-bicycles.....	133
5.3.1 Synthèse de l'oxazinopyrrolidine.....	133
5.3.2 Synthèse des oxazino-pipéridines et -azépines.....	134
5.4 Fonctionnalisation d'oxazinopipéridines en C-6.....	135
5.5 Conclusion.....	137
Conclusion générale.....	141
Information générale.....	145
Partie expérimentale chapitre 2.....	149
Partie expérimentale chapitre 3.....	169
Partie expérimentale chapitre 4.....	203
Partie expérimentale chapitre 5.....	223
Index des molécules : chapitre 2.....	233
Index des molécules : chapitre 3.....	235
Index des molécules : chapitre 4.....	237
Index des molécules : chapitre 5.....	239
Résumé / Abstract.....	241

## Liste des abréviations

<b>°C</b> : degré Celsius	<b>dppe</b> : 1,2-Bis(diphénylphosphino)ethane
<b>Å</b> : angström	<b>dr</b> : rapport diastéréomérique
<b>Ac</b> : acétyle	<b>dt</b> : doublet de triplet
<b>acac</b> : acétyl acétonate	<b>ee</b> : excès énantiomérique
<b>APTS</b> : acide <i>para</i> -toluène sulfonique	<b>éq.</b> : équivalent
<b>Ar</b> : aryle ou aromatique	<b>ESI</b> : ionisation par électrospray
<b>Bn</b> : benzyle	<b>Et</b> : éthyle
<b>Boc</b> : <i>tert</i> -butoxycarbonyle	<b>éth.</b> : éthylène
<b>Bu</b> : butyle	<b>g</b> : gramme
<b>Bz</b> : benzoyle	<b>GD</b> : groupe directeur
<b>cat.</b> : catalyseur	<b>GEA</b> : groupement électro-attracteur
<b>Cbz</b> : carboxybenzyle	<b>GED</b> : groupement électro-donneur
<b>CCM</b> ou <b>TLC</b> : chromatographie sur couche mince	<b>GP</b> : groupe protecteur
<b>cet</b> : cétyle	<b>h</b> : heure
<b>CHC</b> : cyclohydrocarbonylation	<b>HOBt</b> : 1-hydroxybenzotriazole
<b>cm</b> : centimètre	<b>HPLC</b> : chromatographie liquide à haute pression
<b>cod</b> : cyclooctadiène	<b>HRMS</b> : spectroscopie de masse haute résolution
<b>CSA</b> : acide campho-sulfonique	<b>Hz</b> : Hertz
<b>Cy</b> : cyclohexyle	<b><i>i</i>Pr</b> : isopropyle
<b>d</b> : doublet	<b>IR</b> : infra-rouge
<b>DBU</b> : 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène	<b>J</b> : constante de couplage
<b>DCC</b> : dicyclohexylcarbodiimide	<b>L</b> : litre
<b>dd</b> : doublet de doublet	<b><i>l/b</i></b> : linéaire sur branché
<b>ddd</b> : doublet de doublet dédoublé	<b>LDA</b> : diisopropylamide de lithium
<b>Dibal-H</b> : hydrure de diisobutylaluminium	<b>LiHMDS</b> : bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
<b>DMAP</b> : 4-diméthylaminopyridine	<b>LRMS</b> : spectroscopie de masse basse résolution
<b>DMF</b> : diméthylformamide	
<b>DMSO</b> : diméthylsulfoxyde	
<b>DPPB</b> : diphénylphosphinobenzoate	

<b><i>m</i></b> : meta	<b>Rdt</b> : rendement
<b>M</b> : molaire	<b>Rf</b> : rapport frontal
<b>m</b> : multiplet	<b>RMN</b> : résonance magnétique nucléaire
<b>MCR</b> : réaction multi-composant	<b>s</b> : singulet
<b>Me</b> : méthyle	<b>S<sub>N</sub></b> : substitution nucléophile
<b>mg</b> : milligramme	<b>T</b> : température
<b>MHz</b> : mégahertz	<b>t</b> : triplet
<b>min</b> : minute	<b>t.a.</b> : température ambiante
<b>mL</b> : millilitre	<b>TBAF</b> : fluorure de tétrabutylammonium
<b>mmol</b> : millimole	<b>TBAI</b> : iodure de tétrabutylammonium
<b>Ms</b> : mésyle	<b>TBDMS</b> ou <b>TBS</b> : <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
<b>nd</b> : non déterminé	<b><i>t</i>Bu</b> : <i>tert</i> -butyle
<b>nOe</b> : effet Overhauser nucléaire	<b>TFA</b> : acide trifluoroacétique
<b>Nu</b> : nucléophile	<b>THF</b> : tétrahydrofurane
<b><i>o</i></b> : ortho	<b>TIPS</b> : triisopropylsilyle
<b><i>p</i></b> : para	<b>TM</b> : tamis moléculaire
<b>PCC</b> : pyridinium chlorochromate	<b>TMS</b> : triméthylsilyle
<b>Pdt</b> : produit	<b>Tos</b> : <i>para</i> -toluène sulfonyle
<b>Ph</b> : phényle	<b>TPP</b> : triphénylphosphine
<b>ppm</b> : partie par million	<b>UV</b> : ultraviolet
<b>Pr</b> : propyle	<b>δ</b> : déplacement chimique
<b>q</b> : quadruplet	<b>μL</b> : micro-litre
<b>quant.</b> : quantitatif	<b>μw</b> : micro-onde

## *Introduction générale*





## Introduction générale

---

Au cours des dernières décennies, la chimie de synthèse a démontré un potentiel certain avec de fascinantes synthèses comme celle de la palytoxine en 1994 et ses 64 centres stéréogéniques, dont la préparation de 8 synthons a nécessité une parfaite maîtrise de la régio-, diastéréo- et énantio-sélectivité.<sup>1</sup> Néanmoins, d'un autre côté, la chimie fait peur, pose des problèmes environnementaux. Trop de réactifs, de solvants sont utilisés et gaspillés pour faire de la chimie et infligent ainsi de sévères dégâts à la balance écologique. Pourtant, la chimie ne peut être supprimée car elle représente l'avenir, non seulement, pour l'amélioration ou la mise en place de nouveaux matériaux pour notre vie de tous les jours, privée ou professionnelle, mais aussi pour les sciences du médicament, pour la synthèse de produits naturels d'intérêt biologique dont la fabrication évitera ainsi la destruction de la flore (à titre d'exemple : 6 ifs sont nécessaires à la production d'un gramme de taxol).

Pour palier ces soucis, différents concepts ont émergé dont la notion d'économie d'atomes proposée par Trost en 1991. Selon lui, une synthèse est efficace si un maximum des atomes de chaque réactif de départ se retrouve dans le produit final.<sup>2</sup> L'économie d'étapes initiée par Wender renforce cette idée.<sup>3</sup> De plus, selon Tietze, les réactions domino tiennent une place importante car elles permettraient de générer une suite de réactions *in situ* sans purification des intermédiaires.<sup>4</sup>

Dans le présent travail, l'hydroformylation tiendra une place importante car elle nous permettra de répondre aux nouvelles exigences énumérées ci-dessus et contribuera à la synthèse de composés naturels ou synthétiques d'intérêt biologique.

La première partie de ce manuscrit fera office de rappels bibliographiques sur l'hydroformylation et sur certaines réactions domino existantes avec une attention toute particulière sur celles entraînant la formation de composés hétérocycliques azotés. Les parties

---

<sup>1</sup> (a) Armstrong R. W.; Beau J. M.; Cheon S. H.; Christ W. J., Fujioka H.; Ham W. H.; Hawkins L. D.; Jin H.; Kang S. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 7530-7533. (b) Suh E. M.; Kishi Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 11205-11206. (c) Crawford M. H. *Science*, **1989**, *246*, 34.

<sup>2</sup> Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471-1477.

<sup>3</sup> Wender P. M.; Verma V. A.; Paxton T. J.; Pillow T. H. *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, 40-49.

<sup>4</sup> Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136.

suivantes commenceront toutes par des rappels bibliographiques mettant ainsi en évidence la contribution apportée par nos travaux.

Le second chapitre mettra l'accent sur la synthèse de motifs structuraux de type oxazolo-pyrrolidines, -pipéridines et -azépines en (i) 2 étapes par alkylation d'amino-alcools puis réaction domino cyclohydrocarbonylation / cyclisation des homoallylamines correspondantes et (ii) *via* une réaction multi-composant alkylation / cyclohydrocarbonylation / cyclisation. Au préalable, une étape de mise au point de l'alkylation aura été effectuée.

Une troisième partie portera principalement sur la fonctionnalisation en C-2 et C-6 d'aza-hétérocycles. De nombreux motifs de type 2-aryle ou 2-alkylpipéridiniques se retrouvent couramment dans les biomolécules. Différentes voies de synthèses seront décrites. L'une d'entre elle correspond à l'addition directe d'organométalliques sur les bicycles azotés. Une autre manière d'y parvenir est par alkylation d'halogénures benzyliques insaturés. Enfin, l'addition d'organométalliques sur des oxazolidines portant une diversité fonctionnelle sera une autre alternative. Des exemples de synthèses de produits naturels y seront décrits.

Afin d'explorer davantage les possibilités sur nos *N*-hétérocycles, un quatrième chapitre posera le problème de l'hydroformylation d'oléfines 1,2-disubstituées dont le domaine est encore relativement peu exploré de par la difficulté à contrôler la régio- et la diastéréosélectivité. Cette stratégie ouvrirait la voie à la fonctionnalisation en position  $\beta$  des pyrrolidines et pipéridines.

Nous concluons sur le développement d'un nouvel inducteur chiral en 4 étapes correspondant à l'homologue supérieur de l'auxiliaire chiral utilisé pour tous ces travaux. Des essais préliminaires de synthèse d'aza-oxo-bicycles par réaction multi-composant et de fonctionnalisation de ces derniers seront présentés.

*Chapitre 1*

*Hydroformylation*





contrôle difficile de la régio-, énantio- et diastéréo-sélectivité, des produits secondaires obtenus et de l'appareillage nécessaire à cette technique. Néanmoins, durant les dernières décennies, des progrès ont été réalisés dans ce sens en jouant principalement sur les conditions de pression, température, la nature du catalyseur et celle de ses ligands.

## 1.2 Catalyseurs

De nombreux métaux de transition peuvent servir de catalyseurs à cette réaction mais les plus utilisés restent le cobalt et le rhodium. En combinant les sels de ces derniers avec du CO et de l'H<sub>2</sub>, on génère des hydrures métalliques tetracarbonylés solubles dans la plupart des solvants organiques. Alors que jusqu'aux années 1970, on utilisait principalement le cobalt comme catalyseur (procédés *Ruhrchemie*, *Kuhlmann*), les procédés au rhodium ont, depuis, petit à petit remplacé les autres (*Union Carbide Corporation*, *Ruhrchemie – Rhône-Poulenc*). L'obtention des hydrures de cobalt était complexe car les conditions utilisées devaient être dures (100-200°C, 200-300 bar de *syngas*) sans compter sur l'instabilité du système si la pression diminuait. Les hydrures de rhodium, quant à eux, sont plus stables et s'obtiennent dans des conditions beaucoup plus douces (basse température et pression). De plus la vitesse de réaction avec le rhodium est mille à dix mille fois supérieure qu'avec le cobalt en hydroformylation.

Au début des années 1960, le groupe de G. Wilkinson a mis au point un procédé basse pression (LPO : Low Pressure Oxo) utilisant des systèmes rhodium-triphénylphosphine (RhH(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) qui permettent d'obtenir de meilleurs rendements, une meilleure sélectivité et surtout des conditions d'hydroformylation beaucoup plus douces (80-110°C, 5-30 bar).<sup>5</sup> Ce procédé a été appliqué à l'industrie en 1974 par *Celanese*<sup>6</sup> puis repris par *Union Carbide/Davy Powergas/Johnson Matthey* en 1975.<sup>7</sup>

---

<sup>5</sup> (a) Wilkinson G. U.K. Patent. 1 138 601 **1964**. (b) Evans G.; Osborn J. A.; Wilkinson G. *J. Chem. Soc A*, **1968**, 90, 3133-3142.

<sup>6</sup> Cornils B.; "Hydroformylation. Oxo Synthesis, Roelen Reaction" in *New Syntheses with Carbon Monoxide*, J. Falbe, Ed. Springer-Verlag, Berlin, **1980**, 1-225.

<sup>7</sup> Smith F. J. *Platinum Metals Review*, **1975**, 19, 93-95.

Depuis, l'objectif de nombreuses équipes consiste en la synthèse de ligands de plus en plus aboutis générant ces complexes en équilibre avec ces espèces hydruure-métal-carbonyle.<sup>8</sup>

### 1.3 Mécanisme

Avant de parler plus en détails de la chimiosélectivité et de l'influence des ligands, il est utile de mieux comprendre le mécanisme de l'hydroformylation. Ce sont Heck et Breslow dans les années 1960 qui ont proposé le premier mécanisme d'hydroformylation catalysée au cobalt et ce dernier reste applicable aux systèmes rhodium-phosphine (Figure 1).<sup>9</sup>

L'hydroformylation d'alcènes terminaux donne 2 produits majoritaires : un aldéhyde linéaire et/ou bien un aldéhyde branché.

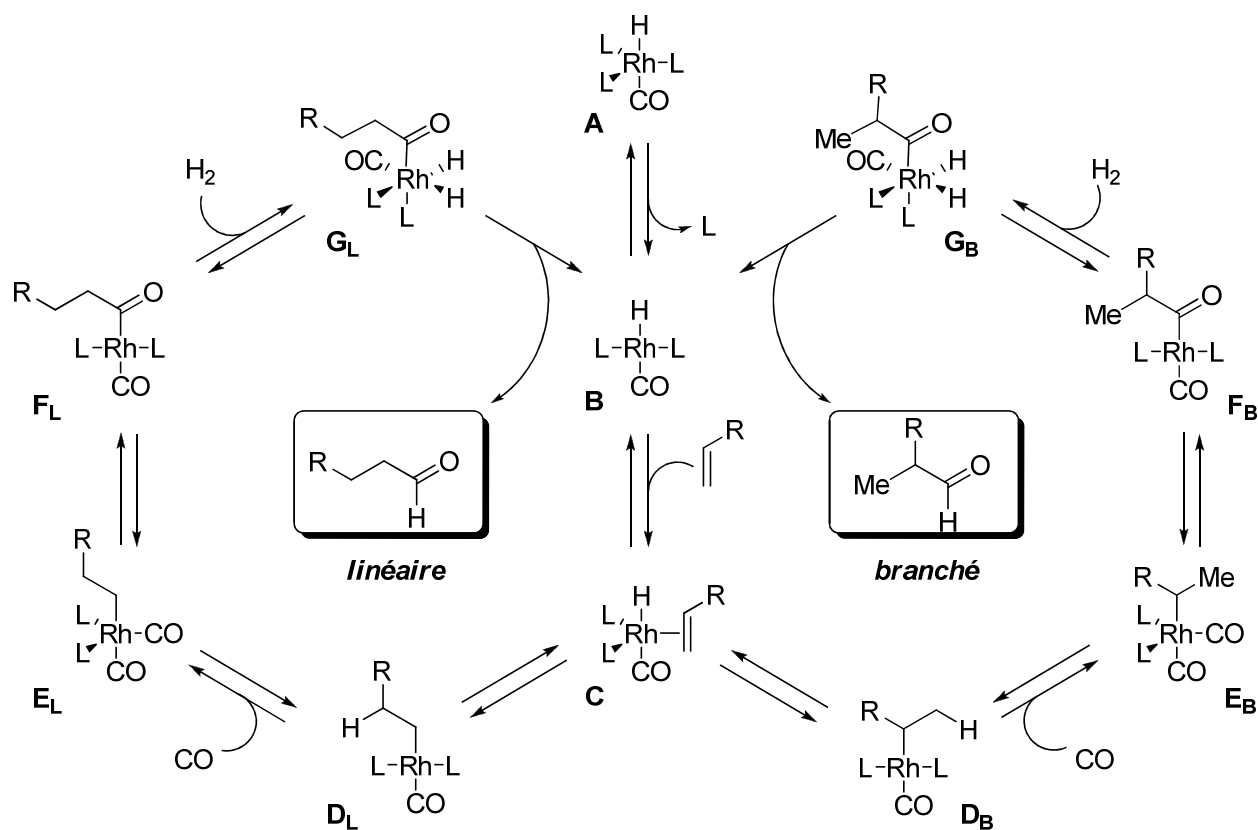


Figure 1. Cycles catalytiques d'une hydroformylation au rhodium d'un alcène terminal.

<sup>8</sup> (a) Breit B. *Supramolecular Catalysis*, **2008**, 29-55. (b) Gelrich U.; Huang J.; Seiche W.; Keller M.; Meuwly M.; Breit B. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 964-975.

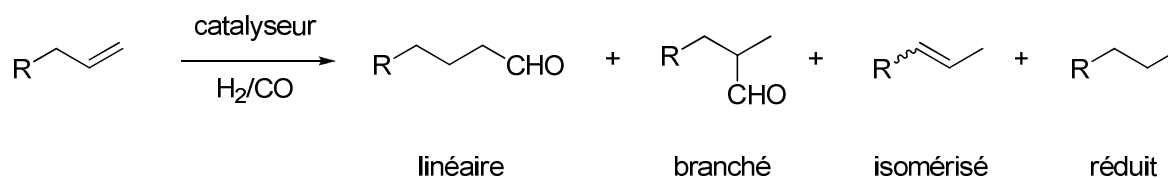
<sup>9</sup> Heck R. F.; Breslow D. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 4023-4027.



Le complexe bipyramidal à base trigonale de départ **A** est une entité à 18 électrons préformée à partir de rhodium (I) et de ligands donneurs (L). La réaction catalytique débute avec la dissociation d'un ligand du complexe générant ainsi une espèce à 16 électrons **B** qui va permettre la coordination en position équatoriale de l'oléfine reformant une espèce à 18 électrons **C**. Puis, l'hydrométallation qui correspond à l'étape clé de la régio-, dia- et énantio-sélectivité donne 2 possibilités d'évolution de la réaction : soit une insertion de type *anti*-Markovnikov **D<sub>L</sub>** (16 électrons de valence) de l'alcène entre la liaison Rh-H donnant accès au cycle catalytique en faveur de l'aldéhyde linéaire, soit une insertion de type Markovnikov **D<sub>B</sub>** (16 électrons de valence) donnant l'isomère branché. Il s'en suit une coordination de monoxyde de carbone générant à nouveau un complexe bipyramidal trigonal **E<sub>L</sub>**, **E<sub>B</sub>** (18 électrons de valence) puis, l'insertion migratoire avec rétention de configuration sur ce dernier a lieu reformant des complexes tétraonaux **F<sub>L</sub>**, **F<sub>B</sub>** à 16 électrons de valence. L'addition oxydante d'une molécule de dihydrogène régénère par la suite des complexes bipyramidaux à base trigonale **G<sub>L</sub>**, **G<sub>B</sub>** (18 électrons de valence). Enfin, l'élimination réductrice aboutit à la formation des deux isomères ainsi qu'à un recyclage du catalyseur **B**.

## 1.4 Chimiosélectivité de la réaction

En plus des deux isomères aldéhydes mentionnés ci-dessus, l'hydroformylation peut engendrer aussi la formation de composés secondaires que sont une isomérisation de la double liaison et/ou une hydrogénation de cette dernière. Alors que l'isomérisation est plutôt liée à la nature du catalyseur utilisé, l'hydrogénation provient de la pression de dihydrogène lors de la réaction. La différence de ratio entre ces 4 produits dépendra donc d'un grand nombre de facteurs (catalyseur, ligand, solvant, température, pression, proportion H<sub>2</sub>/CO) (Schéma 2).



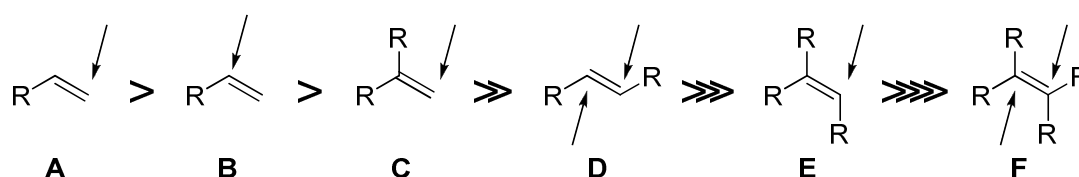
**Schéma 2.** Produits pouvant être formés lors de l'hydroformylation.

L'hydroformylation est également tolérante vis-à-vis de nombreux groupements fonctionnels. Parmi eux, on retrouve des fonctions réactives comme les aldéhydes, les acétals, les cétones, les cétales, les nitriles, les acides carboxyliques, les esters, les alcools, les amines et imines, les dérivés halogénés, les dérivés soufrés, les groupements nitro... Les chapitres suivants présenteront des exemples de substrats polyfonctionnalisés soumis à l'hydroformylation et impliqués dans des réactions domino.

## 1.5 Régiosélectivité et diastéréosélectivité de la réaction

### 1.5.1 Influence des substrats

La complexité des substrats oléfiniques est très importante car elle influencera grandement l'hydroformylation de ces derniers. En effet, plus le nombre de substituants portés par l'oléfine est grand, moins celle-ci sera réactive et les conditions d'hydroformylation seront d'autant plus dures (Figure 2). D'après les règles de Keulemans, le groupement formyle s'additionne sur le carbone le moins substitué (addition type anti-Markovnikov).<sup>10</sup> De ce fait, il est logique que l'on retrouve majoritairement l'isomère linéaire pour les oléfines monosubstituée **A**, 1,1-disubstituées **C** et trisubstituées **E**. Pour les oléfines 1,2-disubstituées **D**, le contrôle de la régiosélectivité est plus difficile, nous en reparlerons d'ailleurs plus en détails dans le *chapitre 4*. L'hydroformylation d'une oléfine tétraméthylée **F** par catalyse au molybdène dans un système biphasique eau/toluène a été tentée avec un taux de conversion très faible (17%) malgré des conditions dures.<sup>11</sup>

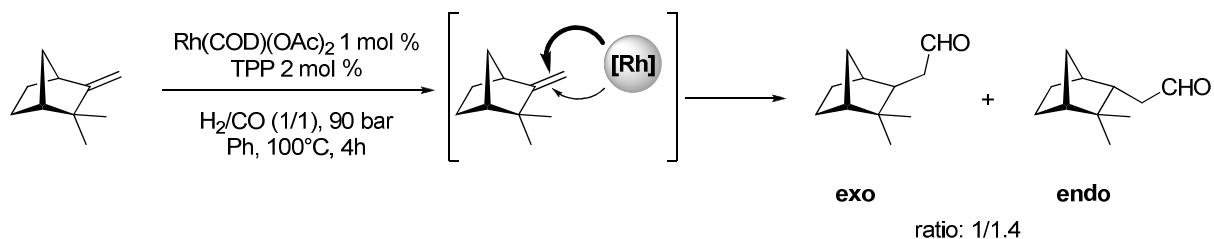


**Figure 2.** Réactivité et position préférentielle d'insertion du groupement formyle.

<sup>10</sup> Keulemans A. I. M.; Kwantes A.; van Bavel T. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1948**, *67*, 298.

<sup>11</sup> (a) Suárez T.; Fontal B.; Zambrano G.; Marisela Reyes M.; Bellandi F.; Contreras R. R.; Diaz J. C.; Cancines P.; Fonseca Y.; Romero I. *React.Kinet.Catal.Lett.*, **2008**, *94*, 27-34. (b) Suárez T.; Fontal B.; Parra M. F.; Reyes M.; Bellandi F.; Diaz J. C.; Cancines P.; Foncesca Y. *Transition Met. Chem.*, **2010**, *35*, 293-295.

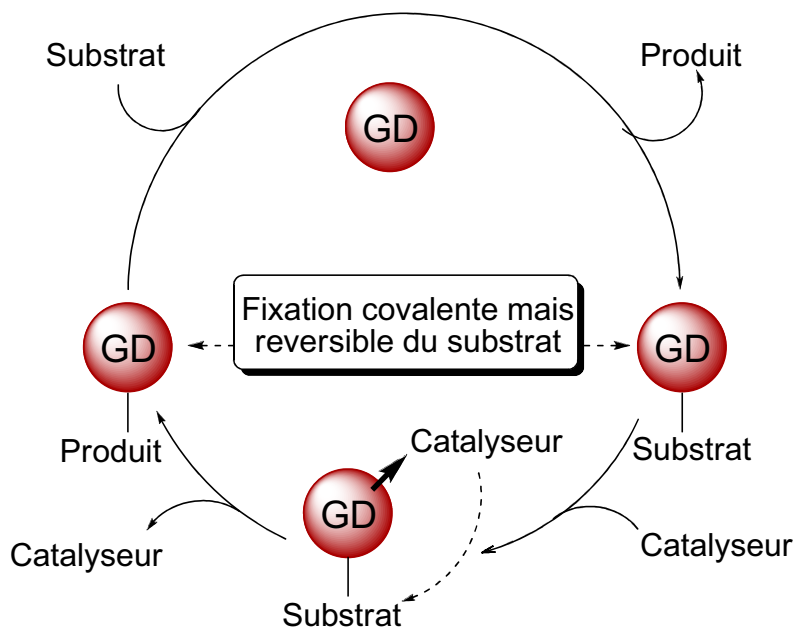




**Schéma 3.** Hydroformylation du camphène.

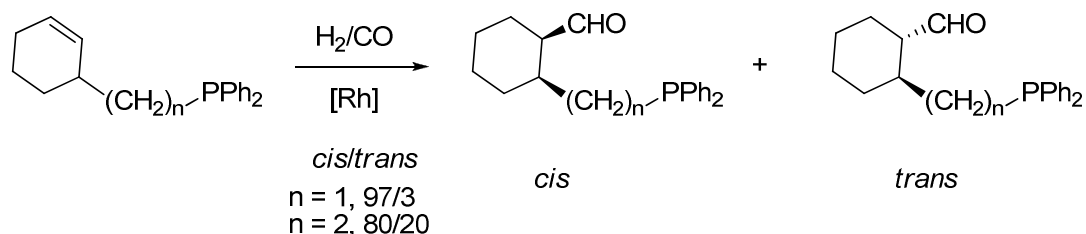
### 1.5.2 Importance des groupes directeurs

Le contrôle de la régiosélectivité peut également se faire *via* un contrôle actif par le substrat en ajoutant un groupe directeur (GD) qui pourra se coordonner de manière réversible au catalyseur métallique. Cette fixation influencera la position dans l'espace du complexe catalytique et donc de l'insertion du groupement formyle. En plus de contrôler la régiosélectivité de la réaction, la diastéréosélectivité est aussi prise en compte (Figure 4).



**Figure 4.** Principe d'un groupe directeur en catalyse.

Jackson et Burke furent les premiers à étudier ces groupes stéréo-directeurs.<sup>13</sup> Leurs travaux reposaient sur l'utilisation de phosphines et d'oxydes de phosphines cyclohexenyliques soumis à l'hydroformylation en présence de dimères d'acétates de rhodium (Schéma 4). Burke a par la suite, utilisé cette stratégie pour réaliser la synthèse totale de la (+)-phyllanthocine (l'aglycone du phyllantoside, un puissant agent anti-tumoral).<sup>14</sup>



**Schéma 4.** Travaux de Jackson et Burke sur des dérivés de cyclohexenylphosphine.

Depuis, de nombreux groupes ont axé leurs travaux sur la synthèse de groupes directeurs comme celui de B. Breit.<sup>15</sup> Ainsi, son groupe a développé une stratégie qui vise à contrôler la régio- et la diastéréosélectivité dans l'hydroformylation en utilisant comme groupe directeur l'*ortho*-diphénylphosphinobenzoate (*o*-DPPB). Ce dernier a été utilisé lors de synthèses de produits naturels comme l' $\alpha$ -tocopherol qui représente le composé le plus actif de la vitamine E,<sup>16</sup> mais aussi de la (+)-clavolonine utilisé comme inhibiteur de l'acétylcholinestérase (Schéma 5).<sup>17</sup>

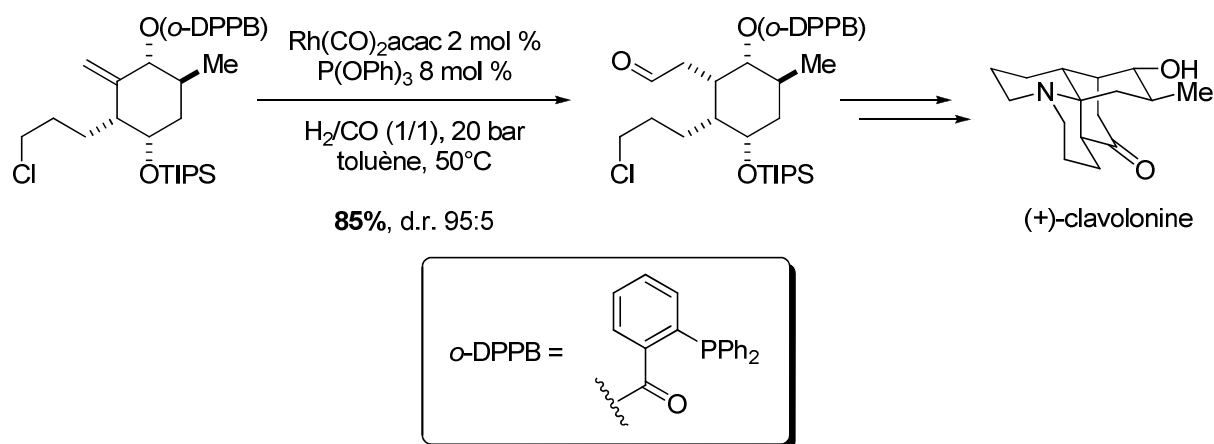
<sup>13</sup> (a) Jackson W. R.; Perlmutter P.; Suh G. H. *J. Chem. Soc.*, **1987**, 724-725. (b) Jackson W. R.; Perlmutter P.; Tasdelen E. E. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 2461-2464.

<sup>14</sup> Burke S. D.; Cobb J. E. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4237-4240.

<sup>15</sup> Rousseau G.; Breit B. *Angew. Chem.*, **2011**, 50, 2450-2494.

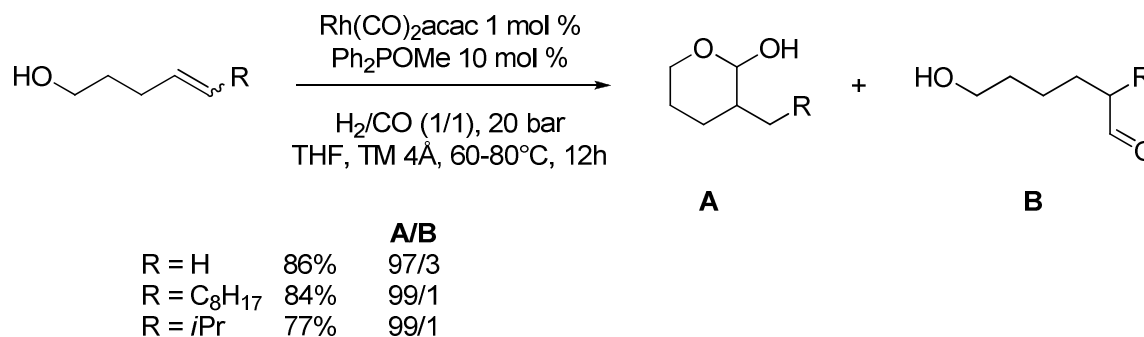
<sup>16</sup> Rein C.; Demel P.; Outten R. A.; Netscher T.; Breit B. *Angew. Chem.* **2007**, 119, 8824- 8827; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 8670- 8673.

<sup>17</sup> Laemmerhold K. M.; Breit B. *Angew. Chem.*, **2010**, 122, 2417-2420; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 2367-2370.



**Schéma 5.** Synthèse de la (+)-clavolonine à partir d'une hydroformylation dirigée en position terminale.

Les groupes directeurs peuvent également être utilisés pour favoriser régiosélectivement l'hydroformylation en position branchée. Un exemple est celui de l'hydroformylation dirigée d'alcools bis-homoallyliques amenant majoritairement à la formation de  $\delta$ -lactols (Schéma 6).<sup>18</sup>



**Schéma 6.** Synthèse de  $\delta$ -lactols à partir d'une hydroformylation dirigée en position branchée.

### 1.5.3 Influence des ligands

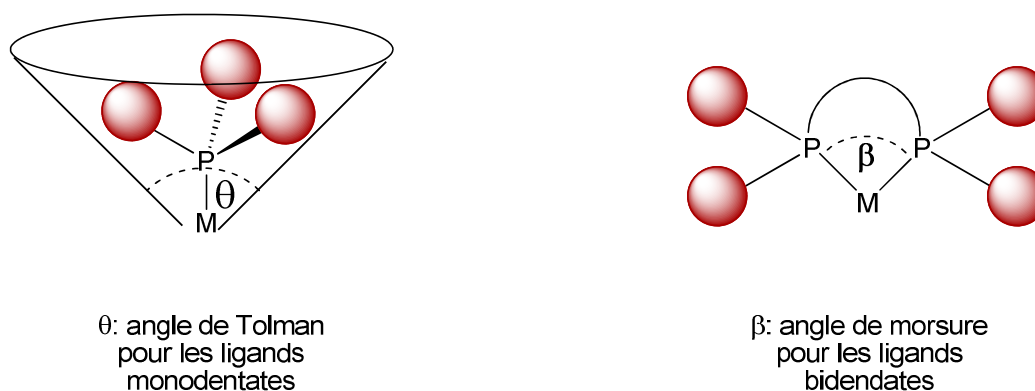
La nature du ligand est très importante car elle influence de nombreux paramètres comme la stabilité du complexe métallique, la sélectivité et la vitesse de réaction, le rapport linéaire/branché, la formation des produits secondaires,...

<sup>18</sup> Grünanger C. U.; Breit B. *Angew. Chem.*, **2010**, 122, 979-982; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 967-970.

Ainsi, une des caractéristiques les plus importantes du ligand concerne son encombrement stérique vis-à-vis du complexe métallique (Figure 5). Pour des ligands monodentates phosphorés (triphénylphosphine, triphénylphosphites,...), l'angle de morsure  $\theta$  (angle de Tolman) 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.<sup>19</sup>

Pour des ligands phosphorés bidentates, Whiteker et Casey ont introduit en 1990 la notion d'angle de morsure  $\beta$  qui représente l'angle de chélation du ligand vis-à-vis du métal. Pour un complexe tétragonal, cet angle est de 109° alors qu'il est de 120° pour un complexe bipyramidal trigonal. Dans les 2 cas, le ligand opte pour une chélation en position équatoriale.<sup>20</sup>

Ce paramètre va principalement influencer la cinétique de réaction en rapprochant le ligand CO de la double liaison mais aussi le rapport linéaire/branché (l/b).



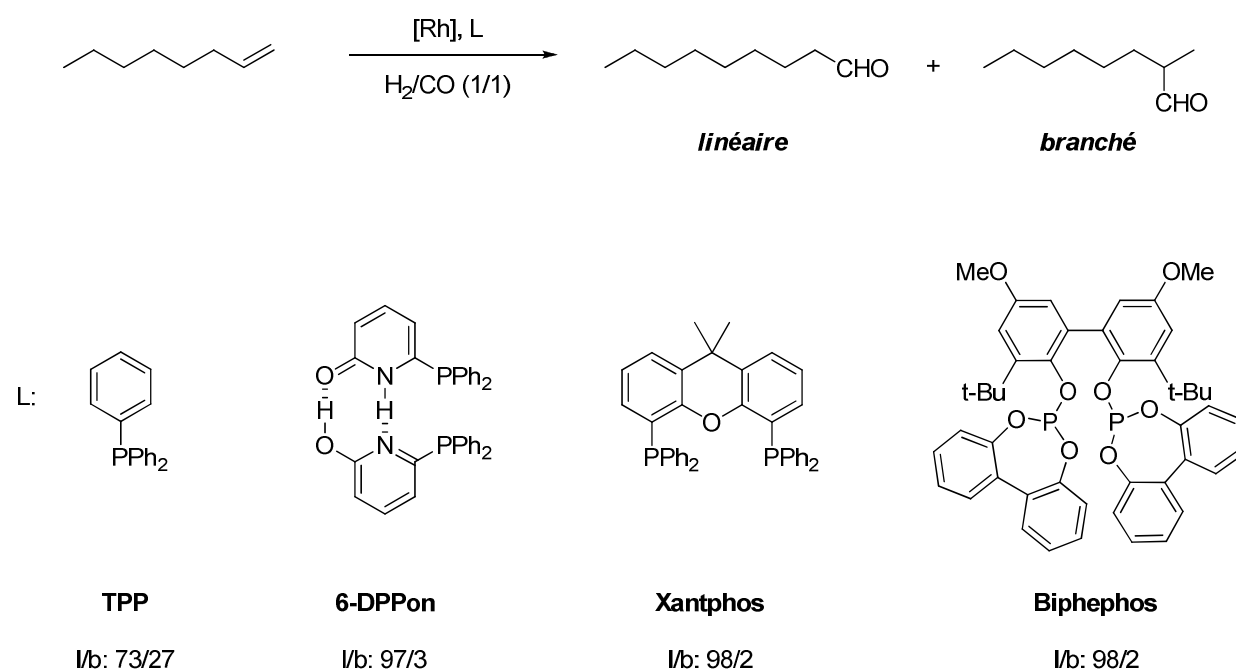
**Figure 5.** Représentation des angles de Tolman et de morsure.

Le caractère électronique  $\pi$ -accepteur/ $\sigma$ -donneur des ligands phosphorés (facteur de Tolman  $\chi$ ) joue également un rôle important dans la cinétique de la réaction en influant sur la fréquence de vibration de la liaison CO. Un facteur  $\chi$  faible représente un fort effet  $\sigma$  donneur. A l'inverse un facteur  $\chi$  élevé implique un fort effet  $\pi$  accepteur et  $\sigma$  donneur moindre, ce qui engendre une diminution de la fréquence de vibration de la liaison CO, et donc une dissociation plus facile de ce dernier du complexe.

<sup>19</sup> Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, 77, 313-348.

<sup>20</sup> Casey, C. P.; Whiteker, G. T. *Isr. J. Chem.* **1990**, 30, 299-304.

En terme de régiosélectivité pour l'hydroformylation d'alcènes terminaux comme l'oct-1-ène par exemple (Figure 6), des ligands monodentates comme la triphénylphosphine (TPP) présentent un rapport linéaire/branché de 73/27. Des ligands bidentates, du fait d'un angle de morsure plus important, déplacent cet équilibre en faveur de l'isomère linéaire (6-DPPon: 97/3, Xantphos: 98/2).<sup>21</sup> Le Biphephos, un diphosphite très encombré et stable développé par Bryant *et al.* pour *Union Carbide Corporation*, présente une bonne cinétique de réaction ainsi qu'un très bon rapport linéaire/branché vis-à-vis de tous les substrats fonctionnalisés ou non (98/2 pour l'oct-1-ène et > 40/1 pour les autres).<sup>22</sup> Une étude de l'influence des ligands lors de l'hydroformylation d'un dérivé d'homoallylamine a d'ailleurs été effectuée dans le *chapitre 2*.



**Figure 6.** Principaux ligands utilisés en hydroformylation catalysée au rhodium.

## 1.6 Réactions domino en hydroformylation

Du fait de sa grande polyvalence, l'aldéhyde généré peut facilement être oxydé, réduit, ou bien soumis aux attaques de nucléophiles pour donner des alcools, des acides, des imines,... Par ailleurs, comme nous l'avons indiqué précédemment, l'hydroformylation

<sup>21</sup> Breit B.; Seiche W. *Pure Appl. Chem.*, **2006**, 78, 249-256.

<sup>22</sup> (a) Cuny D. G.; Buchwald S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 2066-2068. (b) Billing E.; Abatjoglou A. G.; Bryant D. R.; US 4,668,651, **1988**. (c) Vogl C.; Paetzold E.; Fischer C.; Kragl U. *J. Mol. Cat. A*, **2005**, 232, 41-44.



tolère un grand nombre de groupements fonctionnels. Il devient envisageable de réaliser des réactions multi-composants impliquées dans des réactions domino. Selon Tietze<sup>4</sup>, une réaction domino est « un processus impliquant la formation de 2 liaisons ou plus dans les mêmes conditions sans rajouter de réactifs ou catalyseurs supplémentaires, la réaction suivante étant une conséquence de la fonction formée à l'étape précédente ». Ces réactions s'intègrent donc parfaitement dans le concept d'économie établi par Trost.<sup>2</sup>

Durant ces dernières années, de nombreuses applications de ce concept ont été développées visant à la synthèse de composés hétérocycliques notamment. Nous allons répertorier ici une liste non exhaustive des principales réactions domino orchestrées par la réaction d'hydroformylation.

### 1.6.1 Cyclohydrocarbonylation

Initialement décrite par Ojima<sup>23</sup> et son équipe, cette réaction consiste en la formation par hydroformylation, à partir d'un alcène fonctionnalisé **A**, d'un aldéhyde **B** qui subira l'attaque d'un nucléophile présent dans la même molécule (ici une amine). Les composés issus de cette réaction peuvent être soit l'hémi-aminal **C** (si on utilise un solvant protique comme le méthanol ou l'éthanol), soit l'énamine **E** (dans le cas d'un solvant aprotique comme le THF) après formation d'un iminium intermédiaire **D** (Schéma 7).

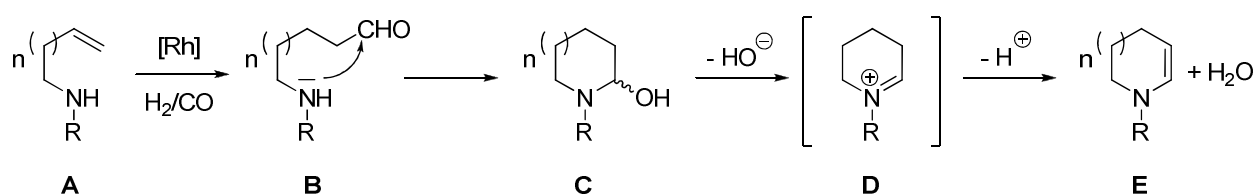
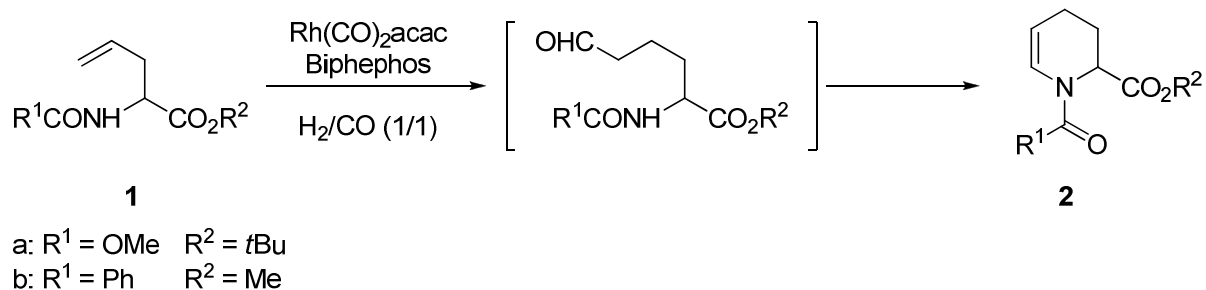


Schéma 7. Réaction d'amination-carbonylation intramoléculaire.

<sup>23</sup> Eguchi M.; Zeng Q.; Korda A.; Ojima I. *Tet. Lett.*, **1993**, 34, 915-918.

Ainsi la première synthèse consistait en la préparation de didehydro-pipecolates **2** (dérivés d'acide pipécoliques) à partir de 2-(alkoxycarbonyl)-4-pentenoates **1** par hydroformylation catalysée au rhodium dans le THF (Schéma 8).<sup>24</sup>

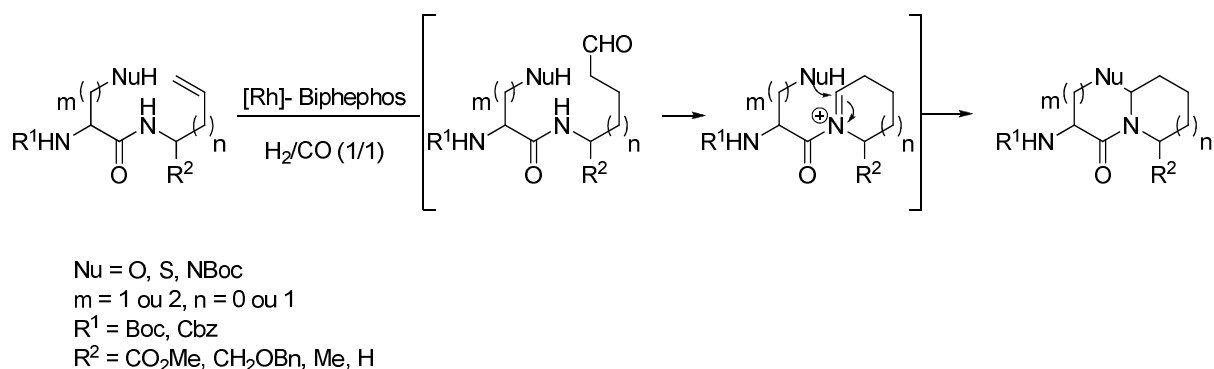


**Schéma 8.** Amido-carbonylation intramoléculaire impliquée dans la synthèse de dérivés pipécoliques.

Ojima et son équipe ont également mis au point une méthode efficace de synthèse d'acides aminés 1-azabicycliques basée sur une cyclohydrocarbonylation régiosélective.<sup>25</sup> Ces derniers sont en fait d'excellents peptidomimétiques des dipeptides que l'on retrouve dans les  $\beta$ -turn des structures peptidiques. Ainsi, grâce à ce châssis moléculaire très utilisé en *Drug Design*, il est possible de fixer la géométrie du squelette et des chaînes latérales du peptide, et donc, de réaliser des études de relations structure-activité. Ces systèmes aza-bicycliques peuvent être facilement obtenus en une étape par addition de l'amide sur l'aldéhyde (Schéma 9). Puis, l'iminium généré sera piégé par l'addition d'un 2<sup>e</sup> nucléophile formant ainsi le 2<sup>e</sup> cycle. Pour toutes ces réactions, l'auteur précise la nécessité d'additifs acides qui ne détruiront en rien les ligands et qui ne changeront pas la régiosélectivité de l'hydroformylation.

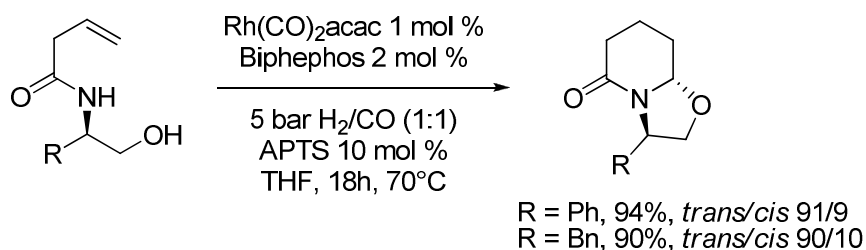
<sup>24</sup> Ojima I.; Tzamarioudaki M.; Eguchi M. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 7078-7079.

<sup>25</sup> Chiou W. H.; Mizutani N.; Ojima I. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 1871-1882.



**Schéma 9.** Synthèse d'acides aminés aza-bicycliques par cyclohydrocarbonylation-cyclisation.

En référence aux travaux d'Ojima, notre équipe a mis au point une synthèse de lactames bicycliques chiraux à partir d'acide vinylique et de différents amino-alcools (Schéma 10).<sup>26</sup> L'intérêt de la méthode est lié à la facilité de préparation des substrats à hydroformyler par simple couplage peptidique entre l'acide et l'amine. Les oxazolopiperidones ainsi obtenus avec une très bonne diastéréosélectivité *trans*, sont de bons précurseurs à la synthèse d'alcaloïdes.<sup>27</sup>



**Schéma 10.** Cyclohydrocarbonylation / Addition *O*-nucléophile.

Un autre exemple de cyclohydrocarbonylation mise au point par Settambolo consiste en la synthèse d'indolizidines par addition *C-sp<sup>2</sup>* nucléophile d'une double liaison du pyrrole sur l'aldéhyde généré *in situ*. Les alcaloïdes indolizidiniques sont très répandus dans la nature et possèdent de nombreuses applications pharmaceutiques. Une des indolizidines les plus simples, la 167B ((5*R*,9*R*)-octahydroindolizine), issue de la sécrétion de la peau des grenouilles, agit comme inhibiteur non compétitif de la transmission neuromusculaire. Sa

<sup>26</sup> Airiau E.; Spangenberg T.; Girard N.; Schoenfelder A.; Salvadori J.; Taddei M.; Mann A. *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 10938-10948.

<sup>27</sup> Escolano C.; Amat M.; Bosch J. *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 8198-8207.

synthèse a été réalisée par cyclohydrocarbonylation-cyclisation d'un dérivé pyrrolique préparé à partir de la D-norvaline.<sup>28</sup> Enfin, en faisant varier les conditions de température et de pression de H<sub>2</sub> lors de l'hydrogénation, différents composés indoliziniques ont pu être obtenus (Schéma 11).

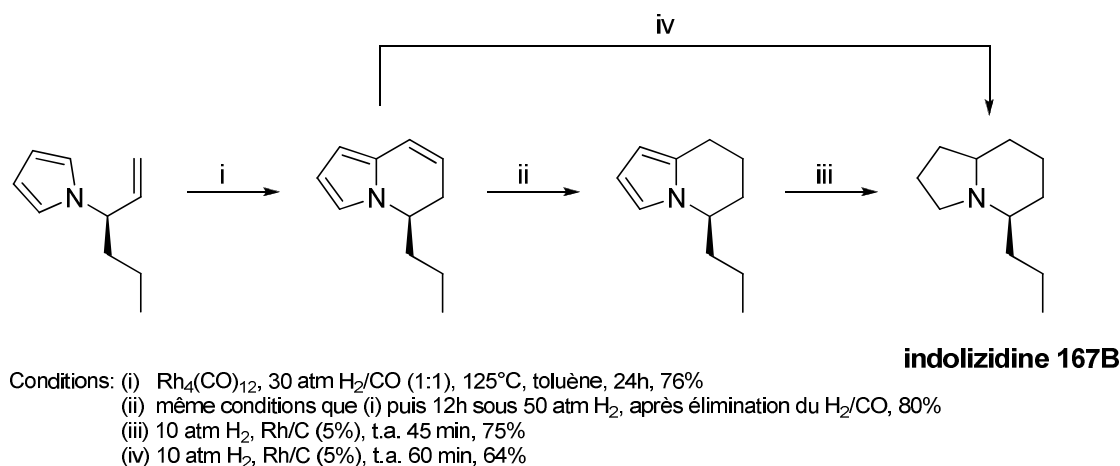


Schéma 11. Cyclohydrocarbonylation / Addition C-sp<sup>2</sup>-nucléophile.

## 1.6.2 Hydroaminométhylation

Découverte en 1943 par Reppe et Kindler,<sup>29</sup> puis étudiée pour quelques applications par Eilbracht,<sup>30</sup> Beller<sup>31</sup> et Breit,<sup>32</sup> l'hydroaminométhylation consiste en une réaction domino d'hydroformylation d'un alcène en présence d'une amine primaire ou secondaire. L'aldéhyde formé se condensera avec l'amine présente dans le milieu générant ainsi une imine ou une énamine qui sera réduite par hydrogénation en l'amine correspondante (Schéma 12).

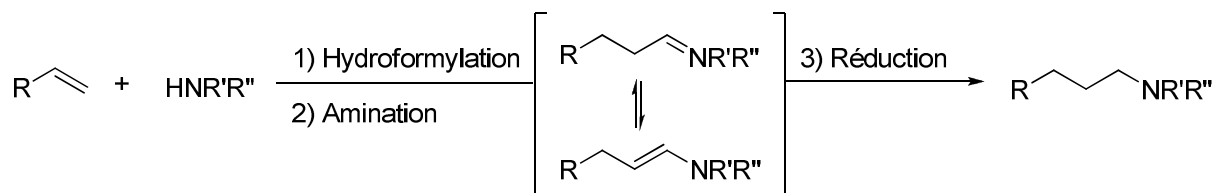


Schéma 12. Hydroaminométhylation.

<sup>28</sup> Guazzelli G.; Lazzaroni R.; Settambolo R. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2008**, *4*.

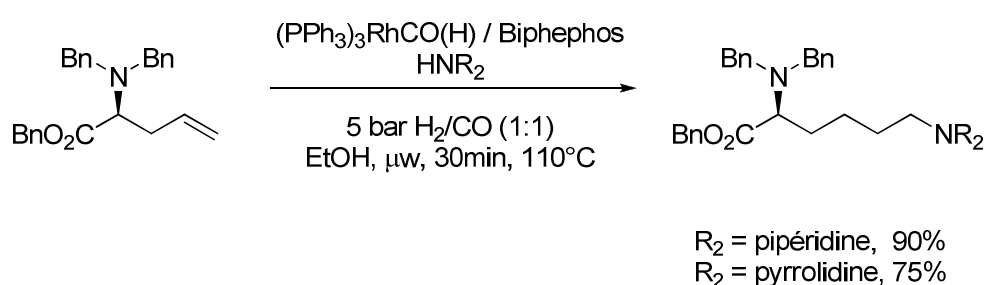
<sup>29</sup> (a) Reppe W. (IG Farben), DRP, a. I. 74 946, **1943**. (b) Reppe W. *Experientia*, **1949**, *5*, 93-110. (c) Reppe W.; Kindler W. *Liebigs Ann. Chem.*, **1953**, *582*, 133-141.

<sup>30</sup> Muller K. S.; Koc F.; Ricken S.; Eilbracht P. *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 826-829.

<sup>31</sup> Ahmed M.; Bronger R. P. J.; Jackstell R.; Kamer P. C. L.; van Leeuwen P. W. N. M.; Beller M. *Chem-Eur J.*, **2006**, *12*, 8979-8991.

<sup>32</sup> Breit, B. *Tet. Lett.*, **1998**, *39*, 5163-5166.

En 2007, les équipes de Mann et de Taddei<sup>33</sup> ont mis au point une hydroaminométhylation assistée par micro-onde. L'avantage de cette méthode est de réduire de manière considérable les temps et conditions de réaction. En effet, alors que la réaction s'effectue généralement à 30 bar de H<sub>2</sub>/CO (5/1) à 120°C pendant 12-24 h, le micro-onde permet de réduire ces conditions à 5 bar (1/1) à 110°C pendant 4-25 min. La régiosélectivité de la réaction est établie durant l'hydroformylation et dépendra principalement du choix du ligand. De nombreux acides aminés naturels ou non, servant de synthons à la préparation de molécules bioactives, peuvent ainsi être synthétisés par cette méthode par hydroaminométhylation d'allylglycine protégé (Schéma 13).

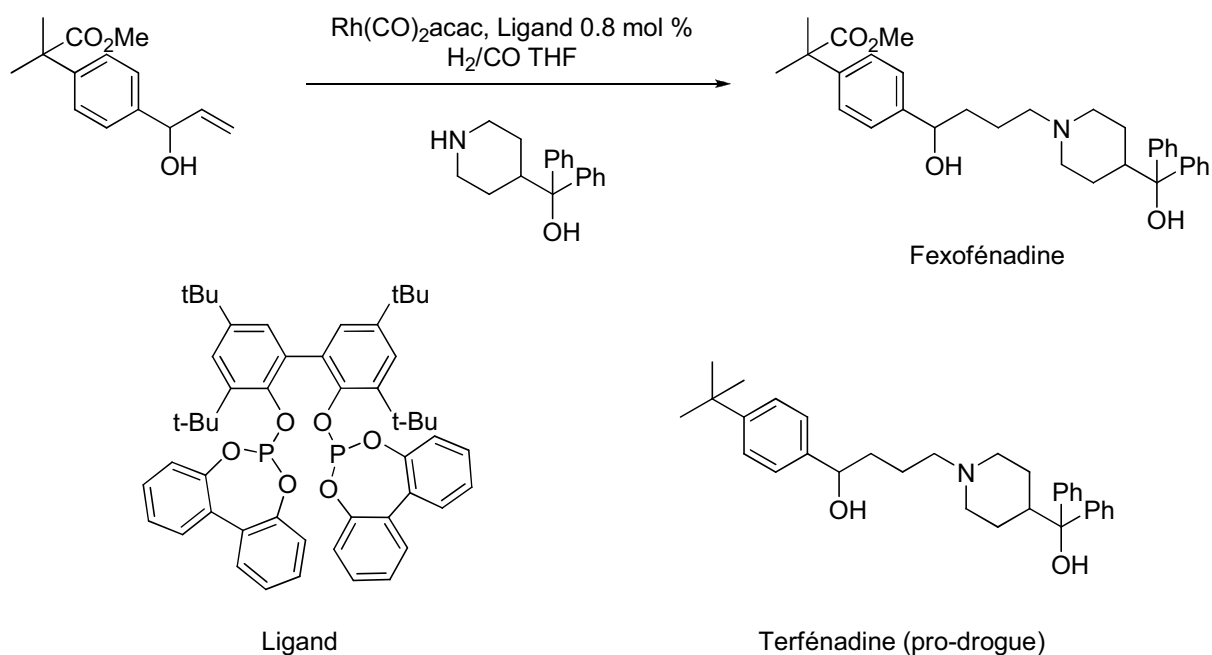


**Schéma 13.** Hydroaminométhylation d'allylglycine protégé par différents hétérocycles.

La Terfénadine, une pro-drogue de la Fexofénadine, est un anti-histaminique H<sub>1</sub> développé par Sanofi-Aventis qui a été retiré du marché à cause des ses effets indésirables cardiaques. Par contre, sa forme métabolisée ne présente aucune toxicité. C'est dans cette optique que Whiteker a mis au point une stratégie visant à la synthèse de la Fexofénadine. L'hydroaminométhylation d'un synthon oléfinique avec l'azacyclonol *via* une catalyse au rhodium lui a permis d'obtenir le produit désiré (Schéma 14).<sup>34</sup>

<sup>33</sup> Petricci E.; Mann A.; Salvadori J.; Taddei M. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 8501-8504.

<sup>34</sup> Whiteker G. T. *Top. Catal.*, **2010**, 53, 1025-1030.



**Schéma 14.** Application de l'hydroaminométhylation.

### 1.6.3 Hydroformylation - Aldolisation

Découverte par Borodine en 1861 et reprise par Wurtz en 1872, l'aldolisation est une réaction très importante en synthèse organique.<sup>35</sup> Elle consiste en la création de deux nouveaux centres chiraux via l'addition nucléophile d'un énolate sur un aldéhyde (généralisé ici par une hydroformylation d'une oléfine) ou une cétone (Schéma 15). L'aldol ainsi formé constitue un motif structural très souvent représenté dans les produits naturels à visée thérapeutique qui peut, par déshydratation, former un carbonyle  $\alpha$ - $\beta$ -insaturé.<sup>36</sup> Beaucoup de réactions industrielles d'hydroformylation – aldolisation ont rencontré des problèmes d'homodimérisation des aldéhydes générés. C'est pourquoi, il était essentiel que des méthodes visant à contrôler la régio- et l'énantio- et la diastéréo-sélectivité soient développées.

<sup>35</sup> (a) Wurtz C. D. *J. Prakt. Chemie*, **1872**, 5, 457-464. (b) Wurtz C. D. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1872**, 17, 436-442.

<sup>36</sup> Schetter B.; Mahrwald R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 7506-7525.

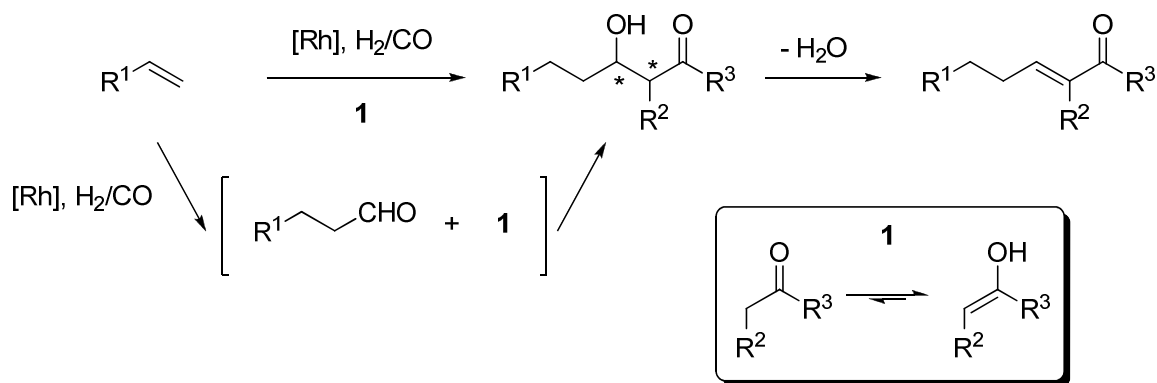


Schéma 15. Hydroformylation - Aldolisation.

Ainsi, une réaction d'hydroformylation – aldolisation régiosélective a été mise au point par l'équipe de Lazzaroni qui consiste en la synthèse d'un motif indolizinique à partir d'une hydroformylation du 2-formyl-*N*-allylpyrrole.<sup>37</sup> Les isomères linéaire et branché sont obtenus en proportion égale mais seul l'isomère linéaire va se cycliser par une réaction d'aldolisation intramoléculaire. Une déshydratation a permis d'obtenir le composé souhaité (Schéma 16).

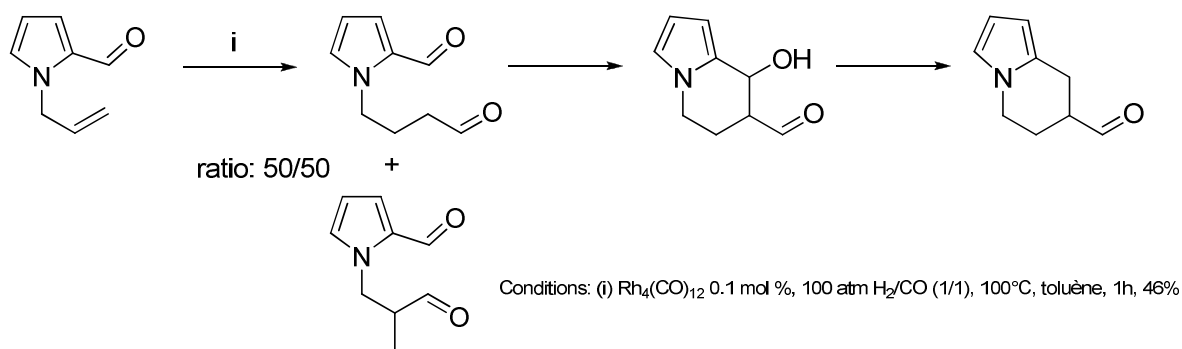


Schéma 16. Réaction d'hydroformylation – aldolisation intramoléculaire.

Eilbracht et son équipe ont, quant à eux, développé une séquence hydroformylation régio- et diastéreo-sélective – aldolisation croisée diastérosélective en utilisant l'organocatalyse combinée à un catalyseur chiral.<sup>38</sup> Afin d'éviter l'homodimérisation de

<sup>37</sup> Settambolo R.; Savi S.; Caiazza A.; Lazzaroni R. J. *Organomet. Chem.*, **2001**, 619, 241-244.

<sup>38</sup> Chercheja S.; Nanakudity S. K.; Eilbracht P. *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, 352, 637-643.

l'aldéhyde issu de l'hydroformylation du styrène et de conserver une bonne régio- et énantio-sélectivité, la réaction doit s'effectuer à basse température avec comme ligand le (2*R*,4*R*)-Chiraphite qui est effectif à 40°C contrairement aux autres ligands dont la température optimale est souvent supérieure à 60°C.<sup>39</sup> Une fois l'aldéhyde généré, il pourra subir l'addition de l'énamine issue de la condensation de l'aldéhyde avec l'organocatalyseur chiral : la *S*-Proline et ainsi former le produit souhaité avec un très bon rendement et une très bonne diastéréosélectivité (Schéma 17).

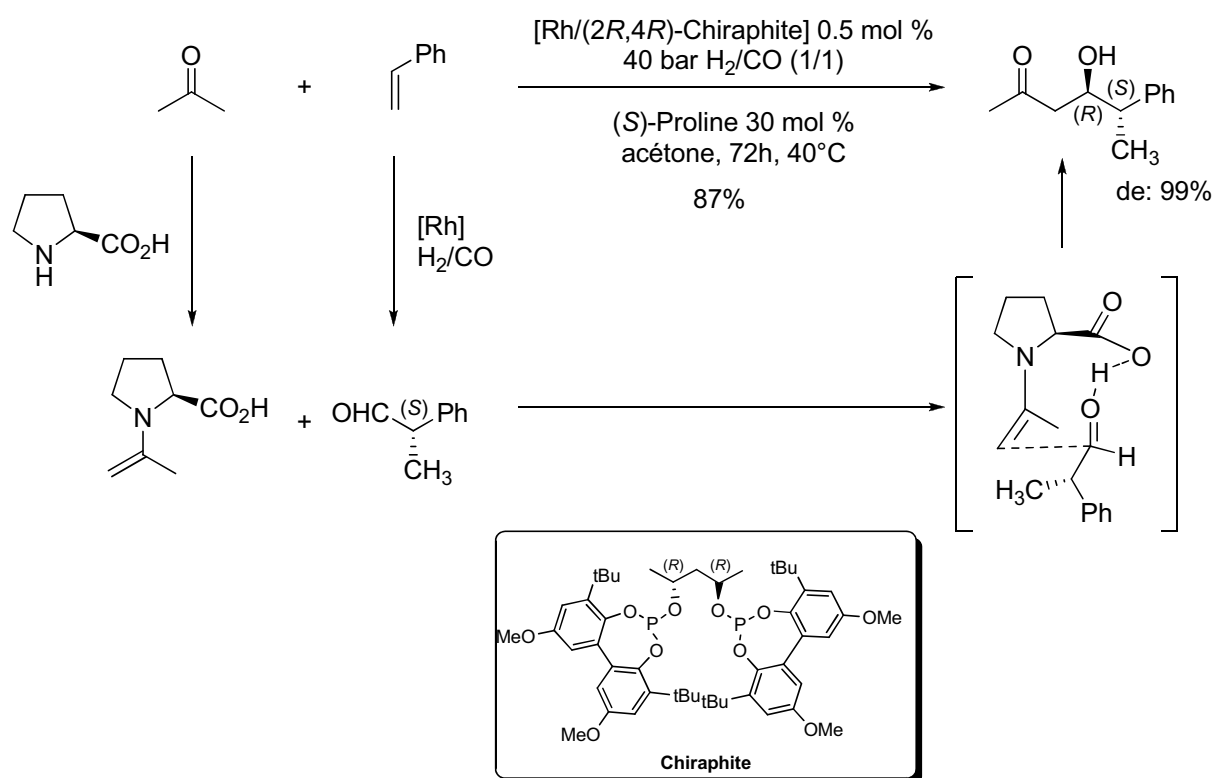


Schéma 17. Hydroformylation régio- et diastéréosélective – Aldolisation croisée diastéréosélective.

<sup>39</sup> (a) Klosin J.; Landis C. R. *Acc. Chem. Res.*, **2007**, *40*, 1251-1259. (b) Zhao B.; Peng X.; Wang Z.; Xia C.; Ding K. *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 7847-7857. (c) Erre G.; Enthaler S.; Junge K.; Gladiali S.; Beller M. *J. Mol. Catal. A*, **2008**, *280*, 148.



### 1.6.4 Réactions domino diverses

En plus des trois principales réactions domino qui viennent d'être décrites, d'autres réactions ont été combinées à l'hydroformylation.<sup>40</sup>

#### 1.6.4.1 Réaction domino Hydroformylation – Pictet-Spengler

La réaction de Pictet-Spengler, très utilisée pour la synthèse de produits naturels présentant des cycles tétrahydroisoquinoliniques et tétrahydro- $\beta$ -carboliniques, peut être combinée à une réaction d'hydroformylation afin de synthétiser de manière plus efficace et rapide ces derniers. Ainsi, en partant d'un alcène cyclique ou linéaire et de tryptamine, l'équipe d'Eilbracht a pu synthétiser des tétrahydro- $\beta$ -carbolines.<sup>41</sup> Après hydroformylation de l'alcène, ce dernier se condense avec l'amine pour former un intermédiaire iminium qui subira une substitution électrophile aromatique puis une déprotonation (Schéma 18).

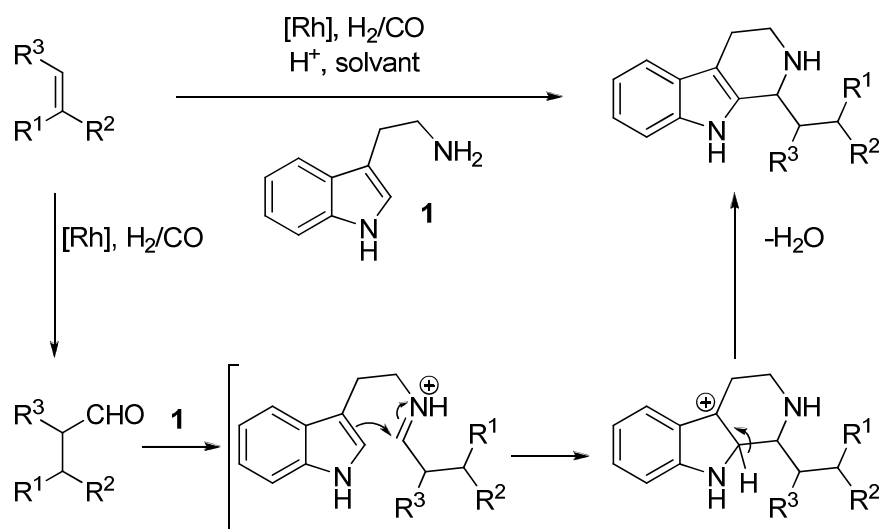


Schéma 18. Synthèse de tétrahydro- $\beta$ -carbolines.

<sup>40</sup> Eilbracht P.; Schmidt A. M. *Top Organomet. Chem.*, **2006**, 18, 65-95.

<sup>41</sup> Bondzic B. B.; Eilbracht P. *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, 6, 4059-4063.

### 1.6.4.2 Réaction domino Hydroformylation – Strecker

La réaction de Strecker est une réaction multi-composants faisant intervenir trois acteurs : (i) un aldéhyde qui peut être obtenu, dans ce cas, par hydroformylation d'une oléfine. L'aldéhyde ainsi formé va se condenser avec (ii) une amine, pour générer un iminium qui sera piégé par (iii) le groupement cyanure afin de former un  $\alpha$ -aminonitrile. Ce dernier par hydrolyse conduit à la formation de l' $\alpha$ -aminoacide correspondant. Les acides aminés non naturels sont connus pour changer les propriétés originales des protéines.<sup>42</sup> Ainsi, Eilbracht et son équipe ont utilisé cette réaction domino dans ce but en développant toute une série d' $\alpha$ -aminonitriles (Schéma 19).<sup>43</sup>

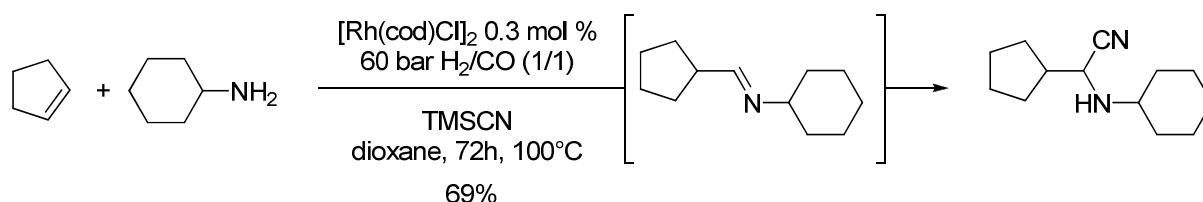


Schéma 19. Synthèse d' $\alpha$ -aminonitriles.

### 1.6.4.3 Réaction domino Hydroformylation – Mannich

Tout comme l'aldolisation, la réaction de Mannich est une réaction qui génère de nouveaux centres chiraux. Des études ont été effectuées dans ce sens afin de réaliser des réactions asymétriques *via* l'utilisation d'un catalyseur chiral : la (*S*)-Proline.<sup>44</sup> Eilbracht et son équipe qui ont déjà développé une réaction séquentielle hydroformylation – aldolisation diastéréosélective ont étendu leur méthode<sup>38</sup> à une séquence hydroformylation – Mannich diastéréosélective impliquant des alcènes cycliques.<sup>45</sup> En effet, la réaction de Mannich peut être considérée comme une aldolisation croisée où l'électrophile n'est pas un carbonyle mais un iminium (Schéma 20).

<sup>42</sup> Schmidt U.; Liberknecht A.; Wild J.; *Synthesis*, **1988**, 3, 159-172.

<sup>43</sup> Subhani M. A.; Müller K. S.; Koç F.; Eilbracht P. *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 4000-4008.

<sup>44</sup> Córdova A.; Watanabe S.; Tanaka F.; Notz W.; Barbas C. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, **124**, 1866-1867.

<sup>45</sup> Chercheja S.; Rothenbücher T.; Eilbracht P. *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 351, 339-344.

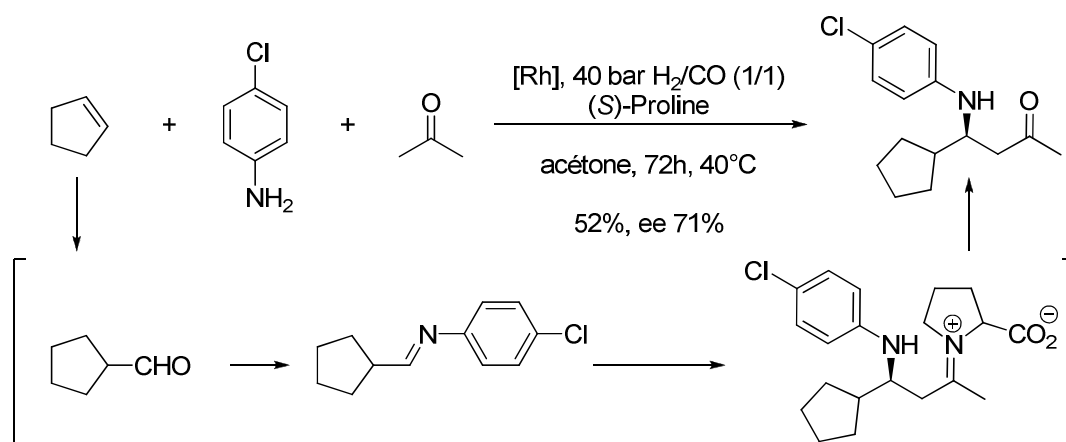


Schéma 20. Hydroformylation – Mannich asymétrique.

#### 1.6.4.4 Réaction domino Hydroformylation – Allylation

Les allylsilanes et allylboranes sont des composés stables pouvant être inclus dans des réactions d'allylation d'aldéhydes obtenus par hydroformylation (Schéma 21).

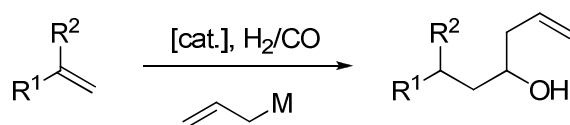
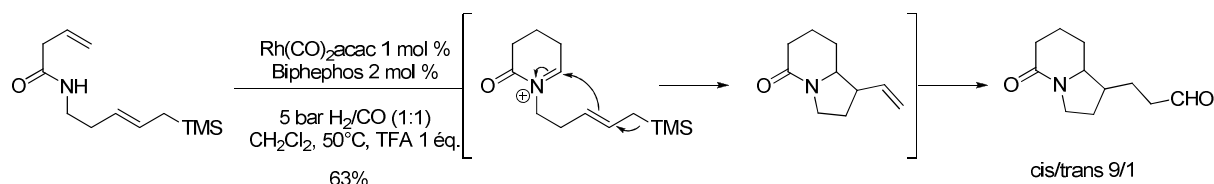


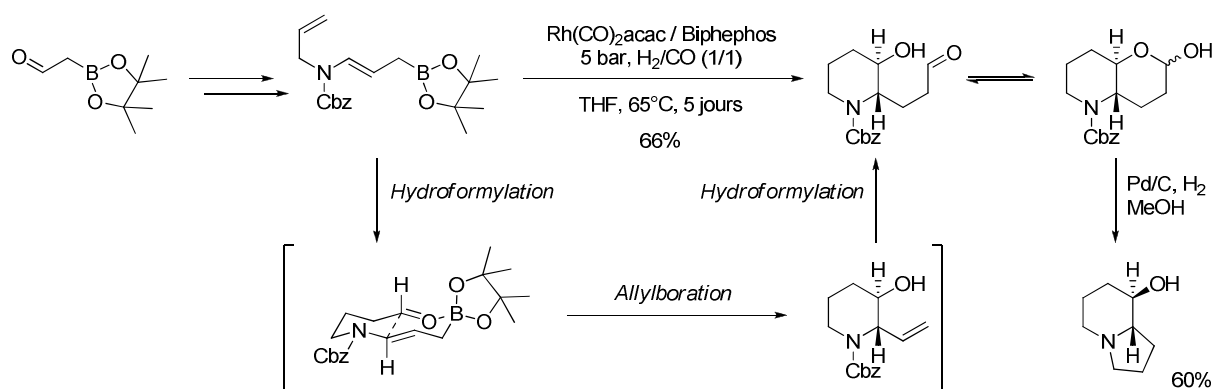
Schéma 21. Principe de l'Hydroformylation - Allylation.

Au sein de notre laboratoire, nous avons développé une synthèse originale d'oxazolo-pipéridone par réaction domino Cyclohydrocarbonylation – Aza-Hosomi-Sakurai – Hydroformylation permettant la formation de deux cycles et quatre nouvelles liaisons en une seule opération.<sup>26</sup> L'hydroformylation de l'homoallylamide en présence de TFA aboutit à un intermédiaire iminium qui sera piégé par la désilylation formant ainsi une indolizidine. Cette dernière subira une hydroformylation de l'alcène terminal afin de conclure cette réaction domino (Schéma 22).



**Schéma 22.** Cyclohydrocarbonylation – Aza-Hosomi-Sakurai - Hydroformylation.

Hoffman et son équipe ont, quant à eux, décrit une synthèse élégante d'indolizidines par réaction domino Hydroformylation – Allylboration – Hydroformylation.<sup>46</sup> L'hydroformylation d'un *N*-allyl- $\gamma$ -amidoallylboronate conduit à la formation d'un aldéhyde qui sera piégé par une réaction d'allylation diastéréosélective en *trans* expliquée par la stabilité de l'état de transition double chaise. Enfin, une deuxième hydroformylation aboutit à la formation d'une 1,5-oxazolodécaline qui par hydrogénolyse donne l'indolizidine souhaitée (Schéma 23).



**Schéma 23.** Hydroformylation – Allylboration - Hydroformylation.

#### 1.6.4.5 Réaction domino Hydroformylation – Wittig

Les aldéhydes obtenus par hydroformylation sont des bons substrats pour la réaction de Wittig. Ainsi, l'équipe de Breit a développé une séquence domino Hydroformylation –

<sup>46</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.

Wittig – Hydrogénation grâce à l'utilisation d'ylures stabilisés.<sup>47</sup> Dans un premier temps, l'alcène subit une hydroformylation régio- et dia-stéréosélective par l'ajout d'un groupement directeur (l'*o*-DPPB) en faveur de l'isomère linéaire. Ce dernier, par réaction de Wittig avec l'ylure de phosphore mono-substitué forme la cétone  $\alpha$ - $\beta$ -insaturée qui pourra alors se réduire par hydrogénation en cétone avec de bons rendements (Schéma 24).

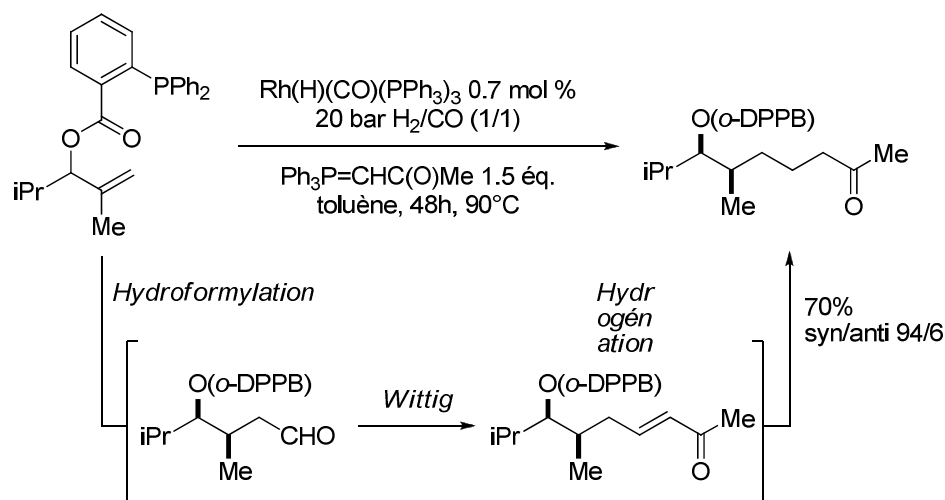


Schéma 24. Réaction domino Hydroformylation – Wittig – Hydrogénation développée par Breit.

#### 1.6.4.6 Réaction domino Hydroformylation – Indolisation de Fischer

Le fragment indole est un motif important des tryptamines impliqués dans de nombreux traitements de diverses maladies (migraine, dépression,...). Diverses synthèses ont déjà été reportées. Une des voies d'accès à ce châssis moléculaire consistait en une hydroformylation d'une aniline fonctionnalisée.<sup>48</sup> Une autre méthode mise au point par Eilbracht consiste en une réaction domino Hydroformylation – Indolisation de Fischer.<sup>49</sup> L'aldéhyde généré *in situ* se condense avec une hydrazine aromatique afin de former l'aryl hydrazone. L'indolisation par un réarrangement diaza-Cope [3,3]-sigmatropique en présence d'un acide de Brønsted aboutit à la formation de l'indole désiré substitué en position 3 (Schéma 25).

<sup>47</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.

<sup>48</sup> Dong Y.; Busacca C. A. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 6464-6465.

<sup>49</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.

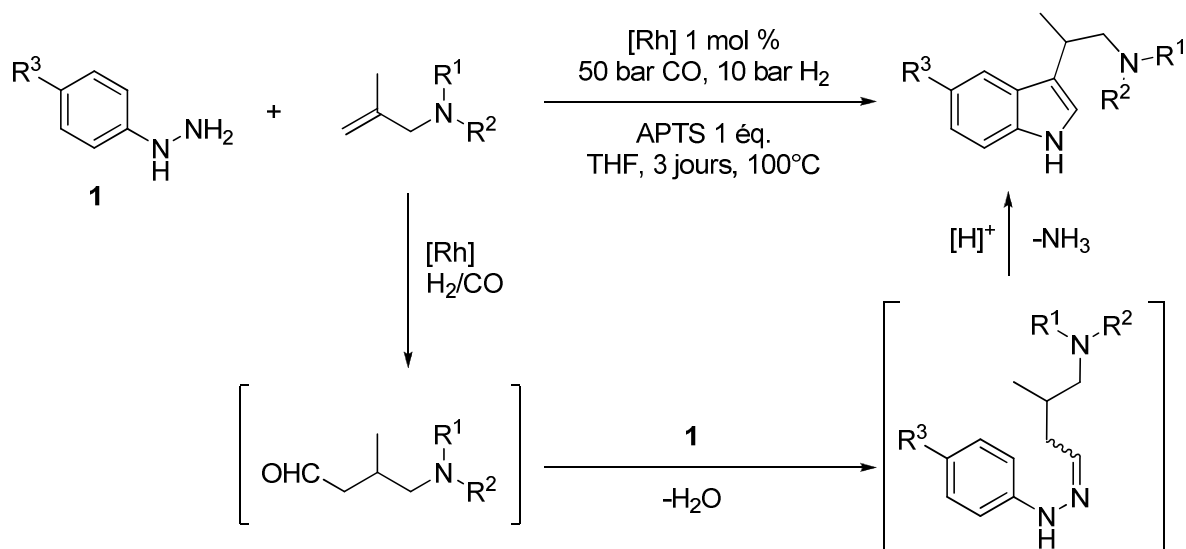


Schéma 25. Hydroformylation – Formation d’hydrazone – Indolisation de Fischer.

#### 1.6.4.7 Synthèse d’amino-acides cycliques

Robinson a reporté une synthèse efficace d’acides aminés cycliques optiquement enrichis par une séquence énantiosélective d’Hydrogénation – Hydroformylation – Cyclisation.<sup>50</sup> Le catalyseur au rhodium sert à la fois à l’hydrogénation et à l’hydroformylation. (Schéma 26).

<sup>50</sup> (a) Teoh E.; Campi E. M., Jackson W. R.; Robinson A. J. *Chem. Comm.*, **2002**, 978-979. (b) Teoh E.; Campi E. M., Jackson W. R.; Robinson A. J. *New J. Chem.*, **2003**, 27, 387-394.

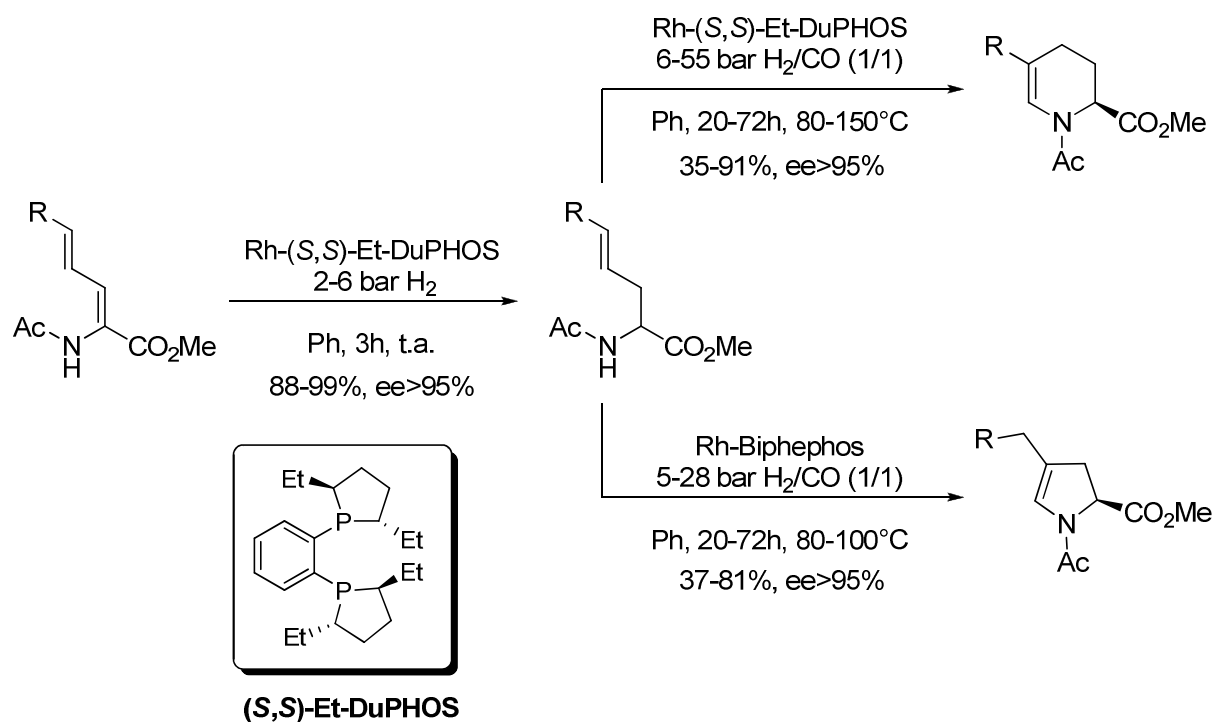


Schéma 26. Hydrogénation – Hydroformylation-cyclisation.

## 1.7 Conclusion

L'hydroformylation représente donc un outil attractif et efficace pour la synthèse rapide d'hétérocycles. Après avoir franchi les barrières des conditions laborieuses d'avant 1960 par l'avènement des complexes rhodium-phosphine établi par le groupe de Wilkinson,<sup>5</sup> l'hydroformylation peut être considérée comme une méthode douce mais robuste vis-à-vis des autres fonctions pour l'obtention d'aldéhydes.

De part ses deux aspects, l'hydroformylation a donc pu être introduite dans des séquences domino respectant ainsi les principes d'économie d'atomes et d'étapes établi par Trost.<sup>2</sup> Pour ce faire, il était donc vital de parfaitement maîtriser la régio- énantio- et diastéréo-sélectivité de la réaction et d'éviter la formation des produits secondaires. C'est pourquoi, la recherche et la conception de nouveaux ligands, l'utilisation de groupes directeurs ont été développées.

Dans ce travail, nous nous efforcerons de mettre en avant l'hydroformylation à travers divers exemples de synthèses rapides de structures *N*-hétérocycliques.

## *Chapitre 2*

### *Elaboration diastéréosélective d'oxazolidines*





## Chapitre 2

### Elaboration diastéréosélective d'oxazolidines

#### 2.1 Introduction

Les cycles pyrrolidiniques et pipéridiniques sont parmi les motifs structuraux les plus présents dans les alcaloïdes et composés d'intérêt biologique (Figure 7).<sup>51</sup> Durant ces dernières décennies, du fait de l'identification de nouvelles cibles biologiques, de nombreuses méthodes ont été développées afin de réaliser des synthèses énantiosélectives de ces châssis.<sup>52</sup>

Dans ce chapitre, nous relaterons d'abord trois stratégies basées sur les oxazolidines. Puis, nous nous pencherons sur les travaux réalisés au sein de notre laboratoire dont le but était la synthèse d'oxazolo-pyrrolidines, -pipéridines et -azépines. Ces travaux ont été influencés par les méthodes précédentes tout en favorisant les concepts d'économie d'atomes<sup>2</sup> et de réaction domino.<sup>4</sup>

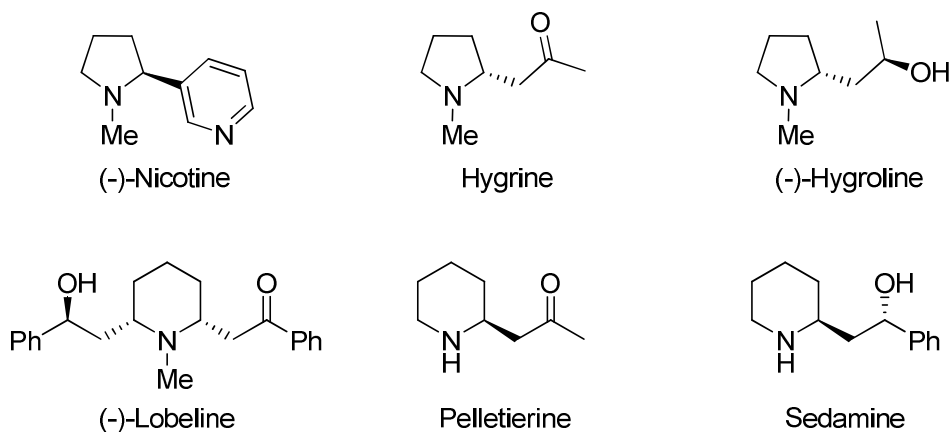


Figure 7. Exemples d'alcaloïdes à motifs pyrrolidiniques et pipéridiniques.

<sup>51</sup> Hesse M. "Alkaloids : Nature's Curse or Blessing?" *Helvetica Chim. Acta*, **2002**.

<sup>52</sup> (a) Laschat S.; Dickner T. *Synthesis*, **2000**, *13*, 1781-1813. (b) Michael J. P. *Nat. Prod. Rep.*, **2008**, *25*, 139-165.

## 2.2 Travaux antérieurs

### 2.2.1 Synthèse chirale de cyano-oxazolidines

En 1983, Husson<sup>53</sup> et son équipe ont été les premiers à développer une méthode de synthèse de pipéridines basée sur des oxazolidines. Ses travaux consistaient en la synthèse d'un châssis chiral de type cyano-phényloxazolo-pipéridine. Ce châssis a la particularité d'être issu d'un dérivé de 1,4-dihydropyridine dont la réactivité en synthèse asymétrique a été utilisée dans de nombreuses synthèses d'alcoïdes.

Après une condensation de type Robinson-Schopf du glutaraldéhyde avec le (*R*)-phénylglycinol qui aboutit à la formation de l'intermédiaire énamine, ce dernier va subir l'addition de cyanure (Schéma 27). A ce moment, plusieurs séquences de synthèse sont possibles : (i) alkylation diastéréosélective en C-2, (ii) alkylations diastéréosélectives en C-2 et C-6, (iii) décyanation douce.

La décyanation douce réalisée au nickel de Raney à reflux du THF permet d'obtenir une oxazolo-pipéridine avec une bonne diastéréosélectivité et dont la réactivité est comparable à celle d'une énamine.<sup>54</sup> La copule chirale utilisée peut facilement être clivée par hydrogénéolyse à la fin de la synthèse.

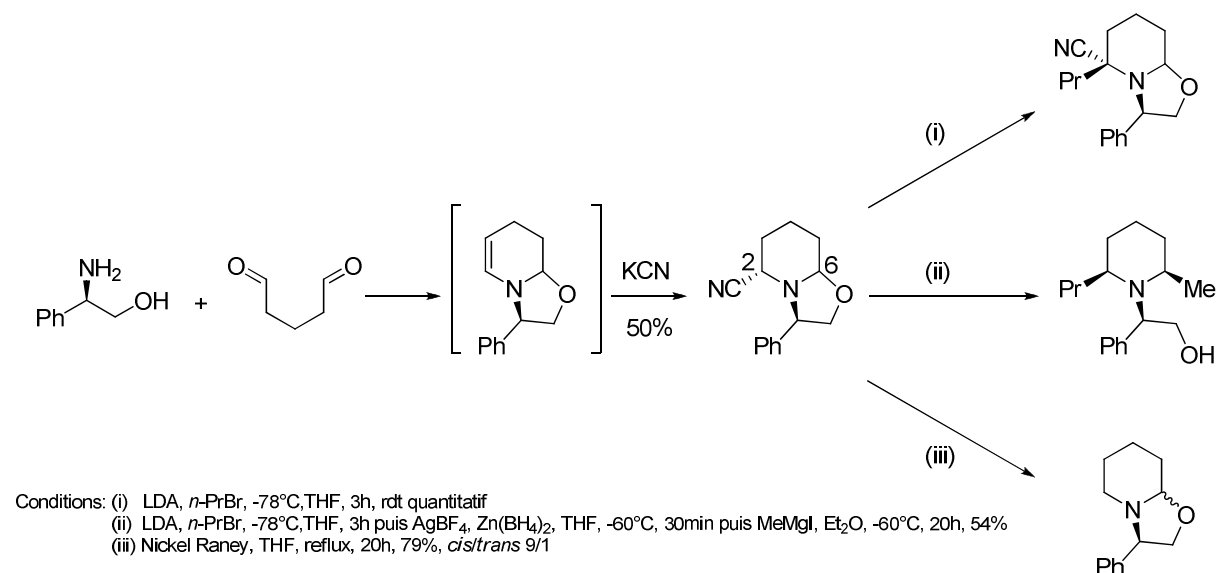
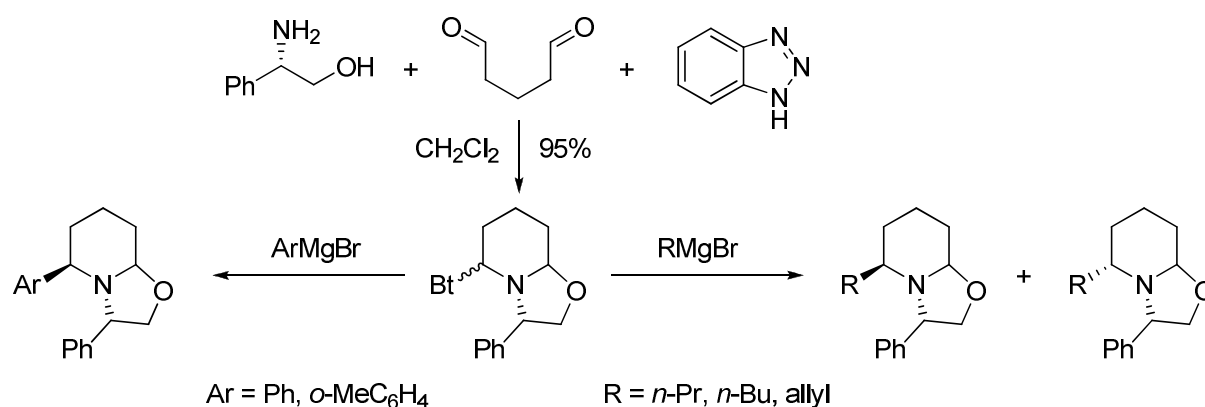


Schéma 27. Synthèse de pipéridines fonctionnalisées ou non.

<sup>53</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>54</sup> (a) François D.; Poupon E.; Lallemand M. C.; Kunesch N.; Husson H. P. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 3209-3212. (b) Poupon E.; François D.; Kunesch N.; Husson H. P. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 3836-3841.

En se basant sur les travaux de Husson, Katritzky a mis au point une méthode visant à utiliser un benzotriazole en tant que groupe partant, plutôt que le groupement nitrile qui nécessitait du KCN comme réactif de départ et d'AgBF<sub>4</sub> pour son clivage.<sup>55</sup> Le benzotriazole, utilisé comme auxiliaire en synthèse thérapeutique, est un bon groupe partant qui peut être facilement remplacé par un autre nucléophile.<sup>56</sup> L'addition de bromure d'arylmagnésium conduit à la formation d'un seul et unique diastéréomère. A l'inverse, pour des raisons inconnues, les bromures d'alkylmagnésium aboutissent à la formation d'un mélange de diastéréomères (Schéma 28).



**Schéma 28.** Utilisation du benzotriazole comme alternative au groupement nitrile de Husson.

## 2.2.2 Synthèse chirale de lactames bicycliques

Décrits initialement par Meyers<sup>57</sup> puis repris par Amat et Bosch,<sup>58</sup> les lactames oxazolopipéridones sont d'excellents synthons pour la construction énantiosélective de pipéridines fonctionnalisées. Les deux séries énantiomériques de ces lactames peuvent facilement être obtenues par cyclocondensation de dérivés d'oxacides avec des amino-alcools chiraux au reflux du toluène pendant 3h au Dean-Stark afin d'éliminer l'eau qui se forme durant la réaction. L'oxazolopipéridone formée pourra être fonctionnalisée en différents endroits (Schéma 29).

<sup>55</sup> Katritzky A. R.; Qiu G.; Yang B.; Steel P. J. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6699-6703.

<sup>56</sup> Katritzky A. R.; Lan X.; Yang J. Z.; Denisko O. V. *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 409.

<sup>57</sup> Meyers A. I.; Brengel G. P. *Chem. Comm.*, **1997**, 1-8.

<sup>58</sup> Escolano C.; Amat M.; Bosch J. *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 8198-8207.

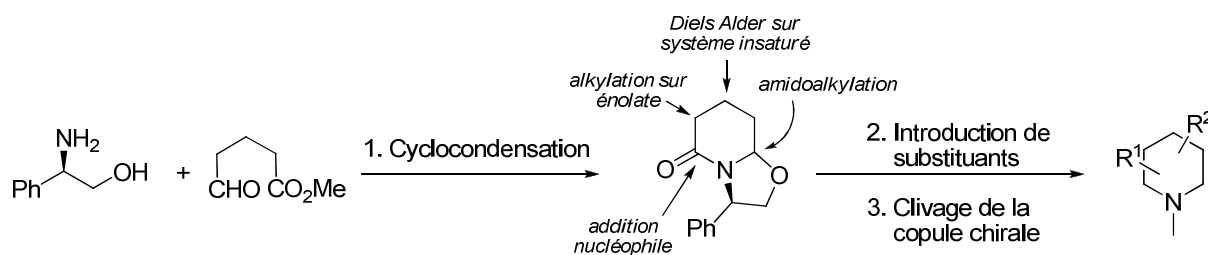


Schéma 29. Synthèse d'oxazolopipéridones selon Meyers.

### 2.2.3 Synthèse d'acyl-aminals

Ojima et son équipe, quant à eux, se sont intéressés à la synthèse d'acyl-aminals.<sup>24</sup> Une manière d'y arriver consiste à utiliser la cyclohydrocarbonylation décrite dans le *chapitre 1*. L'hydroformylation catalysée par un système rhodium-biphosphos de 2-(alkoxycarbonyl)-4-pentenoates aboutit à la formation d'un acyl-aminal, analogue d'une oxazolidine (Schéma 30).

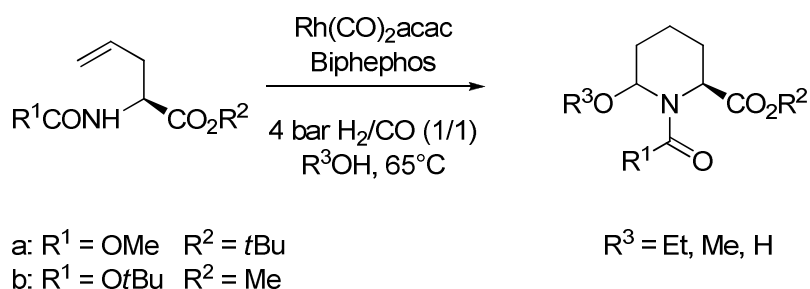


Schéma 30. Cyclohydrocarbonylation.

### 2.2.4 Synthèse d'oxazolopipéridones par réaction domino

Au sein de notre laboratoire a été réalisée une synthèse originale d'oxazolopipéridones par réaction domino cyclohydrocarbonylation – addition nucléophile.<sup>26,59</sup> Pour cela des amides issus de couplage peptidique entre différents amino-alcools et l'acide 3-buténoïque ont été réalisés en présence d'HOBt et de DCC (Schéma 31). L'hydroformylation catalysée au rhodium de ces vinyl-acétamides a aboutit à la formation des oxazolopipéridones

<sup>59</sup> Etienne Airiau, « Synthèse d'hétérocycles azotés par réactions multi-composants et domino basées sur l'hydroformylation », Thèse de l'Université de Strasbourg, 2009.

correspondantes avec une bonne diastéréosélectivité. L'utilisation d'un acide de Brönsted est nécessaire à la réaction.

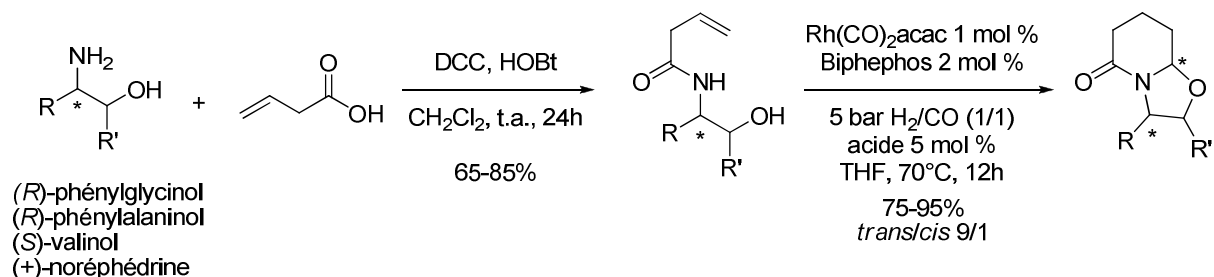


Schéma 31. Réaction domino CHC – addition nucléophile.

## 2.3 Synthèse d'oxazolopyrrolidines et dérivés par hydroformylation

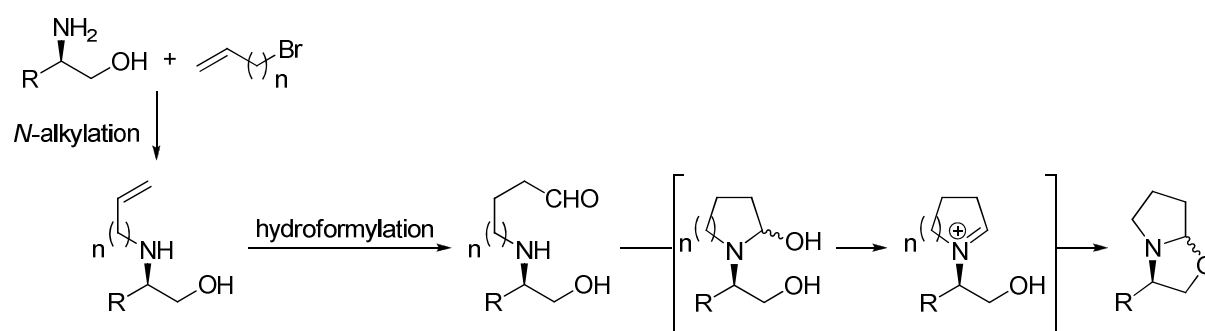
### 2.3.1 Introduction

La structure de l'oxazolidine est caractérisée par un système aza-oxobicyclo [4.3.0] dans lequel on distingue une fonction aldéhyde masquée par un amino-alcool, le tout formant un aminal cyclique. Dans la stratégie de Husson [CN(*R,S*)], la fonction aldéhyde provenait du seul glutaraldéhyde. A notre connaissance aucun autre aldéhyde n'a été utilisé dans cette réaction. Pourtant d'autres aldéhydes, notamment des aldéhydes fonctionnalisés, seraient très utiles pour la construction d'aza-hétérocycles poly-substitués.<sup>60</sup> Ces aldéhydes sont souvent d'un accès fastidieux et assez sensibles aux réactions secondaires comme l'aldolisation ou l'oxydation. C'est pourquoi fort de notre expérience dans la synthèse d'oxazolopipéridones, nous avons envisagé de réaliser une séquence réactionnelle en générant la fonction aldéhyde par une réaction d'hydroformylation. Les aminals cycliques précurseurs directs de pipéridines seraient accessibles par une nouvelle méthode beaucoup plus générale que celle proposée par Husson.

L'idée était d'utiliser comme substrats des halogéno-oléfines de les faire réagir avec un amino-alcool (Schéma 32), puis de soumettre ces substrats à l'hydroformylation pour générer l'aldéhyde sur le carbone terminal. Par la suite l' amino-alcool doit venir piéger

<sup>60</sup> Andrés J. M.; Herraiz-Sierra I.; Pedrosa R.; Pérez-Encabo A. *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 1719-1726.

l'aldéhyde d'une manière intramoléculaire pour former l'aminal. Il s'agirait d'une réaction domino enclenchée par hydroformylation.



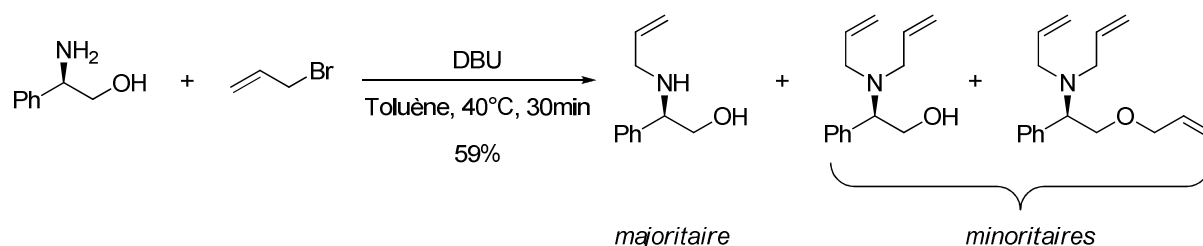
**Schéma 32.** Synthèse d'aza-oxo-bicycles *via* une séquence alkylation – CHC – cyclisation.

Pourtant avant de tenter cette stratégie il faut faire quelques remarques sur les possibles difficultés de notre approche. La réaction d'hydroformylation est basée sur l'hydrométtallation d'une oléfine, cette réaction peut suivre plusieurs voies, notamment l'isomérisation de la double liaison terminale pour donner le composé *endo* plus stable. Cette isomérisation est favorisée si sur la chaîne carbonée il y a la présence d'un hétéroatome. Dans notre cas, le Rh(I), le métal du catalyseur d'hydroformylation, pourrait même se lier à deux hétéroatomes et ainsi se désactiver. Il fallait dans un premier temps valider la faisabilité de notre approche avec des homoallylamines et les analogues supérieurs.

### 2.3.2 Synthèse d'homoallylamines

Une *N*-alkylation d'amino-alcools *via* des dérivés halogénures d'alcènes conduit aux différentes homoallylamines, les substrats choisis pour réaliser la réaction d'hydroformylation sur la double liaison terminale. La réactivité de ces dinucléophiles est importante à connaître car si l'on ne protège pas l'amine et l'alcool, des risques de di- voire de tri-alkylation peuvent apparaître. Pour réduire le nombre d'étapes, le but était de réaliser cette réaction sans protection.

L'équipe de Couty a été la première à mettre au point les conditions optimales pour minimiser au mieux la poly-alkylation.<sup>61</sup> Pour ce faire, la réaction de substitution nucléophile du bromure d'allyle sur le (*R*)-phénylglycinol se déroulait en présence de DBU dans le toluène à 40°C pendant 30 minutes. La formation majoritaire du composé mono-alkylé était observée avec un rendement de 59% (Schéma 33). D'autres équipes ont, depuis, tenté cet exercice sur les mêmes substrats dont celle de Szymoniak.<sup>62</sup>



**Schéma 33.** Conditions classiques d'une mono-alkylation.

Notre objectif était d'optimiser et de généraliser cette méthode à un ensemble d'amino-alcools ainsi qu'à un ensemble d'halogénures d'alkyles.

Les tests initiaux avec suivi CCM ont porté sur la réaction du (*R*)-phénylglycinol avec le bromure d'allyle afin de synthétiser l'homoallylamine **1a** (Tableau 1). Après avoir testé les conditions classiques décrites par Couty dont le résultat était équivalent (entrée 1), différentes bases ont été testées dans les solvants adéquats afin d'améliorer le rendement (entrées 2,4,7). Ces conditions thermiques étaient non seulement lentes mais ne présentaient pas de rendements acceptables.

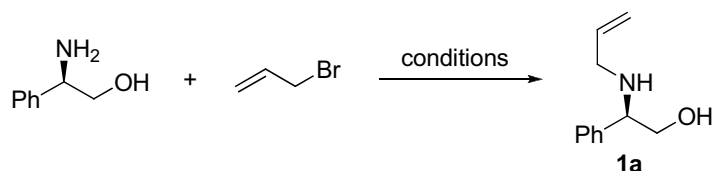
L'idée était d'accélérer la réaction par l'ajout d'additif comme le TBAI qui permet de réaliser une réaction de Finkelstein et aussi, de réaliser une irradiation au four à micro-onde (entrées 3,5,6). Ce dernier est connu pour accélérer les réactions lentes en chauffage classique. De plus, peu de réactions d'alkylation ont été réalisées jusqu'à présent au micro-onde.<sup>63</sup> Les rendements obtenus étaient tous supérieurs, la combinaison 1 éq. de triéthylamine et 1 éq. de TBAI dans le THF pendant 5 minutes à 60°C étant la meilleure condition trouvée avec 72% de rendement (entrée 6).

<sup>61</sup> Couty F.; Prim D. *Tetrahedron Asymmetry*, **2002**, *13*, 2619-2624.

<sup>62</sup> Vasse J. L.; Joosten A.; Denhez C.; Szymoniak J. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4887-4889.

<sup>63</sup> <http://www.emryspathfinder.com/texts.jsp?textName=cookbook>

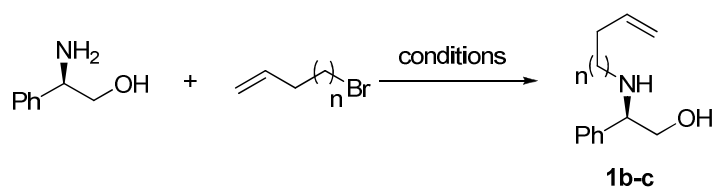




Entrée	Base	Additif	Solvant	Conditions	Rendement
1	DBU (1 éq.)	—	toluène	5 h, 40°C	51%
2	CsOH (1 éq.)	—	DMF	48 h, 40°C	27%
3	CsOH (1 éq.)	TBAI (1 éq.)	DMF	μw, 5 min, 60°C	58%
4	Et <sub>3</sub> N (1 éq.)	—	THF	3 h, 40°C	41%
5	Et <sub>3</sub> N (1 éq.)	TBAI (0,1 éq.)	THF	μw, 35 min, 60°C	62%
6	Et <sub>3</sub> N (1 éq.)	TBAI (1 éq.)	THF	μw, 5 min, 60°C	72%
7	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1 éq.)	—	THF	12 h, 40°C	48%

**Tableau 1.** Optimisation de la mono-alkylation du (*R*)-phénylglycinol.

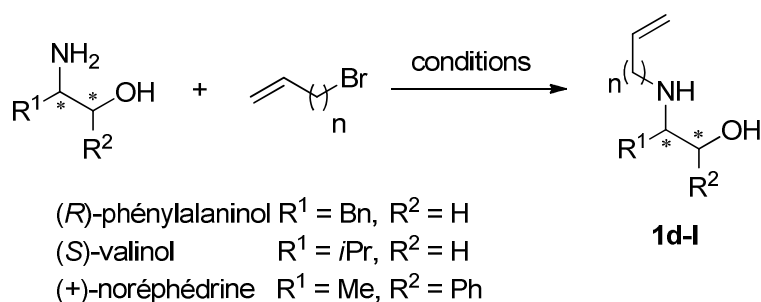
Le THF s'est révélé être le solvant de choix pour cette transformation. L'utilisation d'un solvant aprotique mais suffisamment polaire et qui laisse diffuser facilement les micro-ondes était nécessaire au bon déroulement de la réaction. Les homologues supérieurs du bromure d'allyle (4-bromobut-1-ène et 5-bromopent-1-ène) ont été soumis à la même réaction en utilisant les meilleures conditions décrites ci-dessus (Tableau 2). Néanmoins, du fait de la moins grande réactivité de ces deux entités, les conditions ont dû être durcies.



Entrée	Dérivé bromé	Base	Additif	Solvant	Conditions	Rdt (Pdt)
1	n = 1	CsOH (1 éq.)	TBAI (1 éq.)	DMF	μw, 20 min, 120°C	42% ( <b>1b</b> )
2	n = 1	Et <sub>3</sub> N (1 éq.)	TBAI (1 éq.)	THF	μw, 10 min, 130°C	52% ( <b>1b</b> )
3	n = 2	Et <sub>3</sub> N (1 éq.)	TBAI (1 éq.)	THF	μw, 10 min, 130°C	65% ( <b>1c</b> )

**Tableau 2.** N-Alkylation via des dérivés de bromure d'allyle.

La suite logique était de voir si ces meilleures conditions pouvaient également s'appliquer à d'autres amino-alcools : le (*R*)-phénylalaninol (**1d-f**), le (*S*)-valinol (**1g-i**) et la (1*S*,2*R*)-(+)-noréphédrine (**1j-l**) (Tableau 3). Contrairement au (*R*)-phénylglycinol, ils sont beaucoup moins réactifs du fait de leur faible effet inductif donneur et/ou de leur fort effet stérique. De ce fait, il était nécessaire d'ajuster les conditions réactionnelles. Dans la plupart des cas, l'utilisation de deux équivalents de dérivé bromé en présence d'un équivalent de TBAI et d'un de base nous a conduits aux meilleurs résultats.



Entrée	Amino-alcool	Dérivé bromé	Base	t (min) ; °C	Rdt (Pdt)
1	( <i>R</i> )-phénylalaninol	n = 1 (1 éq.)	Et <sub>3</sub> N (1 éq.)	5 ; 100 <sup>(a)</sup>	54% ( <b>1d</b> )
2	( <i>R</i> )-phénylalaninol	n = 2 (2 éq.)	Et <sub>3</sub> N (1 éq.)	10 ; 130	78% ( <b>1e</b> )
3	( <i>R</i> )-phénylalaninol	n = 3 (2 éq.)	Et <sub>3</sub> N (1 éq.)	10 ; 130	72% ( <b>1f</b> )
4	( <i>S</i> )-valinol	n = 1 (2 éq.)	Et <sub>3</sub> N (1 éq.)	5 ; 60 <sup>(a)</sup>	52% ( <b>1g</b> )
5	( <i>S</i> )-valinol	n = 2 (2 éq.)	Et <sub>3</sub> N (1 éq.)	15 ; 130	58% ( <b>1h</b> )
6	( <i>S</i> )-valinol	n = 3 (2 éq.)	Et <sub>3</sub> N (1 éq.)	15 ; 130	46% ( <b>1i</b> )
7	(+)-noréphédrine	n = 1 (1 éq.)	Et <sub>3</sub> N (2 éq.)	15 ; 60	65% ( <b>1j</b> )
8	(+)-noréphédrine	n = 2 (2 éq.)	Et <sub>3</sub> N (2 éq.)	10 ; 130	43% ( <b>1k</b> )
9	(+)-noréphédrine	n = 3 (1 éq.)	Et <sub>3</sub> N (2 éq.)	10 ; 130	27% ( <b>1l</b> )

Conditions : réactions réalisées avec 1 éq. de TBAI dans le THF au micro-onde.

<sup>(a)</sup> réactions réalisées sans TBAI.

**Tableau 3.** *N*-Alkylation sur divers amino-alcools.

### 2.3.3 Hydroformylation et ligands

Au sein du laboratoire, l'hydroformylation impliquée dans une réaction domino cyclohydrocarbonylation – cyclisation d'oxazolopipéridones a déjà été utilisée (cf. 2.2.4). Nous avons donc conclu que nous pourrions étendre cette méthode à la synthèse d'oxazolidines à partir d'homoallylamines. Pour cela, nous avons étudié la viabilité de ce projet<sup>64</sup> par une étude préliminaire portant sur le choix du ligand à utiliser. Lors de l'hydroformylation de **1b**, deux isomères de l'aldéhyde peuvent être formés sans compter les produits secondaires (Schéma 34). Or pour former l'oxazolopipéridine souhaitée **2b** par une cyclohydrocarbonylation suivie d'une addition *O*-nucléophile sur l'iminium, il est nécessaire de favoriser la formation de l'aldéhyde linéaire.

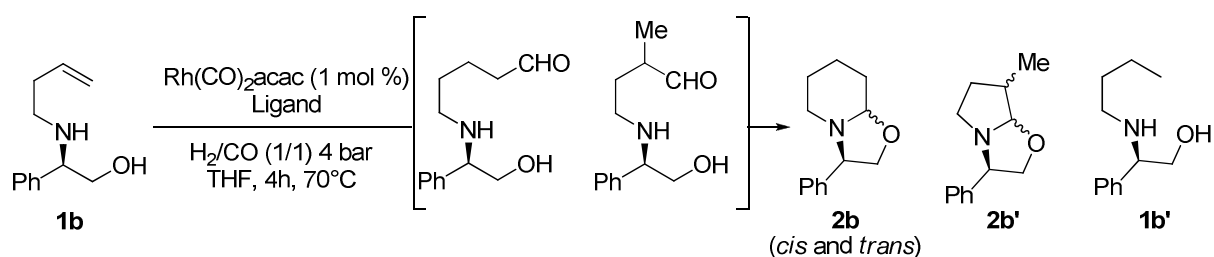


Schéma 34. Hydroformylation du (*R*)-2-(but-3-énylamino)-2-phényléthanol **1b**.

Nos essais d'hydroformylation se sont donc portés sur le (*R*)-2-(but-3-énylamino)-2-phényléthanol **1b** avec différents ligands associés au  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$  comme le biphosphos, xantphos,  $\text{PPh}_3$  et  $\text{P}(\text{OPh})_3$  (Tableau 4). Parmi eux, seuls le biphosphos, xantphos et  $\text{P}(\text{OPh})_3$  ont donné l'oxazolidine bicyclique avec des rendements respectifs de 75%, 35% et 27%. Les ligands monodentates  $\text{PPh}_3$  et  $\text{P}(\text{OPh})_3$  présentent, quant à eux, un taux de conversion beaucoup plus faible et surtout une réduction excessive de la double liaison. L'adduit **2b'** uniquement isolé avec  $\text{P}(\text{OPh})_3$  est issu d'une réaction domino sur l'isomère ramifié. Le biphosphos représente donc le ligand de choix pour obtenir un rapport linéaire/ramifié élevé.

<sup>64</sup> (a) Breit B.; Seiche W. *Synthesis*, **2001**, 1-36. (b) Bergmann D. J.; Campi E. M.; Jackson R. W.; Patti A. F. *Chem. Comm.*, **1999**, 1279-1280. (c) Vasylyev M.; Alper H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 1287-1290.

Entrée	Ligand (mol %)	2b (%) <sup>a</sup>	2b' (%) <sup>a</sup>	1b/1b' (%) <sup>b</sup> (ratio) <sup>b</sup>
1	Biphephos (2)	75	–	–
2	Xantphos (2)	35	–	–
3	PPh <sub>3</sub> (6)	–	–	63 (58/42)
4	P(OPh) <sub>3</sub> (6)	27	8	34 (87/13)

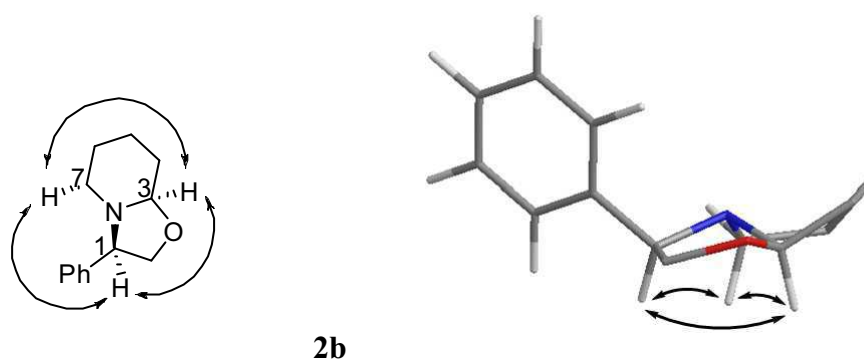
<sup>(a)</sup> Rendement isolé. <sup>(b)</sup> ratios déterminés par RMN <sup>1</sup>H.

**Tableau 4.** Influence des ligands.

### 2.3.4 Hydroformylation d'homoallylamines – copule (*R*)-phénylgycolol

Le choix du complexe catalytique rhodium-biphephos étant établi, nous pouvions alors nous concentrer sur deux points principaux : (i) quelle est la stéréosélectivité au niveau du nouveau centre chiral formé ? (ii) la cyclohydrocarbonylation – cyclisation était-elle reproductible sur tous les dérivés d'homoallylamines précédemment synthétisés ?

Au niveau de l'oxazolo-pipéridine **2b** formée, une RMN du <sup>1</sup>H nous a permis de mettre en évidence la présence de deux diastéréomères non séparables par colonne chromatographique avec un ratio de 91/9 en faveur de la forme *cis*. La présence de corrélations directes en NOESY entre H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub> et H<sub>7</sub> ainsi que les données déjà reportées dans la littérature nous a permis de confirmer ce résultat (Figure 8).<sup>54,65</sup>



**Figure 8.** Effet nOe observé sur 2b.

<sup>65</sup> Zheng J. F.; Jin L. R.; Huang P. Q. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 1139-1142.

L'hydroformylation des amino-alcools oléfiniques **1a** et **1c** ont conduit, dans les mêmes conditions, aux oxazolo-pyrrolidine **2a** et oxazolo-azépine **2c** avec des rendements respectifs de 60% et 86% et des diastéréosélectivités de 91/9 (*trans/cis*) et 71/29 (*cis/trans*) (Schéma 35).

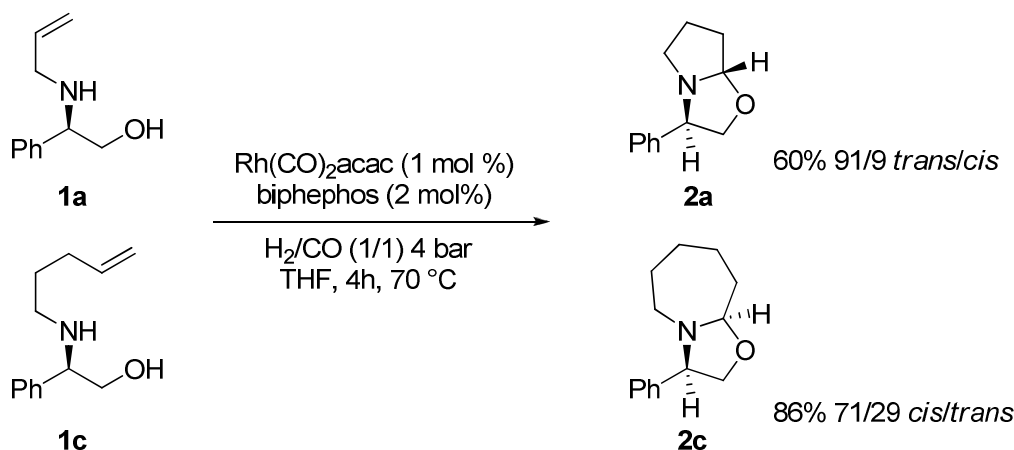
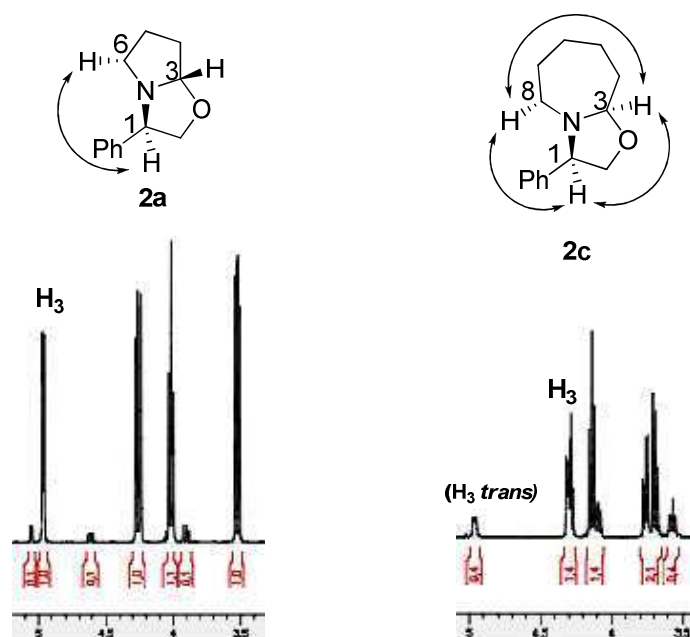


Schéma 35. Synthèse d'oxazolo-pyrrolidines et -azépines.

Le rendement plus faible de **2a** pourrait être expliqué par les fortes tensions de liaisons générées entre les deux cycles à cinq chaînons qui déstabiliseraient ce bicyclic lors du traitement de la réaction.

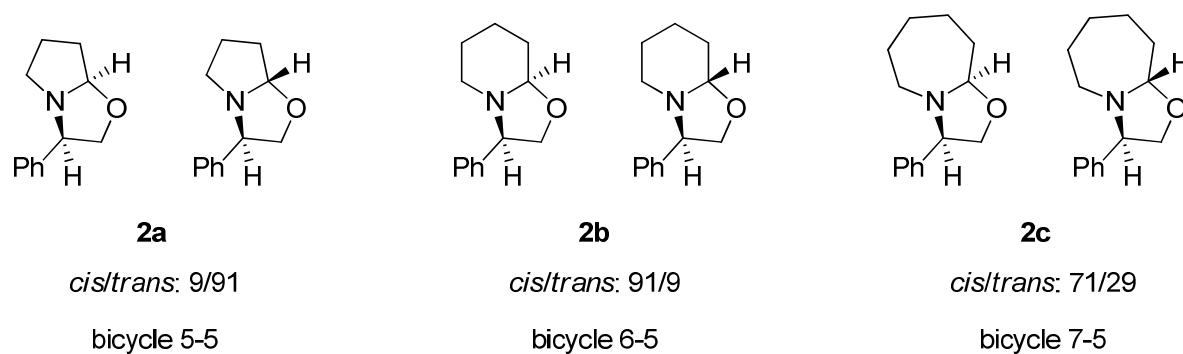
Pour l'oxazolo-pyrrolidine **2a**, l'absence de signaux de corrélations directes en NOESY entre  $\text{H}_3\text{-H}_1$  et  $\text{H}_3\text{-H}_6$  indiquerait qu'il y a eu une inversion de configuration en faveur de l'isomère *trans* (Figure 9). Cette hypothèse a été confirmée par un déplacement chimique de  $\text{H}_3$  vers les champs faibles en RMN du  $^1\text{H}$ . Nous verrons juste après que cette inversion de configuration est favorisée pour la stabilité de notre composé mais qu'elle engendre toutefois une certaine gêne stérique entre le phényle et le proton  $\text{H}_3$ .

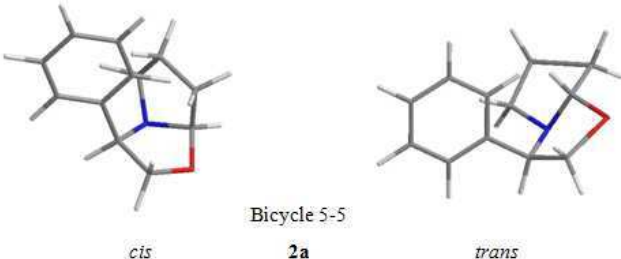
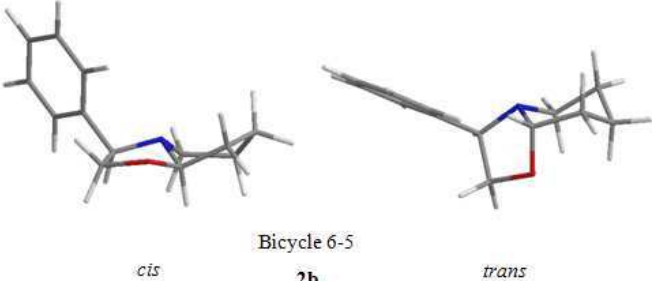

Pour l'oxazoloazépine **2c**, des corrélations directes en NOESY ont pu être observées de la même manière que sur **2b** entre les protons  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_3$  et  $\text{H}_8$  avec toutefois, une baisse de la diastéréosélectivité sûrement liée à une tension de cycle beaucoup moins importante. Cette flexibilité du cycle ne permettrait plus une attaque préférentielle du nucléophile sur l'intermédiaire iminium sur une face plutôt que sur l'autre.



**Figure 9.** Effets nOe observés et déplacements chimiques sur 2a et 2c.

Par ailleurs, les calculs des différences d'énergie entre les deux diastéréomères de chaque bicyclic ont été entrepris *via* le logiciel Gaussian 09 afin de confirmer que les composés majoritaires **2a-c** sont bien les plus stables (Tableau 5). Les atomes C, N, O et H ont été décrits par le set de base 6-31G(d,p) et les calculs ont été effectués dans le vide. L'énergie a été calculée en Hartree (Ha) qui est la valeur absolue de l'énergie potentielle électrique de l'atome d'hydrogène au repos : 1 Hartree = 627,509 391 Kcal/mol. La différence d'énergie, quant à elle, a été exprimée en Kcal/mol afin de simplifier l'interprétation.



	<i>cis</i> (Ha)	<i>trans</i> (Ha)	$\Delta E$ (Kcal/mol)
 <p>Bicycle 5-5 <b>2a</b></p>	-596.2528079	-596.2569672	+2,61
 <p>Bicycle 6-5 <b>2b</b></p>	-635.5758659	-635.5715921	-2,68
 <p>Bicycle 7-5 <b>2c</b></p>	-674.8812939	-674.8794691	-1,15

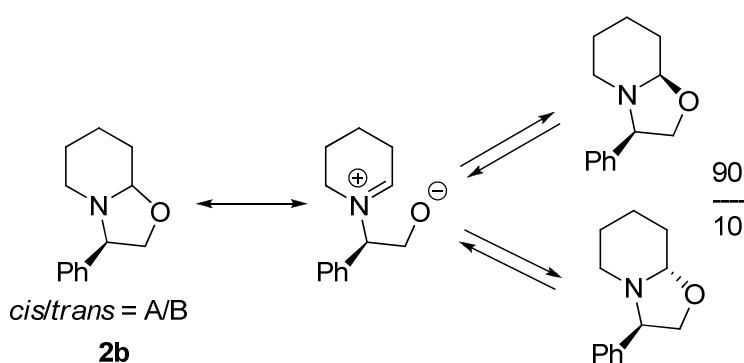
**Tableau 5.** Structure 3D et différence d'énergie entre les diastéréomères de chaque aza-oxo-bicycle.

Pour le bicycle 5-5 **2a**, les calculs d'énergie ont déterminé que la configuration *trans* était favorable et valide ainsi l'inversion de configuration observée en NOESY. De plus, la structure 3D nous montrait une gêne stérique beaucoup moins prononcée dans ce dernier par rapport à la forme *cis*, même s'il subsiste une gêne entre le phényle et le proton H<sub>3</sub>.

Les études des bicycles 6-5 **2b** et 7-5 **2c** ont permis de déterminer une stabilité préférentielle en faveur des composés *cis* et confirment les résultats obtenus précédemment. Nous avons pu observer sur les structures 3D de ces deux bicycles que l'état conformationnel des formes *cis* semblait moins sujet à des interactions 1,3-diaxiales que les formes *trans*.

Pour essayer de comprendre l'obtention de ces rapports diastéréoisomériques, il fallait s'intéresser à l'étape de formation du nouveau centre asymétrique : (i) y avait-il sélectivité faciale de l'attaque de l'oxygène sur l'iminium qui induirait la formation de ces deux diastéréomères ? Dans ce cas, l'explication serait purement mécanistique. (ii) Ou alors, y avait-il un équilibre thermodynamique entre les deux isomères du bicycle dont l'intermédiaire serait l'iminium ?

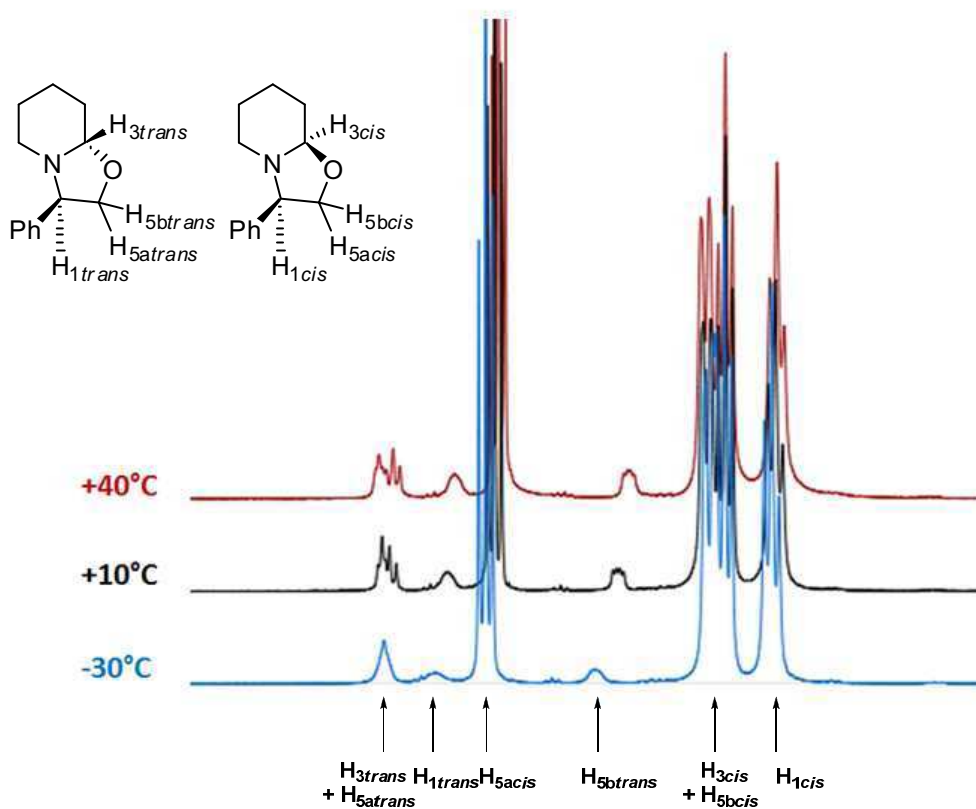
Répondre à la première hypothèse semblait difficile mais pourrait découler d'une validation ou non de la deuxième. Pour voir si nous étions en présence d'un équilibre thermodynamique, il suffirait de rompre la liaison C-O et de voir si nous pouvions influencer sur le rapport des diastéréomères (Schéma 36). Pour cela, il fallait soit apporter l'énergie nécessaire, soit assister l'ouverture *via* un acide de Lewis ou de Brønsted.



**Schéma 36.** Hypothèse d'un équilibre thermodynamique de l'oxazolopipéridine.

Nous avons réalisé nos essais sur l'oxazolopipéridine **2b**. Dans un premier temps, nous avons tenté de modifier l'équilibre en mettant le bicycle en présence d'APTS ou de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  en quantité catalytique, mais aucune évolution n'a pu être détectée en RMN du  $^1\text{H}$ . Une étude RMN du  $^1\text{H}$  en température dans le  $\text{CDCl}_3$  a donc été entreprise. Nous avons choisi d'étudier la fluctuation du ratio des diastéréomères sur un set de trois températures :  $-30^\circ\text{C}$ ,  $+10^\circ\text{C}$  et  $+40^\circ\text{C}$  (Figure 10).





**Figure 10.** Etudes de la variation de température sur l'oxazolopiperidine.

Nous n'avons noté aucune évolution de l'équilibre. Nous pouvons par contre voir une faible variation des déplacements chimiques des signaux liée à de légères modifications de la conformation du bicyclic en fonction de la température.

A la vue de ces résultats, un équilibre thermodynamique du bicyclic après cyclisation n'était plus possible, ce dernier étant stable. L'explication était alors purement mécanistique (Schéma 37). Lors de la cyclohydrocarbonylation, l'iminium généré transitoirement pourrait subir l'attaque *O*-nucléophile sur ces deux faces. Or, seuls 10% des attaques s'effectueraient sur la face générant l'isomère *trans* du bicyclic. Nous pouvons par exemple supposer qu'une position spécifique du phényle engendrerait la formation majoritaire de l'oxazolopiperidine de configuration *cis*.

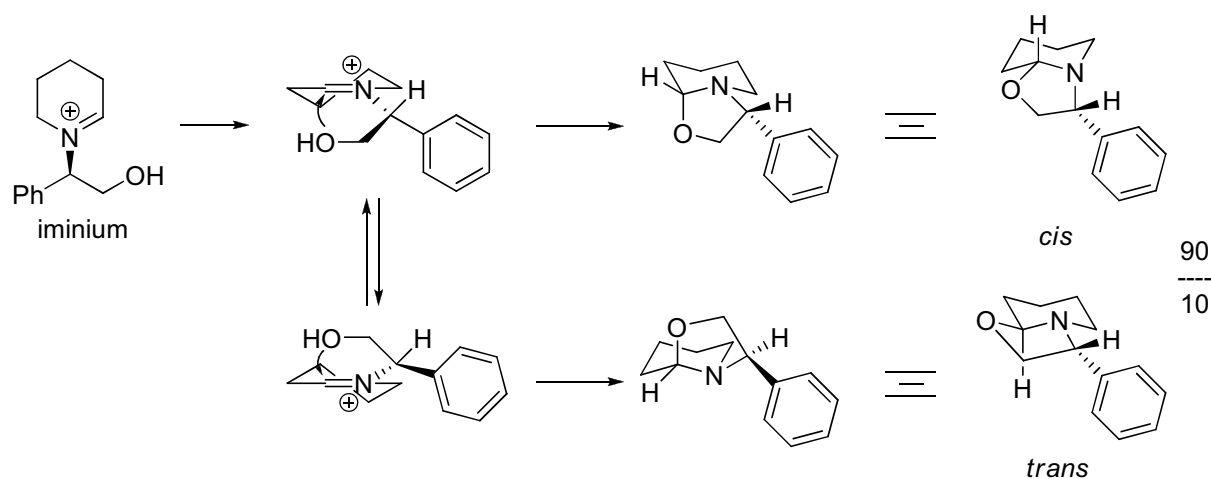
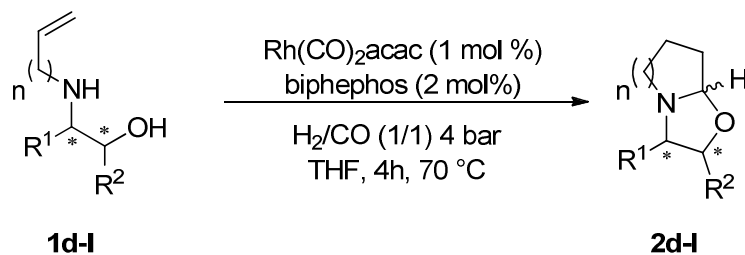


Schéma 37. Mécanisme supposé de la réaction d'attaque du nucléophile sur l'iminium.

### 2.3.5 Hydroformylation d'homoallylamines – copules diverses

Nous avons ensuite décidé d'appliquer l'hydroformylation sur tous les substrats alkylés précédemment **1d-I** (Tableau 6). La diversité des copules chirales utilisées nous a permis de vérifier la reproductibilité de la réaction mais aussi d'étudier l'influence de l'auxiliaire chiral sur la formation des différents bicycles.



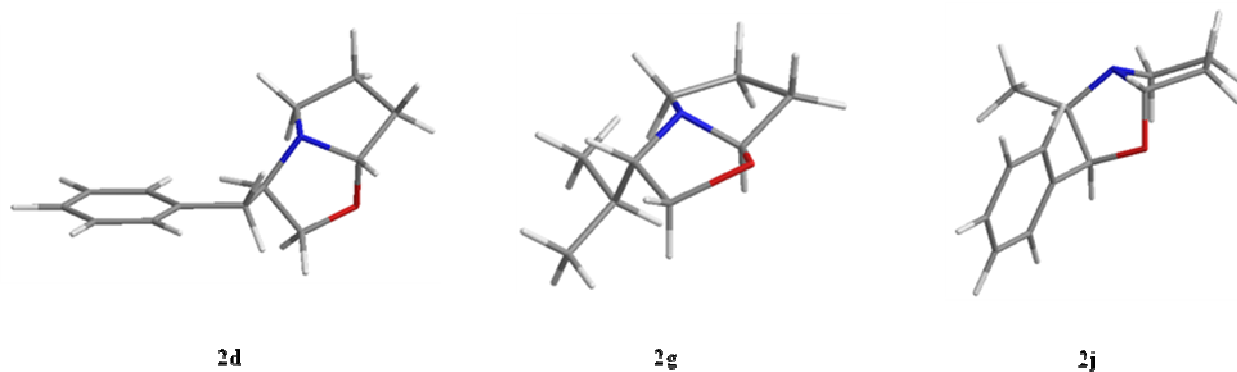
(*R*)-phénylalaninol  $\text{R}^1 = \text{Bn}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$   
 (*S*)-valinol  $\text{R}^1 = i\text{Pr}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$   
 (+)-noréphédrine  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Ph}$

Entrée	Amino-alcool	n	Rdt (Pdt)	cis/trans
<b>1d</b>	( <i>R</i> )-phénylalaninol	1	84% ( <b>2d</b> )	83/17
<b>1e</b>	( <i>R</i> )-phénylalaninol	2	74% ( <b>2e</b> )	77/23
<b>1f</b>	( <i>R</i> )-phénylalaninol	3	81% ( <b>2f</b> )	59/41
<b>1g</b>	( <i>S</i> )-valinol	1	33% ( <b>2g</b> )	86/14
<b>1h</b>	( <i>S</i> )-valinol	2	78% ( <b>2h</b> )	69/31
<b>1i</b>	( <i>S</i> )-valinol	3	68% ( <b>2i</b> )	50/50
<b>1j</b>	(+)-noréphédrine	1	40% ( <b>2j</b> )	91/9
<b>1k</b>	(+)-noréphédrine	2	59% ( <b>2k</b> )	91/9
<b>1l</b>	(+)-noréphédrine	3	76% ( <b>2l</b> )	77/23

**Tableau 6.** Hydroformylation d'homoallylamine diversées.

L'utilisation de la copule (*R*)-phénylalaninol a permis d'augmenter le rendement de l'hydroformylation de l'oléfine **1d** afin de former le produit **2d** avec 84%. La présence d'un méthylène suffisait donc à réduire la gêne stérique.

Le (*S*)-valinol et la (+)-noréphédrine, quant à eux, présentaient des rendements plus faibles au niveau de l'oxazolopyrrolidine (**2g**, **2j**) dûs à la présence de groupements méthyles encombrant davantage la molécule (Figure 11).



**Figure 11.** Structures 3D des bicycles **2d**, **2g** et **2j** obtenues *via* Gaussian 09.

La formation des oxazolo-pipéridines et -azépines présentait, par contre, des rendements corrects avec n'importe quel type d'auxiliaire.

Au niveau du rapport des diastéréomères, les ratios diminuaient avec l'augmentation de la taille de l'aza-hétérocycle : phénomène déjà observé avant avec le (*R*)-phénylglycinol mais aussi par Pearson avec le (*R*)-phénylalaninol.<sup>66</sup>

### 2.3.6 Conclusion

Les systèmes aza-oxo-bicycliques peuvent être aisément fabriqués en deux étapes par une *N*-alkylation rapide au micro-onde d'amino-alcools sans protection suivi d'une réaction domino orchestrée par une réaction d'hydroformylation. Cette dernière fonctionne très bien, mettant ainsi en évidence la robustesse du système Rh(I)-biphephos vis-à-vis de groupes chélateurs potentiels (O, N et l'oléfine) lors du cycle catalytique. Ces aza-bicycles sont précieux pour la construction future de pyrrolidines, de pipéridines et d'azépines chirales après des transformations chimiques assez simples, réalisées sur la fonction aminale.

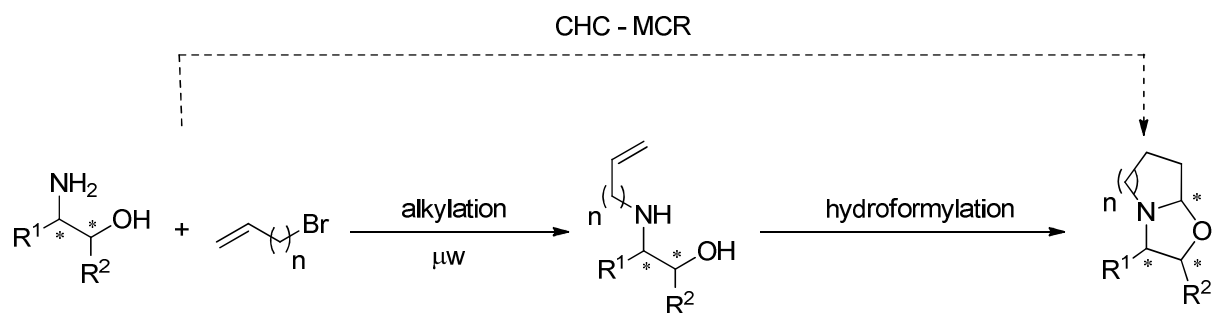
## 2.4 Elaboration d'aza-oxo-bicycles par une approche multi-composants

### 2.4.1 Introduction

La question était de savoir s'il était possible de réaliser en une seule étape la formation de composés bicycliques dans une séquence réactionnelle où l'on combinerait à la fois l'alkylation et la réaction domino cyclohydrocarbonylation-cyclisation (Schéma 38). En cas de réussite, cette réaction multi-composant permettrait de former jusqu'à six liaisons en une seule opération (1 C-C, 2 C-N, 1 C-O et 2 C-H).

---

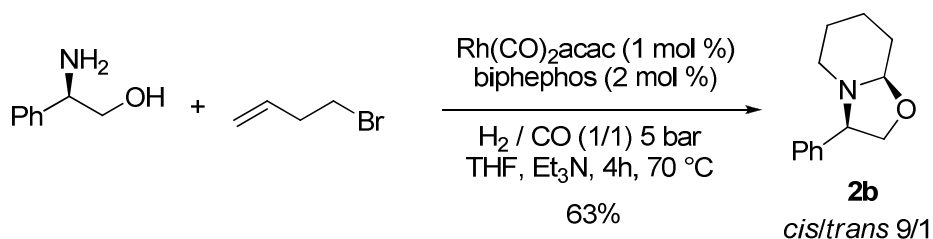
<sup>66</sup> Pearson A. J.; Kwak Y. *Tet. Lett.*, **2005**, 46, 3407-3410.



**Schéma 38.** Approche *one-pot* pour la synthèse de bicycles.

### 2.4.2 Chronologie de la réaction

Les premiers essais ont été effectués sur le (*R*)-phénylglycinol avec le 4-bromobut-1-ène en vue de former l'oxazolopipéridine **2b** (Schéma 39). En plus de ces deux réactifs, le réacteur comprenait également tous les autres additifs nécessaires à la réaction d'alkylation et d'hydroformylation : triéthylamine, THF, *syngaz* (1/1), Rh(CO)<sub>2</sub>acac, biphephos. On anticipait néanmoins une réaction plus propre qui devrait éviter les sous-produits récurrents dans l'alkylation d'un amino-alcool comme la poly-alkylation. De ce fait, nous avons renoncé à l'ajout de TBAI dans le milieu qui accélérât le processus de substitution nucléophile.

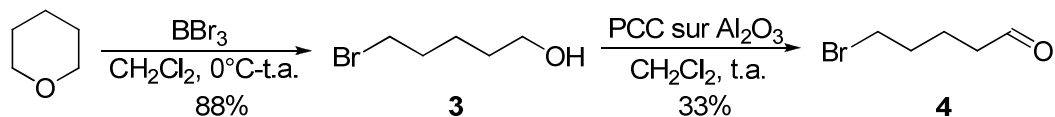


**Schéma 39.** Synthèse d'oxazolopipéridine *via* une CHC-MCR.

La réaction a conduit à la formation de l'aza-oxo-bicycle **2b** avec un très bon rendement de 63% après purification. De plus, la même diastéréosélectivité *cis/trans* de 91/9 que la réaction en deux étapes a été observée. On était en droit de se demander si le mécanisme de cette CHC-MCR est le même que la séquence en deux étapes.

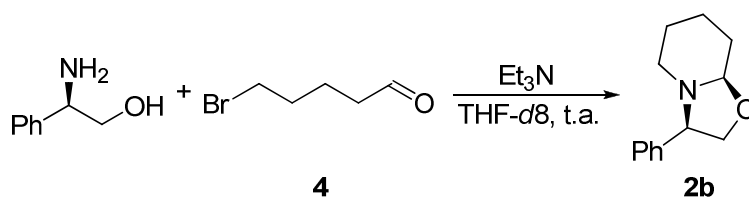
Une étude a été menée pour essayer de mieux comprendre le mécanisme de formation de l'oxazolopipéridine lors de nos hydroformylations en un pot. Deux questions se posaient :  
 (i) quel était l'enchaînement des différentes transformations qui aboutissait au produit final ?  
 (ii) quels équilibres étaient mis en jeu et conduisaient majoritairement au composé de configuration *cis* ?

Pour étudier la réaction, il nous fallait tout d'abord synthétiser le 5-bromopentanal formé lors de l'hydroformylation. Il est bien connu que la réaction d'alkylation intermoléculaire d'azote par un bromure d'alkyle est une réaction lente, nécessitant parfois l'utilisation d'agent de substitution du brome par un iode. Comme l'hydroformylation est une réaction relativement rapide il est satisfaisant de penser que la réaction de condensation de l'aldéhyde sur l'azote est l'étape suivante de la séquence domino. Nous avons donc synthétisé l'aldéhyde **4** en deux étapes à partir du tétrahydropyrane (Schéma 40). Ce dernier est mis en réaction avec du  $\text{BBr}_3$  pour conduire au 5-bromopentanol-1-ol **3** avec 88% de rendement. L'oxydation de l'alcool en aldéhyde a été effectuée à l'aide de PCC avec un modeste rendement de 33% après purification.



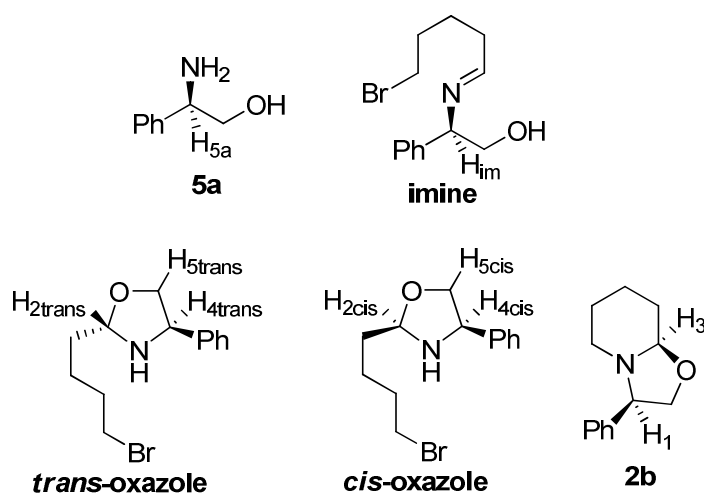
**Schéma 40.** Synthèse du 5-bromopentanal.

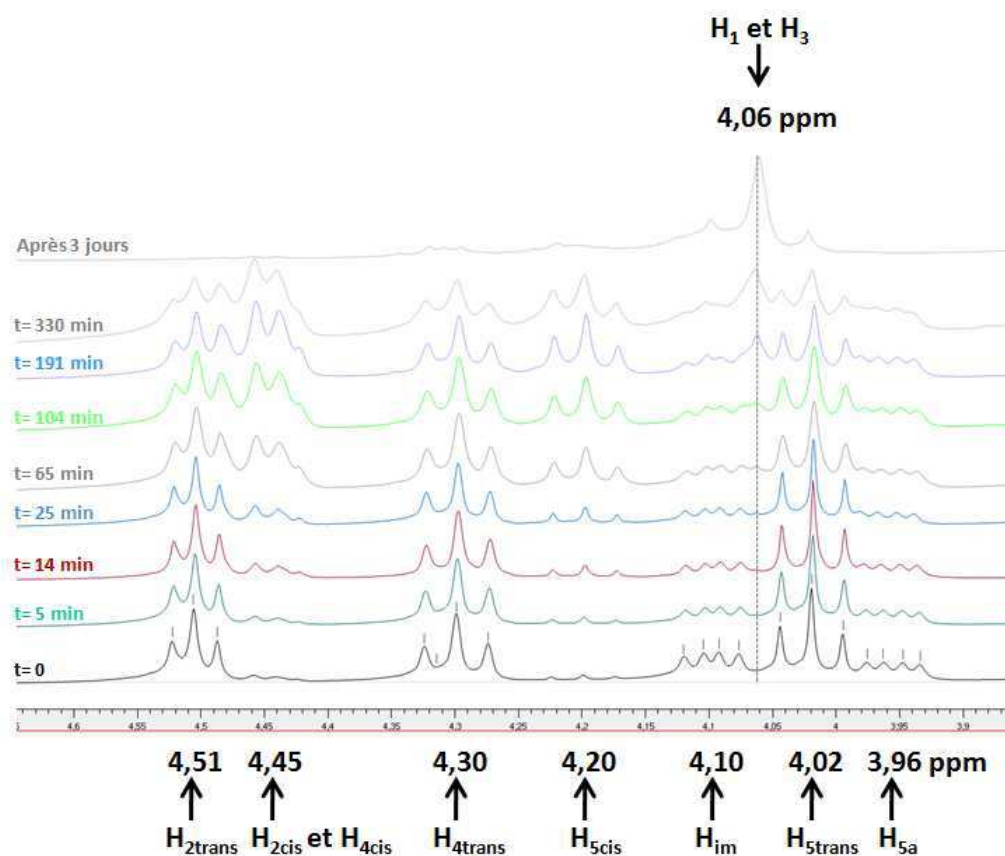
L'étude cinétique de la réaction a donc pu être réalisée dans des conditions similaires à celles utilisées lors de nos hydroformylations. Le solvant employé a été le  $\text{THF-}d_8$  pour pouvoir suivre la réaction en RMN du  $^1\text{H}$  et la réaction a été conduite en présence d'un équivalent de (*R*)-phénylglycinol et de triéthylamine, à température ambiante (Schéma 41).



**Schéma 41.** Réaction entre le (*R*)-phénylglycinol et le 5-bromopentanal.

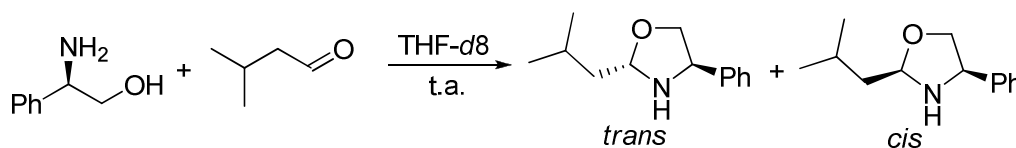
Dès l'addition du (*R*)-phénylglycinol et de la base sur l'aldéhyde ( $t = 0$ ), nous avons remarqué la disparition quasi-instantanée du pic aldéhydique (Figure 12). De façon étonnante, nous avons noté qu'une faible proportion de (*R*)-phénylglycinol était encore présente (3,96 ppm). On a pu supposer qu'un léger excès de ce composé a été introduit au début de la réaction. On a également remarqué la formation de deux composés : l'imine, qui était facilement identifiable par son proton caractéristique ( $\text{CH}=\text{N}$ ) donnant un triplet à 7,76 ppm, en plus du doublet dédoublé à 4,10 ppm ( $\text{H}_{\text{im}}$ ) et un deuxième composé se formant qui donnait trois signaux, des triplets à 4,51, 4,30 et 4,02 ppm. Après environ un quart d'heure de réaction à température ambiante ( $t = 14$  min), nous avons constaté l'apparition de deux nouveaux signaux à 4,45 et 4,20 ppm. Environ six heures après le début de la réaction ( $t = 330$  min), l'imine a pratiquement disparu laissant sa place aux deux autres composés en rapport équimolaire. On a également pu visualiser l'apparition d'un signal à 4,06 ppm attribué à l'oxazolopipéridine finale, cette dernière étant le seul composé présent après trois jours de réaction.





**Figure 12.** Suivi en RMN du  $^1\text{H}$  de la réaction entre le (*R*)-phénylglycinol et le 5-bromopentanal.

D'après des travaux réalisés par Husson sur des molécules similaires aux nôtres,<sup>67</sup> on a pu supposer que les deux composés intermédiaires sont les oxazolidines *cis* et *trans*. Par contre, après équilibration Husson n'obtenait qu'un seul diastéréoisomère, l'isomère *cis* (leurs oxazolidines ne pouvant pas cycliser). Pour nous assurer de cela, nous avons mis en réaction le (*R*)-phénylglycinol avec l'isovaléraldéhyde qui ne permet pas la seconde cyclisation (Schéma 42). Ainsi, seules les oxazolidines peuvent être formées.



**Schéma 42.** Réaction entre le (*R*)-phénylglycinol et l'isovaléraldéhyde.

<sup>67</sup> Arsényiadis S.; Huang P. Q.; Moreller N.; Beloeil J. C.; Husson H. P. *Heterocycles*, **1990**, *31*, 1789-1799.



De manière identique à la réaction avec le 5-bromopentanal, une seule oxazolidine s'est formée au démarrage de la réaction ( $t = 0$  min) (Figure 13). Ensuite, la deuxième oxazolidine est apparue pour donner, après environ une heure et demie de réaction ( $t = 80$  min), un mélange quasi-équimolaire des deux espèces. Nous avons également remarqué que même après dix-huit heures de réaction ( $t = 1080$  min), il restait toujours une forte proportion d'imine (4,08 ppm), ce qui montre un équilibre imine-oxazolidine. La faible différence de déplacement chimique ( $\Delta\delta \leq 0,030$  ppm) et la similarité des signaux entre les deux réactions, ont démontré que nos intermédiaires réactionnels sont bel et bien les oxazolidines.

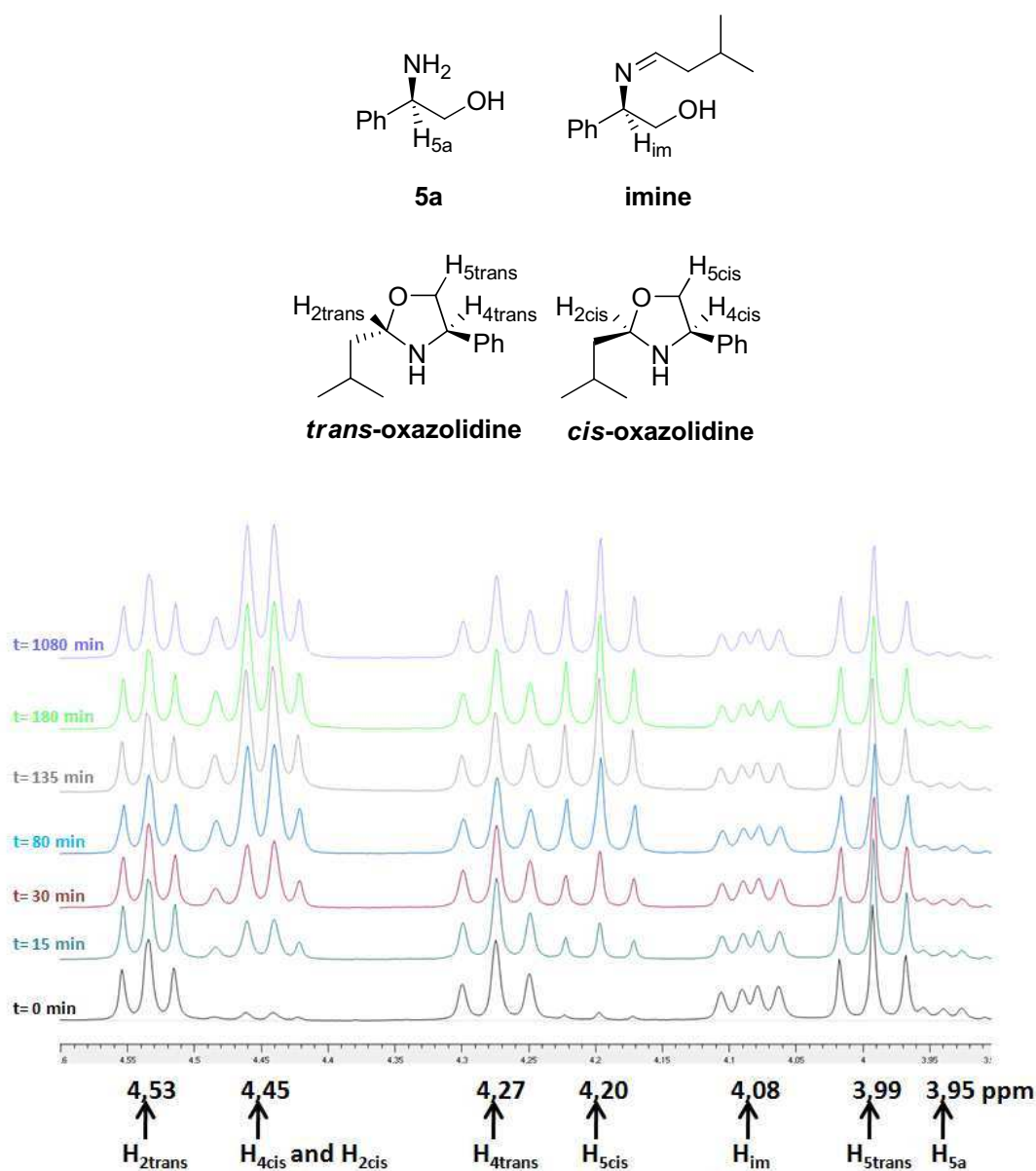


Figure 13. Suivi en RMN du  $^1H$  de la réaction entre le (*R*)-phénylglycinol et l'isovaleraldéhyde.

Dans notre cas, la détermination de la configuration des deux oxazolidines étant difficile expérimentalement, nous ne pouvions que la supposer d'après les travaux qui ont été réalisés précédemment. Husson et son équipe ont déterminé que, pour leurs substrats, les oxazolidines évoluaient vers la disparition de l'isomère *trans* au profit de la *cis*. Ces résultats ont été confirmés, par exemple, par Danks qui observait le même phénomène pour des dérivés d'éphédrine et de pseudo-éphédrine.<sup>68</sup> Comme en fin de réaction nous obtenions majoritairement l'oxazolopipéridine de configuration *cis*, nous supposons que l'oxazolidine *trans* se forme en première puis évolue vers la forme *cis* qui cycliserait pour donner le produit final. En d'autres termes, l'oxazolidine *trans* serait l'espèce cinétique et la *cis* l'espèce thermodynamique.

Il nous était maintenant possible de proposer un mécanisme plausible de notre réaction CHC-MCR (Schéma 43). Dans un premier temps, le 4-bromobut-1-ène serait hydroformylé en 5-bromopentanal, puis celui-ci se condenserait au (*R*)-phénylglycinol pour donner l'imine. Ensuite, l'oxazolidine cinétique de configuration *trans* serait formée. Elle serait en équilibre avec l'imine, mais aussi avec son homologue de configuration *cis*. Cette dernière se cycliserait intramoléculairement selon une hétérocyclisation de type 6-exo-tet pour donner majoritairement l'oxazolopipéridine *cis*.

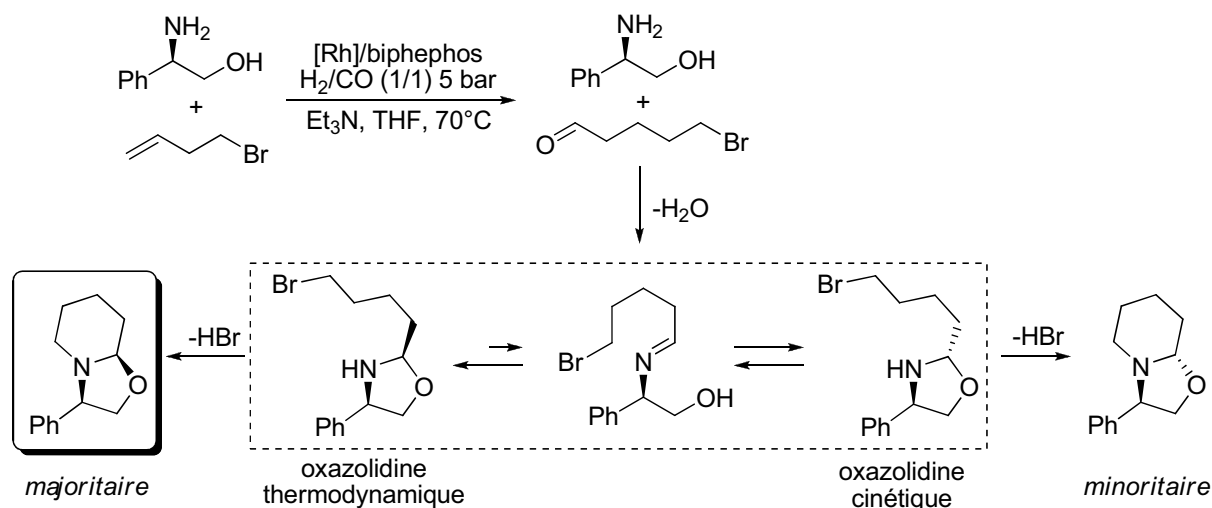
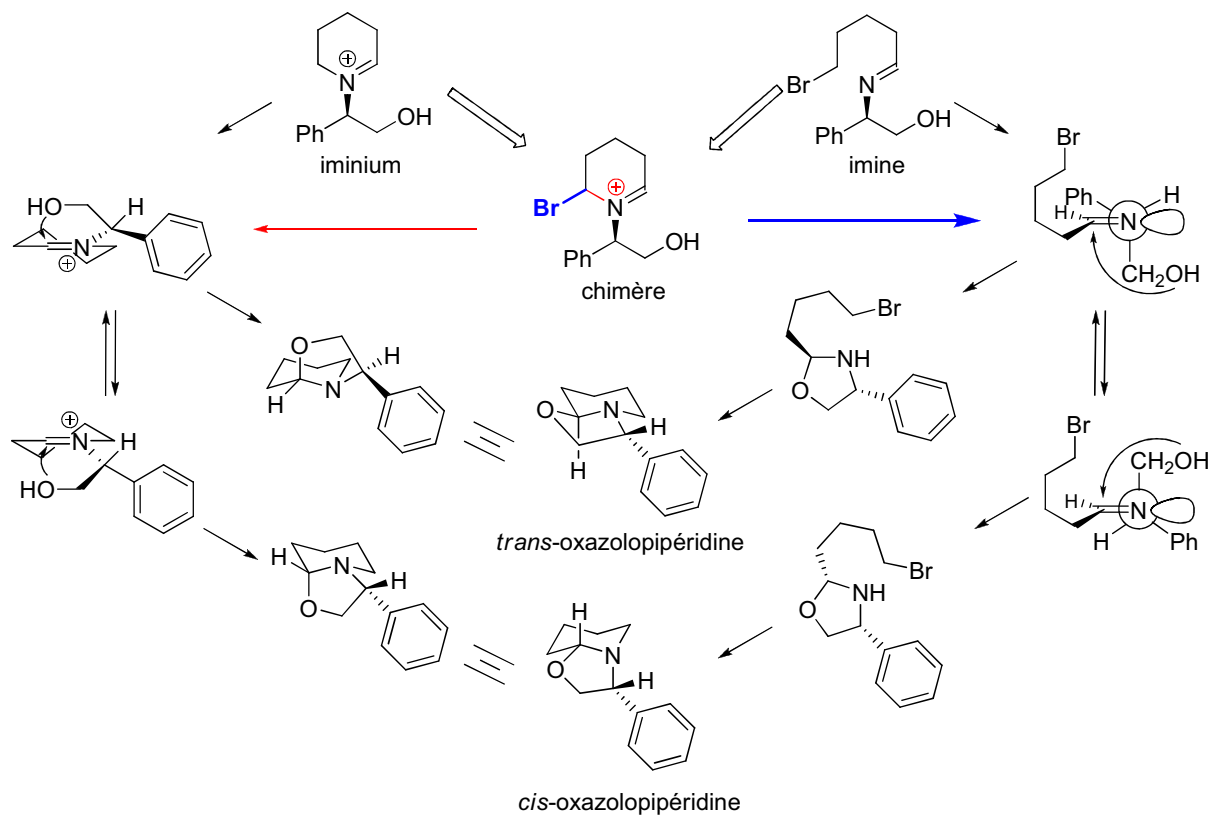


Schéma 43. Mécanisme supposé de la CHC-MCR.

<sup>68</sup> Kuhnert N.; Danks T. N. *Green Chem.*, **2001**, 3, 68-70.



commune aux deux intermédiaires qui expliquerait le résultat identique que nous avons obtenu (Schéma 44).



**Schéma 44.** Comparaison des mécanismes supposés de la réaction en une et deux étapes.

Pour la séquence en deux étapes, on pouvait supposer que c'est la fonction iminium qui subirait la cyclisation. Pour la version multi-composant ce serait l'imine qui endure l'attaque de l'hydroxyle. Malheureusement, lors de ces deux réactions, il était difficile de mettre en évidence un chemin réactionnel préférentiel induit par des interactions stéréoélectroniques conduisant majoritairement à l'oxazolopipéridine de configuration *cis*.

#### 2.4.4 Synthèses *one-pot*

Afin d'étudier les possibilités et limites de cette réaction multi-composants, nous avons soumis à cette séquence réactionnelle les différents amino-alcools et bromo-alcènes déjà utilisés auparavant (Schéma 45).

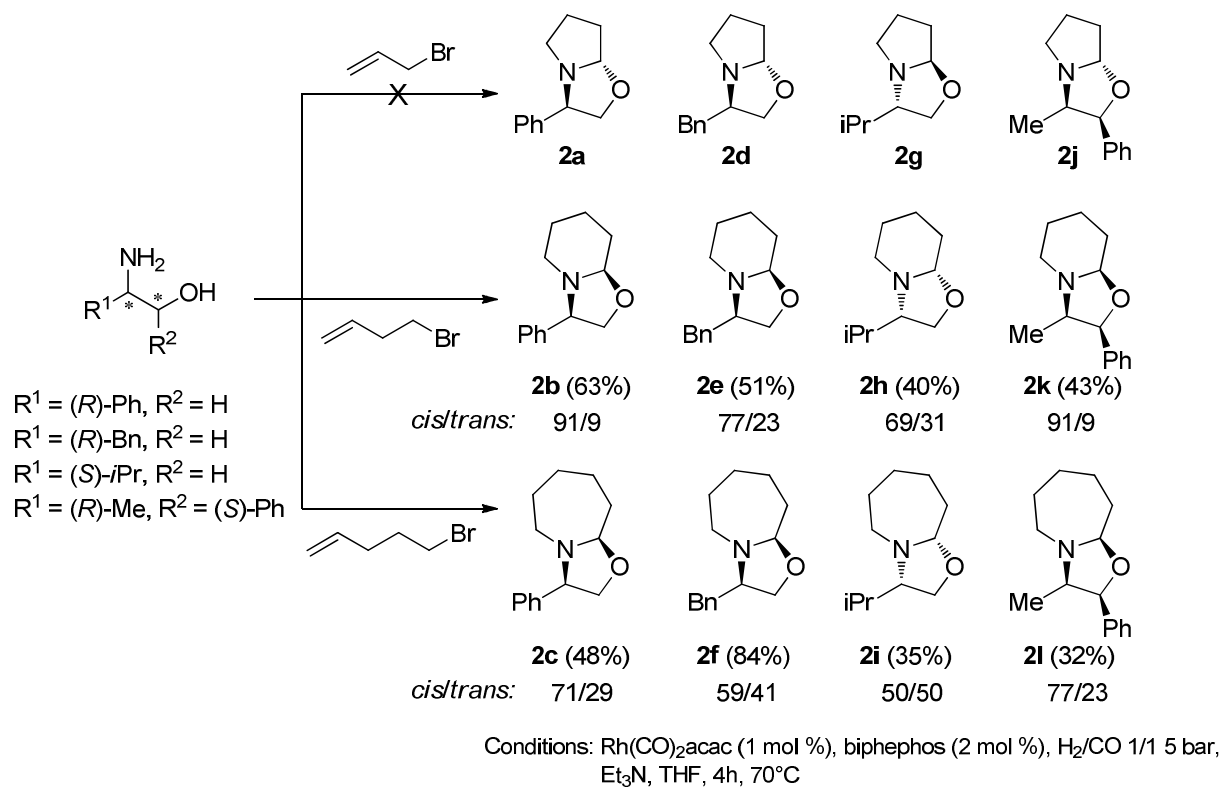


Schéma 45. CHC-MCR sur différents substrats.

Les oxazolo-pyrrolidines **2a**, **2d**, **2g** et **2j** n'ont pu être formées. Des analyses RMN du  $^1\text{H}$  et CCM ont montré que la réaction privilégiée était une di-alkylation au détriment de la cyclisation. Ces essais ont démontré la forte réactivité du bromure d'allyle.

Les oxazolo-pipéridines **2b**, **2e**, **2h** et **2k** ont été formées avec un bon rendement supérieur ou égal à la synthèse en deux étapes. Le rapport des diastéréomères similaires pour **2b** en une ou deux étapes est également identique pour les autres oxazolidinones bicycliques.

La formation des oxazolo-azépines **2c**, **2f**, **2i** et **2l** étaient plus problématiques. Les premiers tests ont permis d'obtenir des rendements assez faibles. Nous avons donc décidé d'étudier la réaction en réalisant la même expérience que pour l'oxazolopipéridine **2b** : obtenir le 6-bromohexanal dans un premier temps et le faire réagir avec un équivalent de (*R*)-phénylglycinol en présence d'un équivalent de triéthylamine dans le THF à température ambiante (Schéma 46). Un suivi uniquement par CCM a été réalisé cette fois permettant de mettre en évidence la formation du composé final **2c** ou non.

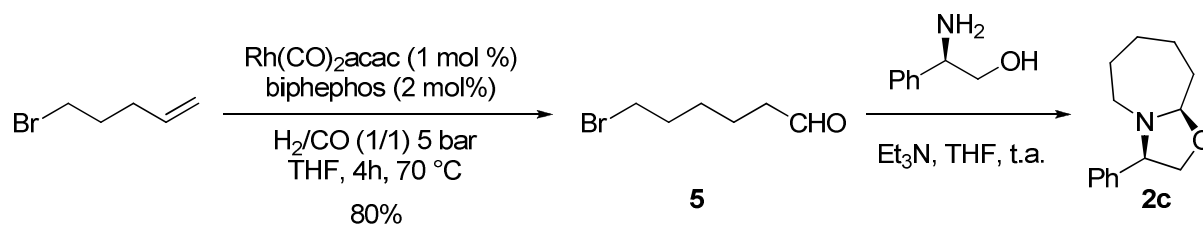


Schéma 46. Hétérocyclisation avec le 6-bromohexanal.

Le 6-bromohexanal a été obtenu par hydroformylation du 5-bromopent-1-ène avec un rendement de 80%. La condensation de cet aldéhyde avec le (*R*)-phénylglycinol en présence d'une base ne montrait par contre aucun signe de formation du bicycle souhaité. On pouvait supposer que la formation de l'oxazolidine était instantanée comme c'était le cas précédemment avec le 5-bromopentanal (cf. 2.4.2). La difficulté résidait sûrement dans l'hétérocyclisation de type 7-exo-tet qui reste pourtant favorisée selon les règles de Baldwin. L'idée était de rajouter un équivalent de TBAI afin de faire l'échange brome iode et de chauffer la réaction à reflux du THF (Schéma 47).

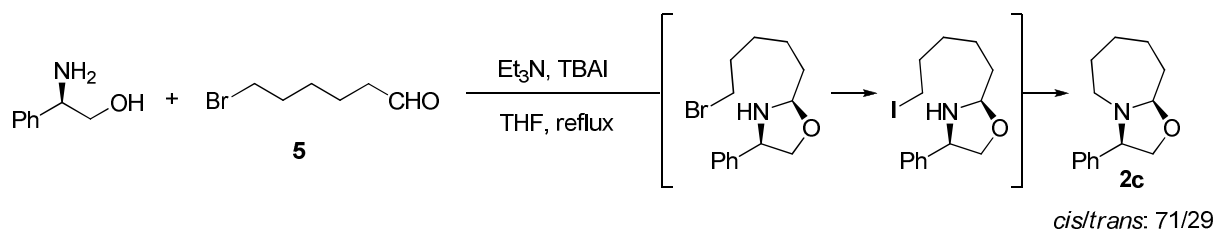


Schéma 47. Nécessité de l'ajout de TBAI pour la réaction 7-exo-tet.

La CCM révélait enfin la formation de l'oxazoloazépine et la RMN du  $^1\text{H}$  du brut réactionnel révélait une diastéréosélectivité identique à la synthèse en deux étapes. Le TBAI a alors été utilisé pour réaliser les synthèses des oxazoloazépines **2c**, **2f**, **2i** et **2l** en un pot (cf. Schéma 45). Les rendements obtenus étaient alors supérieurs ou équivalents à la synthèse en deux étapes tout comme les rapports des diastéréomères.

### 2.4.5 Conclusion

En réalisant une réaction multi-composant, nous voulions égaler la synthèse en une étape d'un précurseur de ce synthon.<sup>53</sup> Ce challenge permettait également de montrer une fois de plus la tolérance du système catalytique Rh(I)-biphephos vis-à-vis d'entités fonctionnalisées mais aussi sa sélectivité vis-à-vis des doubles liaisons. Ainsi, cette MCR nous a permis d'obtenir les aza-oxo-bicycles 6-5 et 7-5 avec de bons rendements tout en conservant la même diastéréosélectivité mais non les 5-5.

De plus, nous avons pu déterminer que le mécanisme de cette réaction est différent de celui de la synthèse en deux étapes. Dans un premier temps, l'aldéhyde généré par hydroformylation se condense avec l'amino-alcool afin de former l'oxazolidine, cette dernière se cyclisant intramoléculairement selon une réaction de substitution nucléophile de deuxième ordre.

Nous avons ainsi pu montrer que les oxazolidines bicycliques pouvaient se construire à partir de produits commerciaux en une seule étape en utilisant l'hydroformylation comme déclencheur de la séquence réactionnelle, un rare exemple d'efficacité chimique.

## ***Chapitre 3***

### ***Fonctionnalisation d'oxazolidines bicycliques en position 2 et 6***





## Chapitre 3

### Fonctionnalisation d'oxazolidines bicycliques en position 2 et 6

#### 3.1 Introduction

Les composés dérivés de pipéridines représentent des structures clés qui ont fait l'objet de nombreuses études dans le domaine de la synthèse asymétrique.<sup>69</sup> Trois principales stratégies pour arriver à ces pipéridines fonctionnalisées ont été développées durant les dernières décennies (Schéma 48): (i) l'utilisation d'acides aminés issus du pool chiral, (ii) l'utilisation de réactifs chiraux et (iii) l'utilisation d'auxiliaires chiraux.

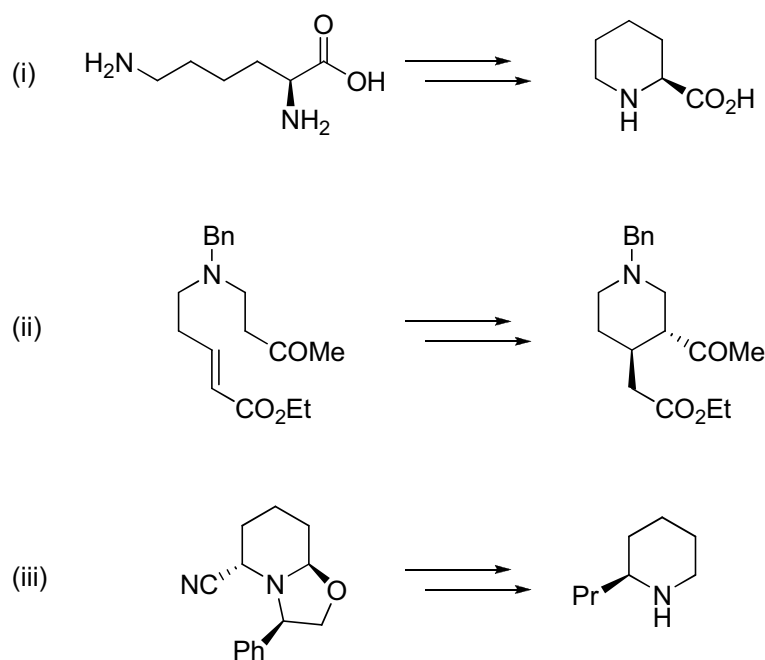


Schéma 48. Principales voies d'accès aux pipéridines substituées.

Dans ce chapitre, après un bref descriptif des trois méthodes, nous nous consacrerons davantage à la dernière approche (iii) qui est à la base de nos travaux. Nous mettrons en

<sup>69</sup> Bailey P. D.; Milwood P. A.; Smith P. D. *Chem. Comm.*, **1998**, 633-640.

évidence de nouvelles possibilités d'accéder à des pipéridines substituées chirales. Deux stratégies seront ainsi explorées afin d'ajouter de la diversité fonctionnelle en C-2 et/ou C-6 de pipéridines.

## 3.2 Travaux antérieurs

### 3.2.1 Synthèse asymétrique à partir de substrats issus du pool chiral

#### 3.2.1.1 Acides aminés

Les acides aminés sont d'excellents précurseurs pour la synthèse asymétrique de pipéridines. En plus de leur faible coût et de leur homochiralité, les acides aminés possèdent déjà l'azote nécessaire à la synthèse d'aza-hétérocycles, le plus souvent fonctionnalisé en position C-2.

La lysine représente l'acide aminé le plus efficace pour synthétiser la majorité des alcaloïdes pipéridiniques. Certains problèmes persistaient néanmoins : (i) la différenciation d'une des deux fonctions amines en groupe partant pour réaliser l'hétérocyclisation et (ii) la difficulté à ajouter une fonctionnalité autre que la fonction carboxylique en C-2, cette dernière faisant partie intégrante de l'amino-acide de départ.

Ainsi, en utilisant cette voie d'accès, une synthèse de l'acide L-pipécolique optiquement pure a pu être réalisée par Fujii *et al.* en 1975 à partir de la *N*<sup>α</sup>-tosyl-L-lysine (Schéma 49).<sup>70</sup> La fonction amine de la chaîne latérale est dans un premier temps bromé *via* la formation d'un diazonium intermédiaire. Puis, la conversion de la fonction acide en ester éthylique était nécessaire pour réaliser l'hétérocyclisation qui se fait en milieu basique. Des étapes de déprotections successives conduisent finalement à l'acide L-pipécolique.

---

<sup>70</sup> Fujii T.; Miyoshi M. *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1975**, 48, 1341-1342.

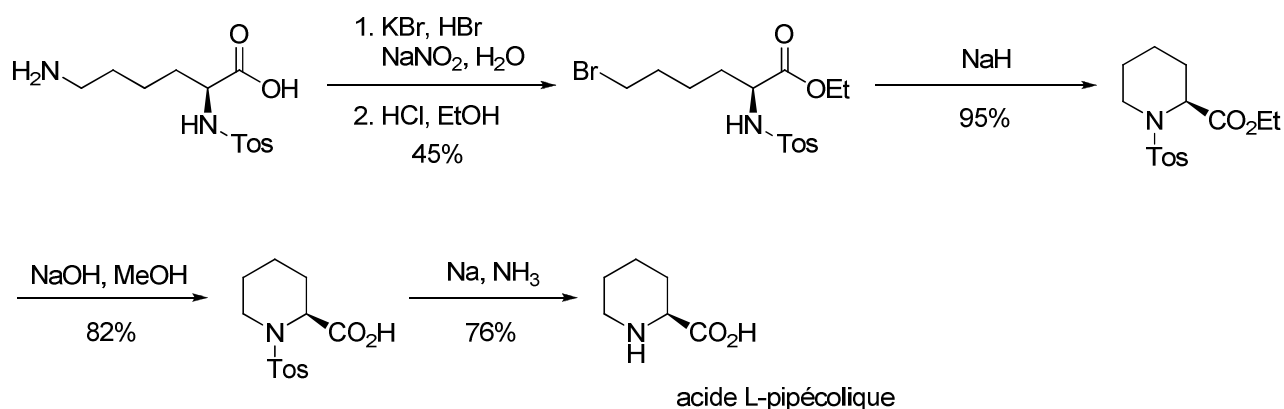


Schéma 49. Synthèse de l'acide L-pipécolique à partir de la  $N^{\alpha}$ -tosyl-L-lysine.

### 3.2.1.2 Amino-alcools

#### 3.2.1.2.1 Lactames chiraux

Déjà décrites dans le *chapitre 2* (cf. 2.2.2), les lactames chiraux développés par le groupe de Meyers permettent d'accéder rapidement à des pipéridines fonctionnalisées et leur flexibilité a été démontrée à travers un bon nombre de synthèses (Schéma 50).<sup>57</sup>

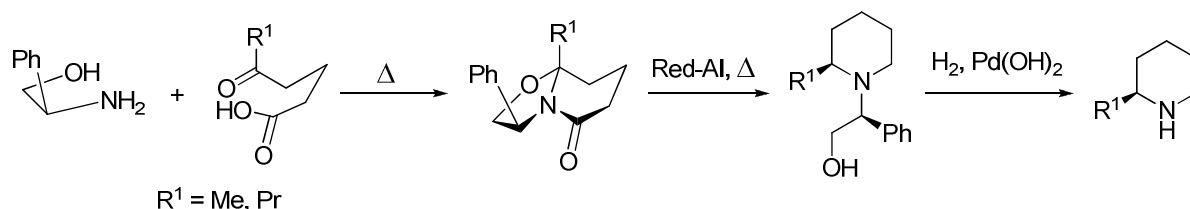


Schéma 50. Synthèse d'alcaloïdes *via* l'utilisation d'un lactame chiral.

#### 3.2.1.2.2 Méthode CN(*R,S*)

Egalement décrite dans le *chapitre 2* (cf. 2.2.1), cette méthode développée par Husson et son équipe a permis de mettre en œuvre une 2-cyano-6-oxazolopipéridine chirale pour la synthèse asymétrique de pipéridines fonctionnalisées en C-2 et C-6.<sup>53</sup> Ce motif bicyclique présente en effet deux sites réactifs : (i) l' $\alpha$ -amino nitrile permettant d'ajouter de la fonctionnalité en C-2 de pipéridines et (ii) l'hémi-aminal permettant la fonctionnalisation en

C-6. Pour démontrer l'efficacité de sa méthode, Husson a ainsi réalisé la synthèse de nombreux alcaloïdes pipéridiniques énantiopures, l'exemple le plus simple étant celui de la (+)-coniine (Schéma 51).

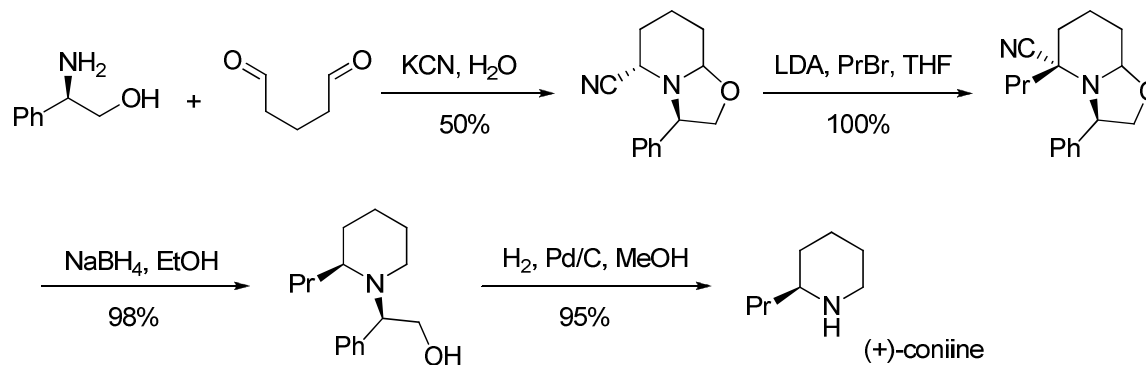


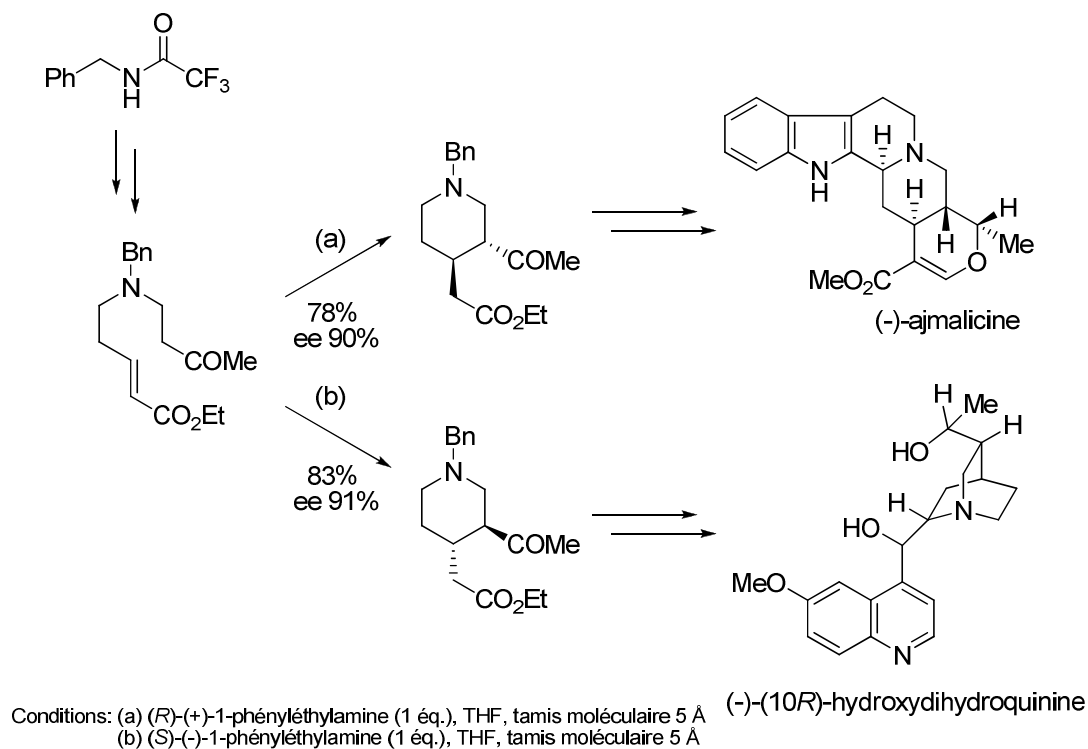
Schéma 51. Synthèse de la (+)-coniine.

### 3.2.2 Synthèse asymétrique utilisant des réactifs chiraux

Il existe de nombreux réactifs chiraux qui peuvent conduire à l'asymétrie. Certains d'entre eux ont trouvé des applications dans la synthèse de pipéridines substituées. De plus, ils utilisent généralement un catalyseur chiral.

En 1988 Hirai *et al.* ont décrit une réaction de Michael intramoléculaire asymétrique *via* l'utilisation d'une base chirale : la (*R*)-(+)-1-phényléthylamine (Schéma 52).<sup>71</sup> Le composé acyclique achiral de départ, préparé en plusieurs étapes à partir du *N*-benzyl-2,2,2-trifluoroacétamide, a été traité avec la base chirale dans le THF à 5-10°C afin de former l'adduit cyclique optiquement actif avec un rendement de 78% et un excès énantiomérique de 80%. Ce dernier pouvant être augmenté à 90% par ajout de tamis moléculaire 5 Å à la réaction. L'utilisation de l'autre énantiomère de la base chirale ((*S*)-(-)-1-phényléthylamine) a permis de synthétiser l'autre adduit avec un rendement de 83% et un excès énantiomérique de 91%. Les bicycles obtenus constituaient d'excellents synthons pour la synthèse d'alcaloïdes comme l'(-)-ajmalicine ou la (-)-(10*R*)-hydroxydihydroquinine.

<sup>71</sup> Hirai Y.; Terada T.; Yamazaki T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 958-960.



**Schéma 52.** Elaboration de synthons chiraux *via* l'utilisation d'un réactif chiral.

### 3.2.3 Synthèse asymétrique utilisant des auxiliaires chiraux

Les réactions d'aza-Diels-Alder permettent une construction rapide de pipéridines fonctionnalisées en diverses positions avec en plus, la possibilité de contrôler la régio-, diastéréo- et l'énantio-sélectivité de la réaction.<sup>72</sup> La voie la plus décrite pour former des pipéridines fonctionnalisées est celle de l'imine utilisée comme diénophile.

Bailey et ses collaborateurs ont synthétisé en utilisant cette voie un dérivé optiquement actif d'acide pipécolique (Schéma 53).<sup>73</sup> L'imine chirale de départ a tout d'abord été obtenue par condensation du glyoxylate d'éthyle avec la (*R*)-(+)-1-phényléthylamine. Puis, la cycloaddition [4+2] avec le diène en présence catalytique d'eau et d'un équivalent d'acide trifluoroacétique a conduit à la formation d'un hétérocycle azoté hautement régio- et diastéréo-sélectif. Pour expliquer cela, Bailey a proposé un mécanisme impliquant la présence de liaisons hydrogène entre l'auxiliaire chiral et l'eau formant ainsi un intermédiaire cyclique à

<sup>72</sup> (a) Boger D. L.; Weinreb S. M. *Hetero-Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*, Academic Press, Orlando, **1987**. (b) Waldmann H. *Synthesis*, **1994**, 535.

<sup>73</sup> Bailey P. D.; Wilson R. D.; Brown G. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 1337-1340.

sept chaînons. Le diène, à ce stade, peut alors approcher l'intermédiaire iminium  $\pi$ -stabilisé par la face *Si* lié à l'encombrement stérique induit par l'auxiliaire chiral. Enfin, des hydrogénations successives ont permis de réduire la double liaison et de cliver la copule chirale afin de former le dérivé d'acide pipécolique.

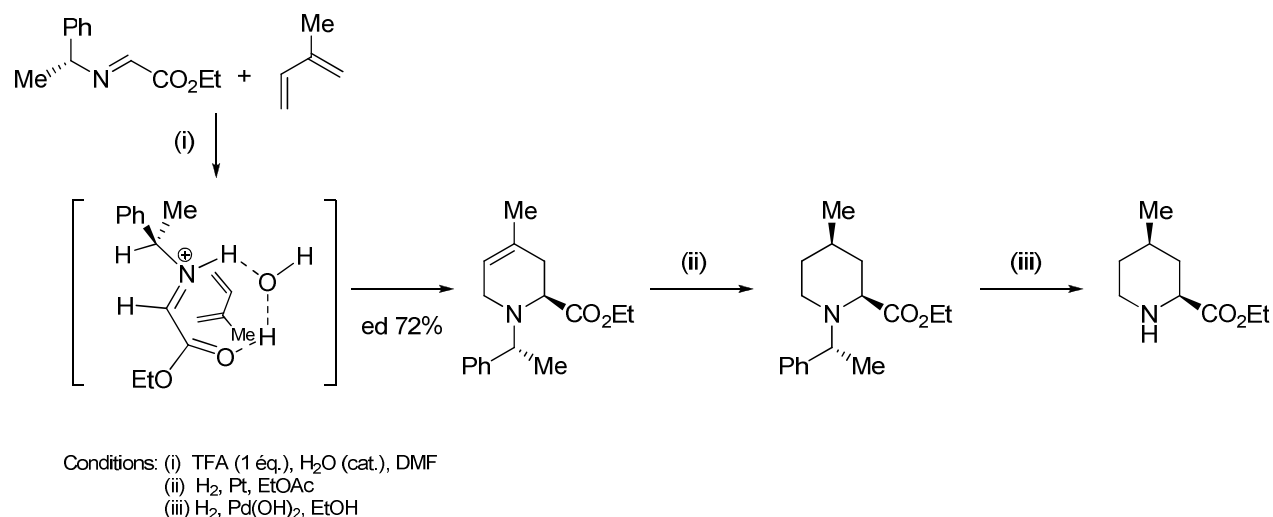


Schéma 53. Synthèse de la lupinine et l'épilupinine selon Bailey.

### 3.3 Stratégies de synthèse de pipéridines substituées en C-2 et C-6

#### 3.3.1 Introduction

La mise au point d'un motif bicyclique de type oxazolopipéridine étant effectuée (cf. *chapitre 2*), il était nécessaire d'en comprendre sa réactivité. Alors que le motif bicyclique cyané de Husson comporte deux sites réactifs,<sup>53</sup> dans notre cas seul le site de l' $\alpha$ -amino-éther permet d'ajouter de la diversité fonctionnelle. Cette réactivité moindre n'est pas un inconvénient car en partant du bicyclic obtenu en une étape, nous avons la possibilité de synthétiser de manière rapide des composés naturels ou synthétiques d'intérêt tout en s'affranchissant de l'étape de décyanation. Ainsi, pour fabriquer rapidement des biomolécules fonctionnalisées en C-6 (Schéma 54), la manière la plus simple pour y parvenir consistait à utiliser ce site et à y additionner des réactifs organométalliques.

Deux approches ont été explorées pour la fonctionnalisation en C-2 : (i) la première consistait en une CHC-MCR à partir d'oléfines ramifiées préformées et de (*R*)-phénylglycinol. (ii) L'autre approche consistait en une réaction d'allylation sur des oxazolidines afin de former des homoallyamines fonctionnalisées.

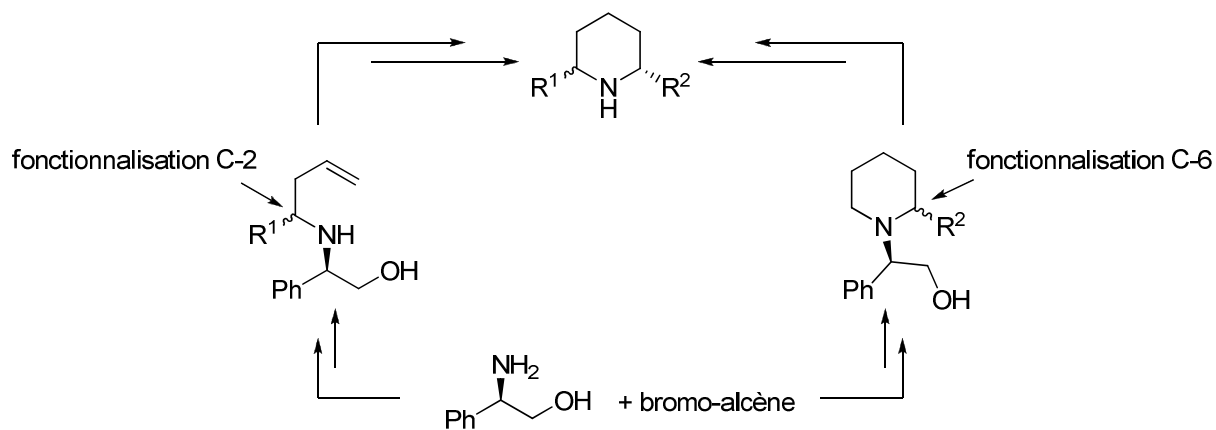


Schéma 54. Fonctionnalisation en C-2 et C-6 de pipéridines.

### 3.3.2 Fonctionnalisation d'oxazolopipéridines en C-6

La méthode la plus simple consistait en l'addition de réactifs organométalliques sur les bicycles azotés qui vont rétablir la réactivité de l'iminium (Schéma 55). Un premier équivalent de l'organométallique favorisera la formation de l'iminium, par chélation à l'oxygène puis un second équivalent servira de nucléophile pour s'additionner sur celui-ci, introduisant un substituant en C-6 de la pipéridine.<sup>65</sup>

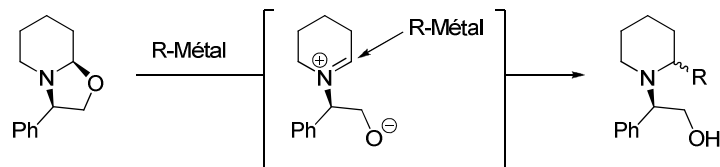


Schéma 55. Addition d'un organométallique sur une oxazolopipéridine.



### 3.3.2.1 Choix du métal

Afin d'obtenir des composés optiquement purs, il était nécessaire d'avoir la meilleure diastéréosélectivité possible lors de l'ouverture. Différents métaux associés au bromure de vinyle ont pour cela été additionnés sur l'oxazolopipéridine : Mg, Zn, In ; de même qu'un dérivé d'acide boronique : l'acide *trans*-2-phénylvinyboronique (Schéma 56). Le choix du vinyle n'était pas anodin car cette fonction réactive pourrait être impliquée dans diverses réactions futures dont l'hydroformylation en vue de la synthèse de la conicine par exemple.

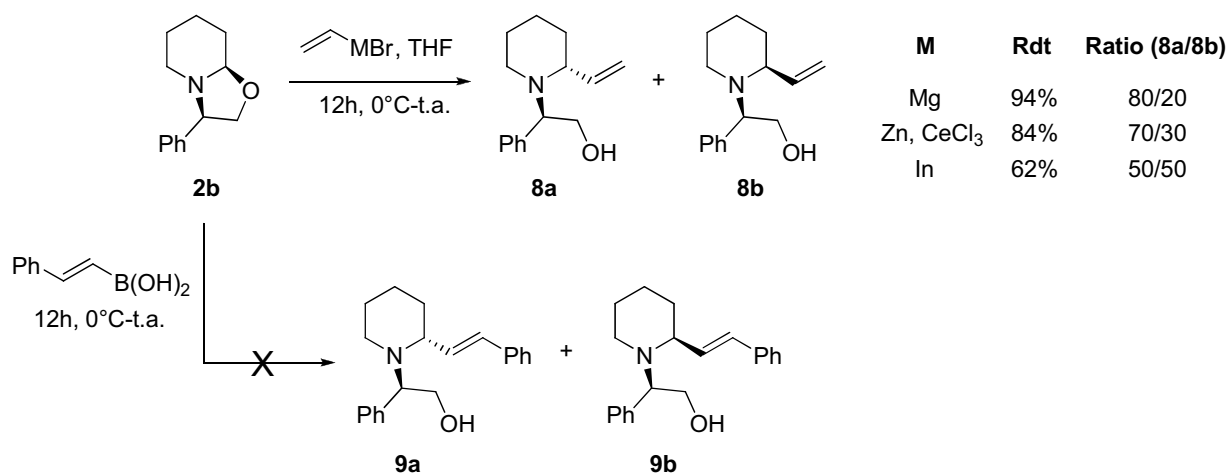


Schéma 56. Etude du meilleur métal pour l'ouverture d'oxazolopipéridines.

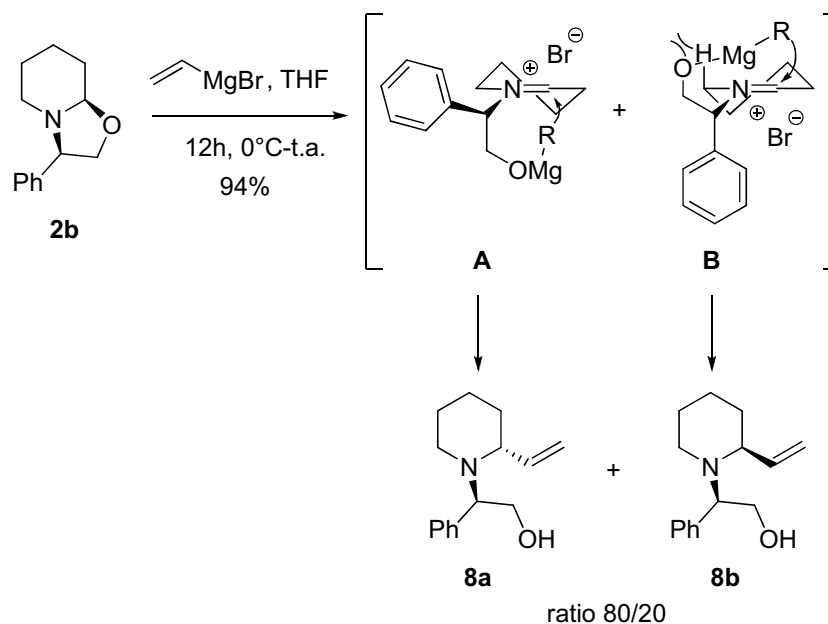
D'après le ratio observé en RMN du <sup>1</sup>H du brut réactionnel, l'ouverture du bicyclic azoté [4.3.0] par le bromure de vinylmagnésien présente la meilleure diastéréosélectivité avec un rapport de 80/20 en faveur de **8a** ainsi qu'un meilleur rendement expliqué par une plus grande réactivité due à la polarisation importante de la liaison carbone-métal de ce dernier par rapport aux organo-zinciques et -indiens. Le boronique, quant à lui, ne réagit pas du tout du fait d'une liaison quasi-covalente et faiblement polarisée de la liaison Carbone-Bore.

### 3.3.2.2 Etude de la diastéréosélectivité de la réaction

La sélectivité faciale lors de l'ouverture peut être expliquée par l'attaque axiale du réactif de Grignard sur l'intermédiaire iminium de la réaction (Schéma 57).<sup>74</sup> A ce stade, deux

<sup>74</sup> Castro A.; Ramirez J.; Juarez J.; Teran J. L.; Orea L.; Galindo A.; Gnecco D. *Heterocycles*, **2007**, *71*, 2699-2708.

conformations demi-chaises peuvent être observées. L'attaque du réactif de Grignard sur l'iminium se fait plus difficilement pour la conformation **B** du fait d'une gêne stérique avec un hydrogène en alpha de l'azote. A l'inverse aucune gêne stérique n'est observée au niveau de la conformation **A**. Les composés obtenus dans ces deux cas comporteront un cycle pipéridinique en conformation chaise.



**Schéma 57.** Etude de l'état conformationnel intermédiaire de l'oxazolopipéridine.

Cependant, si cette explication a permis de mieux comprendre la formation d'un diastéréomère majoritaire, elle n'expliquait en rien la différence de ratios obtenue avec les trois métaux (cf. Schéma 49). D'une manière générale, plus un organométallique est réactif, moins bonne est sa sélectivité car sa sphère de coordination est plus petite, diminuant ainsi la stabilité du complexe métal-substrat et donc la sélectivité de l'attaque. Dans ce cas, il semblerait logique de s'attendre à une meilleure diastéréosélectivité avec l'indium qu'avec le magnésium. Ce qui n'était pas le cas. Nous supposons que la stabilité du complexe pouvait être perturbée par une gêne stérique dans laquelle le phényle serait impliqué.

### 3.3.2.3 Exemples de synthèse d'alcaloïdes

#### 3.3.2.3.1 Synthèse de la (+) et de la (-)-*N*-Boc-coniine

La (*S*)-(+)-coniine, neurotoxine bloquant les récepteurs nicotiniques, est l'un des principaux composés actifs de la grande cigüe *Conium maculatum*. De par sa simplicité structurale, cet alcaloïde a été le premier synthétisé en 1886 par Albert Ladenburg *via* une réaction de Knoevenagel.<sup>75</sup> Depuis, de nombreuses équipes l'ont synthétisée optiquement pure en utilisant diverses approches, dont Husson (cf. 3.2.3.3),<sup>53</sup> pour valider leur méthode.

Au laboratoire, les synthèses de la (*S*)-(+)-*N*-Boc-coniine et de la (*R*)-(-)-*N*-Boc-coniine ont été réalisées en quatre étapes (Schéma 58). L'alkylation par le chlorure de propylmagnésium a engendré l'ouverture de l'oxazolopipéridine **2b** obtenue *via* une CHC-MCR (cf. 2.4.2). Les diastéréomères **6a** et **6b**, en proportion 67/33, ont pu être séparés par chromatographie sur colonne de silice. Par la suite, ces diastéréomères ont été soumis à une hydrogénéolyse afin de cliver la copule chirale. Le (*R*)-phénylglycinol est connu pour son utilité dans la construction d'amines optiquement actives mais aussi de part sa facilité à s'éliminer par hydrogénation liée à la position benzylique de l'azote.<sup>53</sup> Enfin, les deux énantiomères générés à ce stade ont directement été protégés par un groupement Boc afin de simplifier la purification par chromatographie sur colonne.

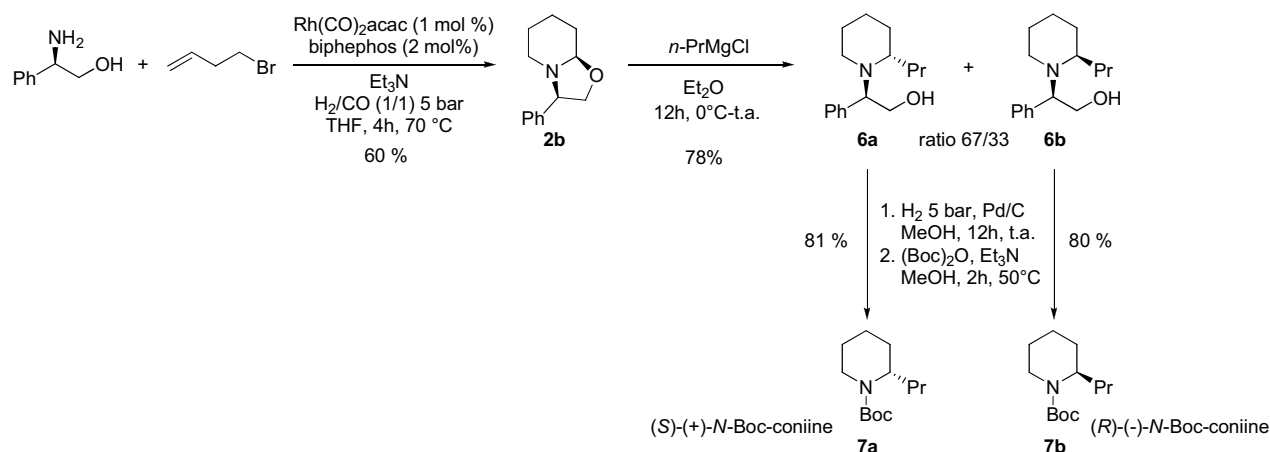


Schéma 58. Synthèse de la ( $\pm$ )-*N*-Boc-coniine.

<sup>75</sup> *Chem. Soc. Abstr.*, **1886**, 19, 2579.

La pureté optique des composés **7a** et **7b** obtenus avec des rendements respectifs de 81% et 80% a été confirmée par comparaison de leurs pouvoirs rotatoires avec ceux décrits dans la littérature.<sup>76</sup>

Avec cette méthode, nous avons pu mettre en évidence l'utilité de notre châssis moléculaire bicyclique dans la construction de composés d'intérêt biologique en s'affranchissant du groupement nitrile ou benzotriazole de Husson et Katritzky. Ceci réduit non seulement le nombre d'étapes mais est aussi favorable en termes d'économie d'atomes car nous ne perdons aucun groupement mis à part la copule chirale.

### 3.3.2.3.2 Synthèse de la (+) et de la (-)-conicéine, HCl

La littérature décrit des synthèses énantiosélectives de la conicéine, autre alcaloïde pipéridinique toxique issu de *Conium maculatum*, comme celle de Coldham en trois étapes à partir d'une Boc-pyrrolidine.<sup>77</sup> Cependant, rares sont les exemples de synthèse ayant pour point de départ notre aza-oxo-bicycle. A notre connaissance, seuls Castro *et al.* ont décrit la préparation de la conicéine par addition de bromure de (1,3-dioxan-2-yléthyl)magnésium sur l'oxazolopipéridine **2b**.<sup>74</sup> Notre objectif était de trouver une alternative à leur synthèse. L'addition de vinyl-Grignard sur l'oxazolopipéridine semblait intéressante à étudier car l'oléfine pourrait être convertie en aldéhyde par hydroformylation. Nous mettrions ainsi en évidence son utilisation à plusieurs reprises dans la fabrication d'un composé naturel.

L'ouverture par du bromure de vinylmagnésien de l'oxazolopipéridine **2b** dans le THF à 0°C nous a permis d'isoler la pipéridine substituée sous la forme de deux diastéréomères non séparables avec un ratio de 80/20 (Schéma 59). Pour une meilleure séparation, une benzylation de l'alcool primaire était nécessaire. Ainsi, chaque diastéréomère a ensuite pu être soumis à une deuxième hydroformylation. Une réaction domino finale orchestrée par une hydrogénation catalytique au Pd(OH)<sub>2</sub> comprenant une *N*-déprotection puis une cyclisation et une amination réductrice a permis d'obtenir l'indolizidine naturelle (*R*)-(+)-conicéine **12a** ainsi que son isomère, la (*S*)-(-)-conicéine **12b** avec des rendements corrects de 81% et 77%. De plus, les activités optiques mesurées sont conformes à celles décrites dans la littérature.<sup>78</sup>

<sup>76</sup> (a) Yamashita Y.; Mizuki Y.; Kobayashi S. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 1803-1806. (b) Stazi F.; Marcoux D.; Poupon J. C.; Latassa D.; Charette A. B *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 5011-5014.

<sup>77</sup> Coldham I.; Leonori D. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 4069-4077.

<sup>78</sup> Davies S. G.; Hughes D. G.; Price P. D.; Roberts P. M.; Russel A. J.; Smith A. D.; Thomson J. E.; Williams O. M. H. *Synlett*, **2010**, *4*, 567-570.

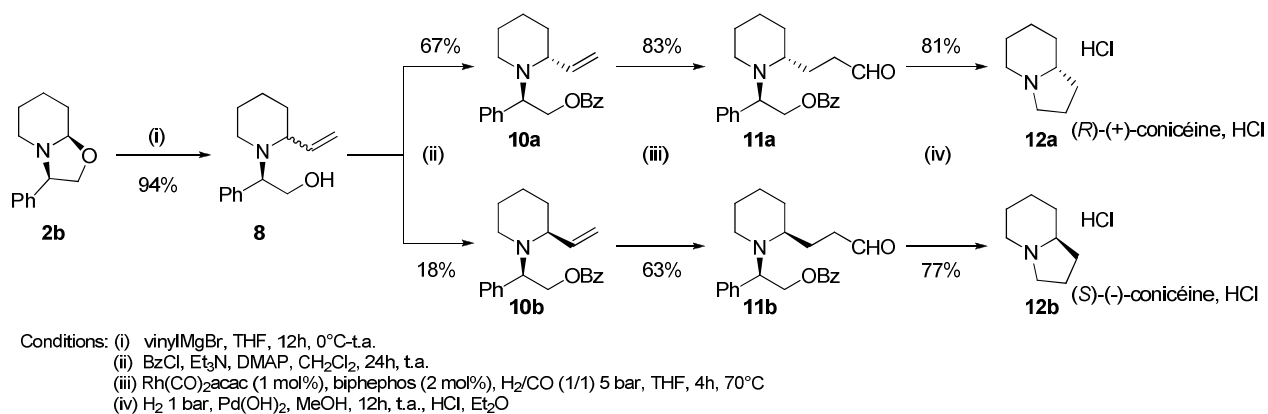


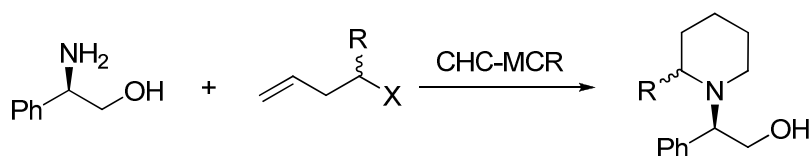
Schéma 59. Synthèse de la (±)-conicéine, HCl.

Bien que moins performante en terme d'économie d'étapes que celle de Coldham liée au passage par une protection, il est à noter que cette synthèse a utilisé à deux reprises du CO et de l'H<sub>2</sub> pour réaliser deux hydroformylations linéaires et qu'elle a également été soumise à deux réactions domino. De plus, la diastéréosélectivité obtenue, en comparaison avec celle de Castro, est légèrement supérieure (80/20 par rapport à 75/25 pour eux). Cette augmentation de la diastéréosélectivité peut être mise en corrélation avec celle déjà observée pour notre synthèse de la coniine : plus l'encombrement du réactif de Grignard est important, plus le rapport augmente. Nous sommes passés d'un carbone sp<sup>3</sup> à un carbone sp<sup>2</sup> donc la valeur des angles changent de 109° à 120° ce qui pourrait supposer une gêne stérique plus importante entre le réactif de Grignard et l'hydrogène en C-2 de l'iminium (cf. conformation **B** Schéma 57). De plus cette hypothèse corrèlerait bien avec la diastéréosélectivité légèrement moindre obtenue par Castro avec son aldéhyde protégé par rapport à notre vinyle dont la chaîne latérale n'est composée que de carbones sp<sup>3</sup>.

### 3.3.3 Fonctionnalisation d'oxazolopipéridines en C-2

#### 3.3.3.1 Approche 1 : CHC-MCR

En se basant sur les travaux effectués auparavant (cf. 2.4), l'objectif était de préformer des alcènes fonctionnalisés permettant des réactions de type CHC-MCR avec le (*R*)-phénylglycinol afin de former les oxazolopipéridines correspondantes (Schéma 60).

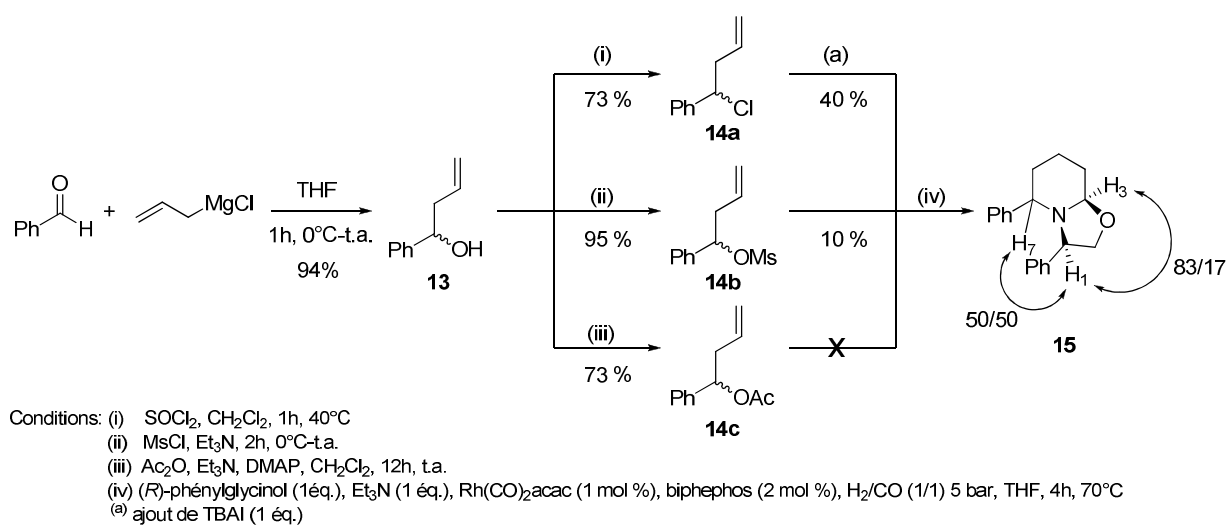


**Schéma 60.** CHC-MCR à partir de (*R*)-phénylglycinol et d'un halogéno-alcène fonctionnalisé.

L'obtention d'un produit optiquement pur étant importante, il était nécessaire de contrôler la chiralité au niveau du dérivé halogéné. Néanmoins, par commodité, des essais en série non chirale pour valider cette approche ont été réalisés.

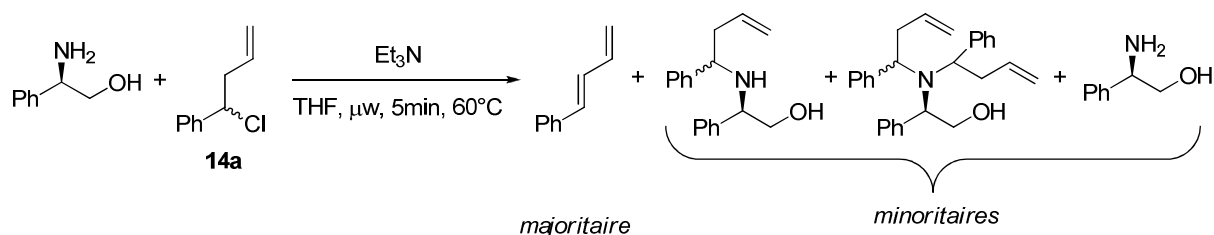
### 3.3.3.1.1 Synthèse d'une 2-phényl-oxazolopipéridine

Afin de valider cette méthode, nous avons essayé de synthétiser une oxazolopipéridine substituée par un groupement phényle en position C-2 **15** (Schéma 61). Le dérivé benzylique de départ a été synthétisé de façon racémique par addition de chlorure d'allylmagnésien sur le benzaldéhyde à 0°C dans le THF. L'alcool secondaire **13** ainsi généré a été converti en différents groupes partants **14a-c** afin de pouvoir réaliser une CHC-MCR en présence d'un équivalent de (*R*)-phénylglycinol et d'un équivalent de triéthylamine. Les oxazolopipéridines **15** ainsi obtenues présentaient des rendements médiocres voire nuls et la présence de 4 diastéréomères avec un ratio attendu de 50/50 entre H<sub>1</sub> et H<sub>7</sub> et de 83/17 entre H<sub>1</sub> et H<sub>3</sub>.



**Schéma 61.** Synthèse de 2-phényl-oxazolopipéridines.

L'hypothèse la plus plausible pour expliquer ces mauvais rendements est celle d'une dégradation anticipée du dérivé benzylique à 70°C. Ce dernier par une réaction d'élimination *via* l'assistance d'une base conduirait à la formation d'un système conjugué diénique. Cette hypothèse a été confirmée en tentant de réaliser une *N*-alkylation du (*R*)-phénylglycinol par le chloro-alcène **14a** en présence d'un équivalent de triéthylamine au micro-onde à 60°C pendant 5 minutes (Schéma 62). Le résultat visible par CCM et confirmé par la RMN du <sup>1</sup>H du brut réactionnel était l'obtention majoritaire du diène. Nous n'avons cependant pas isolé le produit pour déterminer un rendement.



**Schéma 62.** Mise en évidence de la dégradation du chloro-alcène.

### 3.3.3.1.2 Synthèse d'une 2-vinyl-oxazolopipéridine

L'idée était de synthétiser la 2-vinyl-oxazolopipéridine. La réactivité de la double liaison permettrait *via* une hydroformylation de former le précurseur de la conicéine. Elle pourrait aussi être le siège de diverses réactions visant à allonger la chaîne ou la transformer, et ainsi de créer de la diversité fonctionnelle  $\alpha$  en de l'azote. Jusqu'à présent, seuls Huang et son équipe ont synthétisé la 2-vinyl-oxazolopipéridine de manière stéréosélective *via* une substitution nucléophile de deuxième ordre du bromure de vinylmagnésium sur une oxazolopipéridine portant un groupement benzotriazole.<sup>65</sup>

La chronologie de la CHC-MCR observée dans le chapitre 2 (cf. 2.4.2) nous permettrait de la synthétiser *via* l'hydroformylation d'un diène en présence de (*R*)-phénylglycinol et de triéthylamine en une seule étape (Schéma 63). L'aldéhyde issu de l'hydroformylation du diène se condenserait avec l'amino-alcool afin de former l'oxazolidine intermédiaire. L'amine par une réaction S<sub>N</sub>2' intramoléculaire finaliserait l'hétérocyclisation. La diastéréosélectivité, quant à elle, serait peut-être contrôlée par la conformation adoptée par le bicyclic.

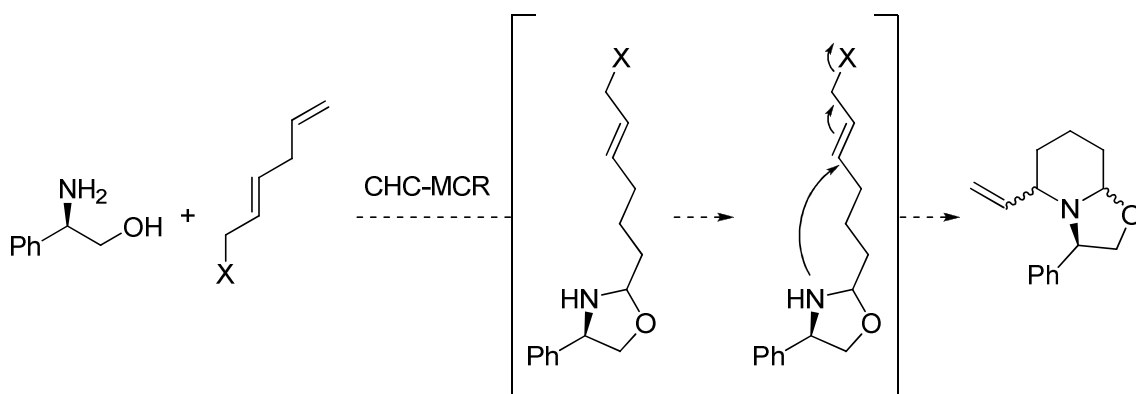


Schéma 63. Stratégie de synthèse de la 2-vinyl-oxazolopipéridine.

Pour cela, nous devons dans un premier temps synthétiser les intermédiaires **18a-b** qui allaient réagir avec le (*R*)-phénylglycinol (Schéma 64). La réaction du bromure d'allyle avec l'alcool propargylique a conduit à la formation d'un composé ényne **16** qui a été réduit en diène *trans* **17**. L'alcool primaire de ce dernier a été substitué en brome (**18a**) ou acétylé (**18b**) pour être soumis ensuite à une CHC-MCR avec le (*R*)-phénylglycinol. A ce stade, aucune des deux voies n'a permis d'obtenir l'oxazolopipéridine fonctionnalisée **21**. Les produits issus de l'hydroformylation correspondaient au diène hydroformylé et à l'amino-alcool de départ.

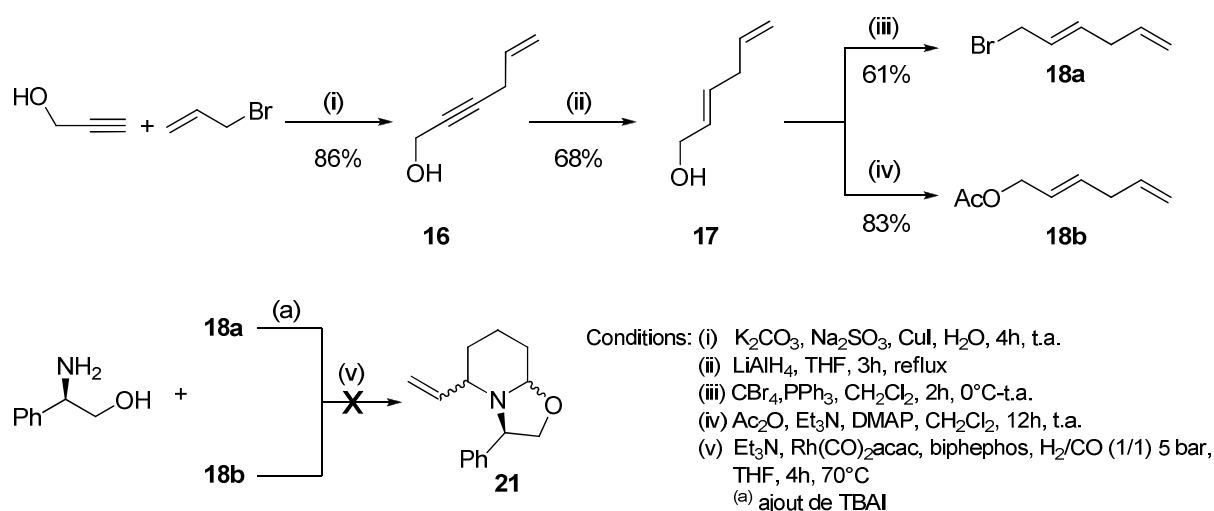
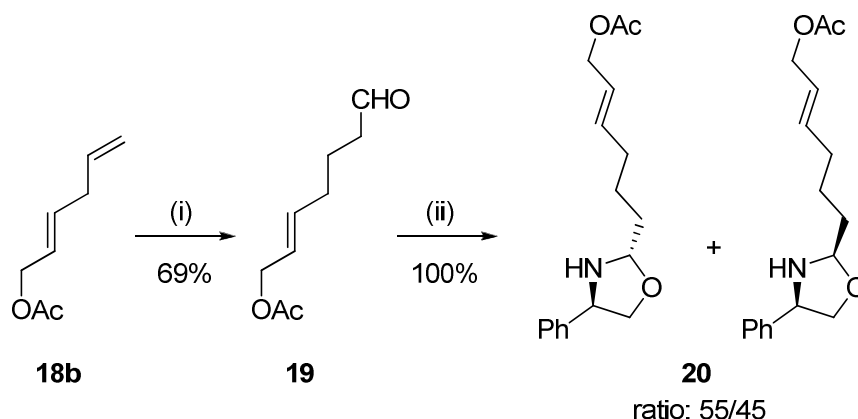


Schéma 64. Synthèse du réactif de départ et de la 2-vinyl-oxazolopipéridine *via* une CHC-MCR.



L'hypothèse envisagée était une hydrolyse de l'oxazolidine intermédiaire lors de la purification par chromatographie sur colonne de silice. Nous avons validé cette hypothèse en préformant l'aldéhyde **19** issu de l'hydroformylation du dérivé acétylé **18b** qui a été condensé avec le (*R*)-phénylglycinol dans le THF à température ambiante (Schéma 65). L'oxazolidine correspondante **20** a été observée par RMN du <sup>1</sup>H du brut réactionnel sous la forme de ces deux diastéréomères avec un ratio de 55/45 mais s'est hydrolysée sur plaque CCM.



Conditions: (i) Rh(CO)<sub>2</sub>acac (1 mol %), biphephos (2 mol %), H<sub>2</sub>/CO (1/1) 5 bar, THF, 4h, 70°C  
 (ii) (*R*)-phénylglycinol, THF, tamis moléculaire 4Å, 6h, t.a.

**Schéma 65.** Hydroformylation du diène servant à valider la formation de l'oxazolidine.

La S<sub>N</sub>2' intramoléculaire n'ayant pas lieu dû à un manque de réactivité du groupe partant, ce dernier devait être activé. Une allylation de Tsuji-Trost semblait judicieuse.<sup>79</sup>

Une réaction séquentielle en un pot a ainsi été testée (Schéma 66) impliquant dans un premier temps la formation de l'oxazolidine **20** par condensation de l'aldéhyde issu de l'hydroformylation avec le (*R*)-phénylglycinol dans le THF. L'ajout à la solution dans un second temps de palladium tetrakis et de triéthylamine ainsi qu'une irradiation au four à micro-onde à 120°C pendant 20 min a conduit à la formation de l'oxazolopipéridine **21** avec un rendement encourageant de 46% sous la forme d'un mélange de quatre diastéréomères (rapport 38/35/22/5) non séparables par chromatographie sur colonne de silice.

<sup>79</sup> (a) Silva de Jesus L. H.; Peçanha E. P.; Machado S. P.; Almeida C. H. F.; Antunes O.A.C. *React. Kinet. Catal. Lett.*, **2005**, *84*, 255-262. (b) Dubovyk I.; Watson I. D. G.; Yudin A. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 14172-14173.

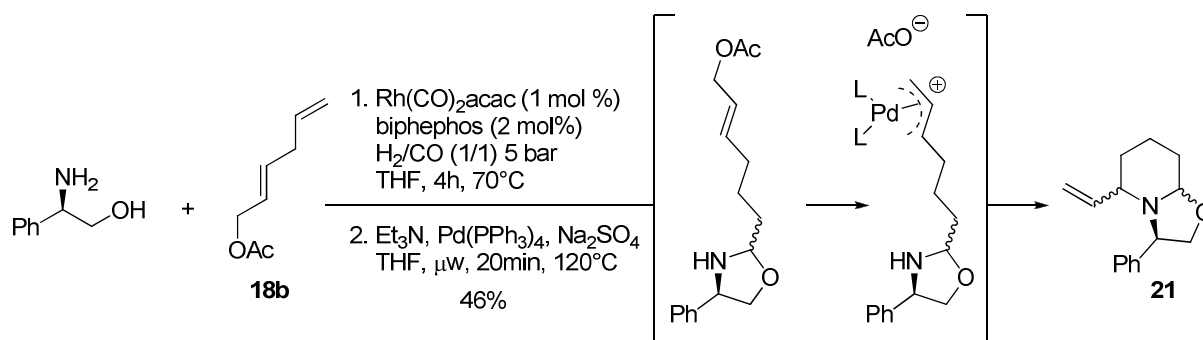


Schéma 66. Réaction séquentielle impliquant une amination allylique.

Même si le composé formé peut être intéressant à utiliser pour des constructions futures, nous avons pu constater qu'il était difficile de le synthétiser et d'en contrôler la diastéréosélectivité même si la réaction ne se déroulait qu'en un pot. De plus, il était nécessaire de préparer le réactif de départ ce qui ne favorisait en rien l'économie d'étapes contrairement à Huang qui n'avait besoin de préparer que le bicyclic de départ réalisable en une seule étape comme le décrit Katritzky.

### 3.3.3.1.3 Conclusion

Comme nous avons pu le voir avec ces deux exemples, une fonctionnalisation en C-2 d'oxazolopipéridines semble être difficile à réaliser *via* une réaction de type CHC-MCR. Il était primordial de trouver une méthode générale qui puisse (i) répondre aux critères d'exigences que nous nous sommes fixés, (ii) nous permettre d'ajouter la diversité fonctionnelle souhaitée quelque soit sa complexité et (iii) nous permettre d'obtenir de meilleurs rendements et diastéréosélectivités.

### 3.3.3.2 Approche 2 : Alkylation métallique

L'alkylation diastéréosélective, *via* une procédure de Barbier,<sup>80</sup> sur des oxazolines formées à partir du (*R*)-phénylglycinol et de différents aldéhydes semblait être une alternative prometteuse (Schéma 67). En effet, les réactions utilisant des allyl-métaux sont connues pour

<sup>80</sup> Barbier P. *Compt. Rend.*, **1899**, 128, 110.

agir de manière stéréosélective sur des imines et former des homoallylamines dont l'intérêt réside dans les transformations possibles de la double liaison terminale.<sup>81</sup>

Cette stratégie nous permettrait de généraliser une méthode de formation rapide d'homoallylamines substituées en position alpha d'une haute pureté optique qui après hydroformylation nous donnerait les oxazolopipéridines correspondantes.

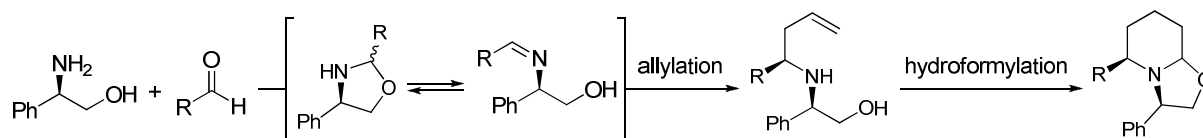


Schéma 67. Alkylation d'oxazolidines.

### 3.3.3.2.1 Choix du métal

Le choix du métal est crucial dans la mesure où l'on souhaite une bonne diastéréosélectivité.<sup>82</sup> Nos premiers essais se sont portés sur la formation d'une homoallylamine fonctionnalisée par un groupement phényle **22** issue de la condensation du benzaldéhyde avec le phénylglycinol puis de l'addition d'un allyl-métal sur l'intermédiaire généré (Schéma 68). Sur cet exemple, la littérature révèle que l'addition d'allyl-Grignard présente un rendement moyen et un rapport de diastéréomères supérieur à 97/3,<sup>83</sup> alors que l'addition d'allyl-indium présente un très bon rendement ainsi qu'un rapport de diastéréomères équivalent.<sup>84</sup> D'autres métaux ont également été explorés sur des exemples similaires mais les résultats n'étaient pas satisfaisants.<sup>85</sup>

Avant de valider l'indium comme métal de choix pour cette réaction, un autre métal a été testé : le zinc associé à du chlorure de cérium. L'alkylation sur une imine nécessite souvent la présence d'un acide de Lewis pour augmenter le caractère électrophile du carbone de l'imine.<sup>81</sup> Nous anticipions ainsi une bonne addition mais aussi un coût de réaction moindre

<sup>81</sup> (a) Bloch R. *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 1407-1438. (b) Enders D.; Reinhold U. *Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, 8, 1895-1946.

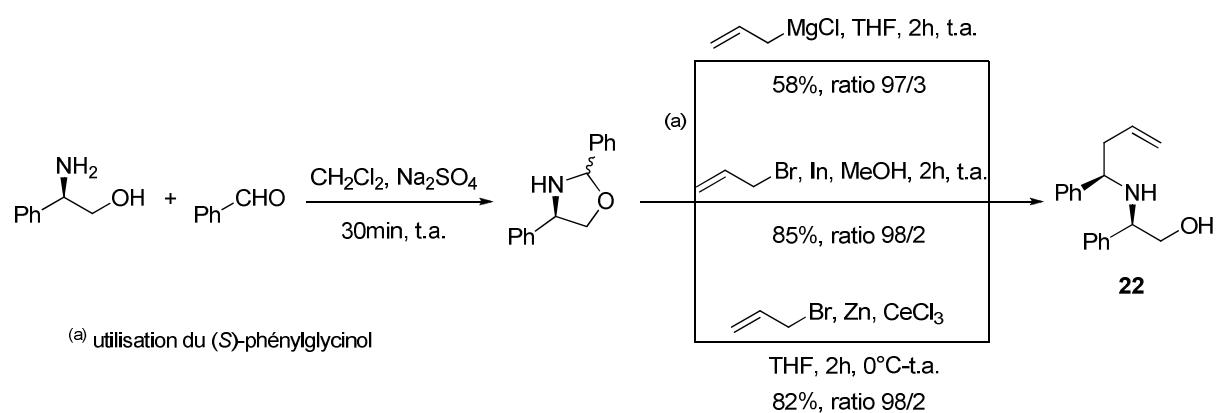
<sup>82</sup> Yamamoto Y.; Asao N. *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 2207-2293.

<sup>83</sup> Agami C.; Couty F.; Evano G. *Tetrahedron Asymmetry*, **2000**, 11, 4639-4643.

<sup>84</sup> Vilaivan T.; Winotapan C.; Banphavichit V.; Shinada T.; Ohfuné Y. *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 3464-3471.

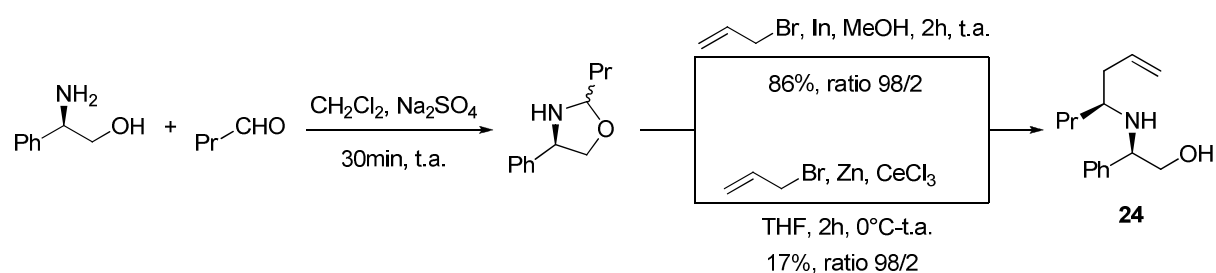
<sup>85</sup> (a) Pridgen L. N.; Mokhallati M. K.; McGuire M. A. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 1275-1278. (b) Agami C.; Comesse S.; Kadouri-Puchot C.; Lusinchi M. *Synlett*, **1999**, 109-1096.

qu'avec l'indium qui reste un métal très cher. Notre hypothèse s'est confirmée avec un rendement et une diastéréosélectivité équivalents à celle de l'utilisation d'allyl-indium.



**Schéma 68.** Etude du meilleur allyl-métal.

Nous avons poursuivi la validation du choix du métal cette fois vis-à-vis d'aldéhydes aliphatiques et non aromatiques. Nous avons donc utilisé le butyraldéhyde (Schéma 69), ce choix n'étant pas anodin car il permettrait de confirmer la méthode par la synthèse de la coniine. L'allylation *via* l'indium donnait à nouveau un très bon rendement de 86% avec une diastéréosélectivité supérieure à 98/2. A l'inverse, le zinc associé au chlorure de cérium présentait une diastéréosélectivité similaire mais un mauvais rendement.



**Schéma 69.** Validation de l'indium comme métal de choix pour l'allylation.

La différence de réactivité d'allylation observée entre l'indium et le zinc, de manière générale, pourrait être expliquée par les différences de potentiels d'ionisation entre ces deux métaux (5,79 eV pour l'indium contre 9,39 eV pour le zinc pour l'énergie de première

ionisation). Chan et Yang ont d'ailleurs reporté que la réactivité de l'allyl-indium(I) comme substrat actif était liée à ce faible potentiel d'ionisation.<sup>86</sup>

De plus, l'électrophilie du carbone de l'imine est plus basse avec le butyraldéhyde qu'avec le benzaldéhyde, ce dernier étant benzylique. Nous supposons que ces deux facteurs ont influencé l'allylation médiée par le zinc, celle-ci étant favorisée sur le benzaldéhyde mais beaucoup moins sur l'aldéhyde aliphatique.

Malgré un prix élevé, l'indium constitue le métal de choix pour cette réaction.

### 3.3.3.2 Stéréosélectivité de la réaction

Un modèle représentant l'état de transition permet de mieux comprendre la sélectivité faciale de l'addition de l'allyle sur l'imine. Cette dernière étant de configuration *E*, l'allyle s'additionne, *via* un état de transition de type Zimmermann-Traxler, sur la face opposée à celle où se trouve le groupement phényle du (*R*)-phénylglycinol (Schéma 70).<sup>84</sup>

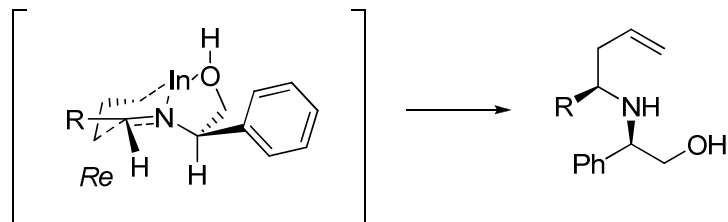
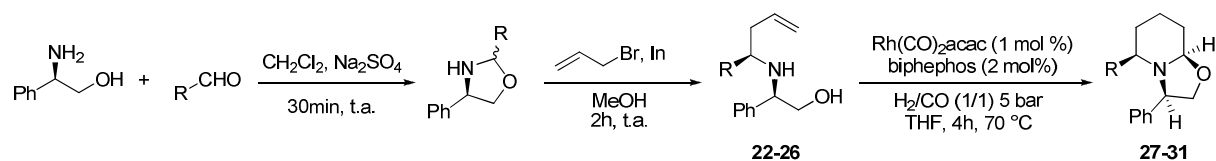


Schéma 70. Représentation de l'état de transition engendré par l'addition d'allyl-métal sur l'oxazolidine.

### 3.3.3.2.3 Synthèse d'oxazolopéridines substituées

La mise au point étant effectuée, différentes homoallylamines substituées ont ainsi été synthétisées et soumises à l'hydroformylation pour obtenir des pipéridines alpha-substituées (Tableau 7).



<sup>86</sup> Chan T. H.; Yang Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 3228-3229.

Entrée	R	Rdt allylation	Rdt hydroformylation	Oxazolopipéridine
		(Pdt)	(Pdt)	<i>cis/trans</i>
1	Ph-	85% ( <b>22</b> )	95% ( <b>27</b> )	83/17
2	Bn-	85% ( <b>23</b> )	65% ( <b>28</b> )	94/6
3	Pr-	86% ( <b>24</b> )	78% ( <b>29</b> )	55/45
4	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> -	62% ( <b>25</b> )	82% ( <b>30</b> )	55/45
5	Ph-CH=CH-	82% ( <b>26</b> )	74% ( <b>31</b> )	65/35

**Tableau 7.** Synthèse d'oxazolopipéridines substituées en C-2.

Les rendements obtenus pour l'allylation sont bons et démontrent l'efficacité de la méthode aussi bien vis-à-vis d'aldéhydes aromatiques qu'aliphatiques, la diastéréosélectivité étant dans chacun des cas supérieure à 98/2. La chute de rendement pour le composé **25** peut être expliquée par un encombrement stérique trop important de la chaîne latérale.

L'hydroformylation, quant à elle, présentait également de bons rendements mais une diastéréosélectivité variable suivant la nature de la chaîne latérale. Une bonne diastéréosélectivité est observée pour les composés portant une chaîne latérale aromatique (**27-28**) et diminuait fortement dès lors que la chaîne était aliphatique (**29-30**). Cette diminution pourrait s'expliquer de la même manière que pour l'allylation par un encombrement stérique de la chaîne qui empêcherait la sélectivité faciale de l'attaque de l'hydroxyle sur l'iminium. Nous avons aussi supposé que la chaîne cinnamyle (entrée 5) présentait une diastéréosélectivité intermédiaire du fait qu'elle combine les propriétés d'un groupement aromatique et d'une chaîne aliphatique comparable à celle du propyle.

### 3.3.3.2.4 Applications

L'utilisation de cette approche a permis de réaliser les synthèses de la (*S*)-(+)-*N*-Bocconiine optiquement pure mais aussi celle d'un autre alcaloïde, la (+)-solénopsine A par la combinaison des stratégies de fonctionnalisation en C-2 et C-6.

### 3.3.3.2.4.a Synthèse de la (S)-(+)-N-Boc-coniine

Cette stratégie nous a permis de synthétiser sélectivement l'énantiomères *S* **7a** de la *N*-Boc-coniine (Schéma 71). La condensation du (*R*)-phénylglycinol avec le butyraldéhyde nous a conduits à une oxazolidine pouvant subir la réaction d'allylation médiée par l'indium. L'homoallylamine **24** substituée en position  $\alpha$  de l'azote obtenue avec un rendement de 86% et une diastéréosélectivité supérieure à 98/2 a été soumise à une hydroformylation afin d'obtenir l'oxazolopipéridine **29** avec un rendement de 78% et une diastéréosélectivité relative de 55/45. Le bicyclic a ensuite été clivé par hydrogénolyse puis protégé par un Boc afin d'obtenir avec 81% de rendement la pipéridine fonctionnalisée en C-2 **7a** optiquement pure dont le pouvoir rotatoire coïncide avec celui de la littérature.<sup>76</sup>

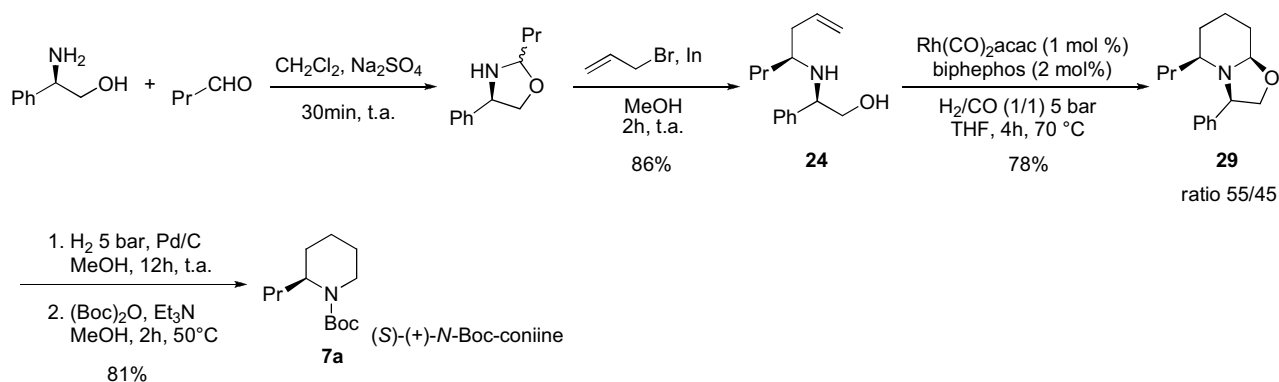


Schéma 71. Synthèse de la (S)-(+)-N-Boc-coniine.

Tandis que l'approche utilisée en 3.3.2.3.1 permettait la formation d'un mélange séparable des deux énantiomères de la coniine, la méthode employée ici a permis de fabriquer sélectivement un seul énantiomère et ce, avec un meilleur rendement global. Cette méthode se veut donc encore plus efficace et peut concurrencer les synthèses énantiosélectives de la coniine comme celle de Coldham obtenue à partir d'une allylation d'une Boc-pipéridine grâce à du cuivre (I) suivie de la réduction de la double liaison terminale,<sup>77</sup> ou bien celle déjà développée au laboratoire.<sup>87</sup> Cette dernière utilisait une séquence Aza-Sakurai – Hydroformylation impliquant dans un premier temps la réaction entre un benzylcarbamate, l'allyltriméthylsilane et le butyraldéhyde en présence d'un acide de Lewis.

<sup>87</sup> Airiau E.; Girard N.; Pizzeti M.; Salvadori J.; Taddei M.; Mann A. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 8670-8673.

L'hydroformylation de l'alkénylamine correspondait à la deuxième étape formant ainsi un énamide qui a été réduit par hydrogénation afin de former la coniine.

L'autre avantage de notre méthode réside dans la diversité fonctionnelle (aromatique ou aliphatique) que nous pouvons apporter en C-2 de la pipéridine de manière sélective, ce qui n'est pas le cas dans la méthode utilisée par Coldham car il se retrouve souvent avec des mélanges d'énantiomères.

De plus, le fait de garder notre bicyclic intact après une fonctionnalisation en C-2 nous permet de rajouter une seconde diversité en position C-6 de la pipéridine. Un exemple le démontrant est celui de la synthèse de la solénopsine A.

#### 3.3.3.2.4.b Synthèse de la (+)-solénopsine A

Alcaloïde toxique issu de la fourmi rouge, la solénopsine est un puissant inhibiteur de l'angiogénèse *via* la voie signalétique du phosphoinositol-3 kinase. Il possède également des propriétés cytotoxiques, hémolytiques, nécrotiques, anti-HIV, anti-fongiques, anti-bactériennes et insecticides.<sup>88</sup> La solénopsine a été synthétisée pour la première fois en 1996.<sup>89</sup> Depuis, de nombreuses équipes ont tenté de la développer,<sup>90</sup> mais aucune n'a imaginé sa synthèse en combinant l'allylation à l'indium et l'addition d'un Grignard en C-6.

La condensation de laurinaldéhyde avec le (*R*)-phénylglycinol (Schéma 72) a permis d'accéder à une oxazolidine, qui après allylation a conduit à l'homoallylamine fonctionnalisée en position alpha de l'azote **25** avec un rendement moyen de 62% et une très bonne diastéréosélectivité supérieure à 98/2. Le composé **25** a ensuite été soumis à une hydroformylation afin d'obtenir l'aza-oxo-bicyclic correspondant **30** avec un rapport de diastéréomères de 55/45 entre le proton au pied du phényle du (*R*)-phénylglycinol et celui situé en C-6. L'addition de méthyl-Grignard a permis de fonctionnaliser le cycle pipéridinique en C-6 et d'obtenir les isomères *cis* **32a** et *trans* **32b** (ratio 33/67), précurseurs respectifs de l'isosolénopsine et de la solénopsine **33**. La faible diastéréosélectivité issue de l'addition du

<sup>88</sup> Howell G.; Butler J.; Deshazo R. D.; Farley J. M.; Liu H. L.; Nanayakkara N. P.; Yates A.; Yi G. B.; Rockhold R. W. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, **2005**, *94*, 380-386.

<sup>89</sup> Leclercq S.; Daloze D.; Braekman J. C. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1996**, *28*, 501-543.

<sup>90</sup> (a) Amat M.; Hidalgo J.; Llor N.; Bosch J. *Tetrahedron Asymmetry*, **1998**, *9*, 2419-2422. (b) Girard N.; Hurvois J. P.; Toupet L.; Moinet C. *Synth Commun.*, **2005**, *35*, 711-723.



Grignard est liée à la longueur de la chaîne alkyle en C-2. Ce phénomène a déjà été observé dans la littérature.<sup>91</sup> De plus, la diastéréosélectivité issue notre réaction coïncide avec celle obtenue par Amat et Bosch sur le même châssis moléculaire.<sup>90</sup> Une hydrogénolyse de l'isomère *trans* **32b** a permis d'obtenir avec une grande pureté optique la (+)-solénopsine A **33**. L'isosolénopsine issue de l'hydrogénolyse de l'intermédiaire **32a** n'a cependant pas été synthétisée du fait d'une quantité trop faible de précurseur synthétisé.

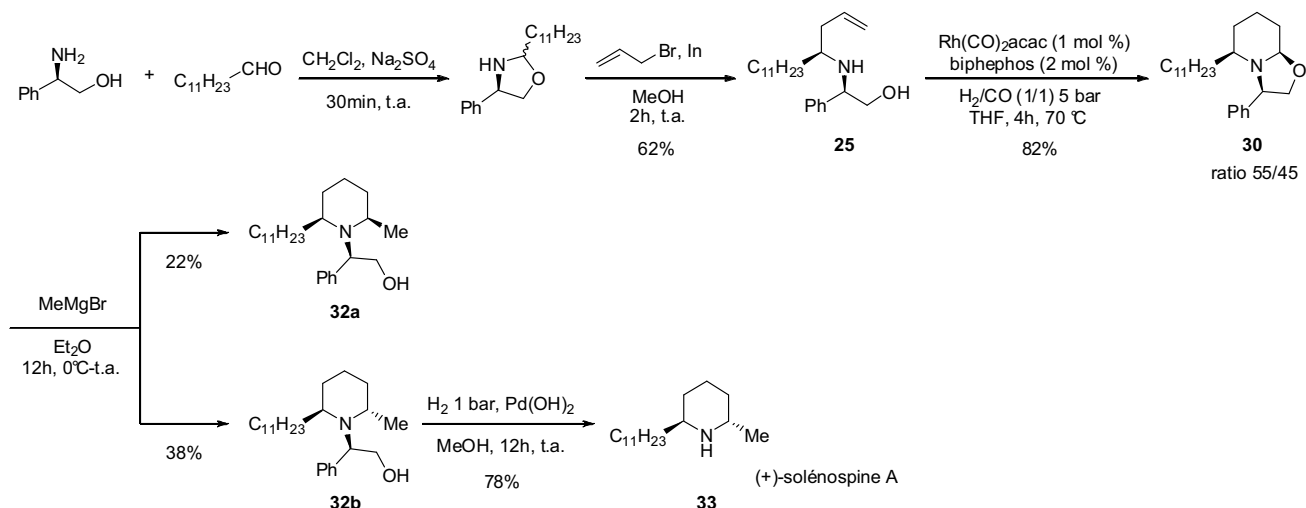


Schéma 72. Synthèse de la (+)-solénopsine A.

Cet exemple combinant à la fois des fonctionnalisations en C-2 et C-6 démontre que notre stratégie permet aussi l'élaboration de pipéridines di-substituées. De plus, à notre connaissance, il n'existe aucune synthèse de la solénopsine qui soit reportée avec un nombre d'étapes inférieur à celle-ci.

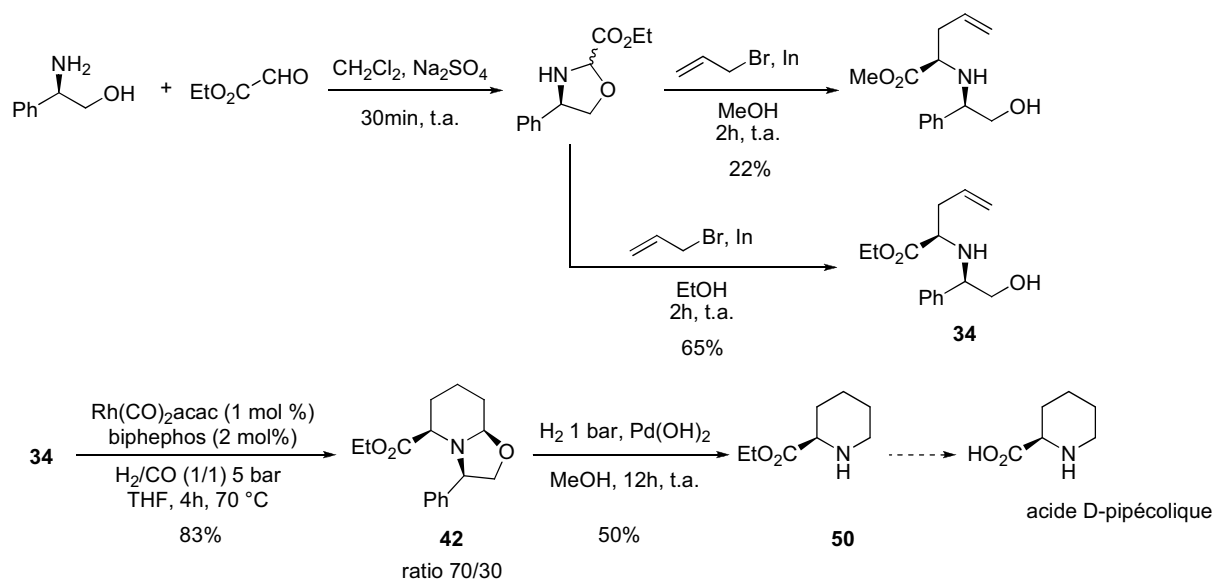
### 3.3.3.2.5 Oxazolopipéridines fonctionnalisées

Nous avons vu que l'allylation médiée par l'indium permettait d'obtenir des homolallylamines hautement stéréosélectives possédant une chaîne latérale aliphatique ou aromatique en alpha de l'azote. Nous avons voulu étendre et généraliser cette méthode *via*

<sup>91</sup> Maruoka K.; Miyazaki T.; Ando M.; Matsumura Y.; Sakane S.; Hattori K.; Yamamoto H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 2831-2843.

l'utilisation d'aldéhydes possédant diverses fonctions.<sup>92</sup> Ces fonctionnalités pourraient influencer : (i) le comportement de l'allyl-métal. En effet, le centre électrophile de l'intermédiaire imine ne serait plus le seul lieu d'attaque possible d'un nucléophile, de plus la sélectivité faciale de l'attaque sur l'imine serait-elle conservée ? (ii), l'hydroformylation. La présence d'autres hétéroatomes pourraient jouer le rôle de ligands pour le rhodium et influencer sur la régiosélectivité de la réaction ; (iii) la stéréochimie du centre chiral formé après l'hydroformylation. Si l'hydroformylation est effectuée d'une manière linéaire, la présence d'un groupement fonctionnel en C-2 de la pipéridine influencerait peut être la stéréosélectivité de la deuxième cyclisation.

Pour vérifier ces différents points, nous avons étudié en premier lieu la réactivité du glyoxylate d'éthyle, un groupement fonctionnel transformable (Schéma 73). De plus, *via* cette stratégie, cet aldéhyde pourrait permettre de synthétiser de manière rapide et énantiomériquement pure l'acide pipécolique, composé intermédiaire du métabolisme de la lysine.



**Schéma 73.** Utilisation du glyoxylate d'éthyle pour la synthèse de l'acide D-pipécolique.

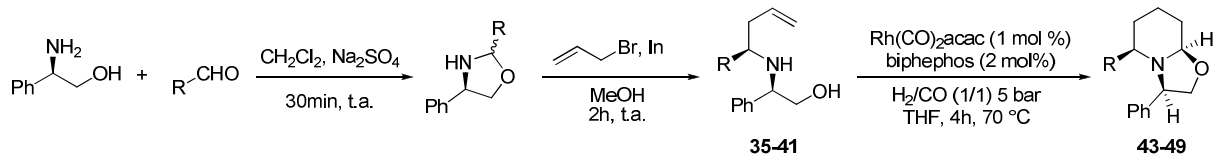
<sup>92</sup> Arena G.; Zill N.; Salvadori J.; Girard N.; Mann A.; Taddei M. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2294-2297.

La réaction d'allylation qui se déroulait normalement dans le méthanol a causé ici une trans-estérification partielle. Pour palier cela, nous avons utilisé comme solvant l'éthanol. L'homoallylamine fonctionnalisée correspondante **34** a été obtenue avec un bon rendement de 65% et une très bonne diastéréosélectivité supérieure à 98/2. D'après ces résultats, l'allylation par l'indium représenterait une méthode douce qui, nous supposons, resterait sélective de l'oxazolidine liée à la formation d'un état de transition stable de type Zimmermann-Traxler (cf. 3.3.3.2.2).

L'hydroformylation du composé **34** a permis d'obtenir l'oxazolopipéridine **42** en un mélange de deux diastéréomères non séparables par chromatographie sur colonne de silice (70/30 en faveur de l'isomère *cis*). Nous pouvions donc supposer que les hétéroatomes de la fonction ester ne complexent pas le métal. Néanmoins, il y aurait une influence sûrement d'ordre conformationnel qui induirait une baisse de la diastéréosélectivité lors de la formation du bicyclic. Pour terminer, le clivage de la copule chirale par hydrogénation catalytique a permis de synthétiser le précurseur **50** de l'acide D-pipécolique.

Cette réaction a permis de mettre en évidence une nouvelle voie de synthèse de l'acide D-pipécolique, rapide et économiquement rentable par rapport à des synthèses comme celle de Fuji réalisée à partir de la *N*<sup>α</sup>-tosyl-L-lysine.<sup>70</sup> L'utilisation d'un acide aminé reste toujours délicate du fait de son caractère zwitterionique. Un jeu de protection-déprotection étant indispensable à la bonne réalisation de la synthèse.

Sur le même principe, d'autres aldéhydes fonctionnels ont été testés afin de synthétiser différentes homoallylamines fonctionnalisées. Ces dernières ont été soumises à une hydroformylation afin d'obtenir des oxazolopipéridines substituées en C-2 (Tableau 8).



Entrée	R	Rdt allylation	Rdt hydroformylation	Oxazolopiperidine
		(Pdt)	(Pdt)	<i>cis/trans</i>
1		40% ( <b>35</b> )	56% ( <b>43</b> )	80/20
2		90% ( <b>36</b> )	78% ( <b>44</b> )	50/50
3		70% ( <b>37</b> )	73% ( <b>45</b> )	69/31
4		74% ( <b>38</b> )	64% ( <b>46</b> )	non déterminé <sup>a</sup>
5		57% ( <b>39</b> )	63% ( <b>47</b> )	70/30
6		68% ( <b>40</b> )	79% ( <b>48</b> )	62/38
7		22% ( <b>41</b> ) <sup>b</sup>	76% ( <b>49</b> )	98/2

<sup>(a)</sup> lié à un phénomène de coalescence. <sup>(b)</sup> allylation réalisée avec de l'allylTMS et du PPTS.

**Tableau 8.** Oxazolopiperidines fonctionnalisées en C-2.

De manière générale, les rendements issus de l'allylation et de l'hydroformylation sont corrects. Seul l'aldéhyde portant un diméthoxy (entrée 1) présentait des rendements moins bons. Il est à noter qu'avec l'aldéhyde trifluoré (entrée 7), l'allylation n'était possible qu'avec de l'allyltriméthylsilane. Cette fonction représenterait donc la limite pour l'allylation à l'indium.

Les diastéréosélectivités observées restent modestes et peuvent être liées, comme nous l'avions déjà supposé lors de la synthèse de l'acide D-pipécolique, à un encombrement

stérique généré par la chaîne latérale modifiant ainsi la sélectivité de l'attaque de l'hydroxyle sur l'iminium lors de la cyclisation.

L'entrée 6, elle, a permis la synthèse d'un intermédiaire avancé de la monomorpine, une phéromone de fourmi (Schéma 74). L'aldéhyde utilisé a été synthétisé *via* la stratégie développée par Thomas.<sup>93</sup> Le non-1-én-5-ol **51**, issu de l'allylation du 1,2-époxyhexane est oxydé par le réactif de Jones afin de protéger la fonction générée par un groupement acétal. L'oléfine restante a pu alors être soumise à une ozonolyse en milieu réducteur afin de conduire à l'aldéhyde souhaité **52**. Cet aldéhyde a ensuite été condensée avec l'amino-alcool afin de former l'oxazolidine intermédiaire, qui par allylation, a donné l'homoallylamine chirale **40**. L'hydroformylation de cet intermédiaire a conduit à la formation de l'oxazolopipéridine **48** avec un bon rendement de 79% et une diastéréosélectivité moyenne de 62/38. Une fonctionnalisation en C-6 par du bromure de méthylmagnésien suivi d'une déprotection de la fonction acétal et d'une réaction domino terminale incluant hydrogénolyse, condensation et amination réductrice devrait permettre d'obtenir la monomorpine.

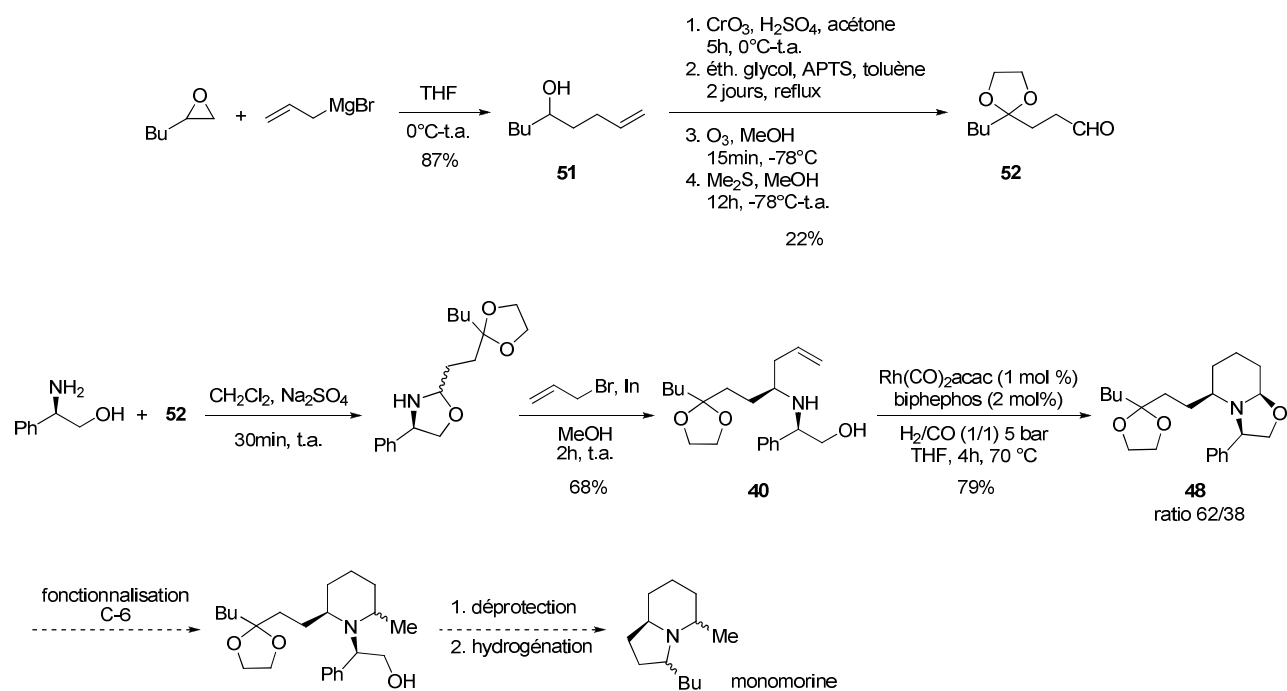


Schéma 74. Stratégie de synthèse de la monomorpine.

<sup>93</sup> Thomas E. J.; Vickers C. F. *Tetrahedron Asymmetry*, **2009**, 20, 970-979.

Il aurait été intéressant de continuer cette réaction au moins jusqu'à l'addition du Grignard en C-6 de la pipéridine pour voir quelle diastéréosélectivité nous aurions obtenu. Cependant, un défaut de masse nous a contraints à stopper la synthèse. Néanmoins, d'après ce que nous avons pu voir avec la solénopsine et ce qui était décrit dans la littérature, on pouvait s'attendre à une diastéréosélectivité moyenne, mais cela resterait à confirmer.

Il est certain que la synthèse de la monomrine réalisée *via* cette stratégie ne peut pas concurrencer les synthèses rapides et hautement stéréosélectives de Renaud dont l'étape clé est une réaction à trois composants<sup>94</sup> ou celle de Wiest et Helquist et leur hydroamination dissymétrique d'un diyne.<sup>95</sup> Toutefois, elle a le mérite de montrer que l'allylation médiée par l'indium d'oxazolidines combinée à l'hydroformylation est non seulement capable de réaliser des constructions chimiques simples comme la coniine mais aussi de permettre la création d'entités plus complexes avec des rendements corrects et de bonnes diastéréosélectivités.

### 3.4 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons mis en évidence différentes possibilités d'introduction d'une diversité fonctionnelle en C-2 et/ou C-6 de pipéridines. L'approche de l'allylation médiée par l'indium semble être la voie optimale pour réaliser des synthèses hautement stéréosélectives d'homoallylamines fonctionnalisées. Ces dernières, après hydroformylation, donneront les aza-oxo-bicycles correspondants substitués en C-2 avec une diastéréosélectivité moyenne. L'avantage de cette voie est sa grande tolérance vis-à-vis de nombreux aldéhydes commerciaux ou non ce qui permet d'obtenir une très grande diversité en  $\alpha$  de l'atome d'azote. D'un autre côté, l'addition de réactifs de Grignard sur des oxazolopipéridines représente une alternative à cette voie avec la possibilité d'accéder aux deux énantiomères des pipéridines. De plus, cette voie permet aussi l'élaboration de pipéridines di-substituées, enrichissant ainsi les possibilités de fonctionnalisation des pipéridines. Enfin, grâce à ces deux méthodes, la synthèse de quelques produits naturels a été réalisée et validée par l'utilisation de la réaction d'hydroformylation.

---

<sup>94</sup> Lapointe G.; Schenk K.; Renaud P. *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 3207-3212.

<sup>95</sup> Iska V. B. R.; Verdolino V.; Wiest O.; Helquist P. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 1325-1328.



## *Chapitre 4*

### *Fonctionnalisation en position $\beta$ d'aza-oxo-bicycles*





## Chapitre 4

### Fonctionnalisation en position $\beta$ d'aza-oxo-bicycles

#### 4.1 Introduction

Nous avons vu jusqu'à présent les possibilités qu'offrait l'hydroformylation d'oléfines terminales sur des dérivés d'homoallylamine fonctionnalisés ou non en  $\alpha$  de l'azote. Les aldéhydes de type linéaire résultant de cette transformation étaient impliqués dans une réaction domino ayant pour finalité la formation d'aza-oxo-bicycles.

D'un autre côté, la création d'aldéhydes de type branché serait intéressante à étudier. En effet, leur utilisation en tant qu'intermédiaires de réaction dans une même réaction domino permettrait la synthèse d'aza-hétérocycles fonctionnalisés en position  $\beta$ , un tel motif se trouvant dans de nombreux composés bioactifs (Schéma 75).

Dans ce chapitre, nous allons dans un premier temps essayer de comprendre les facteurs qui déterminent le rapport aldéhyde branché sur linéaire lors de l'hydroformylation, puis nous montrerons son utilité au travers de diverses synthèses générant une fonctionnalité en position  $\beta$  de nos châssis moléculaires bicycliques.

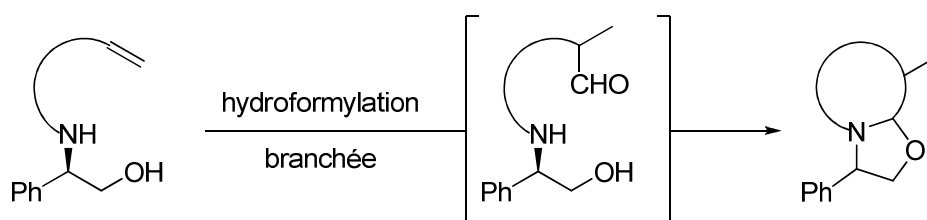


Schéma 75. Hydroformylation branchée d'homoallylamine.

## 4.2 Conditions d'obtention d'aldéhydes chiraux

### 4.2.1 Influence du substrat

Comme énoncé dans le *chapitre 1* (cf. 1.5.1), le choix du substrat oléfinique est important. La présence d'un groupement électroattracteur (GEA) favorisera une hydroformylation en position branchée. Ainsi, des groupes fonctionnels comme des allyl cyanides ou des acétates de vinyle ont été testés (Schéma 76).<sup>96</sup>

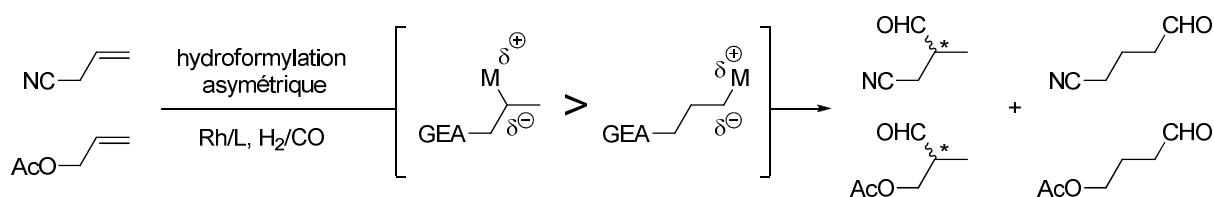


Schéma 76. Influence des GEA sur la régiosélectivité de l'hydroformylation.

Il est probable que le métal vienne se lier sur la partie polaire du substrat et favorise ainsi la régiosélectivité branchée par un effet d'ancrage.

Il en va de même pour les dérivés styréniques dont la réactivité est un peu particulière (formation d'espèces  $\pi$ -allyliques). L'hydroformylation de ce type de composés a d'ailleurs trouvé son utilité dans la synthèse rapide d'anti-inflammatoires de type acide 2-arylpropionique comme le (D,L)-Naproxène obtenu en deux étapes à partir du 6-méthoxy-2-vinylnaphtalène (Schéma 77).<sup>97</sup>

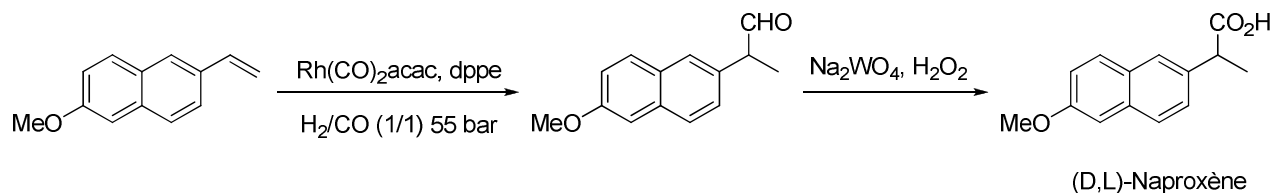


Schéma 77. Synthèse du (D,L)-Naproxène.

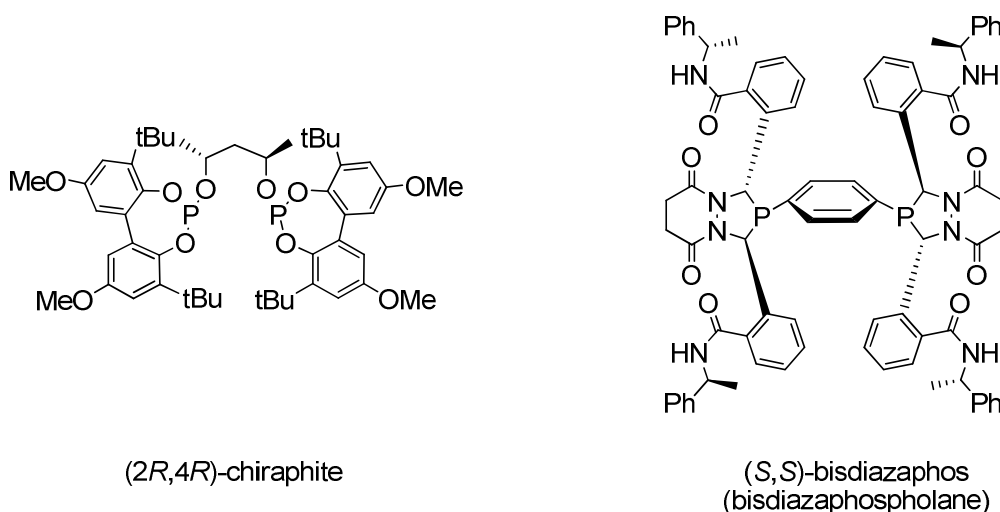
<sup>96</sup> Cogley C. J.; Klosin J.; Qin C.; Whiteker G. T. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 3277-3280.

<sup>97</sup> Rajurkar K. B.; Tonde S. S.; Didgikar M. R.; Joshi S. S.; Chaudhari R. V. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2007**, 46, 8480-8489.

Plus récemment, d'autres types de substrats électroattracteurs ont été explorés et validés comme les vinyl carboxamides, les allyl carbamates et les allyl éthers.<sup>98</sup>

#### 4.2.2 Influence du ligand

Nous avons vu précédemment que le biphosphos présentait le meilleur rapport l/b favorisant ainsi l'hydroformylation linéaire d'oléfines terminales *via* une addition de type anti-Markovnikov. L'utilisation de ligands présentant un rapport l/b moins élevé comme des phosphines ou phosphites monodentates de taille moindre semble être une des solutions à ce problème. De plus, pour réaliser une hydroformylation branchée, il est également nécessaire de durcir les conditions réactionnelles (pression et/ou temps de réaction) (cf. 1.5.1 et 1.5.3) ce qui peut aboutir à la réduction de la double liaison au détriment de la formation de l'aldéhyde. Cependant, un ligand devient thermosensible et peut rapidement se dégrader. C'est pourquoi, il est important d'avoir un ligand résistant à haute température et efficace sur des substrats très peu réactifs. De nombreuses études ont déjà été effectuées mais les succès se limitent à quelques exemples (Figure 15). Ainsi, le bis-phosphite (2*R*,4*R*)-chiraphite développé par Union Carbide, est utilisé non seulement pour former l'aldéhyde branché lors de l'hydroformylation du styrène mais aussi pour induire une énantiosélectivité.<sup>99</sup> Il en va de même pour les bisdiazaphospholanes qui permettent de contrôler la régio- mais aussi l'énantio-sélectivité sur les substrats décrits ci-dessus (cf. 4.2.1).<sup>100</sup>



**Figure 15.** Ligands favorisant une hydroformylation branchée.

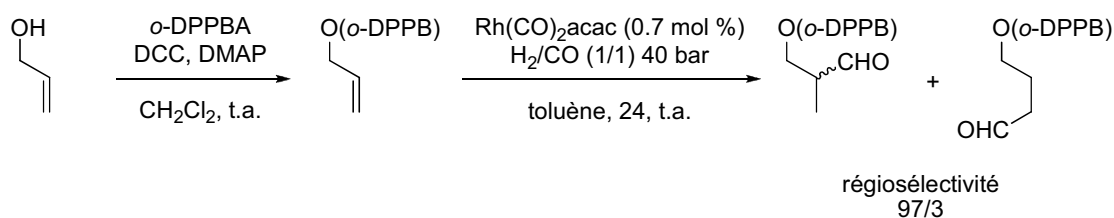
<sup>98</sup> McDonald R. I.; Wong G. W.; Neupane R. P.; Stahl S. S.; Landis C. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 14027-14029.

<sup>99</sup> (a) Babin J. E.; Whiteker G. T. *Asymmetric Synthesis*, World Patent, WO 9303839, **1993**. (b) Whiteker G. T.; Briggs J. R.; Babin J. E.; Barne B. A. *Chemical Industries*, **2003**, *89*, 359-367.

<sup>100</sup> Klosin J.; Landis C. R. *Acc. Chem. Res.*, **2007**, *40*, 1251-1259.

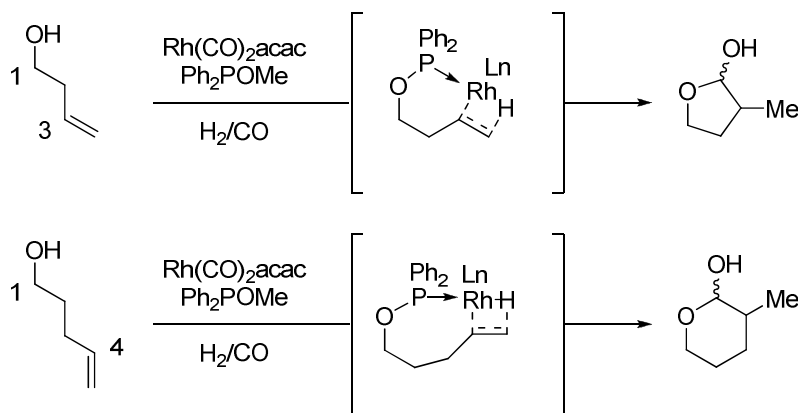
### 4.2.3 Utilisation de groupes directeurs

Du fait qu'il n'existe pas vraiment de complexes catalytiques spécifiques à cette transformation chimique, il était donc nécessaire de trouver un moyen pour contourner ce problème. Breit et ses collaborateurs ont ainsi mis au point l'utilisation de groupes directeurs (*o*-DPPB) sur des alcools homoallyliques mono- et di-substitués (Schéma 78).<sup>101</sup> L'utilisation de ces groupements permet en effet de contrôler la régiosélectivité lors de la réaction d'hydroformylation. Cependant, une telle stratégie implique aussi des étapes supplémentaires d'addition et d'élimination de ce groupement, et de ce fait, l'ajout au départ du ligand en quantité stœchiométrique.



**Schéma 78.** Hydroformylation dirigée *via* l'utilisation d'un groupe directeur.

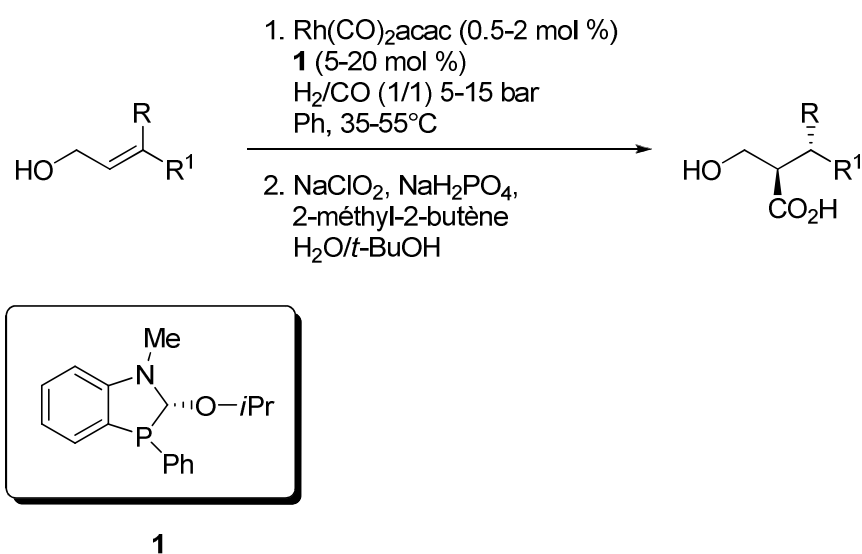
Par la suite, Breit a développé un autre groupement directeur (diphénylphosphonite) qui se lie cette fois de manière réversible au substrat favorisant ainsi l'économie d'étapes mais aussi son utilisation cette fois-ci en quantité catalytique (Schéma 79). L'utilité d'un tel système a ainsi été étudiée sur des alcools bishomoallyliques. Le groupe directeur est lié à l'oléfine par une relation de type 1,3 ou 1,4. L'hydroformylation de ces composés permet donc la formation des lactols correspondants.<sup>18</sup>



**Schéma 79.** Hydroformylation régiosélective utilisant un groupe directeur réversible.

<sup>101</sup> Breit B.; Grünanger C. U.; Abillard O. *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 2497-2503.

Plus récemment, certaines équipes se sont intéressées au développement de groupes directeurs réversibles pour réaliser des hydroformylations de double liaison di- ou tri-substituées de manière régio- et stéréo-sélective. Tan a ainsi reporté une hydroformylation régio- et stéréo-sélective d'alcool allylique en vue de la synthèse de  $\beta$ -hydroxy-acides (Schéma 80).<sup>102</sup> Pour effectuer ce genre de réaction, il est nécessaire à la base de durcir les conditions. Cependant, Tan a su développer un ligand (**1**) utilisable en condition douce et permettant d'obtenir de bons rendements, et une régio- et stéréo-sélectivité supérieure à 95/5.



**Schéma 80.** Hydroformylation régio- et stéréosélective *via* l'utilisation d'un groupe directeur réversible.

## 4.3 Fonctionnalisation en $\beta$ de cycles azotés

### 4.3.1 Introduction

Les stratégies efficaces visant à obtenir des pyrrolidines ou pipéridines substituées en position  $\beta$  sont très rares.<sup>103</sup> Il était intéressant de trouver une nouvelle approche qui permettrait d'obtenir ces hétérocycles en limitant le nombre d'étapes. Ainsi, l'utilisation de l'hydroformylation en position branchée sur des dérivés d'homoallylamine pourrait répondre à cette attente. Cette méthode resterait malgré tout très dépendante de nombreux paramètres (choix du substrat oléfinique, ligand, pression, température).

<sup>102</sup> Lightburn T. E.; De Paolis E. A.; Cheng K. H.; Tan K. L. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2686-2689.

<sup>103</sup> (a) Westrum L. J.; Meyers A. I. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 973-976. (b) Meyers A. I.; Synder L. J. *Org. Chem.*, **1993**, *58*, 36-42.

C'est pourquoi nous avons envisagé dans un premier temps de réaliser l'hydroformylation sur un substrat chiral, le composé **55** présentant une fonction styrénique et portant le (*R*)-phénylglycinol. L'utilisation d'un tel substrat pourrait, de plus, induire lors de l'hydroformylation une certaine chiralité. Cependant, cette réaction avait pour but de valider uniquement la formation du produit *via* l'utilisation d'un ligand classique : la triphénylphosphine (TPP) et de conditions réactionnelles plus sévères.

Par la suite, l'hydroformylation d'oléfines 1,2-disubstituées a été entreprise. Cette stratégie ouvrirait la voie à la synthèse de 3-aryl-pyrrolidines et -pipéridines. Ce domaine reste cependant encore peu exploré par la difficulté de contrôler la régio- et la diastéréosélectivité dans l'hydroformylation de l'oléfine.

#### 4.3.2 Validation de la séquence: synthèse d'un anorexigène

Du fait d'un contrôle limité de l'hydroformylation de substrats chiraux, il était nécessaire dans un premier temps de s'assurer qu'une hydroformylation en position branchée *via* un complexe Rh(CO)<sub>2</sub>acac/TPP puisse s'effectuer sur un dérivé styrénique portant le (*R*)-phénylglycinol. L'hydroformylation du styrène étant régiosélective en s'effectuant en position benzylique, il était cohérent de l'utiliser afin de voir si la transformation s'effectuait correctement. De plus, l'hydroformylation d'un tel composé aboutirait à la formation d'un motif tricyclique pouvant être le précurseur d'un homologue d'un anorexigène dont la synthèse nécessite une vingtaine d'étapes.<sup>104</sup>

La formation de cet homologue (Schéma 81) pourrait être obtenue par alkylation du (*R*)-phénylglycinol avec un dérivé halogéné styrénique, ce dernier pouvant être obtenu en quelques étapes à partir de l'isochromane. Une hydroformylation enclencherait la réaction domino afin de former le tricycle qui, après hydrogénolyse de la copule chirale, permettrait d'obtenir l'homologue.

---

<sup>104</sup> Liu J. F. *Deuterated Lorcaserin*, World Patent WO 2009051747, **2009**.

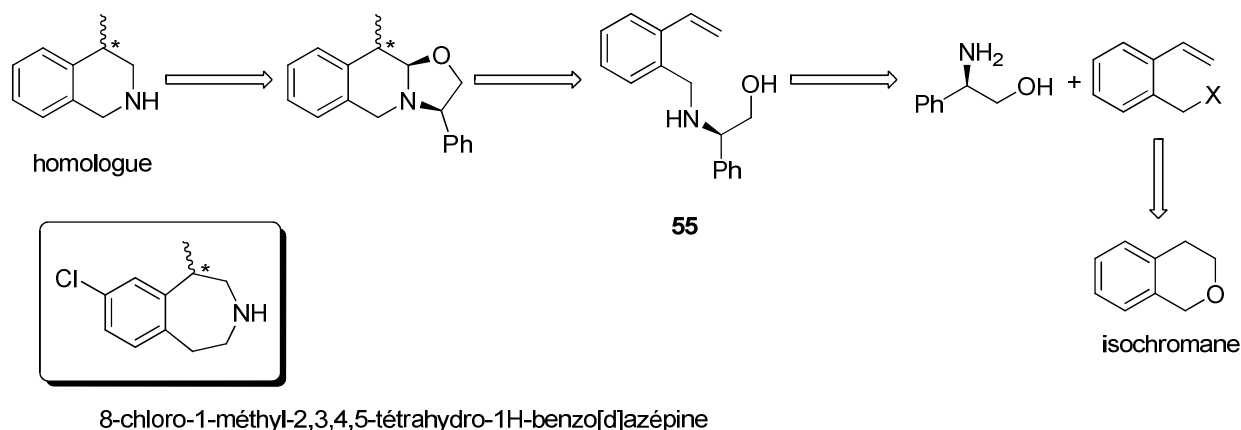


Schéma 81. Rétrosynthèse de l'homologue d'un anorexigène.

A ce stade, la chiralité au niveau des centres asymétriques générés n'est pas importante car notre but était uniquement de valider la méthode et de montrer qu'une hydroformylation branchée puisse s'effectuer sans aucune influence des hétéroatomes environnants, ces derniers pouvant complexer le rhodium et s'échanger avec les TPP et induire une régio- ou chimio-sélectivité différentes.

Pour étudier la réaction, il nous fallait tout d'abord synthétiser le dérivé styrenique (Schéma 82). En suivant la procédure mise au point par Hori,<sup>105</sup> le dérivé dibromé **53** a pu être obtenu avec un rendement modeste de 38% en une étape par réaction de l'acide bromohydrique sur l'isochromane en présence d'un agent de transfert de phase, le *cet*PBu<sub>3</sub>Br au reflux de l'eau. Après traitement par le *tert*-butanolate de potassium au reflux du THF, une réaction d'élimination a eu lieu conduisant ainsi la formation du dérivé halogéné styrenique **54** avec 79% de rendement.

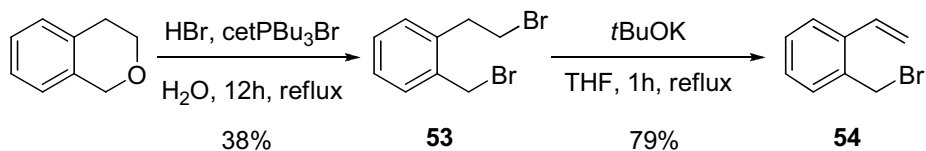
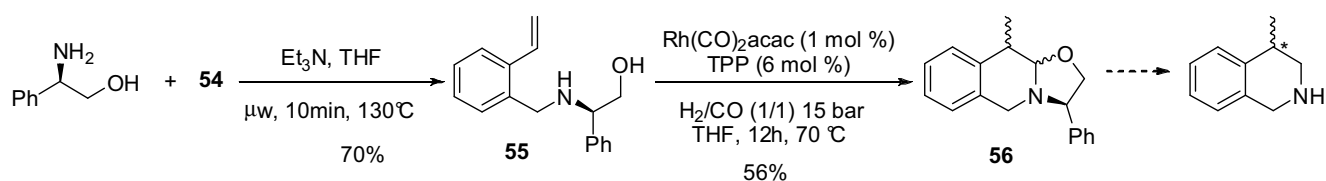


Schéma 82. Synthèse du dérivé styrenique.

<sup>105</sup> Hori M.; Katakao T.; Shimizu H.; Tsutsumi K.; Hu Y. Z.; Nishigiri M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1990**, 39-45.



La réaction de *N*-alkylation a pu être réalisée en utilisant le procédé que nous avons déjà mis au point dans le *chapitre 2* (Schéma 83). La réaction entre le (*R*)-phénylgycolol et le dérivé bromo-styrénique **54** a ainsi été réalisée par irradiation au micro-onde en présence de triéthylamine dans le THF conduisant à la formation du substrat chiral **55** avec un rendement de 70%. Pour valider notre séquence, ce dernier a été soumis à une réaction d'hydroformylation *via* un complexe Rh(CO)<sub>2</sub>acac/TPP dans le THF à une pression de 15 bar à 70°C. Le tricyclic **56** a été obtenu avec 56% de rendement en un mélange non séparable de diastéréomères et pourrait formellement après hydrogénolyse conduire à la formation de l'homologue bicyclique.



**Schéma 83.** Synthèse de l'homologue *via* une hydroformylation branchée.

L'hydroformylation branchée semble être fonctionnelle sur des substrats portant des hétéroatomes sans que ces derniers n'influent sur la régio- ou chimio-sélectivité de la réaction si ce n'est une légère baisse du rendement occasionnée par une réduction plus importante de la double liaison liée à une augmentation de la pression en gaz.

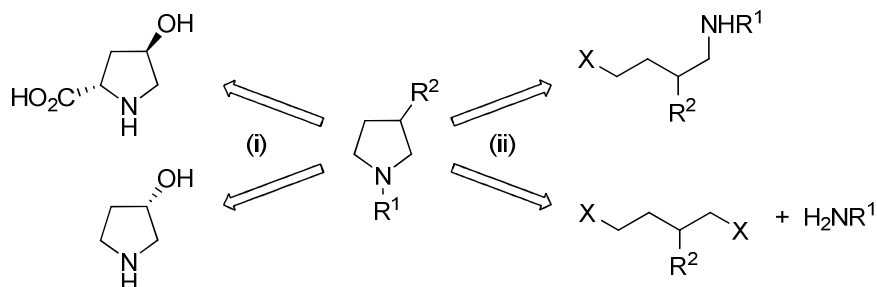
Le résultat positif de cette réaction nous a permis d'explorer davantage cette voie en étudiant de plus près l'hydroformylation d'oléfines 1,2-disubstituées afin de former des aza-oxo-bicycles  $\beta$  fonctionnalisés.

### 4.3.3 Synthèse de 3-arylpyrrolidines

Dans la littérature, différentes stratégies ont déjà été développées pour synthétiser des pyrrolidines substituées en position 3 (Schéma 84) : (i) des stratégies utilisant comme substrat de départ des cycles préformés commerciaux comme la (*2S,4R*)-4-hydroxyproline,<sup>106</sup> ou le

<sup>106</sup> Mehler T.; Martens J.; Wallbaum S. *Synth. Commun.*, **1993**, 23, 2691-2699.

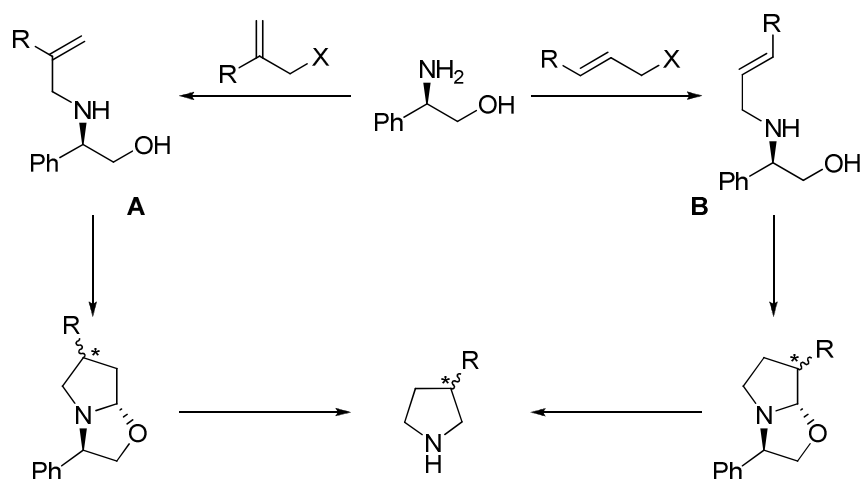
(*S*)-3-pyrrolidinol utilisé uniquement pour la synthèse de 3-arylpyrrolidines ;<sup>107</sup> (ii) ou bien des stratégies dont le but est de former l'hétérocycle à partir de substitutions diverses comme une *N*-alkylation d'amine chirale secondaire,<sup>108</sup> ou une *N,N*-dialkylation d'amine primaire.<sup>109</sup>



**Schéma 84.** Voies de synthèses possibles pour la formation de pyrrolidines substituées en position 3.

Alors que la voie (i) ne tolère que très peu de modifications chimiques, la voie (ii) semblait être intéressante à étudier car elle se rapprochait des travaux que nous effectuons jusqu'à présent (cf. 2.3.2 et 3.3.3.1).

Dans cette optique, nous avons décidé de développer une séquence réactionnelle impliquant une étape d'alkylation, d'hydroformylation et d'hydrogénolyse (Schéma 85).



**Schéma 85.** Stratégies possibles de fonctionnalisation en position β.

<sup>107</sup> Fedij V.; Lenoir III E. A.; Suto M. J.; Zeller J. R.; Wemple J. *Tetrahedron Asymmetry*, **1994**, *5*, 1131-1134.

<sup>108</sup> Machinaga N.; Kibayashi C. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1386-1393.

<sup>109</sup> Nguyen T.; Sherman D.; Ball D.; Solow M.; Singaram B. *Tetrahedron Asymmetry*, **1993**, *4*, 189-192.

A ce niveau, deux stratégies étaient possibles : une hydroformylation linéaire sur des composés de type **A** ou bien une hydroformylation branchée sur des composés de type **B**. L'inconvénient des composés **A** est principalement lié à la préparation des dérivés halogéno-alcènes dont seules les synthèses de quelques groupes fonctionnels ont été décrites comme celle de Fleming par halogéno-oléfination d'aldéhydes ou de cétones *via* l'utilisation de NbCl<sub>5</sub> ou NbBr<sub>5</sub>.<sup>110</sup>

Les composés **B**, quant à eux, sont plus faciles d'accès car certains halogéno-alcènes sont déjà commerciaux comme le chlorure de cinnamyle. De plus, une hydroformylation d'oléfines 1,2-disubstituées de ce type serait innovante et permettrait de confirmer la régiosélectivité de la réaction avec des dérivés styryliques.

#### 4.3.3.1 Substrats oléfiniques

Pour profiter de l'effet régiosélectif du groupement aromatique, nous avons décidé de nous limiter à l'étude du chlorure de cinnamyle et à ses dérivés. L'utilisation d'autres oléfines 1,2-disubstituées commerciales à chaîne aliphatique comme le chlorure de crotyle par exemple risquerait de voir sa double liaison s'isomériser avant de générer l'aldéhyde.

Dans un premier temps, il était nécessaire de synthétiser les dérivés *m*-méthoxy-phényle **61** et naphthyle **62** (Schéma 86). Pour la première étape, il était possible de réaliser une arylation de Heck comme l'a décrit Busacca dans ses travaux sur des substrats analogues mais les rendements obtenus étaient peu satisfaisants.<sup>111</sup> Une alternative à cela était une réaction de Wittig-Masamune entre un phosphonate-ester et différents aldéhydes aromatiques.<sup>112</sup> Cette solution nous a permis de synthétiser les intermédiaires esters **57** et **58** avec des rendements dans les deux cas de 84%. La réduction de ces deux composés en alcools a été effectuée à l'aide de Dibal-H avec des rendements respectifs de 92% et 95%. Enfin, une réaction d'Appel dans le dichlorométhane en présence de CBr<sub>4</sub> et de TPP a conduit à la formation des substrats bromo-oléfiniques **61** et **62** avec des rendements de 77% et de 90%.

---

<sup>110</sup> Ravikumar P. C.; Yao L.; Fleming F. F. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 7294-7299.

<sup>111</sup> (a) Busacca C. A.; Dong Y. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 3947-3950. (b) Dong Y.; Busacca C. A. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 6464-6465.

<sup>112</sup> Blanchette M. A.; Choy W.; Davis J. T.; Essinfeld A. P.; Masamune S.; Roush W. R.; Sakai T. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 2183-2186.

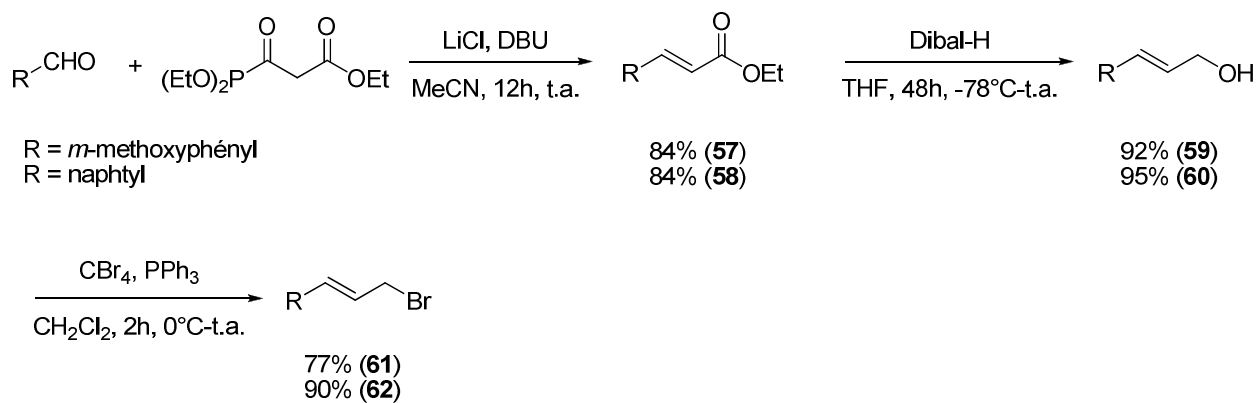
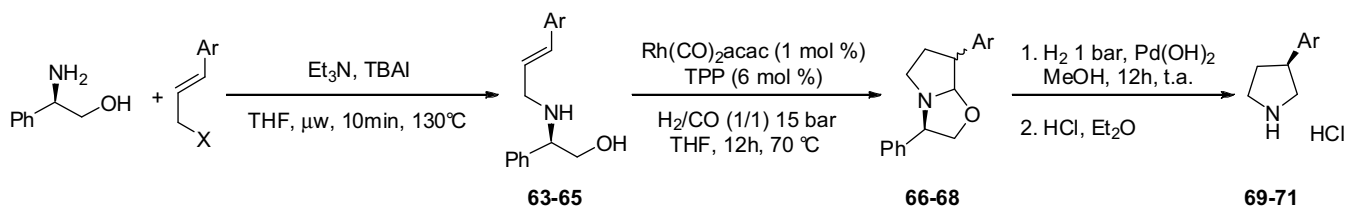


Schéma 86. Synthèse des substrats oléfiniques de départ.

#### 4.3.3.2 Formation des 3-arylpyrrolidines

Les synthèses des 3-arylpyrrolidines **69-71** ont été réalisées *via* une séquence réactionnelle (Tableau 9) impliquant dans un premier temps une *N*-alkylation au micro-onde du (*R*)-phénylglycinol par les deux dérivés halogénés précédemment formés ainsi que par le chlorure de cinnamyle. Les oléfines 1,2-disubstituées **63-65** générées à ce stade ont été soumises à une hydroformylation en présence d'un complexe rhodium-TPP à 15 bar de *syngas* dans le THF afin de former les oxazolopyrrolidines  $\beta$ -substituées correspondantes **66-68**. Enfin, une hydrogénolyse à pression ambiante de dihydrogène en présence de Pd(OH)<sub>2</sub> a été effectuée afin de cliver l'auxiliaire chiral. La purification par chromatographie sur gel de silice des pyrrolidines obtenues a été réalisée après formation des sels correspondants.



Entrée	Ar, X	Rdt alkylation (Pdt)	Rdt hydroformylation, ratio (Pdt)	Rdt Hydrogénolyse, ratio S/R (Pdt)
1	Ph, Cl	54% ( <b>63</b> )	60%, 72/18/8/2 ( <b>66</b> )	75%, 80/20 <sup>(a)</sup> ( <b>69</b> )
2	<i>m</i> -MeO-Ph, Br	55% ( <b>64</b> )	41%, 60/25/12/3 ( <b>67</b> )	62%, 63/37 <sup>(a)</sup> ( <b>70</b> )
3	naphtyl, Br	45% ( <b>65</b> )	42%, nd ( <b>68</b> )	65%, nd ( <b>71</b> )

<sup>(a)</sup> Ratio déterminé après séparation par HPLC sur colonne chirale.

**Tableau 9.** Synthèse de 3-arylpyrrolidines.

Les rendements obtenus après alkylation étaient intermédiaires, liés à une polyalkylation trop présente. L'hydroformylation branchée a permis d'obtenir avec des rendements modestes, à cause d'une réduction trop importante de la double liaison, les aza-oxo-bicycles souhaités **66-68** en un mélange de quatre diastéréoisomères non séparables (non déterminé pour le bicyclic **68**). Une RMN du <sup>1</sup>H nous a quand même permis d'identifier à chaque fois un diastéréomère majoritaire (pour l'étude de la diastéréosélectivité, cf. 4.3.3.3).

Cette étape était importante pour valider la formation de nos composés. Elle a su montrer que la réaction restait régiosélective et ce même en présence d'hétéroatomes. Les questions étaient de savoir si le rhodium qui se coordine à la double liaison se complexait également aux hétéroatomes, et, si la présence éventuelle d'un tel complexe était à l'origine de la diastéréosélectivité observée. Ou bien si la diastéréosélectivité ne résultait que d'un processus autre à l'image de ce que nous avons pu voir lors de la formation des bicycles dans le *chapitre 2*. Ces questions seront traitées dans la partie suivante.

Enfin, l'hydrogénation catalytique suivie de la formation des sels correspondants a permis d'obtenir les 3-arylpyrrolidines optiquement enrichies après analyse par HPLC sur colonne chirale (uniquement pour les composés **69** et **70**).

### 4.3.3.3 Diastéréosélectivité de la réaction

L'attrait principal de cette réaction était l'obtention de produits terminaux énantiomériquement enrichis. Cela supposait : (i) que l'hydroformylation branchée était non seulement régiosélective mais aussi stéréosélective, (ii) ou bien que la diastéréosélectivité finale des azo-bicycles ne résultait que d'un processus mécanistique obtenu lors du passage par l'intermédiaire de transition iminium qui serait alors en équilibre avec une énamine (Schéma 87).

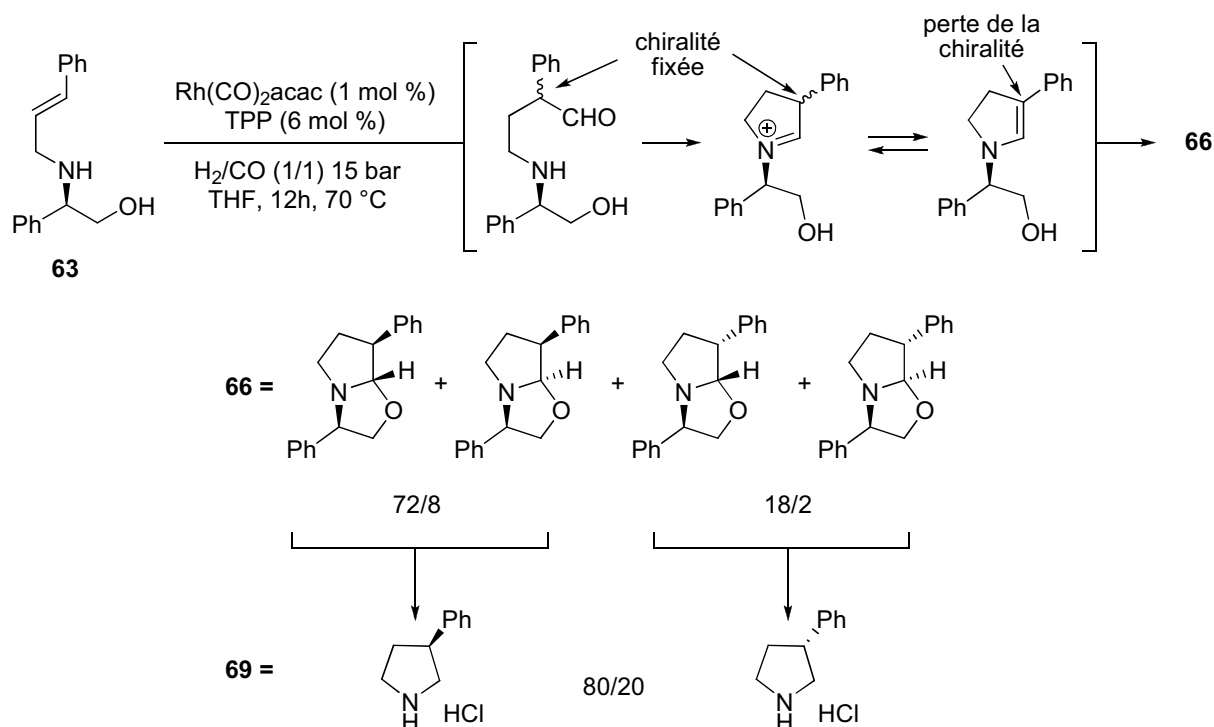
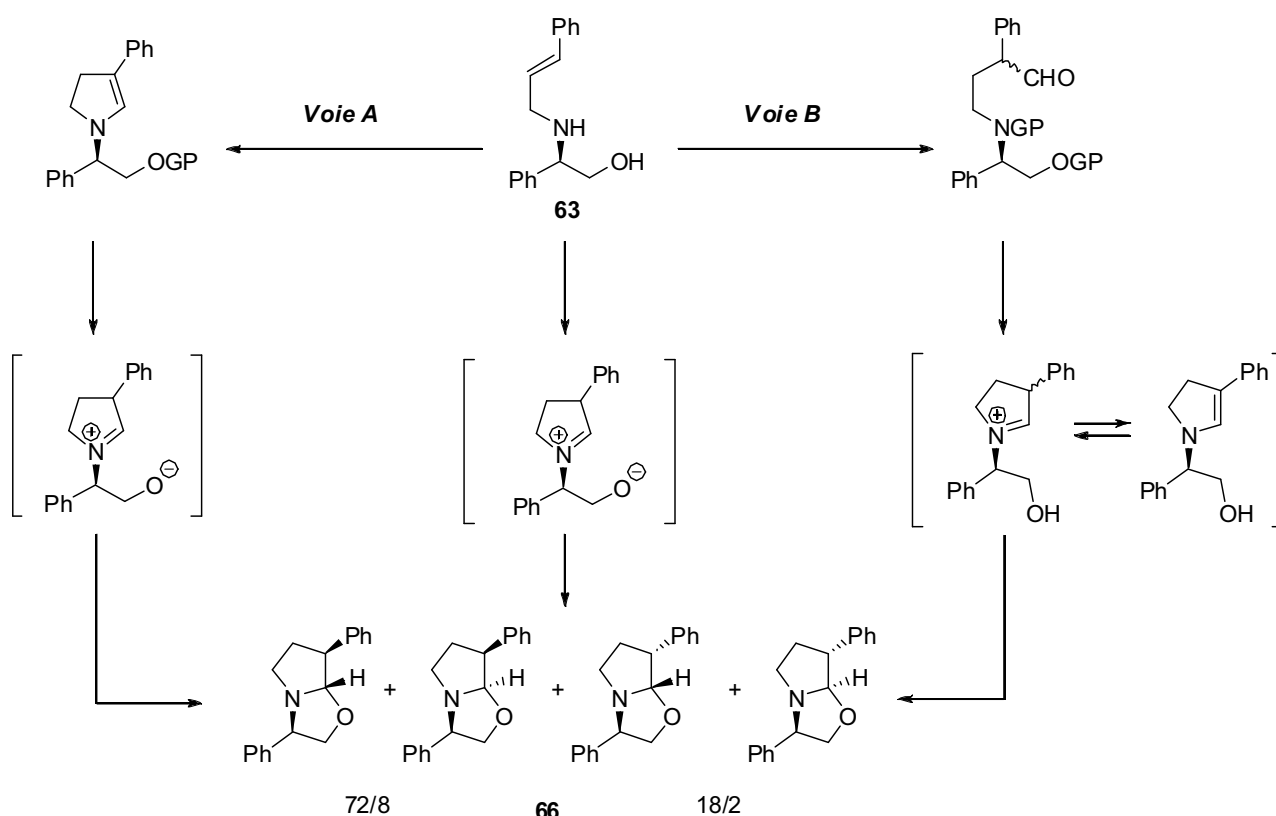


Schéma 87. Hypothèse possible d'un possible équilibre imine-énamine, cas de la 3-phényl-oxazolopyrrolidine.

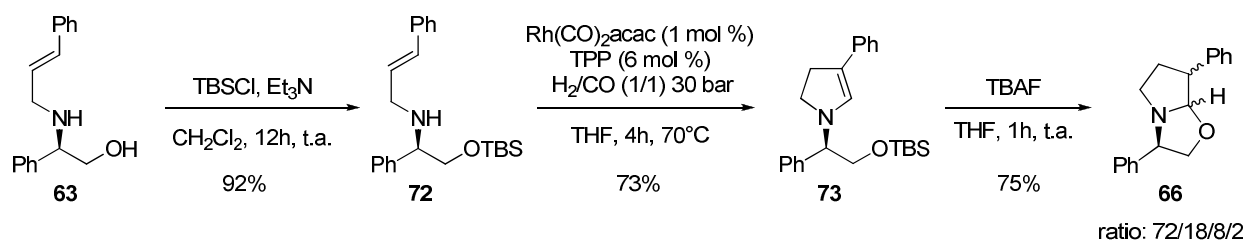
Pour étudier la diastéréosélectivité, Il était nécessaire de réaliser deux expériences utilisant un jeu de protection-déprotection des différents hétéroatomes. Ces essais ont été effectués sur le composé **63** (Schéma 88). Dans un premier temps (Voie A), le but n'était que de protéger la fonction hydroxyle. L'hydroformation d'un tel composé générerait la formation d'une énamine et la chiralité finale du phényle ne serait obtenue qu'après l'équilibre énamine-iminium. Cette expérience supposerait que nous soyons en présence d'un processus purement conformationnel et qu'il n'existerait pas de pinces chélatantes des hétéroatomes vis-à-vis du rhodium induisant une diastéréosélectivité propre. Pour confirmer cela, une deuxième

expérience (voie **B**) où nous protégerions cette fois-ci les deux hétéroatomes serait nécessaire. L'hydroformylation à ce stade générerait un aldéhyde dont la chiralité serait fixée, ce dernier ne pouvant se condenser avec l'azote. Si lors de la déprotection des deux hétéroatomes, la diastéréosélectivité serait à nouveau identique à la première expérience ou à la réaction originelle, cela signifierait que la molécule repasse par un équilibre iminium-énamine-iminium. Dans ce cas, l'explication serait purement mécanistique.



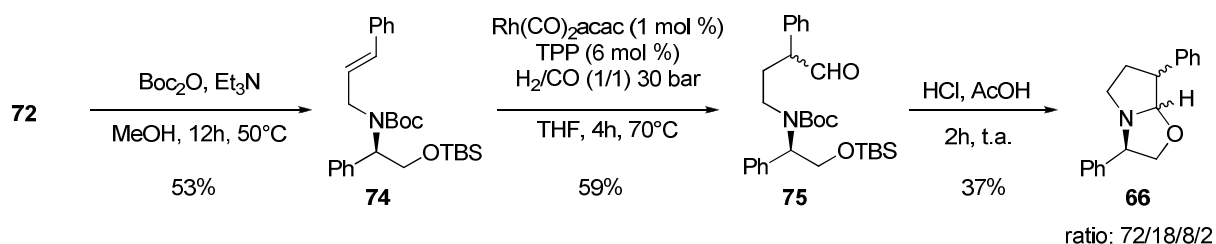
**Schéma 88.** Hypothèses possibles sur la diastéréosélectivité de la réaction.

Pour la voie A (Schéma 89), l'alcool a tout d'abord été protégé par un groupement silylé avant d'être soumis à une hydroformylation à 40 bar dans le THF pendant 4 heures. L'énamine **73** a ainsi été formé avec un rendement de 73%. Il était important à cette étape de forcer l'hydroformylation au détriment d'une hydrogénation excessive, c'est pourquoi, le temps de réaction a été raccourci et la pression augmentée. La déprotection a été effectuée à l'aide de TBAF dans le THF. Nous avons pu observer au bout d'une heure que la déprotection était directement suivie de la formation du bicyclic **66** avec une diastéréosélectivité identique à celle précédente.



**Schéma 89.** Synthèse du bicyclic en passant par l'intermédiaire énamine (voie **A**).

La diastéréosélectivité étant la même, il nous était possible de favoriser l'hypothèse d'un processus mécanistique. Pour cela, il était important de le valider avec la deuxième expérience. Pour la voie **B**, l'alcool est toujours protégé par un groupement silylé mais l'azote est cette fois-ci protégé par un groupement Boc (Schéma 90). Le composé **74** ainsi formé a été soumis à une hydroformylation dans les mêmes conditions que précédemment. L'aldéhyde **75** a été formé avec un rendement de 59%. La diastéréosélectivité ne peut par contre pas être étudiée à ce stade car un phénomène de coalescence nous empêchait d'interpréter correctement la RMN du  $^1\text{H}$ . Néanmoins, il semblerait que le ratio observé au niveau des signaux des aldéhydes tendait vers 90/10. Une déprotection simultanée des deux hétéroatomes en milieu acide chlorhydrique/acide acétique a conduit finalement à la formation du bicyclic **66** avec un rendement de 37% en un mélange de quatre diastéréomères dont le ratio est de nouveau de 72/18/8/2.

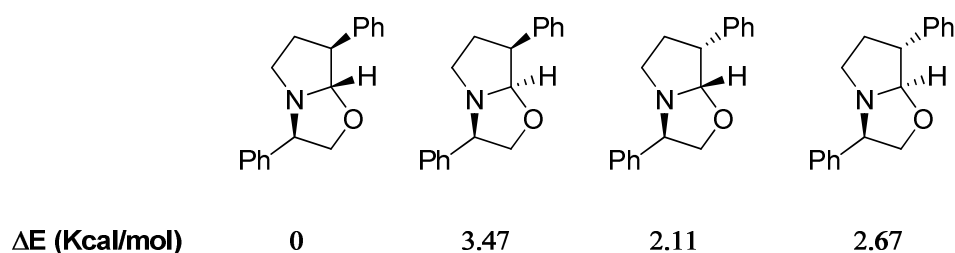


**Schéma 90.** Synthèse du bicyclic en passant par l'intermédiaire aldéhyde (voie **B**).

Il semble donc que le processus de cette réaction soit purement mécanistique et valide l'hypothèse d'un équilibre iminium-énamine. Même si l'hydroformylation accorde une certaine chiralité lors de la formation de l'aldéhyde, cette dernière semble être perdue lors de la bicyclisation dès le passage par l'énamine.



Des études énergétiques *via* Gaussian 09 sur la 3-phényloxazolopyrrolidine ont également été effectuées afin de voir quel diastéréomère serait le plus stable (Figure 16).



**Figure 16.** Calcul des différences d'énergie des quatre diastéréomères *via* Gaussian 09.

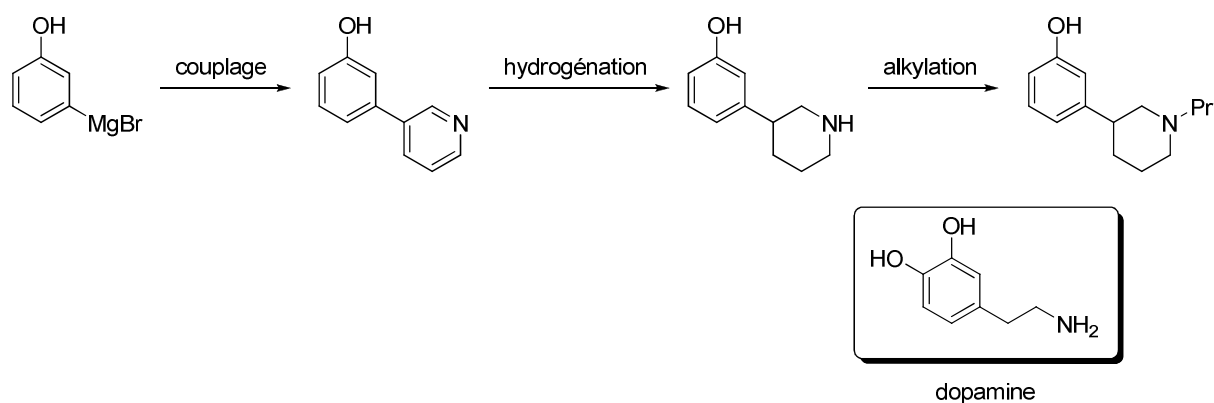
Il s'est avéré que les calculs d'énergie ont permis de montrer que le diastéréomère majoritaire obtenu lors de la réaction était également le plus stable au niveau énergétique. De plus, concernant les trois autres diastéréomères, nous retrouvons également une corrélation entre leur ratio et leur niveau d'énergie. Ces données semblent valider l'hypothèse d'un processus mécanistique d'ordre conformationnel.

#### 4.3.4 Synthèse de 3-arylpipéridines

Les pipéridines substituées en position 3 constituent d'excellents composés ayant une activité biologique comme cet analogue de la dopamine dont la synthèse (Schéma 91)<sup>113</sup> était inspirée des travaux de Julia qui avait reporté de nombreuses synthèses de 3-phénylpipéridines.<sup>114</sup>

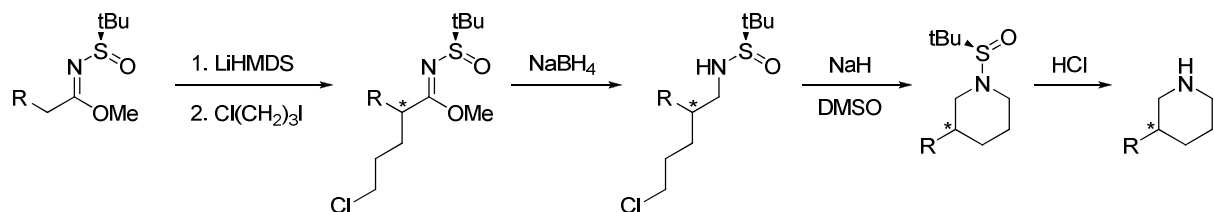
<sup>113</sup> Hacksell U.; Arvidsson L. E; Svensson U.; Nilsson J. L. G. *J. Med. Chem.*, **1981**, 24, 1475-1482.

<sup>114</sup> Julia M.; Siffert O.; Bagot J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1968**, 3, 1000.



**Schéma 91.** Synthèse d'un analogue de la dopamine.

Cependant, les procédés mis en œuvre à l'époque étaient fastidieux sans aucune possibilité de contrôler la stéréosélectivité de la réaction. Il était donc nécessaire durant ces dernières années de résoudre ce problème. Certaines équipes ont développé des stratégies énantiosélectives comme De Kimpe *via* une  $\alpha$ -alkylation de *N*-sulfinyl imidate par du 1-chloro-3-iodopropane (Schéma 92).<sup>115</sup>

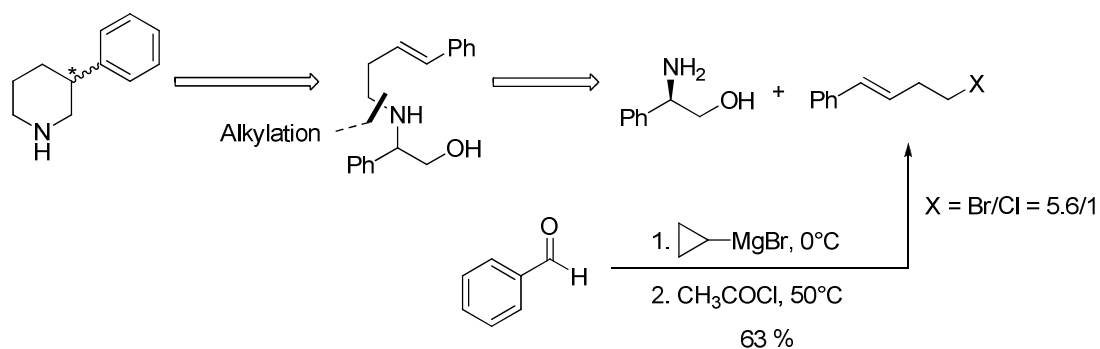


**Schéma 92.** Synthèse énantiosélective de 3-arylpipéridines selon De Kimpe.

Au sein du laboratoire, pour réaliser de tels composés, l'idée était d'utiliser la même approche que celle de la synthèse des 3-arylpipéridines dont la stéréosélectivité est contrôlée par l'état conformationnel de la molécule : alkylation, hydroformylation en position branchée puis hydrogénolyse (Schéma 93). Cependant, ce genre de dérivé halogéno-alcène n'est pas disponible commercialement. Des procédures existent toutefois pour les synthétiser comme celle de Wong qui additionne du bromure de cyclopropylmagnésium sur le benzaldéhyde en

<sup>115</sup> Colpaert F.; Mangelinckx S.; De Kimpe N. *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 234-244.

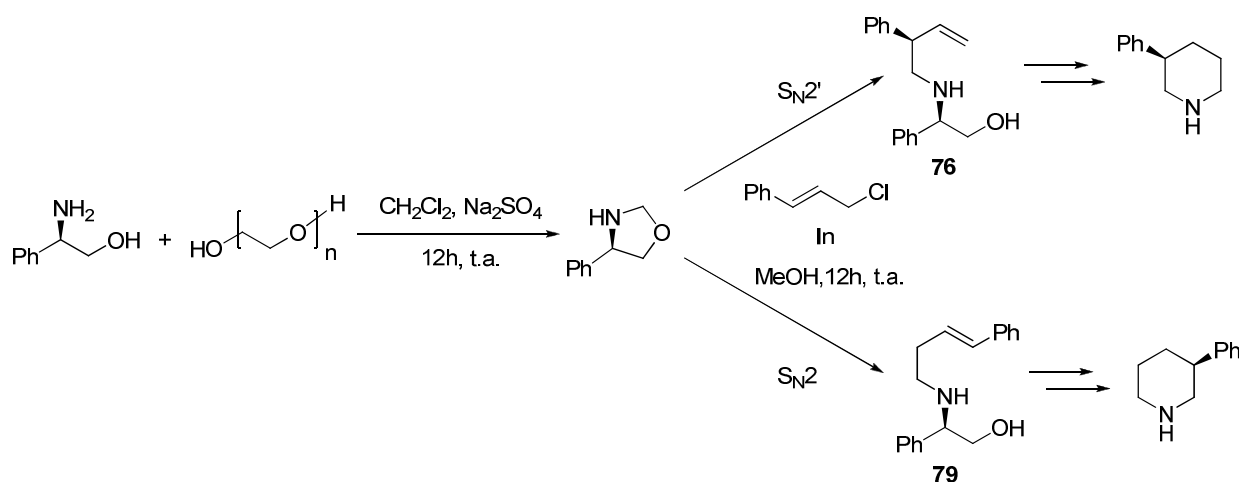
présence de chlorure d'acétyle.<sup>116</sup> Cependant, cette synthèse présente des rendements intermédiaires ainsi qu'un mélange d'halogénures en fin de réaction.



**Schéma 93.** Stratégie possible de synthèse de la 3-phénylpipéridine.

#### 4.3.4.1 Utilisation de l'indium

L'objectif était de trouver une approche originale évitant de préparer l'halogénure de départ mais permettant néanmoins une homologation de la chaîne. La méthode mise en œuvre était basée sur les travaux réalisés dans le *chapitre 3* (Schéma 94). La formation transitoire d'une oxazolidine sans chaîne latérale a pu être formée à partir de la condensation entre le (*R*)-phénylglycinol et le paraformaldéhyde. Une allylation à l'indium sur l'oxazolidine selon la procédure de Barbier avec le chlorure de cinnamyle aurait dû conduire au produit **76** dérivant d'une réaction  $S_N2'$ . Cependant, la réaction n'a pas formé cet intermédiaire mais a conduit à la formation du composé **79** issu d'une séquence de type  $S_N2$ .



**Schéma 94.** Procédure de Barbier avec le chlorure de cinnamyle.

<sup>116</sup> Wong K. T.; Hung Y. Y. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 8033-8036.

#### 4.3.4.2 Réarrangement d'aza-Cope

Pour expliquer la formation de l'adduit **79**, nous avons émis l'hypothèse qu'un réarrangement de type aza-Cope pouvait avoir lieu (Schéma 95). Cette réaction largement étudiée par Overman<sup>117</sup> consiste en la formation d'un iminium intermédiaire obtenu ici par des traces résiduelles de formaldéhyde issues d'une instabilité de l'oxazolidine en milieu acide. Cet intermédiaire iminium va pouvoir réagir *via* une réaction sigmatropique [3,3] et former un autre iminium. La stabilité générée par la conjugaison du groupement phényle, situé maintenant en position terminale, à la double liaison empêche la rétro-aza-Cope malgré l'ajout d'additifs acides (BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O ou ZnCl<sub>2</sub>).

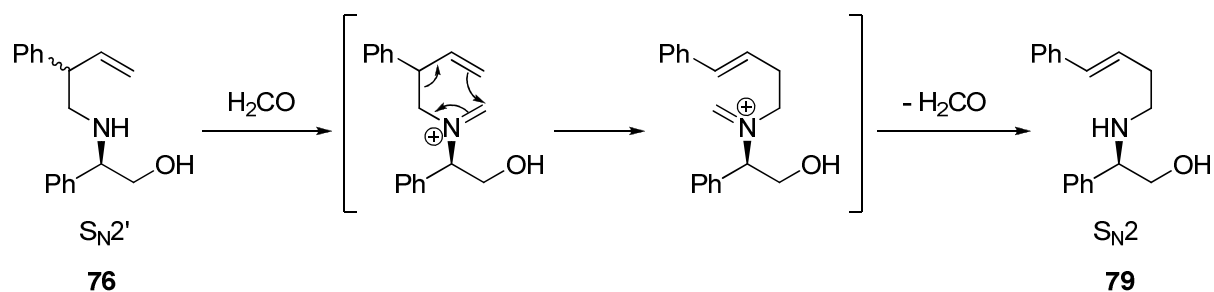


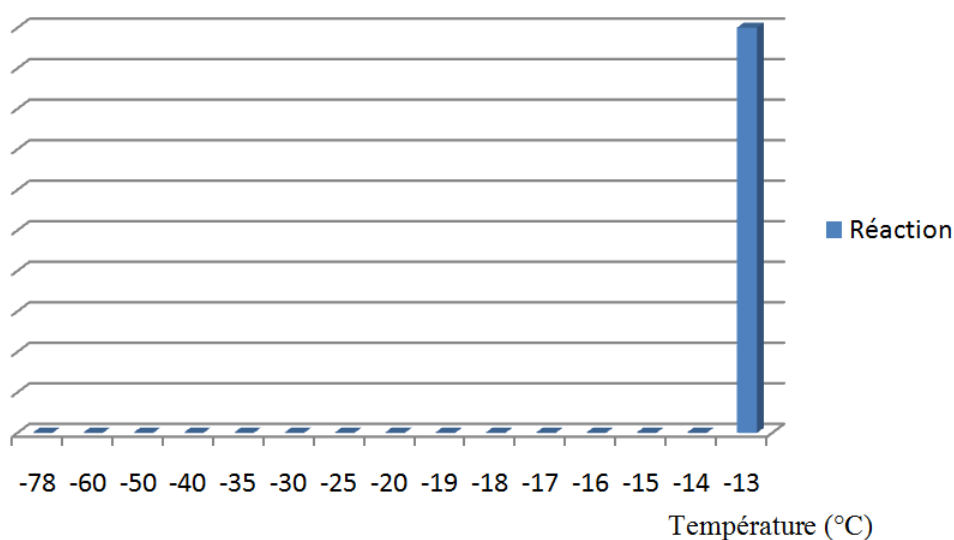
Schéma 95. Réarrangement d'aza-Cope.

Cette réaction a fait l'objet d'une étude approfondie. Pour que le réarrangement puisse s'effectuer, un palier énergétique doit être franchi. De plus une catalyse *via* un acide de Lewis favorise cette réaction.<sup>118</sup> Notre premier essai a été réalisé à température ambiante en présence d'indium qui joue dans notre réaction le rôle d'acide de Lewis afin de former l'intermédiaire de type Zimmermann-Traxler (cf. 3.3.3.2.2). Comme il nous était impossible de réaliser l'allylation sans indium, Le contrôle de la température devait être primordial pour maîtriser le rapport S<sub>N</sub>2/S<sub>N</sub>2'. Une cinétique de réaction a ainsi été effectuée (Figure 17) avec un suivi en CCM car les deux composés y sont facilement identifiables. Il a été déterminé qu'à -13°C, la procédure de Barbier débute *via* une réaction de type S<sub>N</sub>2' et que cette dernière entame une conversion vers le produit S<sub>N</sub>2 au bout de 15 min. Au bout de 30 min, il y a eu conversion totale en S<sub>N</sub>2.

<sup>117</sup> (a). Aron Z. D.; Overman L. E. *Org. Lett.*, **2005**, 7, 913-916. (b) Ito T.; Overman L. E.; Wang J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 3272-3273.

<sup>118</sup> Wu P. L.; Chu. M.; Fowler F. W. *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 963-972.

### Réaction en fonction de la température



### Evolution de la réaction au cours du temps à -13°C

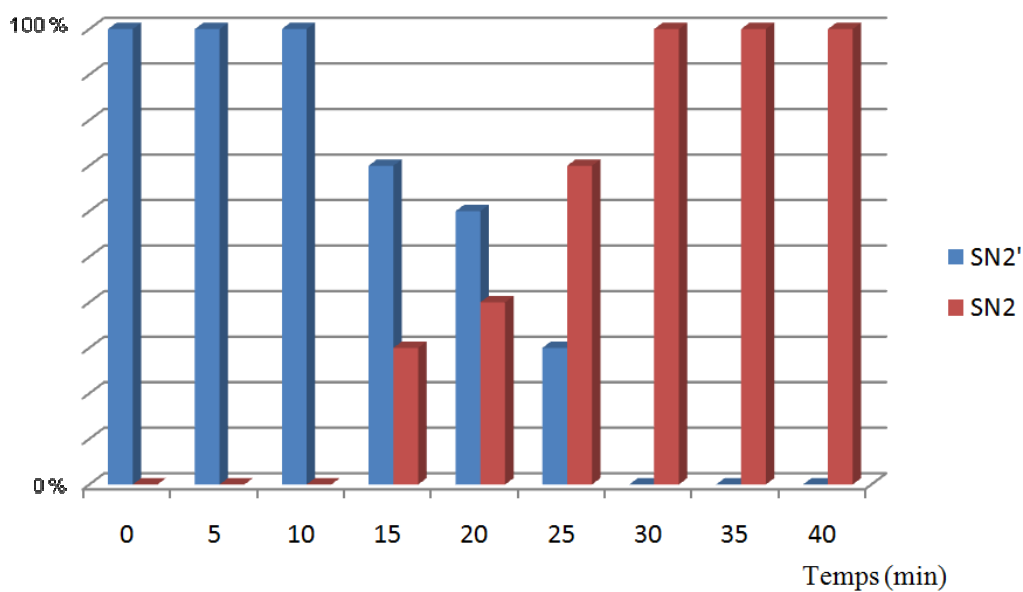


Figure 17. Etude cinétique de la réaction d'aza-Cope.

En jouant sur les paramètres de temps et de température, il nous est ainsi possible de contrôler la réaction que l'on souhaite avoir. Il était alors intéressant de synthétiser les deux énantiomères de la 3-phénylpipéridine en utilisant le même substrat chiral.

#### 4.3.4.3 Formation des 3-phénylpipéridines

La synthèse des deux phénylpipéridines a été réalisée en contrôlant la température et le temps de la réaction. La réaction  $S_N2'$  (Schéma 96) a été effectuée à  $-13^\circ\text{C}$  pendant 10 min permettant la formation avec 62% de rendement de l'homoallylamine  $\beta$ -substituée **76** en un unique diastéréomère, lié à l'état de transition de type Zimmermann-Traxler (cf. 3.3.3.2.2). Ce faible rendement pour une procédure de Barbier peut être expliqué par une attaque du méthanol sur le chlorure de cinnamyle. D'autres solvants ont été testés (THF, EtOH) mais les meilleurs résultats restaient ceux obtenus avec le méthanol.<sup>119</sup> L'hydroformylation linéaire *via* un complexe rhodium-biphephos dans le THF a permis d'obtenir la 3-phényloxazolopipéridine **77** en un mélange en proportion égale des deux diastéréomères avec un rendement correct de 61%. Nous avons supposé, par analogie aux oxazolopipéridines fonctionnalisées en C-2 du chapitre 3, que la diastéréosélectivité pouvait être liée à un encombrement stérique du groupe fonctionnel. Ce dernier modifierait ainsi la sélectivité de l'attaque de l'hydroxyle sur l'iminium lors de la cyclisation. L'hydrogénolyse d'un tel composé permet néanmoins d'obtenir au final un seul énantiomère **78** optiquement pur dont l'activité optique coïncide avec celle décrite dans la littérature.<sup>115</sup>

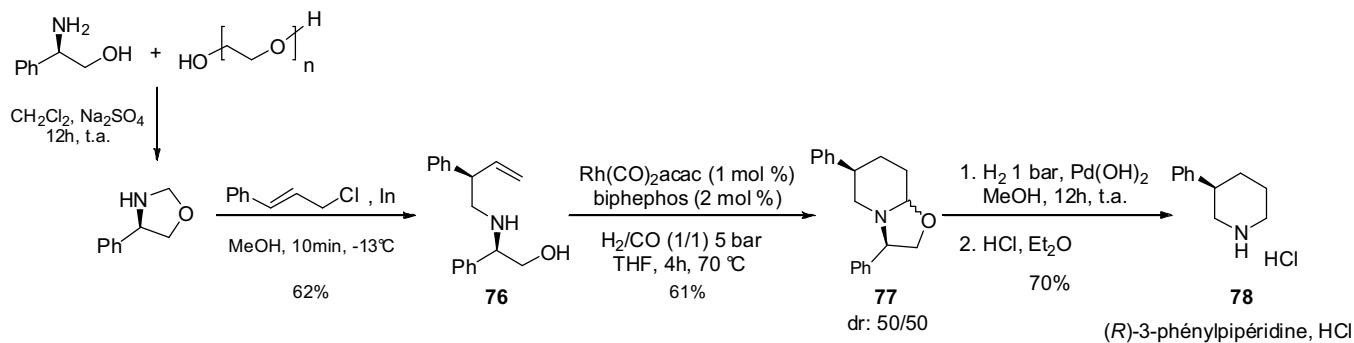


Schéma 96. Synthèse de la (R)-3-phénylpipéridine, HCl selon une réaction de type  $S_N2'$ .

Au bout de 30 min à  $-13^\circ\text{C}$ , la procédure de Barbier est suivie de la réaction d'aza-Cope permettant ainsi la formation d'une oléfine 1,2-disubstituée **79** avec un rendement de 62% (Schéma 97). Une hydroformylation branchée *via* un complexe rhodium-TPP est réalisée afin de former l'oxazolopipéridine substituée **80** hautement diastéréosélective (sup. à 95/5). L'hydrogénolyse de cette dernière a permis d'obtenir l'autre énantiomère **81** de la 3-

<sup>119</sup> Vilaivan T.; Winotapan C.; Shinada T.; Ohfuné Y. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 9073-9076.

phénylpipéridine dont l'activité optique coïncide également avec celle décrite dans la littérature.<sup>115</sup> De plus, une expérience similaire à celle réalisée précédemment (cf. 4.3.3.3) a également été effectuée afin de valider que la diastéréosélectivité est induite *via* un équilibre énamine-iminium. L'alcool de l'adduit **79** a été sélectivement protégé par un groupement silylé. Puis, le composé a été soumis à une hydroformylation afin de générer l'énamine **82**. La déprotection au TBAF dans le THF a conduit à la formation du composé bicyclique **81** avec la même diastéréosélectivité. Cette expérience permet ainsi de confirmer l'hypothèse que la diastéréosélectivité n'est induite que par un processus mécanistique d'ordre conformationnel.

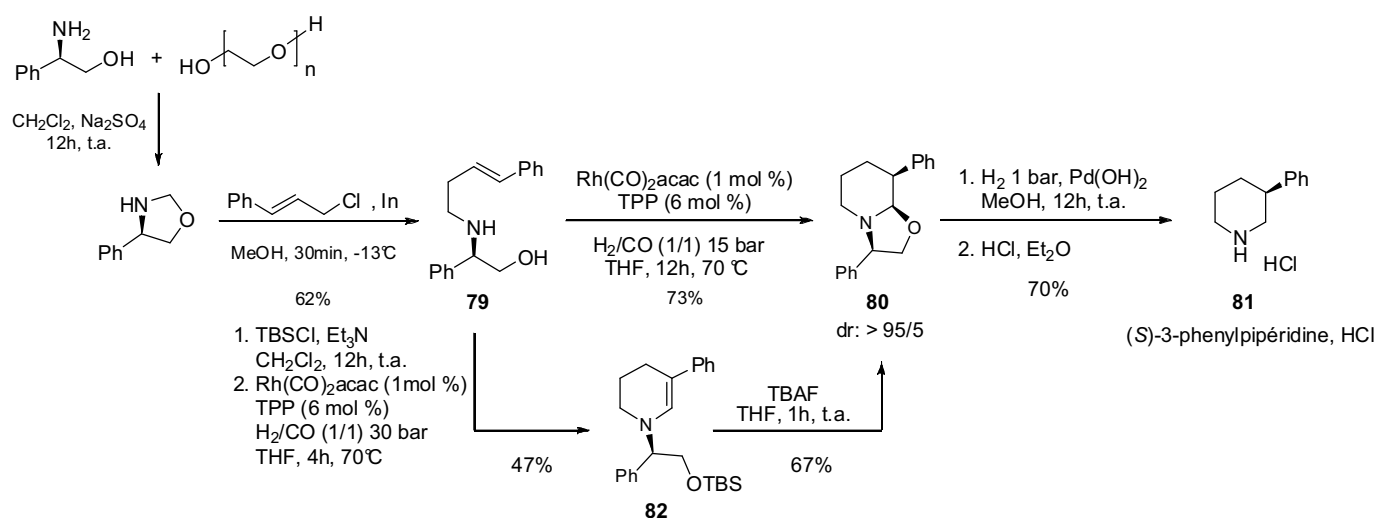


Schéma 97. Synthèse de la (S)-3-phénylpipéridine, HCl selon une réaction de type S<sub>N</sub>2.

Des études énergétiques sur cette oxazolopipéridine **80** *via* Gaussian 09 ont été effectuées afin de voir si la stabilité énergétique est en corrélation avec le diastéromère majoritaire obtenu (Figure 18).

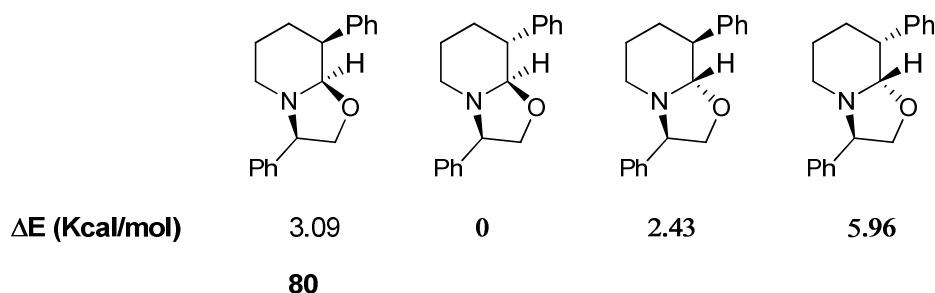
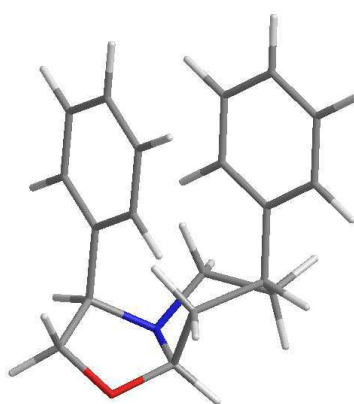


Figure 18. Calcul des différences d'énergie des quatre diastéromères *via* Gaussian 09.

A ce stade, les études énergétiques ne semblaient plus correspondre à ce que l'on pouvait observer en NOESY ni avec l'activité optique finale du produit après clivage car nous aurions dans ce cas l'autre énantiomère. L'oxazolopipéridine n'est ici que le troisième diastéréomère le plus stable. Pour expliquer cette différence, nous avons étudié la structure 3D de la molécule (Figure 19) et nous avons remarqué qu'il pouvait y avoir des interactions de type T shape entre les deux cycles aromatiques. Ces forces tendraient à abaisser le niveau énergétique global de la molécule et à la stabiliser, mais ceci n'est pas décelable lors du calcul de la meilleure conformation par le logiciel si ce dernier n'oriente pas correctement les cycles aromatiques.



**Figure 19.** Modèle 3D de la 3-phényloxazolopipéridine pouvant supposer la présence d'interactions T shape.

En tous les cas, il est important de noter qu'à partir d'un même intermédiaire, en l'occurrence l'oxazolidine, il est possible de synthétiser de façon sélective *via* une même séquence réactionnelle les deux énantiomères d'un même composé en jouant juste sur le paramètre temps.

#### 4.4 Conclusion

Nous avons montré dans ce chapitre l'utilité de l'hydroformylation en position branchée dans des synthèses de pyrrolidines ou pipéridines substituées en position  $\beta$ . Bien que cette technique reste encore sous exploitée du fait d'un contrôle de la régio- et de l'énantio-sélectivité limité à un certain nombre d'exemples, elle n'en reste pas moins utile pour réaliser



des constructions chimiques simples dont la stéréosélectivité est contrôlée par l'état conformationnel de la molécule. De plus, nous avons également pu mettre en évidence l'importance de contrôler les réactions de réarrangement comme la réaction d'aza-Cope. Grâce à cela, il nous était facile de former à partir d'un même intermédiaire deux produits différents. L'utilisation de la procédure de Barbier combinée ou non à la réaction d'aza-Cope suivie d'une l'hydroformylation a d'ailleurs permis de synthétiser de manière rapide des composés hétérocycliques azotés substitués en position  $\beta$ .

## *Chapitre 5 : Perspectives*

*Sur la voie d'un nouvel inducteur chiral*



## Chapitre 5 : Perspectives

### Sur la voie d'un nouvel inducteur chiral

#### 5.1 Introduction

Les diastéréosélectivités relatives lors des ouvertures des oxazolopipéridines par divers organométalliques (cf. 3.3.2) nous a amenés à chercher à un moyen permettant d'augmenter cette stéréosélectivité. Alors que de nombreuses équipes étudient l'influence de l'encombrement stérique des auxiliaires chiraux, ce paramètre ayant effectivement une influence sur la sélectivité faciale de l'attaque de la fonction hydroxyle<sup>92,120</sup> au détriment d'une économie d'atomes; nous nous sommes plutôt intéressés à la stabilité du bicycle. Les tensions de cycle étant moindres lors de la formation d'une oxazine à la place d'une oxazolidine, c'est dans cette optique que nous avons décidé de développer un auxiliaire chiral correspondant à l'homologue supérieur du (*R*)-phénylglycinol.

Dans un premier temps, nous nous pencherons sur sa préparation puis nous nous intéresserons à la viabilité du projet *via* la formation des trois bicycles : oxazino-pyrrolidine, -pipéridine et -azépine. Nous verrons si la formation d'une oxazine au lieu d'une oxazolidine aura une influence sur la diastéréosélectivité de la bicyclisation. Nous concluons par les premiers essais d'additions d'organométalliques en C-6 d'oxazinopipéridines.

#### 5.2 Synthèse du 3-amino-3-phénylpropanol

Le choix du nouvel auxiliaire chiral n'était pas anodin. Il était important d'augmenter la taille de la chaîne pour former une oxazine sans que celle-ci ne soit trop encombrée. Le (*S*)-3-amino-3-phénylpropan-1-ol est un produit commercial. Cependant, les formes chirales sont d'un coût relativement important. En vue d'une possible utilisation intensive, il était nécessaire de pouvoir la synthétiser nous-mêmes. En 2000, Liu *et al.* ont décrit une méthode

---

<sup>120</sup> Wang X.; Dong Y.; Sun J.; Xu X.; Li R.; Hu Y. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 1897-1900.

de synthèse chirale en quatre étapes, cette synthèse pouvant se réduire à deux étapes si l'on souhaitait obtenir le composé racémique.<sup>121</sup> De plus, la réaction n'utilise que des substrats de départ bon marché et se passe dans l'eau, on pouvait réaliser cette réaction à grande échelle.

Dans un premier temps, la synthèse du  $\beta$ -aminoacide **83** a été obtenue avec un rendement modeste de 41% *via* une réaction de Knoevenagel-Doebner entre le benzaldéhyde, l'acétate d'ammonium et l'acide malonique (Schéma 98).<sup>122</sup>

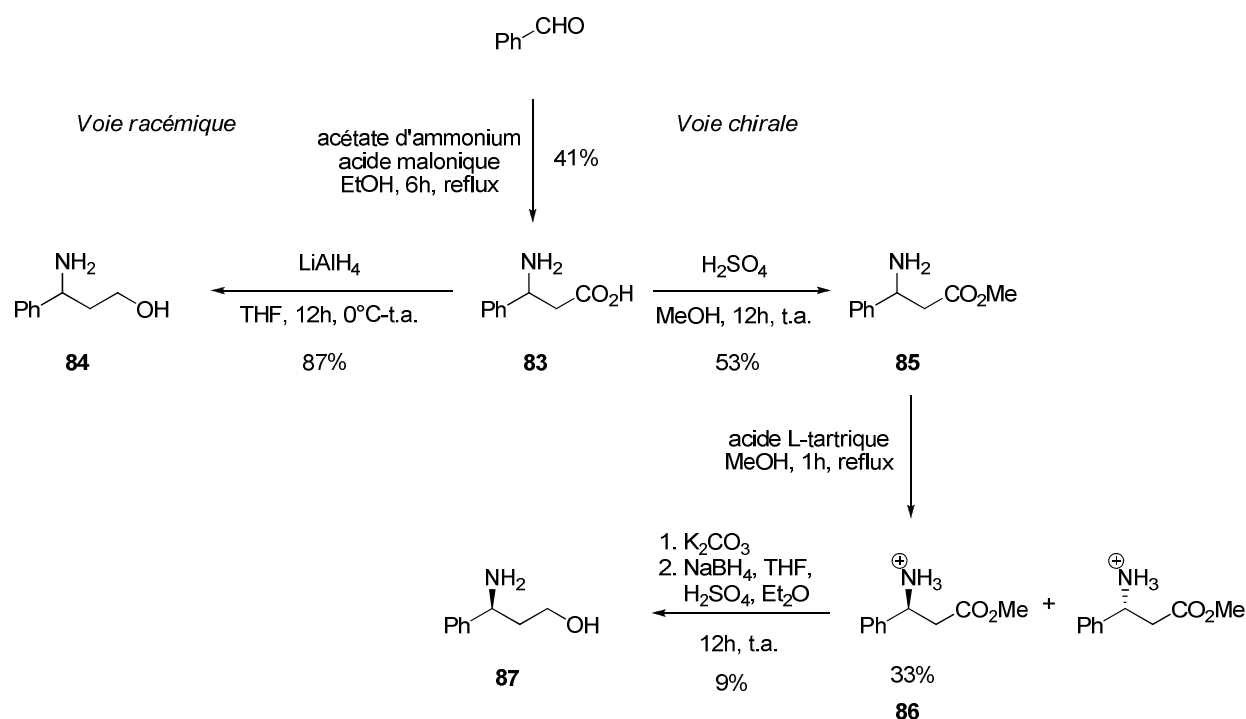


Schéma 98. Synthèses chirale et racémique du 3-amino-3-phénylpropanol.

La réduction du  $\beta$ -aminoacide **83** en  $\beta$ -amino-alcool sous sa forme racémique **84** a été effectuée à l'aide de l'hydrure double de lithium et d'aluminium dans le THF avec un bon rendement de 87%.

La forme chirale, quant à elle, nécessitait au préalable une transformation de l'acide en ester méthylique **85** afin de pouvoir réaliser un dédoublement *via* l'utilisation d'acide L-tartrique dont seul l'amino-ester **86** de configuration absolue *S* optiquement pur était isolable

<sup>121</sup> Liu S.; Müller J.F.K.; Neuburger M.; Schaffner S.; Zehdner M. *Helvetica Chim. Acta.*, **2000**, 83, 1256-1267.

<sup>122</sup> Doebner O. *Eur. J. Org. Chem.*, **1902**, 35, 1136-1147.

après trois recristallisations consécutives. Ce dernier a été réduit à l'aide de borohydrure de sodium afin de former l'auxiliaire chiral **87** avec un rendement médiocre de 9%. Nous avons supposé qu'une lactamisation intramoléculaire avait lieu au détriment de la réduction.

Des études devront être effectuées afin d'améliorer les rendements cette synthèse comme l'hydrolyse de l'ester en acide dans un premier temps. Nous avons vu que nous pouvons facilement réduire ce dernier. Dans cette optique, il serait alors intéressant d'étudier la stratégie mise au point par Grayson qui consiste à réaliser l'hydrolyse de l'ester en présence d'une lipase.<sup>123</sup> Un tel procédé permettrait d'obtenir directement l'acide lors du dédoublement.

## 5.3 Elaboration des oxazino-bicycles

### 5.3.1 Synthèse de l'oxazinopyrrolidine

L'inducteur chiral que nous avons utilisé pour effectuer nos essais est le  $\beta$ -amino-alcool sous sa forme chirale **87**. Nous avons vu dans le *chapitre 2* (cf. 2.4.3) qu'une réaction de type CHC-MCR n'était pas envisageable pour la formation d'oxazolopyrrolidine liée à une trop grande réactivité du bromure d'allyle. Nous avons décidé, pour synthétiser ce nouveau châssis moléculaire, de réaliser une *N*-alkylation de notre nouvel auxiliaire chiral suivi d'une hydroformylation (Schéma 99).

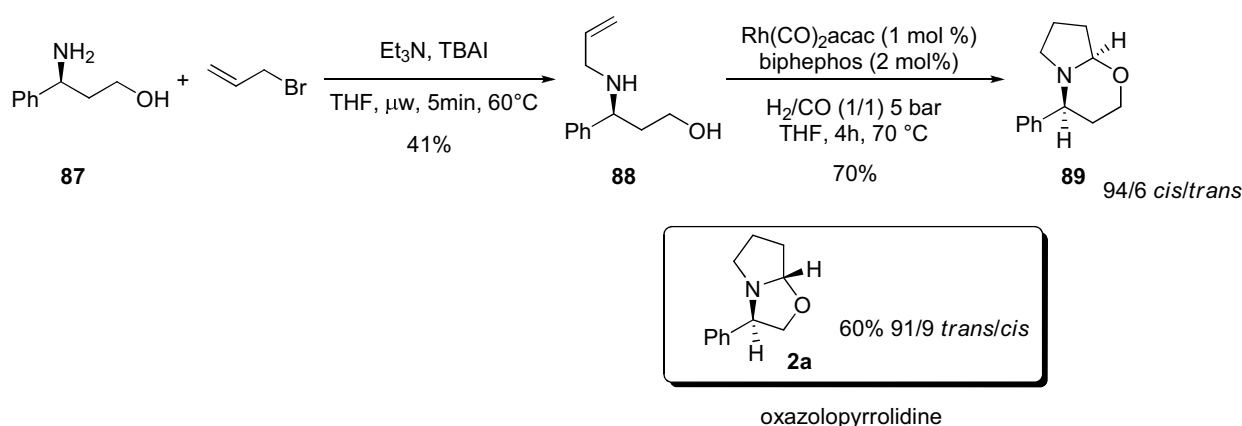


Schéma 99. Synthèses de l'oxazinopyrrolidine.

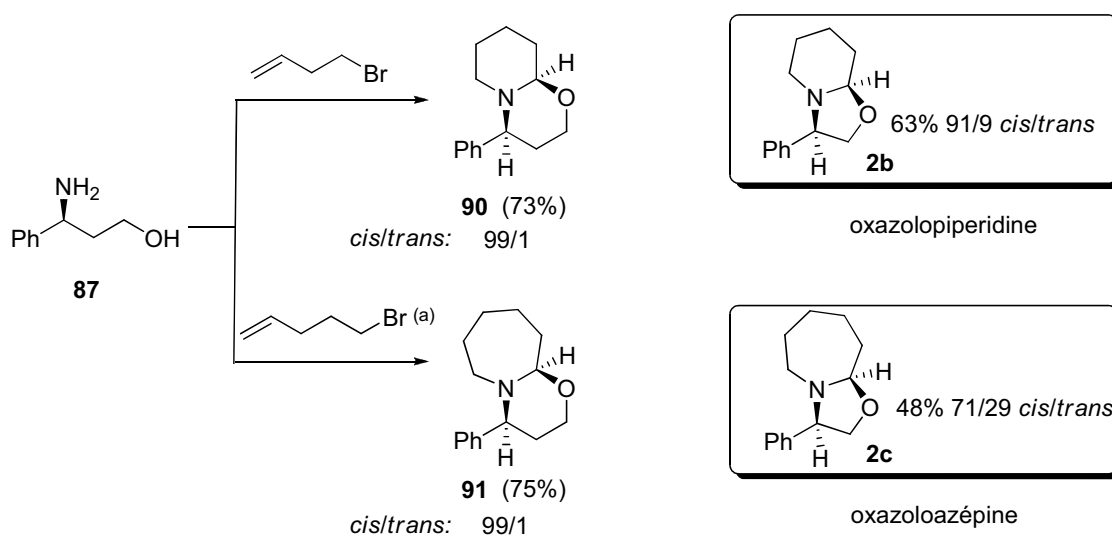
<sup>123</sup> Grayson J. I.; Roos J.; Osswald S. *Org. Process. Res. Dev.*, **2011**.

La *N*-alkylation du  $\beta$ -amino-alcool par le bromure d'allyle en présence de triéthylamine et de TBAI dans le THF sous irradiation au micro-onde a conduit à la formation de l'homoallylamine souhaité **88** avec un rendement moyen de 41% qui pourrait être expliqué par la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre les deux hétéroatomes de l'inducteur chiral **87**. En revanche, l'hydroformylation de l'homoallylamine *via* un système rhodium-biphephos à 5 bar de pression de *syngas* a conduit à la formation de l'oxazinopyrrolidine **89** avec un rendement et une diastéréosélectivité supérieurs à ceux obtenus pour l'oxazolopyrrolidine. De plus, il est important de noter que le passage à l'oxazine a également pour conséquence une inversion de la configuration au niveau du proton porté par le carbone aux pieds des deux hétéroatomes.

Il serait donc intéressant dans le futur d'effectuer des fonctionnalisations en  $\alpha$  de ce nouvel azo-oxo-bicycle [4.3.0], et de voir si la diastéréosélectivité en plus d'être inversée sera augmentée ou non.

### 5.3.2 Synthèse des oxazino-pipéridines et -azépines

A l'inverse de l'oxazinopyrrolidine, une approche CHC-MCR a cette fois été envisagée pour synthétiser les bicycles [4.4.0] et [5.4.0] (Schéma 100).



Conditions:  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$  (1 mol %), biphephos (2 mol %),  $\text{H}_2/\text{CO}$  1/1 5 bar,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, 4h, 70°C  
<sup>(a)</sup> ajout de 1 éq. de TBAI

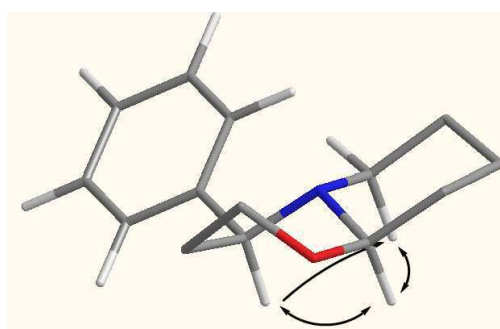
Schéma 100. Synthèses des oxazino-pipéridines et -azépines.

Les expériences de réaction multicomposant entre le (*S*)-3-amino-3-phénylpropanol et les homologues supérieurs du bromure d'allyle en présence de triéthylamine et du complexe catalytique ont fonctionné de la même manière qu'avec le (*R*)-phénylglycinol conduisant ainsi aux bicycles souhaités **90** et **91**, mais avec comme bénéfice de meilleures diastéréosélectivités et de meilleurs rendements notamment pour la formation de l'oxazinoazépine.

A ce stade, l'utilisation du nouvel inducteur chiral semblait être plus avantageuse que celle du (*R*)-phénylglycinol. Pour confirmer cela, il était nécessaire d'ajouter des organométalliques sur les bicycles formés et de voir si la sélectivité faciale de l'attaque était elle aussi augmentée.

#### 5.4 Fonctionnalisation d'oxazinopipéridines en C-6

La suite de nos investigations nous a ainsi conduits à étudier la diastéréosélectivité issue de l'addition d'organométalliques sur les oxazinopipéridines. Une étude des corrélations directes en NOESY, la présence des bandes de Bohlmann en IR, ainsi qu'une étude conformationnelle *via* Gaussian 09 a permis de mettre en évidence une structure se rapprochant de la *trans*-décالية (Figure 20). La position équatoriale de l'oxygène favoriserait donc une stabilité maximale du bicyclic ce qui pourrait engendrer des problèmes d'ouverture de ce dernier.

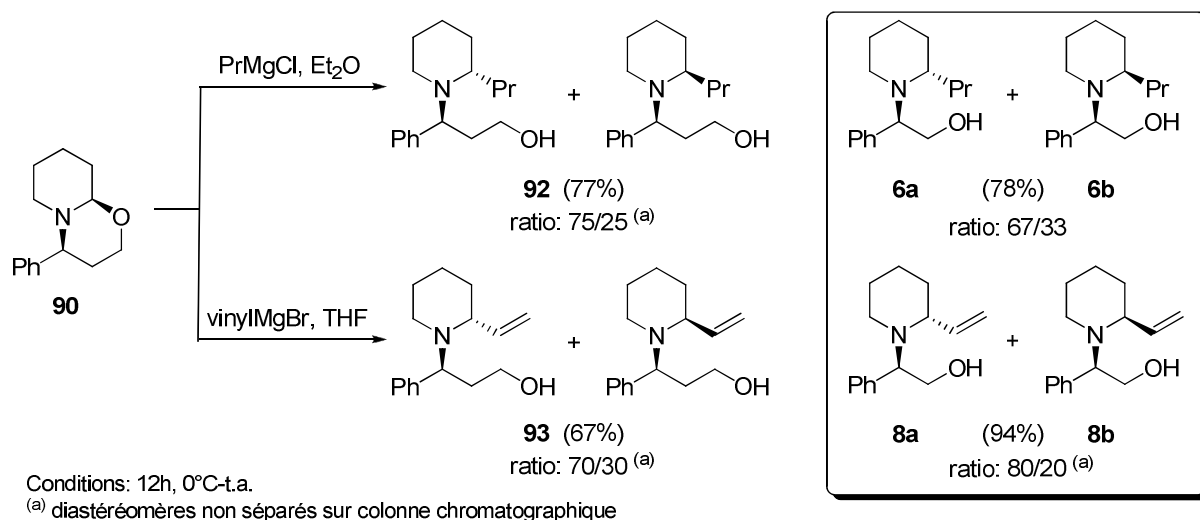


**Figure 20.** Conformation et effet nOe observés sur l'oxazinopipéridine.

Des essais d'ouvertures d'oxazinopipéridines ont ainsi été entrepris avec le chlorure de propylmagnésium et le bromure de vinylmagnésium afin de pouvoir comparer les rendements



et diastéréosélectivités obtenus avec les ouvertures des oxazolopipéridines correspondantes (Schéma 101).



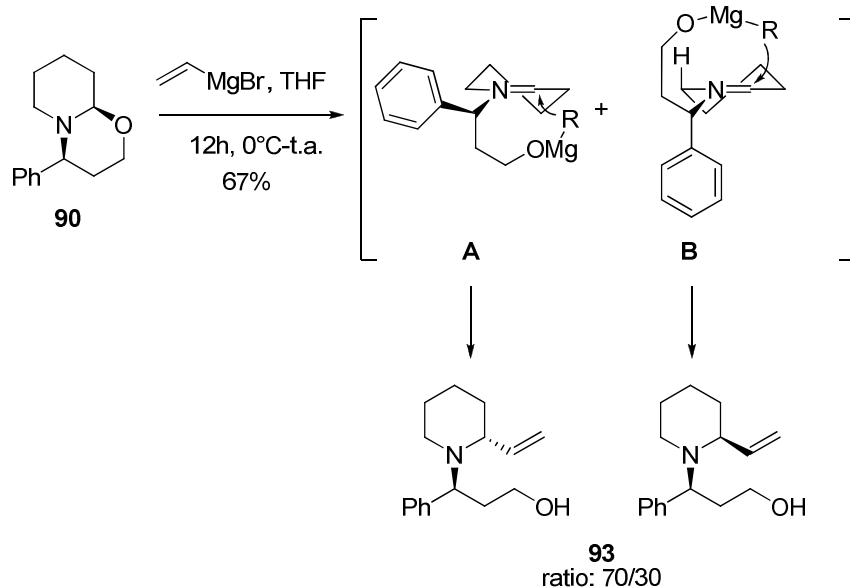
**Schéma 101.** Ouverture de l'oxazinopipéridine par différents réactifs de Grignard.

Concernant l'ouverture du bicyclic suite à l'addition de chlorure de propylmagnésium, les deux diastéréomères **92** non séparables par purification sur colonne chromatographique ont bien été obtenus avec un rendement similaire à celui de l'ouverture de l'oxazolopipéridine mais avec une diastéréosélectivité légèrement augmentée. Les deux diastéréomères **93**, non séparables non plus, issus de l'addition de bromure de vinylmagnésium voient, par contre, leurs rendements et leur diastéréosélectivité réduits.

Il est à noter que le premier inconvénient de ces additions concerne l'impossibilité de séparer les diastéréomères sans passer par une étape de protection préalable de l'alcool comme nous l'avons déjà réalisé lors de l'addition de bromure de vinylmagnésium sur l'oxazolopipéridine (cf. 3.3.2.3.2).

Si le composé **92** issu de l'addition de la chaîne propyle présente un rendement équivalent à celui de l'ouverture de l'oxazolopipéridine, celui de l'addition du vinyle a chuté. Il nous est alors difficile d'interpréter ces résultats car nous ne pouvons conclure si la stabilité du bicyclic influe ou non sur l'addition des réactifs de Grignard.

Concernant la diastéréosélectivité, contrairement à la gêne stérique observée entre l'organométallique et un hydrogène en alpha de l'azote sur une des faces de l'iminium de l'oxazolopipéridine (cf. 3.3.2.2), cette composante pourrait disparaître ici liée à une homologation de la chaîne de l'inducteur chiral (Schéma 102). Ceci entraînerait la perte de sélectivité faciale de la réaction. Mais là aussi, il nous est difficile de confirmer cela car la diastéréosélectivité est meilleure avec le propyle et moins bonne avec le vinyle.



**Schéma 102.** Etude de l'état conformationnel intermédiaire avec le bromure de vinylmagnésium.

## 5.5 Conclusion

L'utilisation d'un nouvel inducteur chiral non encombré comme l'indanol ou la betti base et permettant la formation d'une oxazine plus stable qu'une oxazolidine semblait être une bonne idée. Dans ce travail, nous avons ainsi mis en évidence les possibilités qu'offraient le (*S*)-3-amino-3-phénylpropanol à la réalisation rapide d'un motif structural élaboré en améliorant les rendements et la diastéréosélectivité. Cependant, toutes les promesses n'ont pas été tenues. Si la formation des différents aza-oxo-bicycles a été respectée, nous ne pouvons en dire autant concernant les essais d'ouvertures. Le problème était principalement lié à une trop forte stabilité du bicyclic et à la conformation de ce dernier. Des études supplémentaires seront donc à effectuer dans ce sens afin de résoudre ce problème et de valider l'utilisation de ce nouvel auxiliaire chiral dans la synthèse de composés d'intérêt biologique.



## ***Conclusion générale***



## Conclusion générale

---

Dans ce travail, nous avons développé diverses stratégies basées sur une hydroformylation en respectant les principes d'économies d'atomes et d'étapes. Nous avons pu montrer que l'hydroformylation, une des applications industrielles la plus importante de la catalyse homogène, était adaptée à la synthèse d'aza-hétérocycles d'intérêt biologique.

Ainsi, dans un premier temps, nous avons pu mettre en évidence les avantages d'une telle réaction. Alors que l'ozonolyse représente une des solutions pour produire des aldéhydes par rupture d'oléfines, l'hydroformylation, elle, représente l'alternative par création d'aldéhydes à partir de double liaisons. De plus, la chimiosélectivité et la régiosélectivité contrôlées par divers paramètres fait de cette réaction un outil attractif à la synthèse rapide d'hétérocycles. Enfin, l'hydroformylation sait se montrer robuste vis-à-vis de nombreuses autres fonctions ce qui lui a permis d'être facilement introduite dans des réactions domino.

Par la suite, nous avons su démontrer l'utilité de l'hydroformylation dans l'élaboration d'aza-oxo-bicycles comme précurseurs de nombreux composés naturels ou synthétiques d'intérêt thérapeutique. Ces hétérocycles ont tout d'abord été synthétisés en deux étapes *via* une *N*-alkylation au micro-onde d'amino-alcools par des halogéno-alcènes, suivi d'une hydroformylation des homoallylamines formés. La réalisation d'une telle expérience a permis de prouver que ces châssis moléculaires étaient très précieux pour la synthèse rapide de pyrrolidines, pipéridines et azépines chirales après quelques transformations chimiques simples, mais aussi que le système catalytique Rh(I)/biphosphos restait très performant malgré la présence de nombreux hétéro-atomes sur les substrats. L'obtention de tels résultats nous a permis de développer une réaction multi-composant permettant de réaliser en une seule étape la formation de ces bicycles avec d'excellents rendements supérieurs à la synthèse en 2 étapes tout en conservant la même diastéréosélectivité.

Le nombre d'étapes pour la construction de produits naturels portant une fonctionnalité en position  $\alpha$  de l'azote comme la coniine a été ramené au minimum grâce à la transformation d'un alcène en aldéhyde qui enclenche une réaction domino afin d'obtenir l'aza-oxo-bicycle correspondant. Puis, l'addition d'un organométallique a permis d'accéder par une suite de

réactions plus conventionnelle à la pipéridine d'intérêt. Une autre voie de synthèse de cette pipéridine nous a conduit à une fonctionnalisation en  $\alpha$  d'homoallylamine soumise à une hydroformylation. Pour ce faire, la procédure de Barbier *via* une allylation médiée par l'indium semblait judicieuse car elle nous a permis d'obtenir les différents homoallylamines avec une très bonne diastéréosélectivité et de bons rendements.

Par la suite, des fonctionnalisations en position  $\beta$  des aza-oxo-bicycles ont été entreprises. Nous avons ainsi mis en évidence l'utilité de l'hydroformylation en position branchée pour la réalisation de telles constructions. Cette réaction, bien que sous-exploitée du fait d'un contrôle limité de la régiosélectivité et de l'énantiosélectivité, était intéressante à étudier sur des oléfines 1,2-disubstituées. Nous avons vu que pour convertir l'oléfine en aldéhyde, il était nécessaire de réunir plusieurs paramètres adéquats : substrats et ligands spécifiques, pression et durée de réaction accrues. Nous avons également développé une stratégie combinant à la fois une procédure de Barbier, une réaction d'aza-Cope et une hydroformylation branchée afin de réaliser la synthèse de 3-phénylpipéridines. L'utilisation d'une procédure de Barbier avec le chlorure de cinnamyle sur une oxazolidine a permis de mettre en évidence une double réactivité permettant de former tout aussi bien une homoallylamine  $\beta$ -substituée qu'une oléfine 1,2-disubstituée. Ces deux entités, une fois soumise à une hydroformylation, nous ont permis d'obtenir les deux énantiomères de la 3-phénylpipéridine optiquement purs.

Enfin, afin d'augmenter la diastéréosélectivité lors de l'addition d'organométalliques sur des oxazolo-bicycles formés à partir de (*R*)-phénylglycinol, il était important de tester un nouvel inducteur chiral. Nous avons ainsi décidé de synthétiser l'homologue supérieur du (*R*)-phénylglycinol : le (*S*)-3-amino-3-phénylpropanol qui peut former des oxazines. Des essais de bicyclisation ont ainsi été entrepris démontrant l'efficacité de ce nouvel auxiliaire chiral. Néanmoins, les premiers essais d'addition de réactifs de Grignard sur les oxazinopipéridines se sont avérés en-dessous de nos espérances. Il serait donc primordial d'approfondir notre étude sur ce point afin de valoriser cet inducteur chiral.

Pour conclure, notre travail montre que l'hydroformylation est une technique adaptée à l'obtention d'aza-hétérocycles par réaction domino cyclohydrocarbonylation-cyclisation. Il ne fait aucun doute que cette réaction possède encore un potentiel certain qui n'attend que d'être découvert.

## ***Information générale***





## Information générale

---

All reagents were commercially available from Aldrich, Alfa Aesar and Acros. Tetrahydrofuran (THF) and diethyl ether (Et<sub>2</sub>O) were distilled from sodium benzophenone under argon. Dichloromethane (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) was distilled from calcium hydride under argon. Column chromatography was carried out using chromatographic silica gel 40-60 μm Merck. Chiral column chromatography used was a Chiralpak<sup>®</sup> IC (250 x 4.6 mm, 5 μm) based upon cellulose tris(3,5-dichlorophenylcarbamate) polymer immobilized on silica. Chiral separations were realized on an HPLC device with a 1 mL/min flow of *n*-heptane/2-propanol/butylamine 90/10/0.1 eluant. Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on pre-coated silica gel 60 F<sub>254</sub> Merck aluminium plates and visualized by UV lamp (254 nm) and by KMnO<sub>4</sub> exposure. Micro-wave reactions were made on a magnetic stirred and air cooled Biotage Initiator micro-wave. Hydroformylation reactions were made in a stainless steel reactor equipped with a magnetic bar in Teflon and a cap with a thermic probe and three holes from which gas can go through.

All <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were obtained at ambient temperature in CDCl<sub>3</sub> on Bruker Advance 200, 300 and 400 spectrometers at 200-400 MHz and 50-100 MHz respectively. 2D NMR spectra were also recorded on a Bruker Advance 400 spectrometer. Chemical shifts (δ) are given in ppm relative to the resonance of their respective residual solvent peak, CHCl<sub>3</sub> (<sup>1</sup>H: δ=7.26, <sup>13</sup>C: 77.23 ppm, the middle peak). Infrared spectra were obtained on a Thermo Electron Corporation Nicolet 380 FT-IR equipped with ATR. Low-resolution mass spectrometry was performed on an Agilent MSD with Agilent 1200 SL HPLC equipped with DAD. High-resolution mass spectrometry was performed on an Agilent 6520 Q-TOF with Agilent 1200 SL HPLC equipped with DAD. Melting points were determined on a Büchi Melting Point B540 apparatus in open capillary tubes and are uncorrected. Specific rotations were measured with a Perkin-Elmer apparatus by using a 10 cm cell with a Na 589 nm filter: values are given in 10<sup>-1</sup> deg cm<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>.



## *Partie expérimentale*

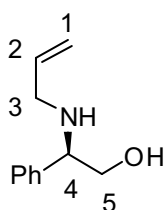


## Partie expérimentale chapitre 2

### General procedure for *N*-alkylation of amino-alcohols

A sealed tube containing a solution of an amino-alcohol (1 eq.) in 3 mL of anhydrous THF, 1 eq. of the brominated by-product, 1 eq. of triethylamine and 1 eq. of tetrabutylammonium iodide is stirred on a given temperature and time in a microwave. The solution is then hydrolyzed by water, then extracted by EtOAc, dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude residue is purified by flash chromatography to yield the desired product (**1a-I**).

#### (*R*)-2-(allylamino)-2-phenylethanol (**1a**)



Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO

Exact Mass: 177,1154

Molecular Weight: 177,2429

Reaction between (*R*)-phenylglycinol and allyl bromide at 60°C during 5 min. Colorless oil (72%).

TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1) R<sub>f</sub>: 0,36.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -81.46 (*c* 1.5 in CHCl<sub>3</sub>).

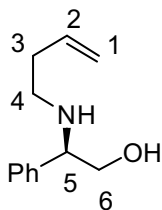
IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3289.3, 2922.7, 2852.4, 1558.3, 1492.5, 1452.9.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.40-7.28 (m, 5H), 5,91 (ddt, *J* = 16.5 Hz, 10.4 Hz, 6.1 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 5.17 (ddd, *J* = 17.3 Hz, 3.0 Hz, 1.5 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 5.12 (ddd, *J* = 10.4 Hz, 2.8 Hz, 1.3 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 3,85 (dd, *J* = 8.6 Hz, 4.3 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 3.74 (dd, *J* = 10.8 Hz, 4.4 Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 3.63 (dd, *J* = 10.9 Hz, 8.6 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 3.24 (ddt, *J* = 14.0 Hz, 5.6 Hz, 1.6 Hz, 1H, **H**<sub>3</sub>), 3.10 (ddt, *J* = 14.0 Hz, 6.6 Hz, 1.2 Hz, 1H, **H**<sub>3</sub>), 2.94 (br s, 2H, **NH**, **OH**).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 140.4 (C), 136.4 (CH), 128.8 (CH), 127.8 (CH), 127.5 (CH), 116.5 (CH<sub>2</sub>), 66.7 (CH<sub>2</sub>), 63.9 (CH), 49.9 (CH<sub>2</sub>).

LRMS-ESI: *m/z* 178.1 [M+H]<sup>+</sup>.

### (*R*)-2-(but-3-enylamino)-2-phenylethanol (**1b**)



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO  
Exact Mass: 191,1310  
Molecular Weight: 191,2695

Reaction between (*R*)-phenylglycinol and 4-bromobut-1-ene at 130°C during 10 min. Pale yellow solid (52%).

TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1) R<sub>f</sub>: 0,33.

mp 46-48 °C.

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> -57.47 (*c* 1.5 in CHCl<sub>3</sub>).

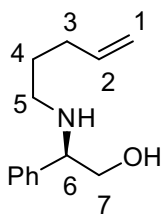
IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3289.8, 2920.9, 2838.7, 1640.1, 1492.9, 1453.5.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.39-7.26 (m, 5H), 5.76 (ddt, *J* = 17.2 Hz, 10.2 Hz, 6.8 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 5.11-5.01 (m, 2H, **H**<sub>1</sub>), 3.82 (dd, *J* = 8.6 Hz, 4.7 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 3.73 (dd, *J* = 10.8 Hz, 4.4 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 3.59 (dd, *J* = 10.6 Hz, 8.7 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 2.74 (br s, 2H, **NH**, **OH**), 2.71-2.54 (m, 2H, **H**<sub>4</sub>), 2.33-2.22 (m, 2H, **H**<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 140.4 (C), 136.3 (CH) 128.9 (CH), 127.9 (CH), 127.4 (CH), 116.8 (CH<sub>2</sub>), 66.6 (CH<sub>2</sub>), 64.7 (CH), 46.4 (CH<sub>2</sub>), 34.3 (CH<sub>2</sub>).

LRMS-ESI: *m/z* 192.1 [M+H]<sup>+</sup>.

### (*R*)-2-(pent-4-enylamino)-2-phenylethanol (**1c**)



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO  
Exact Mass: 205,1467  
Molecular Weight: 205,2961

Reaction between (*R*)-phenylglycinol and 5-bromopent-1-ene at 130°C during 10 min. Colorless oil (65%).

TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1) R<sub>f</sub>: 0,35.

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> -75.13 (*c* 1.5 in CHCl<sub>3</sub>).

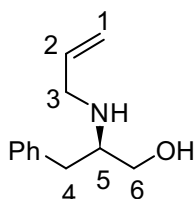
IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3293.0, 2929.3, 1639.7, 1452.8.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.41-7.27 (m, 5H), 5.77 (ddt, *J* = 17.1 Hz, 10.2 Hz, 6.7 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 5.04-4.92 (m, 2H, **H**<sub>1</sub>), 3.86 (dd, *J* = 8.8 Hz, 4.3 Hz, 1H, **H**<sub>7</sub>), 3.76 (dd, *J* = 11.0 Hz, 4.3 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 3.66 (dd, *J* = 10.8 Hz, 8.8 Hz, 1H, **H**<sub>7</sub>), 3.61 (br s, 2H, **NH**, **OH**), 2.65-2.50 (m, 2H, **H**<sub>5</sub>), 2.16-2.01 (m, 2H, **H**<sub>3</sub>), 1.64 (m, 2H, **H**<sub>4</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 139.8 (C), 138.2 (CH), 128.8 (CH), 127.9 (CH), 127.5 (CH), 115.0 (CH<sub>2</sub>), 66.3 (CH<sub>2</sub>), 64.9 (CH), 46.8 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>).

HRMS-ESI: *m/z* 206.1539 [M+H]<sup>+</sup>.

### (*R*)-2-(allylamino)-3-phenylpropan-1-ol (1d)



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO  
Exact Mass: 191,1310  
Molecular Weight: 191,2695

Reaction between (*R*)-phenylalaninol and allyl bromide without TBAI at 100°C during 5 min. White solid (54%).

TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1) R<sub>f</sub>: 0.27.

mp 59-61°C.

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> -10.87 (*c* 1.5 in CHCl<sub>3</sub>).

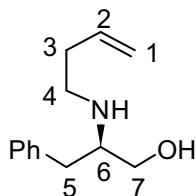
IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3137.8, 2919.8, 1494.5, 1453.0.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.33-7.16 (m, 5H), 5.83 (ddt, *J* = 17.2 Hz, 10.2 Hz, 6.0 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 5.17-5.06 (m, 2H, **H**<sub>1</sub>), 3.62 (dd, *J* = 10.9 Hz, 3.9 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 3.34 (dd, *J* = 10.9 Hz, 5.5 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 3.30-3.25 (m, 2H, **H**<sub>3</sub>), 2.96 (dddd, *J* = 7.0 Hz, 7.0 Hz, 5.5 Hz, 3.9 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 2.86-2.71 (m, 2H, **H**<sub>4</sub>), 2.19 (br s, 2H, **NH**, **OH**).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 138.6 (C), 136.6 (CH), 129.4 (CH), 128.8 (CH), 126.7 (CH), 116.5 (CH<sub>2</sub>), 62.6 (CH<sub>2</sub>), 59.6 (CH), 49.7 (CH<sub>2</sub>), 38.2 (CH<sub>2</sub>).

HRMS-ESI: *m/z* 192.1383 [M+H]<sup>+</sup>.

### (*R*)-2-(but-3-enylamino)-3-phenylpropan-1-ol (1e)



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO  
Exact Mass: 205,1467  
Molecular Weight: 205,2961

Reaction between (*R*)-phenylalaninol and 4-bromobut-1-ene (2 eq.) at 130°C during 10 min. White solid (78%).

TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1) R<sub>f</sub>: 0.30.

mp 56-58°C.

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> +6.33 (*c* 1.5 in CHCl<sub>3</sub>).

IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3031.8, 2873.0, 1494.5, 1475.3.

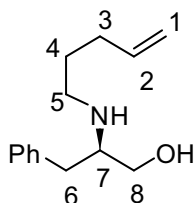
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.33-7.16 (m, 5H), 5.70 (ddt, *J* = 17.1 Hz, 10.3 Hz, 6.8 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 5.05-4.97 (m, 2H, **H**<sub>1</sub>), 3.62 (dd, *J* = 10.7 Hz, 3.9 Hz, 1H, **H**<sub>7</sub>), 3.34 (dd, *J* = 10.7 Hz, 5.5 Hz, 1H, **H**<sub>7</sub>), 2.91 (dddd, *J* = 6.9 Hz, 6.9 Hz, 5.5 Hz, 3.9 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 2.83-2.71 (m, 2H, **H**<sub>4</sub>), 2.69 (dd, *J* = 6.9 Hz, 6.9 Hz, 2H, **H**<sub>5</sub>), 2.38-2.14 (m, 4H, **H**<sub>3</sub>, **NH**, **OH**).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 138.7 (C), 136.2 (CH), 129.4 (CH), 128.8 (CH), 126.6 (CH), 116.8 (CH<sub>2</sub>), 62.6 (CH<sub>2</sub>), 60.4 (CH), 46.1 (CH<sub>2</sub>), 38.2 (CH<sub>2</sub>), 34.5 (CH<sub>2</sub>).

HRMS-ESI: *m/z* 206.1539 [M+H]<sup>+</sup>.



**(R)-2-(pent-4-enylamino)-3-phenylpropan-1-ol (1f)**



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO  
Exact Mass: 219,1623  
Molecular Weight: 219,3226

Reaction between (*R*)-phenylalaninol and 5-bromopent-1-ene (2 eq.) at 130°C during 10 min. White solid (72%).

TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1) R<sub>f</sub>: 0.23.

mp 44-46°C.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -0.67 (*c* 1.5 in CHCl<sub>3</sub>).

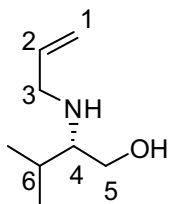
IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3392.3, 2927.3, 1639.9, 1453.7.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.35-7.16 (m, 5H), 5.76 (ddt, *J* = 17.1 Hz, 10.3 Hz, 6.7 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 5.01-4.92 (m, 2H, **H**<sub>1</sub>), 3.62 (dd, *J* = 10.7 Hz, 3.9 Hz, 1H, **H**<sub>8</sub>), 3.34 (dd, *J* = 10.7 Hz, 5.5 Hz, 1H, **H**<sub>8</sub>), 2.91 (dddd, *J* = 7.0 Hz, 7.0 Hz, 5.5 Hz, 3.9 Hz, 1H, **H**<sub>7</sub>), 2.85-2.70 (m, 2H, **H**<sub>5</sub>), 2.69-2.57 (m, 2H, **H**<sub>6</sub>), 2.37 (br s, 2H, **NH**, **OH**), 2.09-2.01 (m, 2H, **H**<sub>3</sub>), 1.61-1.48 (m, 2H, **H**<sub>4</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 138.7 (C), 138.3 (CH), 129.4 (CH), 128.8 (CH), 126.6 (CH), 115.1 (CH<sub>2</sub>), 62.5 (CH<sub>2</sub>), 60.4 (CH), 46.4 (CH<sub>2</sub>), 38.2 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>).

HRMS-ESI: *m/z* 220.1696 [M+H]<sup>+</sup>.

**(S)-2-(allylamino)-3-methylbutan-1-ol (1g)**



Chemical Formula: C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO  
Exact Mass: 143,1310  
Molecular Weight: 143,2267

Reaction between (*S*)-valinol and allyl bromide (2 eq.) without TBAI at 60°C during 5 min. Colorless oil (52%).

TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1) R<sub>f</sub>: 0.17.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +21.33 (*c* 1.5 in CHCl<sub>3</sub>).

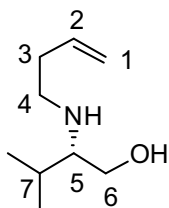
IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3330.9, 2958.7, 2873.8, 1644.5, 1466.4.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 5.90 (ddt, *J* = 17.2 Hz, 10.3 Hz, 6.0 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 5.24-5.07 (m, 2H, **H**<sub>1</sub>), 3.61 (dd, *J* = 10.8 Hz, 4.2 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 3.42-3.22 (m, 3H, **H**<sub>3</sub>, **H**<sub>5</sub>), 2.85 (br s, 2H, **NH**, **OH**), 2.46 (ddd, *J* = 7.1 Hz, 6.2 Hz, 4.2 Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 1.83 (dq, *J* = 13.4 Hz, 6.6 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 0.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, **CH**<sub>3</sub>), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, **CH**<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 136.3 (CH), 116.7 (CH<sub>2</sub>), 63.9 (CH), 60.5 (CH<sub>2</sub>), 49.9 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH), 19.7 (CH<sub>3</sub>), 18.5 (CH<sub>3</sub>).

HRMS-ESI: *m/z* 144.1383 [M+H]<sup>+</sup>.

### (S)-2-(but-3-enylamino)-3-methylbutan-1-ol (1h)



Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>NO  
Exact Mass: 157,1467  
Molecular Weight: 157,2533

Reaction between (S)-valinol and 4-bromobut-1-ene (2 eq.) at 130°C during 15 min. Colorless oil (58%).

TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1) R<sub>f</sub>: 0.23.

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> +13.75 (c 0.8 in CHCl<sub>3</sub>).

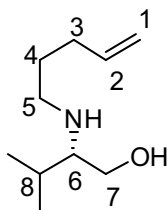
IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3323.1, 2957.2, 1640.6, 1466.6.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 5.79 (ddt, *J* = 17.2 Hz, 10.3 Hz, 6.8 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 5.15-5.01 (m, 2H, **H**<sub>1</sub>), 3.59 (dd, *J* = 10.6 Hz, 4.3 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 3.33 (dd, *J* = 10.6 Hz, 7.3 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 2.74 (dt, *J* = 11.4 Hz, 6.9 Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 2.64 (dt, *J* = 11.4 Hz, 6.6 Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 2.42-2.15 (m, 5H, **H**<sub>3</sub>, **H**<sub>5</sub>, **NH**, **OH**), 1.79 (dq, *J* = 13.6 Hz, 6.8 Hz, 1H, **H**<sub>7</sub>), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>), 0.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 136.4 (CH), 116.7 (CH<sub>2</sub>), 64.5 (CH), 60.6 (CH<sub>2</sub>), 46.2 (CH<sub>2</sub>), 34.8 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH), 19.7 (CH<sub>3</sub>), 18.6 (CH<sub>3</sub>).

HRMS-ESI: *m/z* 158.1539 [M+H]<sup>+</sup>.

### (S)-3-methyl-2-(pent-4-enylamino)butan-1-ol (1i)



Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>NO  
Exact Mass: 171,1623  
Molecular Weight: 171,2798

Reaction between (S)-valinol and 5-bromopent-1-ene (2 eq.) at 130°C during 15 min. Colorless oil (46%).

TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1) R<sub>f</sub>: 0.27.

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> +27.40 (c 1.5 in CHCl<sub>3</sub>).

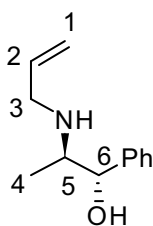
IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3328.8, 2956.5, 1640.3, 1465.8.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 5.82 (ddt, *J* = 17.1 Hz, 10.2 Hz, 6.7 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 5.08-4.95 (m, 2H, **H**<sub>1</sub>), 3.60 (dd, *J* = 10.5 Hz, 4.4 Hz, 1H, **H**<sub>7</sub>), 3.30 (dd, *J* = 10.5 Hz, 7.3 Hz, 1H, **H**<sub>7</sub>), 2.71 (dt, *J* = 11.5 Hz, 7.0 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 2.57 (dt, *J* = 11.4 Hz, 7.1 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 2.37 (ddd, *J* = 6.9 Hz, 6.9 Hz, 4.4 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 2.27-1.95 (m, 4H, **H**<sub>3</sub>, **NH**, **OH**), 1.80 (dq, *J* = 13.6 Hz, 6.8 Hz, 1H, **H**<sub>8</sub>), 1.66-1.54 (m, 2H, **H**<sub>4</sub>), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 138.4 (CH), 114.8 (CH<sub>2</sub>), 64.4 (CH), 60.5 (CH<sub>2</sub>), 46.5 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH), 19.6 (CH<sub>3</sub>), 18.5 (CH<sub>3</sub>).

HRMS-ESI: *m/z* 172.1696 [M+H]<sup>+</sup>.

**(1*S*,2*R*)-2-(allylamino)-1-phenylpropan-1-ol (1j)**



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO  
Exact Mass: 191,1310  
Molecular Weight: 191,2695

Reaction between (+)-norephedrine and allyl bromide with 2 eq. of Et<sub>3</sub>N at 60°C during 15 min. Colorless oil (65%).

TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1) R<sub>f</sub>: 0.37.

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> -1.27 (*c* 1.5 in CHCl<sub>3</sub>).

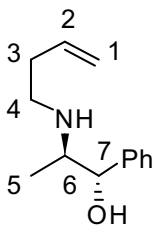
IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3302.3, 2975.6, 1492.5, 1449.9.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.37-7.22 (m, 5H), 5.96 (ddt, *J* = 17.2 Hz, 10.3 Hz, 6.1 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 5.25 (dddd, *J* = 17.3 Hz, 1.6 Hz, 1.6 Hz, 1.6 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 5.17 (dddd, *J* = 10.2 Hz, 1.6 Hz, 1.6 Hz, 1.6 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 4.88 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 3.48-3.32 (m, 4H, **H**<sub>3</sub>, **NH**, **OH**), 3.04 (qd, *J* = 6.6 Hz, 3.7 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 0.90(d, *J* = 6.6 Hz, 3H, **H**<sub>4</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 141.4 (C), 135.8 (CH), 128.3 (CH), 127.3 (CH), 126.2 (CH), 117.2 (CH<sub>2</sub>), 73.1 (CH), 57.9 (CH), 49.6 (CH<sub>2</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>).

LRMS-ESI: *m/z* 192.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**(1*S*,2*R*)-2-(but-3-enylamino)-1-phenylpropan-1-ol (1k)**



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO  
Exact Mass: 205,1467  
Molecular Weight: 205,2961

Reaction between (+)-norephedrine and 4-bromobut-1-ene (2 eq.) with 2 eq. of Et<sub>3</sub>N at 130°C during 10 min. Colorless oil (43%).

TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1) R<sub>f</sub>: 0.33.

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> +6.53 (*c* 1.5 in CHCl<sub>3</sub>).

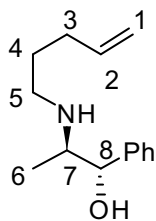
IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3081.9, 2975.2, 1450.5, 1369.7.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.37-7.22 (m, 5H), 5.79 (ddt, *J* = 17.1 Hz, 10.3 Hz, 6.8 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 5.15-5.04 (m, 2H, **H**<sub>1</sub>), 4.83 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, **H**<sub>7</sub>), 3.02-2.74 (m, 5H, **H**<sub>4</sub>, **H**<sub>6</sub>, **NH**, **OH**), 2.39-2.24 (m, 2H, **H**<sub>3</sub>), 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, **H**<sub>5</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 141.4 (C), 136.0 (CH), 128.3 (CH), 127.3 (CH), 126.3 (CH), 117.1 (CH<sub>2</sub>), 73.1 (CH), 58.7 (CH), 46.2 (CH<sub>2</sub>), 34.3 (CH<sub>2</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>).

LRMS-ESI: *m/z* 206.1 [M+H]<sup>+</sup>.

## (1*S*,2*R*)-2-(pent-4-enylamino)-1-phenylpropan-1-ol (**11**)



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO  
Exact Mass: 219,1623  
Molecular Weight: 219,3226

Reaction between (+)-norephedrine and 5-bromopent-1-ene (2 eq.) with 2 eq. of Et<sub>3</sub>N at 130°C during 10 min. White solid (36%).

TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1) R<sub>f</sub>: 0.33.

mp 43-45°C.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +6.33 (*c* 1.5 in CHCl<sub>3</sub>).

IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3082.1, 2977.6, 1450.2, 1429.2.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.38-7.21 (m, 5H), 5.82 (ddt, *J* = 17.1 Hz, 10.3 Hz, 6.7 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 5.04 (dddd, *J* = 17.1 Hz, 1.8 Hz, 1.8 Hz, 1.8 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 4.98 (dddd, *J* = 10.1 Hz, 1.8 Hz, 1.8 Hz, 1.8 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 4.81 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, **H**<sub>8</sub>), 2.96 (qd, *J* = 6.6 Hz, 3.8 Hz, 1H, **H**<sub>7</sub>), 2.84-2.59 (m, 4H, **H**<sub>5</sub>, **NH**, **OH**), 2.18-2.08 (m, 2H, **H**<sub>3</sub>), 1.71-1.58 (m, 2H, **H**<sub>4</sub>), 0.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, **H**<sub>6</sub>).

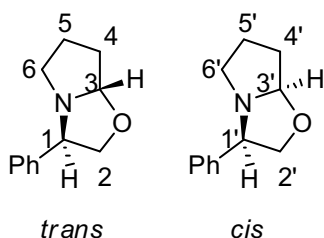
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 141.5 (C), 138.3 (CH), 128.3 (CH), 127.3 (CH), 126.3 (CH), 115.2 (CH<sub>2</sub>), 73.1 (CH), 58.8 (CH), 46.7 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 14.6 (CH<sub>3</sub>).

LRMS-ESI: *m/z*: 220.1 [M+H]<sup>+</sup>.

## General procedure for hydroformylation of alkylated amino-alcohols

In a reactor under argon containing a solution of the alkylated amino-alcohol **1a-I** (1 eq.) in 10 mL anhydrous THF are added 1% of Rh(CO)<sub>2</sub>acac and 2% of biphosphos. The solution is stirred for 4 hrs at 70°C under a *syngas* pressure of 5 bar (H<sub>2</sub>/CO 1/1). The solution is then concentrated and purified by flash chromatography to yield the desired product (**2a-I**).

**(3*R*,7*aS*)-3-phenyl-hexahydropyrrolo[2,1-b]oxazole (*trans* 2a) & (3*R*,7*aR*)-3-phenyl-hexahydropyrrolo[2,1-b]oxazole (*cis* 2a)**



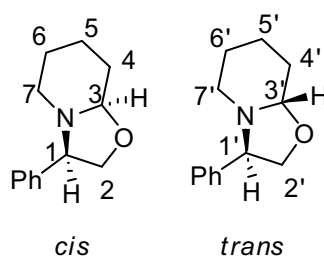
Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO  
Exact Mass: 189,1154  
Molecular Weight: 189,2536

Hydroformylation of (*R*)-2-(allylamino)-2-phenylethanol **1a**.  
Colorless oil (60%). Mixture of two diastereomers (91/9 *trans/cis*).  
**TLC** (pentane/EtOAc 7/3) R<sub>f</sub>: 0.30.  
**IR** (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2967.1, 2868.7, 1493.7, 1451.5.  
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) for *trans* isomer: 7.35-7.15 (m, 5H), 4.98 (dd, *J* = 5.1 Hz, 1.7 Hz, 1H, **H<sub>3</sub>**), 4.28 (dd, *J* = 8.5 Hz, 6.9 Hz, 1H, **H<sub>2</sub>**), 4.04 (dd, *J* = 7.1 Hz, 7.1 Hz, 1H, **H<sub>1</sub>**), 3.54 (dd, *J* = 8.5 Hz, 7.3 Hz, 1H, **H<sub>2</sub>**), 3.15-3.05 (m, 1H, **H<sub>6</sub>**), 2.76-2.66 (m, 1H, **H<sub>6</sub>**), 2.06-1.67 (m, 4H, **H<sub>4</sub>**, **H<sub>5</sub>**); for *cis* isomer (diagnostic peaks only): 5.07 (d, *J* = 4.9 Hz, 1.4 Hz, 1H, **H<sub>3'</sub>**), 4.61 (dd, *J* = 9.6 Hz, 7.1 Hz, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.90 (dd, *J* = 9.8 Hz, 7.4 Hz, 1H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) for *trans* isomer: 142.6 (C), 128.7 (CH), 127.3 (CH), 126.8 (CH), 98.9 (CH), 73.2 (CH<sub>2</sub>), 70.1 (CH), 55.6 (CH<sub>2</sub>), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 24.1 (CH<sub>2</sub>).

**LRMS-ESI**: *m/z* 190.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**(3*R*,8*aR*)-3-phenyl-hexahydro-2H-oxazolo[3,2-a]pyridine (*cis* 2b) & (3*R*,8*aS*)-3-phenyl-hexahydro-2H-oxazolo[3,2-a]pyridine (*trans* 2b)**



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO  
Exact Mass: 203,1310  
Molecular Weight: 203,2802

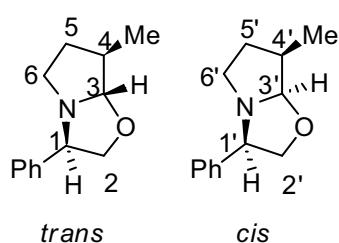
Hydroformylation of (*R*)-2-(but-3-enylamino)-2-phenylethanol **1b**. Brown solid (75%). Mixture of two diastereomers (91/9 *cis/trans*).  
**TLC** (pentane/EtOAc 9/1) R<sub>f</sub>: 0.20.  
**mp** 39-41 °C.  
**IR** (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2941.7, 1453.7, 1120.4.  
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) for *cis* isomer: 7.43-7.23 (m, 5H), 4.17 (dd, *J* = 7.7 Hz, 7.7 Hz, 1H, **H<sub>2</sub>**), 3.70 (dd, *J* = 9.7 Hz, 2.9 Hz, 1H, **H<sub>3</sub>**), 3.65 (dd, *J* = 8.2 Hz, 8.2 Hz, 1H, **H<sub>2</sub>**), 3.54 (dd, *J* = 8.2 Hz, 8.2 Hz, 1H, **H<sub>1</sub>**), 2.90-2.81 (m, 1H, **H<sub>7</sub>**), 2.08-1.96 (m, 2H, **H<sub>4</sub>**, **H<sub>7</sub>**), 1.93-1.81 (m, 1H, **H<sub>5</sub>**), 1.68-1.46 (m,

3H, **H**<sub>4</sub>, **H**<sub>6</sub>), 1.43-1.25 (m, 1H, **H**<sub>5</sub>); for *trans* isomer (diagnostic peaks only): 4.47-4.38 (m, 2H), 4.29-4.24 (m, 1H), 3.97 (dd, *J* = 7.9 Hz, 4.4 Hz, 1H), 2.75-2.63 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) for *cis* isomer: 139.3 (C), 128.7 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 94.9 (CH), 73.2 (CH<sub>2</sub>), 67.4 (CH), 48.1 (CH<sub>2</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>).

LRMS-ESI: *m/z* 204.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**(3*R*,7*R*,7*aS*)-7-methyl-3-phenyl-hexahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazole (*trans* 2*b'*)** &  
**(3*S*,7*R*,7*aR*)-7-methyl-3-phenyl-hexahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazole (*cis* 2*b'*)**



Hydroformylation of (*R*)-2-(but-3-enylamino)-2-phenylethanol **1b** with P(OPh)<sub>3</sub>. Mixture of two diastereomers (62/38 *trans/cis*).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) for *trans* isomer: 7.47-7.18 (m, 5H), 4.70 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, **H**<sub>3</sub>), 4.35 (dd, *J* = 8.0 Hz,

Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO  
 Exact Mass: 203,131  
 Molecular Weight: 203,2802

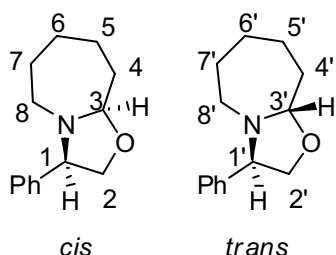
7.1 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 4.09 (dd, *J* = 7.0 Hz, 7.0 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 3.65 (dd, *J* = 8.1 Hz, 7.1 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 3.33-3.17 (m, 1H), 2.86-2.73

(m, 1H), 2.38-2.06 (m, 2H), 1.69-1.52 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 7.2 Hz, **Me**); for *cis* isomer: 7.47-7.18 (m, 5H), 4.81 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, **H**<sub>3'</sub>), 4.27 (dd, *J* = 8.0 Hz, 7.1 Hz, 1H, **H**<sub>2'</sub>), 4.06 (dd, *J* = 7.0 Hz, 7.0 Hz, 1H, **H**<sub>1'</sub>), 3.58 (dd, *J* = 8.1 Hz, 7.1 Hz, 1H, **H**<sub>2'</sub>), 3.33-3.17 (m, 1H), 2.86-2.73 (m, 1H), 2.38-2.06 (m, 1H), 1.86-1.73 (m, 1H), 1.69-1.52 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 7.2 Hz, **Me**).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) for *trans* isomer: 142.5 (C), 128.6 (CH), 127.2 (CH), 126.8 (CH), 105.4 (CH), 73.3 (CH<sub>2</sub>), 69.5 (CH), 55.2 (CH<sub>2</sub>), 39.2 (CH), 33.4 (CH<sub>2</sub>), 17.8 (CH<sub>3</sub>); for *cis* isomer (diagnostic peaks): 100.4 (CH), 72.6 (CH<sub>2</sub>), 71.9 (CH), 55.9 (CH<sub>2</sub>), 38.0 (CH), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 13.5 (CH<sub>3</sub>).

LRMS-ESI: *m/z* 204.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**(3*R*,9*aR*)-3-phenyl-octahydrooxazolo[3,2-*a*]azepine (cis 2c) & (3*R*,9*aS*)-3-phenyl-octahydrooxazolo[3,2-*a*]azepine (trans 2c)**



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO  
Exact Mass: 217,1467  
Molecular Weight: 217,3068

Hydroformylation of (*R*)-2-(pent-4-enylamino)-2-phenylethanol **1c**. Colorless oil (86%). Mixture of two diastereomers (71/29 *cis/trans*).

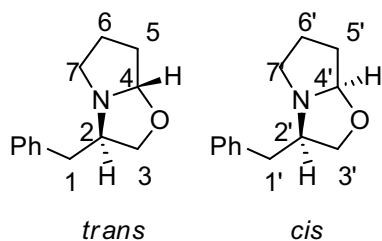
TLC (pentane/Et<sub>2</sub>O 9/1) R<sub>f</sub>: 0.44.

IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2926.1, 2854.1, 1492.4, 1451.9.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 7.48-7.21 (m, 10H), 4.96 (dd, *J* = 7.7 Hz, 3.8 Hz, 1H, **H**<sub>3'</sub>), 4.33-4.25 (m, 2H, **H**<sub>3</sub>, **H**<sub>2'</sub>), 4.17-4.06 (m, 2H, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>1'</sub>), 3.76 (dd, *J* = 9.1 Hz, 6.9 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 3.69 (dd, *J* = 9.0 Hz, 7.1 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 3.57 (dd, *J* = 8.5 Hz, 8.5 Hz, 1H, **H**<sub>2'</sub>), 2.93-2.79 (m, 2H, **H**<sub>8</sub>, **H**<sub>8'</sub>), 2.72 (dd, *J* = 13.1 Hz, 8.1 Hz, 1H, **H**<sub>8'</sub>), 2.32-2.22 (m, 1H, **H**<sub>8</sub>), 2.15-2.06 (m, 1H, **H**<sub>4</sub>), 1.92-1.43 (m, 15H, **H**<sub>4</sub>, **H**<sub>5</sub>, **H**<sub>6</sub>, **H**<sub>7</sub>, **H**<sub>4'</sub>, **H**<sub>5'</sub>, **H**<sub>6'</sub>, **H**<sub>7'</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) for *cis* isomer: 139.8 (C), 128.7 (CH), 127.9 (CH), 127.4 (CH), 97.6 (CH), 73.7 (CH<sub>2</sub>), 70.1 (CH), 49.4 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 23.7 (CH<sub>2</sub>); for *trans* isomer: 141.2 (C), 128.6 (CH), 127.8 (CH), 127.5 (CH), 96.3 (CH), 73.6 (CH<sub>2</sub>), 68.7 (CH), 49.5 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 23.9 (CH<sub>2</sub>); HRMS-ESI: *m/z* 218.1543 [M+H]<sup>+</sup>.

**(3*R*,7*aS*)-3-benzyl-hexahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazole (trans 2d) & (3*R*,7*aR*)-3-benzyl-hexahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazole (cis 2d)**



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO  
Exact Mass: 203,1310  
Molecular Weight: 203,2802

Hydroformylation of (*R*)-2-(allylamino)-3-phenylpropan-1-ol **1d**. Colorless oil (84%). Mixture of two diastereomers (83/17 *trans/cis*).

TLC (pentane/Et<sub>2</sub>O 9/1) R<sub>f</sub>: 0.14.

IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2934.4, 2867.3, 1494.7, 1453.5.

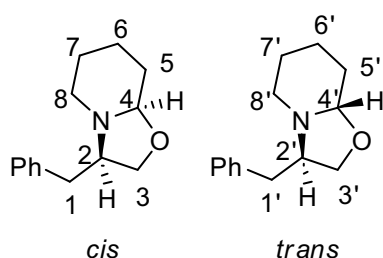
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) for *trans* isomer: 7.39-7.10 (m, 5H), 5.02-4.93 (m, 1H, **H**<sub>4</sub>), 3.96 (dd, *J* = 8.4 Hz, 6.3 Hz, 1H, **H**<sub>3</sub>), 3.47 (dd, *J* = 8.4 Hz, 5.7 Hz, 1H, **H**<sub>3</sub>), 3.35 (dddd, *J* = 7.8 Hz, 6.8 Hz, 6.2 Hz, 5.7 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 3.05 (ddd, *J* = 9.7 Hz, 6.8 Hz, 5.1 Hz, 1H, **H**<sub>7</sub>), 2.96 (dd, *J* = 13.7 Hz, 6.8 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 2.66 (dd, *J* = 13.7 Hz, 7.9 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 2.59 (ddd, *J* = 9.5 Hz, 7.3 Hz, 7.3 Hz, 1H,

**H**<sub>7</sub>), 2.12-1.68 (m, 4H, **H**<sub>5</sub>, **H**<sub>6</sub>); for *cis* isomer (diagnostic peaks only): 3.85-3.74 (m, 1H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.42-3.30 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.90-2.78 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) for *trans* isomer: 139.4 (C), 129.2 (CH), 128.5 (CH), 126.3 (CH), 97.6 (CH), 69.8 (CH<sub>2</sub>), 67.5 (CH), 55.1 (CH<sub>2</sub>), 41.1 (CH<sub>2</sub>), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 23.9 (CH<sub>2</sub>); for *cis* isomer: 139.0 (C), 129.3 (CH), 128.6 (CH), 126.6 (CH), 99.1 (CH), 66.9 (CH<sub>2</sub>), 63.6 (CH), 45.4 (CH<sub>2</sub>), 35.7 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 24.4 (CH<sub>2</sub>).

LRMS-ESI: *m/z* 204.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**(3*R*,8*aR*)-3-benzyl-hexahydro-2H-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (*cis* 2e) & (3*R*,8*aS*)-3-benzyl-hexahydro-2H-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (*trans* 2e)**



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO  
Exact Mass: 217,1467  
Molecular Weight: 217,3068

Hydroformylation of (*R*)-2-(but-3-enylamino)-3-phenylpropan-1-ol **1e**. Colorless oil (74%). Mixture of two diastereomers (77/23 *cis/trans*).

TLC (pentane/EtOAc 9/1) R<sub>f</sub>: 0.16.

IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2936.6, 2854.5, 1496.0, 1453.7.

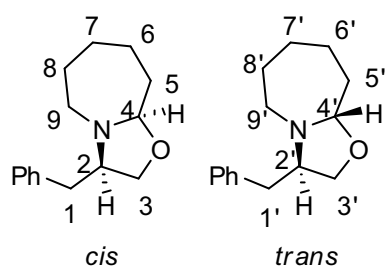
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.35-7.15 (m, 10H), 4.52 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H, **H**<sub>4'</sub>), 3.99 (dd, *J* = 8.0 Hz, 6.8 Hz, 1H, **H**<sub>3'</sub>), 3.81 (dd, *J* = 7.7 Hz, 7.7 Hz, 1H, **H**<sub>3</sub>), 3.65 (dd, *J* = 8.2 Hz, 8.2 Hz, 1H, **H**<sub>3</sub>), 3.56 (dd, *J* = 9.4 Hz, 2.6 Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 3.43 (dd, *J* = 7.8 Hz, 3.7 Hz, 1H, **H**<sub>3'</sub>), 3.35 (dddd, *J* = 9.0 Hz, 6.9 Hz, 6.0 Hz, 4.1 Hz, 1H, **H**<sub>2'</sub>), 3.18-3.13 (m, 1H, **H**<sub>8</sub>), 3.10 (dd, *J* = 13.5 Hz, 4.3 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 3.03 (dd, *J* = 14.2 Hz, 6.3 Hz, 1H, **H**<sub>1'</sub>), 2.85 (dddd, *J* = 9.3 Hz, 8.4 Hz, 7.6 Hz, 4.7 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 2.78-2.72 (m, 1H, **H**<sub>8'</sub>), 2.65 (dd, *J* = 13.5 Hz, 9.2 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 2.60-2.50 (m, 2H, **H**<sub>1'</sub>, **H**<sub>8'</sub>), 2.11 (td, *J* = 10.9 Hz, 3.3 Hz, 1H, **H**<sub>8</sub>), 2.03-1.93 (m, 1H, **H**<sub>5</sub>, **H**<sub>5'</sub>), 1.93-1.80 (m, 1H, **H**<sub>6</sub>, **H**<sub>5'</sub>), 1.71-1.23 (m, 4H, **H**<sub>5</sub>, **H**<sub>6</sub>, **H**<sub>7</sub>, **H**<sub>6'</sub>, **H**<sub>7'</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) for *cis* isomer: 138.7 (C), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 126.5 (CH), 94.8 (CH), 70.7 (CH<sub>2</sub>), 63.9 (CH), 48.4 (CH<sub>2</sub>), 37.9 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>); for *trans* isomer: 139.1 (C), 129.3 (CH), 128.6 (CH), 126.4 (CH), 88.6 (CH), 67.8 (CH<sub>2</sub>), 66.4 (CH), 49.5 (CH<sub>2</sub>), 39.3 (CH<sub>2</sub>), 27.2 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 19.2 (CH<sub>2</sub>).

HRMS-ESI: *m/z* 218.1541 [M+H]<sup>+</sup>.



**(3*R*,9*aR*)-3-benzyl-octahydrooxazolo[3,2-*a*]azepine (cis 2f) and (3*R*,9*aS*)-3-benzyl-octahydrooxazolo[3,2-*a*]azepine (trans 2f)**



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO  
Exact Mass: 231,1623  
Molecular Weight: 231,3333

Hydroformylation of (*R*)-2-(pent-4-enylamino)-3-phenylpropan-1-ol **1f**. Colorless oil (81%). Mixture of two diastereomers (59/41 *cis/trans*).

TLC (pentane/EtOAc 9/1) R<sub>f</sub>: 0.43.

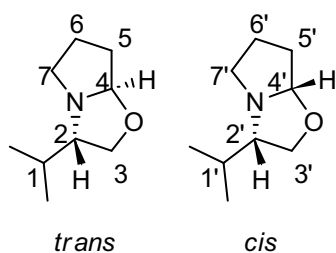
IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2925.0, 2853.3, 1495.2, 1452.5.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 7.33-7.16 (m, 10H), 4.73 (dd, *J* = 8.9 Hz, 3.9 Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 4.11 (dd, *J* = 9.0 Hz, 3.0 Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 3.95 (dd, *J* = 8.2 Hz, 6.6 Hz, 1H, **H**<sub>3</sub>), 3.79 (dd, *J* = 7.9 Hz, 6.9 Hz, 1H, **H**<sub>3</sub>), 3.70 (dd, *J* = 7.6 Hz, 7.6 Hz, 1H, **H**<sub>3</sub>), 3.43 (dd, *J* = 8.2 Hz, 7.1 Hz, 1H, **H**<sub>3</sub>), 3.26 (dddd, *J* = 7.9 Hz, 6.7 Hz, 6.7 Hz, 6.7 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 3.09-2.90 (m, 5H, **H**<sub>1</sub>, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>9</sub>, **H**<sub>1'</sub>, **H**<sub>9'</sub>), 2.70-2.54 (m, 3H, **H**<sub>1</sub>, **H**<sub>1'</sub>, **H**<sub>9'</sub>), 2.34 (ddd, *J* = 12.3 Hz, 8.7 Hz, 4.7 Hz, 1H, **H**<sub>9</sub>), 2.06 (dddd, *J* = 13.0 Hz, 5.3 Hz, 5.3 Hz, 3.0 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 2.02-1.94 (m, 1H, **H**<sub>5'</sub>), 1.83-1.35 (m, 14H, **H**<sub>5</sub>, **H**<sub>6</sub>, **H**<sub>7</sub>, **H**<sub>8</sub>, **H**<sub>5'</sub>, **H**<sub>6'</sub>, **H**<sub>7'</sub>, **H**<sub>8'</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) for *cis* isomer: 139.1 (C), 129.2 (CH), 128.5 (CH), 126.4 (CH), 97.9 (CH), 70.9 (CH<sub>2</sub>), 66.6 (CH), 50.3 (CH<sub>2</sub>), 39.6 (CH<sub>2</sub>), 35.0 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 23.5 (CH<sub>2</sub>); for *trans* isomer: 139.4 (C), 129.3 (CH), 128.5 (CH), 126.3 (CH), 95.1 (CH), 70.3 (CH<sub>2</sub>), 67.8 (CH), 51.0 (CH<sub>2</sub>), 40.0 (CH<sub>2</sub>), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 23.2 (CH<sub>2</sub>).

LRMS-ESI: *m/z* 232.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**(3*S*,7*aR*)-3-isopropyl-hexahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazole (trans 2g) & (3*S*,7*aS*)-3-isopropyl-hexahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazole (cis 2g)**



Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO  
Exact Mass: 155,1310  
Molecular Weight: 155,2374

Hydroformylation of (*S*)-2-(allylamino)-3-methylbutan-1-ol **1g**. Colorless oil (33%). Mixture of two diastereomers (86/14 *trans/cis*).

TLC (pentane/EtOAc 7/3) R<sub>f</sub>: 0.23.

IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2927.0, 1434.6, 1417.4.

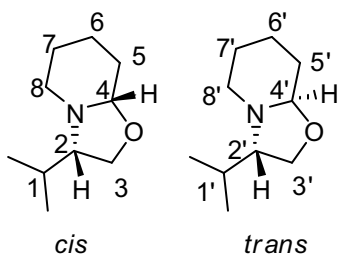
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 4.96 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H,

$\mathbf{H}_4$ ), 4.77 (dd,  $J = 5.1$  Hz, 1.4 Hz, 1H,  $\mathbf{H}_4$ ), 4.09 (dd,  $J = 8.7$  Hz, 6.9 Hz, 1H,  $\mathbf{H}_3$ ), 3.75 (dd,  $J = 7.2$  Hz, 7.2 Hz, 1H,  $\mathbf{H}_3$ ), 3.45-3.36 (m, 2H,  $\mathbf{H}_3$ ,  $\mathbf{H}_3'$ ), 3.14-3.03 (m, 2H,  $\mathbf{H}_7$ ,  $\mathbf{H}_2'$ ), 2.89-2.82 (m, 1H,  $\mathbf{H}_7$ ), 2.69-2.55 (m, 3H,  $\mathbf{H}_2$ ,  $\mathbf{H}_7$ ,  $\mathbf{H}_7'$ ), 2.08-1.69 (m, 9H,  $\mathbf{H}_5$ ,  $\mathbf{H}_6$ ,  $\mathbf{H}_1$ ,  $\mathbf{H}_5'$ ,  $\mathbf{H}_6'$ ), 1.63-1.49 (m, 1H,  $\mathbf{H}_1$ ), 1.15 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H,  $\mathbf{CH}_3$ ), 1.02 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H,  $\mathbf{CH}_3$ ), 0.89 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H,  $\mathbf{CH}_3$ ), 0.83 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H,  $\mathbf{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) for *trans* isomer: 98.1 (CH), 73.7 (CH), 70.2 ( $\text{CH}_2$ ), 56.9 ( $\text{CH}_2$ ), 33.2 (CH), 31.2 ( $\text{CH}_2$ ), 24.2 ( $\text{CH}_2$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3$ ), 19.3 ( $\text{CH}_3$ ); for *cis* isomer: 99.4 (CH), 77.4 (CH), 66.4 ( $\text{CH}_2$ ), 44.8 ( $\text{CH}_2$ ), 30.8 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 (CH), 24.2 ( $\text{CH}_2$ ), 20.9 ( $\text{CH}_3$ ), 14.4 ( $\text{CH}_3$ ).

HRMS-ESI:  $m/z$  156.1383  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(3*S*,8*aS*)-3-isopropyl-hexahydro-2H-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (*cis* 2h) & (3*S*,8*aR*)-3-isopropyl-hexahydro-2H-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (*trans* 2h)**



Chemical Formula:  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}$   
Exact Mass: 169,1467  
Molecular Weight: 169,264

Hydroformylation of (*S*)-2-(but-3-enylamino)-3-methylbutan-1-ol **1h**. Colorless oil (78%). Mixture of two diastereomers (69/31 *cis/trans*).

TLC (pentane/EtOAc 9/1)  $R_f$ : 0.31.

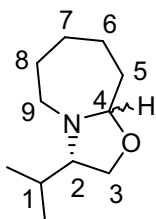
IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  2938.9, 2871.7, 1456.1, 1406.4.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 4.25 (dd,  $J = 3.7$  Hz, 2.2 Hz, 1H,  $\mathbf{H}_4$ ), 4.02 (dd,  $J = 7.8$  Hz, 7.8 Hz, 1H,  $\mathbf{H}_3$ ), 3.76 (dd,  $J = 7.9$  Hz, 1H,  $\mathbf{H}_3$ ), 3.67 (dd,  $J = 7.9$  Hz, 2.6 Hz, 1H,  $\mathbf{H}_4$ ), 3.60 (dd,  $J = 8.1$  Hz, 8.1 Hz, 1H,  $\mathbf{H}_3$ ), 3.34 (dd,  $J = 8.3$  Hz, 5.1 Hz, 1H,  $\mathbf{H}_3'$ ), 2.89 (ddd,  $J = 10.9$  Hz, 4.3 Hz, 4.3 Hz, 1H,  $\mathbf{H}_8$ ), 2.69-2.61 (m, 1H,  $\mathbf{H}_8'$ ), 2.56-2.38 (m, 3H,  $\mathbf{H}_2$ ,  $\mathbf{H}_2'$ ,  $\mathbf{H}_8'$ ), 2.16-2.07 (m, 1H,  $\mathbf{H}_8$ ), 2.03-1.23 (m, 14H,  $\mathbf{H}_1$ ,  $\mathbf{H}_5$ ,  $\mathbf{H}_6$ ,  $\mathbf{H}_7$ ,  $\mathbf{H}_1'$ ,  $\mathbf{H}_5'$ ,  $\mathbf{H}_6'$ ,  $\mathbf{H}_7'$ ), 0.99 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H,  $\mathbf{CH}_3$ ), 0.93 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\mathbf{CH}_3$ ), 0.86 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\mathbf{CH}_3$ ), 0.79 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H,  $\mathbf{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) for *cis* isomer: 94.4 (CH), 68.1 (CH), 66.5 ( $\text{CH}_2$ ), 47.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 27.7 (CH), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 22.1 ( $\text{CH}_2$ ), 20.3 ( $\text{CH}_3$ ), 17.1 ( $\text{CH}_3$ ); for *trans* isomer: 88.7 (CH), 73.7 (CH), 66.7 ( $\text{CH}_2$ ), 51.2 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 (CH), 26.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 20.9 ( $\text{CH}_3$ ), 19.0 ( $\text{CH}_2$ ), 18.9 ( $\text{CH}_3$ ).

HRMS-ESI:  $m/z$  170.1539  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(3*S*,9*aS*)-3-isopropyl-octahydrooxazolo[3,2-*a*]azepine (*cis* 2i) & (3*S*,9*aR*)-3-isopropyl-octahydrooxazolo[3,2-*a*]azepine (*trans* 2i)**



Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO  
Exact Mass: 183,1623  
Molecular Weight: 183,2905

Hydroformylation of (*S*)-3-methyl-2-(pent-4-enylamino)butan-1-ol **1i**. Colorless oil (68%). Mixture of two diastereomers (50/50 *cis/trans*).

**TLC** (pentane/EtOAc 9/1) R<sub>f</sub>: 0.77.

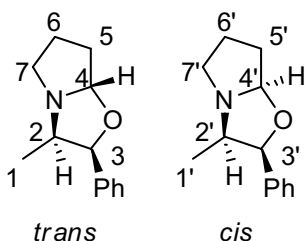
**IR** (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2925.5, 2866.1, 1452.9, 1383.6.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 4.47 (dd,  $J = 9.2$  Hz, 4.4 Hz, 1H, **H<sub>4'</sub>**), 4.12 (dd,  $J = 9.0$  Hz, 3.0 Hz, 1H, **H<sub>4</sub>**), 4.0 (dd,  $J = 8.3$  Hz, 7.4 Hz, 1H, **H<sub>3'</sub>**), 3.79-3.68 (m, 2H, **H<sub>3</sub>**), 3.30 (dd,  $J = 7.8$  Hz, 7.8 Hz, 1H, **H<sub>3'</sub>**), 3.10 (ddd,  $J = 13.6$  Hz, 10.2 Hz, 1.0 Hz, 1H, **H<sub>9'</sub>**), 2.94 (ddd,  $J = 12.2$  Hz, 6.1 Hz, 6.1 Hz, 1H, **H<sub>9</sub>**), 2.66-2.54 (m, 2H, **H<sub>2</sub>**, **H<sub>2'</sub>**), 2.51-2.35 (m, 2H, **H<sub>9</sub>**, **H<sub>9'</sub>**), 2.05-1.94 (m, 2H, **H<sub>5</sub>**, **H<sub>5'</sub>**), 1.81-1.32 (m, 16H, **H<sub>1</sub>**, **H<sub>5</sub>**, **H<sub>6</sub>**, **H<sub>7</sub>**, **H<sub>8</sub>**, **H<sub>1'</sub>**, **H<sub>5'</sub>**, **H<sub>6'</sub>**, **H<sub>7'</sub>**, **H<sub>8'</sub>**), 0.99 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, **CH<sub>3'</sub>**), 0.89 (d,  $J = 3.2$  Hz, 3H, **CH<sub>3</sub>**), 0.87 (d,  $J = 3.2$  Hz, 3H, **CH<sub>3</sub>**), 0.80 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H, **CH<sub>3'</sub>**).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 97.9 (CH), 95.2 (CH), 73.8 (CH), 70.2 (CH), 68.7 (CH<sub>2</sub>), 67.4 (CH<sub>2</sub>), 52.9 (CH<sub>2</sub>), 50.8 (CH<sub>2</sub>), 34.9 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (CH), 30.8 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 24.1 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 20.5 (CH<sub>3</sub>), 19.5 (CH<sub>3</sub>), 18.7 (CH<sub>3</sub>), 17.4 (CH<sub>3</sub>).

**HRMS-ESI**:  $m/z$  184.1700 [M+H]<sup>+</sup>.

**(2*S*,3*R*,7*aS*)-3-methyl-2-phenyl-hexahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazole (*trans* 2j) & (2*S*,3*R*,7*aR*)-3-methyl-2-phenyl-hexahydropyrrolo[2,1-*b*]oxazole (*cis* 2j)**



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO  
Exact Mass: 203,1310  
Molecular Weight: 203,2802

Hydroformylation of (1*S*,2*R*)-2-(allylamino)-1-phenylpropan-1-ol **1j**. Colorless oil (40%). Mixture of two diastereomers (91/9 *trans/cis*).

**TLC** (pentane/EtOAc 7/3) R<sub>f</sub>: 0.10.

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2971.3, 2931.4, 1493.9, 1451.4.

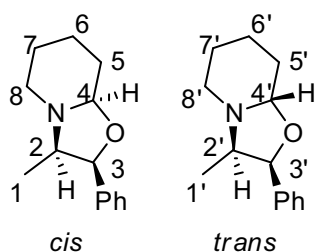
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) for *trans* isomer: 7.41-7.17 (m, 5H), 5.35 (dd,  $J = 5.0$  Hz, 1.8 Hz, 1H, **H<sub>4</sub>**), 5.11 (d,  $J =$

5.5 Hz, 1H, **H**<sub>3</sub>), 3.52 (qd,  $J = 7.1$  Hz, 5.4 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 3.27 (ddd,  $J = 9.4$  Hz, 7.4 Hz, 4.3 Hz, 1H, **H**<sub>7</sub>), 2.82 (ddd,  $J = 9.7$  Hz, 7.6 Hz, 7.6 Hz, 1H, **H**<sub>7</sub>), 2.22-1.75 (m, 4H), 0.72 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H, **H**<sub>1</sub>); for *cis* isomer (diagnostic peaks only): 0.95 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H, **H**<sub>1</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) for *trans* isomer: 139.7 (C), 128.3 (CH), 127.1 (CH), 126.1 (CH), 96.7 (CH), 78.4 (CH), 64.3 (CH), 54.1 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 24.1 (CH<sub>2</sub>), 16.6 (CH<sub>3</sub>).

HRMS-ESI:  $m/z$  204.1383 [M+H]<sup>+</sup>.

**(2*S*,3*R*,8*aR*)-3-methyl-2-phenyl-hexahydro-2H-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (*cis* 2k) & (2*S*,3*R*,8*aS*)-3-methyl-2-phenyl-hexahydro-2H-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (*trans* 2k)**



Hydroformylation of (1*S*,2*R*)-2-(but-3-enylamino)-1-phenylpropan-1-ol **1k**. Colorless oil (59%). Mixture of two diastereomers (91/9 *cis/trans*).

TLC (pentane/EtOAc 9/1)  $R_f$ : 0.45.

IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2941.4, 2855.3, 1493.2, 1455.5.

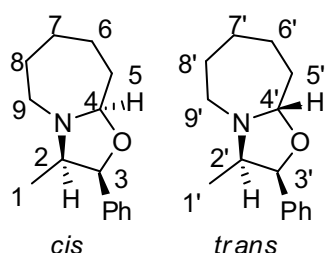
Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO  
Exact Mass: 217,1467  
Molecular Weight: 217,3068

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) for *cis* isomer: 7.38-7.21 (m, 5H), 4.97 (d  $J = 7.9$  Hz, 1H, **H**<sub>3</sub>), 3.61 (dd,  $J = 9.6$  Hz, 2.5 Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 3.07-3.01 (m, 1H, **H**<sub>8</sub>), 2.78 (qd,  $J = 7.1$  Hz, 6.2 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 2.13-1.52 (m, 7H, **H**<sub>5</sub>, **H**<sub>6</sub>, **H**<sub>7</sub>, **H**<sub>8</sub>), 0.65 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H, **H**<sub>1</sub>); for *trans* isomer (diagnostic peaks only): 5.39 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.79 (dd,  $J = 3.5$  Hz, 3.5 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) for *cis* isomer: 140.4 (C), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 94.9 (CH), 82.1 (CH), 61.7 (CH), 48.3 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>).

HRMS-ESI:  $m/z$  218.1545 [M+H]<sup>+</sup>.

**(2*S*,3*R*,9*aR*)-3-methyl-2-phenyl-octahydrooxazolo[3,2-*a*]azepine (*cis* 2l) & (2*S*,3*R*,9*aS*)-3-methyl-2-phenyl-octahydrooxazolo[3,2-*a*]azepine (*trans* 2l)**



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO  
Exact Mass: 231,1623  
Molecular Weight: 231,3333

Hydroformylation of (1*S*,2*R*)-2-(pent-4-enylamino)-1-phenylpropan-1-ol **1l**. Colorless oil (76%). Mixture of two diastereomers (77/23 *cis/trans*).  
**TLC** (pentane/EtOAc 9/1) R<sub>f</sub>: 0.63.  
**IR** (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2928.2, 2856.0, 1494.1, 1454.6.  
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 7.33-7.08 (m, 10H), 5.11 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, **H**<sub>3'</sub>), 4.96 (dd, *J* = 9.1 Hz, 3.6 Hz, 1H, **H**<sub>4'</sub>), 4.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, **H**<sub>3</sub>), 4.04 (dd, *J* = 8.9 Hz, 2.5 Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 3.38 (qd, *J* = 6.6 Hz, 6.6 Hz, 1H, **H**<sub>2'</sub>), 2.99-2.79 (m, 3H, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>9</sub>, **H**<sub>9'</sub>), 2.15-1.35 (m, 17H, **H**<sub>5</sub>, **H**<sub>6</sub>, **H**<sub>7</sub>, **H**<sub>8</sub>, **H**<sub>9</sub>, **H**<sub>5'</sub>, **H**<sub>6'</sub>, **H**<sub>7'</sub>, **H**<sub>8'</sub>), 0.62 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, **H**<sub>1'</sub>), 0.59 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, **H**<sub>1</sub>).

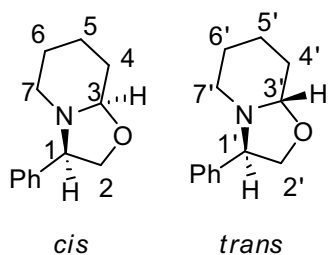
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) for *cis* isomer: 140.6 (C), 128.0 (CH), 126.6 (CH), 97.7 (CH), 82.6 (CH), 63.9 (CH), 49.7 (CH<sub>2</sub>), 34.4 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 15.3 (CH<sub>3</sub>), for *trans* isomer: 140.6 (C), 128.2 (CH), 127.6 (CH), 127.2 (CH), 94.9 (CH), 80.7 (CH), 64.6 (CH), 50.2 (CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 23.4 (CH<sub>2</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>).

**HRMS-ESI**: *m/z* 232.1698 [M+H]<sup>+</sup>.

### General procedure for the *one-pot* synthesis

In a reactor under argon containing a solution of the amino-alcohol (100 mg) in 10 mL of anhydrous THF are added 1 eq. of alkyl bromide, 1 eq. of triethylamine, 1 eq. of tetrabutylammonium iodide, 1 mol % of Rh(CO)<sub>2</sub>acac and 2 mol % of biphepos. The solution is stirred for 4 hrs at 70 °C under a *syngas* pressure of 4 bar (H<sub>2</sub>/CO 1/1). The solution is then concentrated and purified by flash chromatography to yield the desired product (**2a-1**).

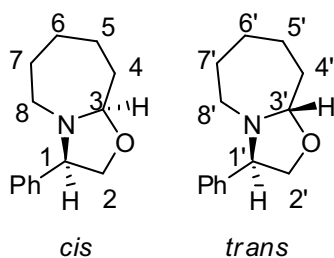
**(3*R*,8*aR*)-3-phenyl-hexahydro-2H-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (*cis* 2b) & (3*R*,8*aS*)-3-phenyl-hexahydro-2H-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (*trans* 2b)**



Reaction between (*R*)-phenylglycinol and 4-bromobut-1-ene without TBAI. Brown solid (63%). Mixture of two diastereomers (91/9 *cis/trans*).

Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO  
Exact Mass: 203,1310  
Molecular Weight: 203,2802

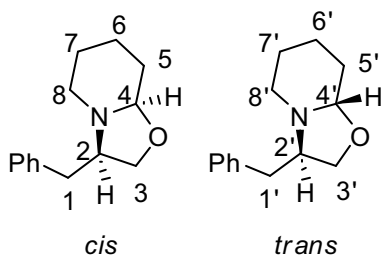
**(3*R*,9*aR*)-3-phenyl-octahydrooxazolo[3,2-*a*]azepine (*cis* 2c) & (3*R*,9*aS*)-3-phenyl-octahydrooxazolo[3,2-*a*]azepine (*trans* 2c)**



Reaction between (*R*)-phenylglycinol and 5-bromopent-1-ene. Colorless oil (48%). Mixture of two diastereomers (71/29 *cis/trans*).

Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO  
Exact Mass: 217,1467  
Molecular Weight: 217,3068

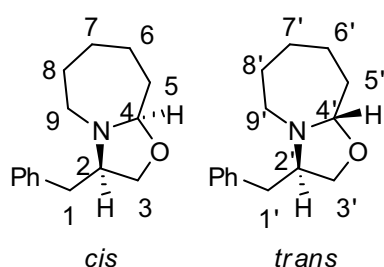
**(3*R*,8*aR*)-3-benzyl-hexahydro-2H-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (*cis* 2e) & (3*R*,8*aS*)-3-benzyl-hexahydro-2H-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (*trans* 2e)**



Reaction between (*R*)-phenylalaninol and 4-bromobut-1-ene without TBAI. Colorless oil (51%). Mixture of two diastereomers (77/23 *cis/trans*).

Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO  
Exact Mass: 217,1467  
Molecular Weight: 217,3068

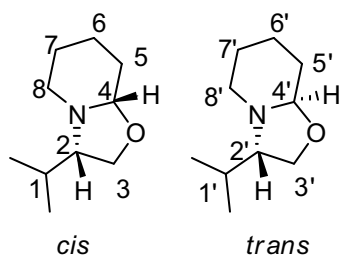
**(3*R*,9*aR*)-3-benzyl-octahydrooxazolo[3,2-*a*]azepine (*cis* 2f) and (3*R*,9*aS*)-3-benzyl-octahydrooxazolo[3,2-*a*]azepine (*trans* 2f)**



Reaction between (*R*)-phenylalaninol and 5-bromopent-1-ene. Colorless oil (84%). Mixture of two diastereomers (59/41 *cis/trans*).

Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO  
Exact Mass: 231,1623  
Molecular Weight: 231,3333

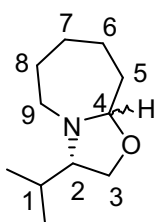
**(3*S*,8*aS*)-3-isopropyl-hexahydro-2H-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (*cis* 2h) & (3*S*,8*aR*)-3-isopropyl-hexahydro-2H-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (*trans* 2h)**



Reaction between (*S*)-valinol and 4-bromobut-1-ene without TBAI. Colorless oil (40%). Mixture of two diastereomers (69/31 *cis/trans*).

Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO  
Exact Mass: 169,1467  
Molecular Weight: 169,264

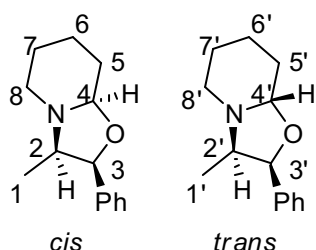
**(3*S*,9*aS*)-3-isopropyl-octahydrooxazolo[3,2-*a*]azepine (*cis* 2i) & (3*S*,9*aR*)-3-isopropyl-octahydrooxazolo[3,2-*a*]azepine (*trans* 2i)**



Reaction between (*S*)-valinol and 5-bromopent-1-ene. Colorless oil (35%). Mixture of two diastereomers (50/50 *cis/trans*).

Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO  
Exact Mass: 183,1623  
Molecular Weight: 183,2905

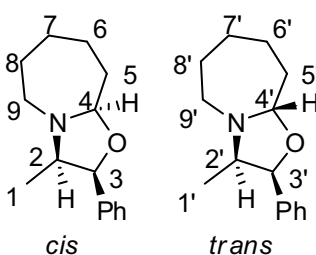
**(2*S*,3*R*,8*aR*)-3-methyl-2-phenyl-hexahydro-2H-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (*cis* 2k) & (2*S*,3*R*,8*aS*)-3-methyl-2-phenyl-hexahydro-2H-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (*trans* 2k)**



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO  
 Exact Mass: 217,1467  
 Molecular Weight: 217,3068

Reaction between (+)-norephedrine and 4-bromobut-1-ene without TBAI. Colorless oil (43%). Mixture of two diastereomers (91/9 *cis/trans*).

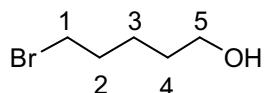
**(2*S*,3*R*,9*aR*)-3-methyl-2-phenyl-octahydrooxazolo[3,2-*a*]azepine (*cis* 2l) & (2*S*,3*R*,9*aS*)-3-methyl-2-phenyl-octahydrooxazolo[3,2-*a*]azepine (*trans* 2l)**



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO  
 Exact Mass: 231,1623  
 Molecular Weight: 231,3333

Reaction between (+)-norephedrine and 5-bromopent-1-ene. Colorless oil (32%). Mixture of two diastereomers (77/23 *cis/trans*).

**5-bromopentan-1-ol (3)**



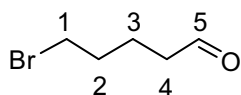
Chemical Formula: C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>BrO  
 Exact Mass: 165,9993  
 Molecular Weight: 167,0442

In a flask under argon at 0°C containing a solution of BBr<sub>3</sub> 1M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15.5 mL, 15.33 mmol) in 5 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> is slowly added tetrahydropyran (4.54 mL, 46.44 mmol). The solution is stirred for 2 hrs at reflux. The mixture is then concentrated. MeOH is added and the solution is stirred during 2 hrs at reflux. The mixture is concentrated, then washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to yield the desired product 3. Colorless oil (6.84 g, 88%).



**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 3.68 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, **H<sub>5</sub>**), 3.42 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, **H<sub>1</sub>**), 1.94 (br s, 1H, **OH**), 1.90 (m, *J* = 6.9 Hz, 2H, **H<sub>4</sub>**), 1.66-1.47 (m, 4H, **H<sub>2</sub>**, **H<sub>3</sub>**).

### 5-bromopentanal (**4**)



Chemical Formula: C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>BrO

Exact Mass: 163,9837

Molecular Weight: 165,0284

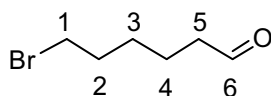
To a solution of **3** (2 g, 11.97 mmol) in 40 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> are added PCC (5.16 g, 23.94 mmol) and alumina (24 g). The solution is stirred for 1 h at reflux then overnight at room temperature. The solution is filtered on celite, then concentrated.

The mixture is extracted by Et<sub>2</sub>O, washed with NaHCO<sub>3</sub>, dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude residue is purified by flash chromatography (pentane/EtOAc 9/1) to yield the desired product **4**. Colorless oil (650 mg, 33%).

**TLC** (pentane/EtOAc 9/1) R<sub>f</sub>: 0.22.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 9.79 (br s, 1H, **H<sub>5</sub>**), 3.43 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, **H<sub>1</sub>**), 2.51 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, **H<sub>4</sub>**), 1.96-1.76 (m, 4H, **H<sub>2</sub>**, **H<sub>3</sub>**).

### 6-bromohexanal (**5**)



Chemical Formula: C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>BrO

Exact Mass: 177,9993

Molecular Weight: 179,0549

In a reactor under argon containing a solution of 5-bromopent-1-ene (500 μL, 4.25 mmol) in 10 mL of anhydrous THF are added Rh(CO)<sub>2</sub>acac (1 mg, 0.004 mmol) and biphephos (7 mg, 0.009 mmol). The solution is stirred for 4 hrs at 70 °C under a *syngas* pressure of 5 bar (H<sub>2</sub>/CO 1/1). The solution is then

concentrated and purified by flash chromatography (pentane/EtOAc 9/1) to yield the desired product **5**. Yellow oil (603 mg, 80%).

**TLC** (pentane/EtOAc 9/1) R<sub>f</sub>: 0.50.

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  2929.3, 2722.1, 1724.4.

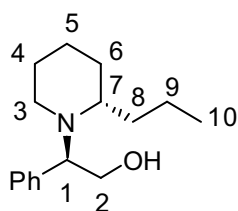
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 9.78 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, **H<sub>6</sub>**), 3.41 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, **H<sub>1</sub>**), 2.47 (td, *J* = 7.2 Hz, 1.6 Hz, 2H, **H<sub>5</sub>**), 1.88 (m, *J* = 7.1 Hz, 2H, **H<sub>2</sub>**), 1.66 (m, *J* = 7.6 Hz, 2H, **H<sub>4</sub>**), 1.49 (m, *J* = 7.6 Hz, 2H, **H<sub>3</sub>**).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 202.0 (CH), 43.5 (CH<sub>2</sub>), 33.3 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 21.0 (CH<sub>2</sub>).

## Partie expérimentale chapitre 3

### (*R*)-2-phenyl-2-((*S*)-2-propylpiperidin-1-yl)ethanol (**6a**) & (*R*)-2-phenyl-2-((*R*)-2-propylpiperidin-1-yl)ethanol (**6b**)

To a solution of oxazolo-piperidine **2b** (340 mg, 1.67 mmol) in 5 mL of Et<sub>2</sub>O at 0°C is added slowly propylmagnesium chloride 2.0 M in Et<sub>2</sub>O (3.3 mL, 6.69 mmol). The solution is warmed to room temperature and stirred overnight. The solution is then hydrolyzed by NH<sub>4</sub>Cl, then extracted by EtOAc, dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude residue is purified by flash chromatography pentane/Et<sub>2</sub>O 6/4 saturated with NH<sub>3</sub> to yield the desired product **6a** and **6b**.



Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO  
Exact Mass: 247,1936  
Molecular Weight: 247,3758

**6a.** Colorless oil (216 mg, 52%).

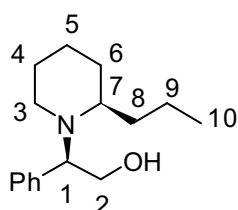
**TLC** (pentane/Et<sub>2</sub>O 6/4 saturated with NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub>: 0.59.

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3403.6, 2928.1, 2861.6, 1450.7.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 7.43-7.24 (m, 5H), 3.87 (dd,  $J = 6.6$  Hz, 5.6 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 3.68 (m, 2H, **H**<sub>2</sub>), 2.99-2.85 (m, 2H, **H**<sub>7</sub>, **OH**), 2.68-2.50 (m, 2H, **H**<sub>3</sub>), 1.74-1.16 (m, 10H, **H**<sub>4</sub>, **H**<sub>5</sub>, **H**<sub>6</sub>, **H**<sub>8</sub>, **H**<sub>9</sub>), 0.89 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, **H**<sub>10</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 140.9 (C), 128.8 (CH), 128.4 (CH), 127.5 (CH), 67.4 (CH), 62.2 (CH<sub>2</sub>), 57.3 (CH), 43.4 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 20.4 (CH<sub>2</sub>), 19.9 (CH<sub>2</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>).

**LRMS-ESI:**  $m/z$  248.1 [M+H]<sup>+</sup>.



Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO  
Exact Mass: 247,1936  
Molecular Weight: 247,3758

**6b.** Colorless oil (107 mg, 26%).

**TLC** (pentane/Et<sub>2</sub>O 6/4 saturated with NH<sub>3</sub>) R<sub>f</sub>: 0.34.

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3403.6, 2928.1, 2861.6, 1450.7.

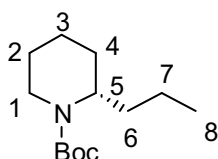
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 7.43-7.15 (m, 5H), 4.34 (dd,  $J = 10.3$  Hz, 5.2 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 4.00 (d,  $J = 10.3$  Hz, 10.3 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 3.71-3.49 (m, 2H, **H**<sub>2</sub>, **OH**), 2.99-2.85 (m, 1H, **H**<sub>3</sub>), 2.47-2.35 (m, 1H, **H**<sub>7</sub>), 1.91-1.26 (m, 11H, **H**<sub>3</sub>, **H**<sub>4</sub>, **H**<sub>5</sub>, **H**<sub>6</sub>,

**H**<sub>8</sub>, **H**<sub>9</sub>), 0.98 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, **H**<sub>10</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 136.4 (C), 129.0 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 60.6 (CH), 59.7 ( $\text{CH}_2$ ), 57.5 (CH), 45.7 ( $\text{CH}_2$ ), 35.1 ( $\text{CH}_2$ ), 31.7 ( $\text{CH}_2$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2$ ), 24.3 ( $\text{CH}_2$ ), 17.9 ( $\text{CH}_2$ ), 14.9 ( $\text{CH}_3$ ).

LRMS-ESI:  $m/z$  248.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### (S)-(+)-N-Boc-coniine (7a)



Chemical Formula:  $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}_2$   
Exact Mass: 227,1885  
Molecular Weight: 227,3431

To a solution of **6a** (216 mg, 0.87 mmol) in 10ml of MeOH is added 10% in weight of Pd/C (11mg). The solution is stirred overnight under 5 bar of  $\text{H}_2$ . The solution is then filtered.  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (330 mg, 1.51 mmol) is added and the solution is stirred at  $50^\circ\text{C}$  for 2 hrs. The solution is then hydrolyzed by water, then extracted by EtOAc, dried on  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and

concentrated. The crude residue is purified by flash chromatography pentane/Et $_2\text{O}$  9/1 to yield the desired product **7a**. Colorless oil (161 mg, 81%).

TLC (pentane/Et $_2\text{O}$  9/1)  $R_f$ : 0.50.

$[\alpha]_D^{20} +32.3$  ( $c$  1.5 in  $\text{CHCl}_3$ ).

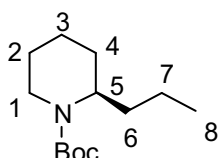
IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  2930.4, 2864.3, 1686.2, 1414.6.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 4.20-4.08 (m, 1H, **H**<sub>5</sub>), 3.96-3.83 (m, 1H, **H**<sub>1</sub>), 2.74-2.60 (m, 1H, **H**<sub>1</sub>), 1.65-1.12 (m, 19H, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>3</sub>, **H**<sub>4</sub>, **H**<sub>6</sub>, **H**<sub>7</sub>, **Boc**), 0.85 (t,  $J = 7.3$  Hz, **H**<sub>8</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 206.9 (C), 155.4 (C), 79.1 (CH), 66.0 ( $\text{CH}_2$ ), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 28.8 ( $\text{CH}_3$ ), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ), 19.7 ( $\text{CH}_2$ ), 19.3 ( $\text{CH}_2$ ), 15.5 ( $\text{CH}_2$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ).

LRMS-ESI:  $m/z$ : 228.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### (R)-(-)-N-Boc-coniine (7b)



Chemical Formula:  $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}_2$   
Exact Mass: 227,1885  
Molecular Weight: 227,3431

To a solution of **6b** (107 mg, 0.43 mmol) in 10ml of MeOH is added 10% in weight of Pd/C (11mg). The solution is stirred overnight under 5 bar of  $\text{H}_2$ . The solution is then filtered.

$(\text{Boc})_2\text{O}$  (330 mg, 1.51 mmol) is added and the solution is stirred at  $50^\circ\text{C}$  for 2 hrs. The solution is then hydrolyzed by water, then extracted by EtOAc, dried on  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated. The crude

residue is purified by flash chromatography pentane/Et<sub>2</sub>O 9/1 to yield the desired product **7b**. Colorless oil (79 mg, 80%).

TLC (pentane/Et<sub>2</sub>O 9/1) R<sub>f</sub>: 0.50.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -29.4 (*c* 1.5 in CHCl<sub>3</sub>).

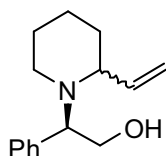
IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2930.4, 2864.3, 1686.2, 1414.6.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 4.20-4.08 (m, 1H, **H**<sub>5</sub>), 3.96-3.83 (m, 1H, **H**<sub>1</sub>), 2.74-2.60 (m, 1H, **H**<sub>1</sub>), 1.65-1.12 (m, 19H, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>3</sub>, **H**<sub>4</sub>, **H**<sub>6</sub>, **H**<sub>7</sub>, **Boc**), 0.85 (t, *J* = 7.3 Hz, **H**<sub>8</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 206.9 (C), 155.4 (C), 79.1 (CH), 66.0 (CH<sub>2</sub>), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>3</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 19.7 (CH<sub>2</sub>), 19.3 (CH<sub>2</sub>), 15.5 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>).

LRMS-ESI: *m/z*: 228.1 [M+H]<sup>+</sup>.

### (*R*)-2-phenyl-2-(2-vinylpiperidin-1-yl)ethanol (**8**).



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO  
Exact Mass: 231,1623  
Molecular Weight: 231,3333

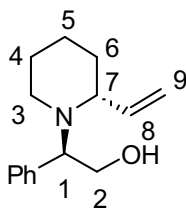
To a solution of oxazolo-piperidine **2b** (2 g, 9.84 mmol) in 60 mL of THF at 0°C is added slowly vinylmagnesium bromide 1.0 M in THF (40 mL, 39.35 mmol.). The solution is warmed to room temperature and stirred overnight. The solution is then hydrolyzed by NH<sub>4</sub>Cl, then extracted by EtOAc, dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude residue is purified by flash chromatography (pentane/EtOAc 6/4) to yield the desired product **8**. Colorless oil (2.147 g, 94%)

TLC (pentane/EtOAc 6/4) R<sub>f</sub>: 0.43

IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3396.4, 2930.8, 2853.4, 1642.0.

LRMS-ESI: *m/z* 232.1 [M+H]<sup>+</sup>.

### (*R*)-2-phenyl-2-((*R*)-2-vinylpiperidin-1-yl)ethanol (**8a**)



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO  
Exact Mass: 231,1623  
Molecular Weight: 231,3333

To a solution of **10a** (1.923 g, 5.73 mmol) in a mixture 1/1 water/methanol (60 mL) is added potassium hydroxide (1.608 g, 28.67 mmol). The solution is stirred overnight at reflux. Then, it is extracted by EtOAc, dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude residue is purified by flash chromatography Et<sub>2</sub>O/pentane 7/3 to yield the desired product

**8a.** Colorless oil (1.230 g, 93%).

TLC (Et<sub>2</sub>O/pentane 7/3) R<sub>f</sub>: 0.58.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -63.0 (*c* 1.5 in CHCl<sub>3</sub>).

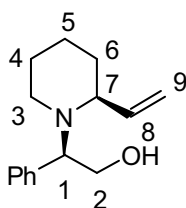
IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3411.0, 2930.7, 1641.3, 1449.4.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.43-7.22 (m, 5H), 6.05 (ddd, *J* = 17.3 Hz, 10.4 Hz, 7.8 Hz, 1H, **H**<sub>8</sub>), 5.18 (dd, *J* = 17.4 Hz, 1.9 Hz, 1H, **H**<sub>9</sub>), 5.12 (dd, *J* = 10.3 Hz, 1.8 Hz, 1H, **H**<sub>9</sub>), 3.98-3.86 (m, 2H, **H**<sub>1</sub>, **H**<sub>2</sub>), 3.83 (dd, *J* = 8.5 Hz, 3.7 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 3.38 (ddd, *J* = 8.5 Hz, 5.9 Hz, 4.1 Hz, 1H, **H**<sub>7</sub>), 2.69-2.31 (m, 3H, **H**<sub>3</sub>, **OH**), 1.83-1.34 (m, 6H, **H**<sub>4</sub>, **H**<sub>5</sub>, **H**<sub>6</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 139.6 (CH), 139.3 (C), 129.2 (CH), 128.2 (CH), 127.4 (CH), 116.0 (CH<sub>2</sub>), 67.4 (CH), 62.3 (CH), 61.3 (CH<sub>2</sub>), 46.3 (CH<sub>2</sub>), 33.8 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>).

LRMS-ESI: *m/z* 232.1 [M+H]<sup>+</sup>.

### (*R*)-2-phenyl-2-((*S*)-2-vinylpiperidin-1-yl)ethanol (**8b**)



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO

Exact Mass: 231,1623

Molecular Weight: 231,3333

To a solution of **10b** (468 mg, 1.40 mmol) in a mixture 1/1 water/methanol (10 mL) is added potassium hydroxide (391 mg, 6.98 mmol). The solution is stirred overnight at reflux. Then, it is extracted by EtOAc, dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude residue is purified by column chromatography Et<sub>2</sub>O/pentane 7/3 to yield the desired product

**8b.** Colorless oil (263 mg, 81%).

TLC (Et<sub>2</sub>O/pentane 7/3) R<sub>f</sub>: 0.38.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -14.08 (*c* 1.5 in CHCl<sub>3</sub>).

IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3420.4, 2931.6, 2854.6, 1642.1.

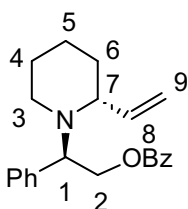
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.32-7.02 (m, 5H), 5.75 (ddd, *J* = 17.3 Hz, 10.2 Hz, 8.8 Hz, 1H, **H**<sub>8</sub>), 5.20 (dd, *J* = 17.3 Hz, 1.7 Hz, 1H, **H**<sub>9</sub>), 5.15 (dd, *J* = 10.2 Hz, 1.7 Hz, 1H, **H**<sub>9</sub>), 4.22 (dd, *J* = 11.4 Hz, 5.2 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 3.92 (dd, *J* = 11.2 Hz, 10.4 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 3.41 (dd, *J* = 10.3 Hz, 5.2 Hz, 2H, **H**<sub>2</sub>, **OH**), 2.87-2.77 (m, 2H, **H**<sub>3</sub>, **H**<sub>7</sub>), 1.66-1.48 (m, 4H, **H**<sub>3</sub>, **H**<sub>4</sub>, **H**<sub>5</sub>, **H**<sub>6</sub>), 1.43-1.28 (m, 2H, **H**<sub>4</sub>, **H**<sub>5</sub>), 1.11-0.97 (m, 1H, **H**<sub>6</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 142.9 (CH), 135.3 (C), 129.2 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 116.4 (CH<sub>2</sub>), 63.9 (CH), 62.9 (CH), 59.2 (CH<sub>2</sub>), 45.2 (CH<sub>2</sub>), 34.9 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 24.3 (CH<sub>2</sub>).

LRMS-ESI: *m/z* 232.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**(R)-2-phenyl-2-((R)-2-vinylpiperidin-1-yl)ethyl benzoate (10a) & (R)-2-phenyl-2-((S)-2-vinylpiperidin-1-yl)ethyl benzoate (10b)**

To a solution of **8** (2.133 g, 9.22 mmol) in 40 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> are added benzoyl chloride (1.18 mL, 10.14 mmol), triethylamine (1.4 mL, 10.14 mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (105 mg, 0.92 mmol). The mixture is stirred overnight at room temperature. The solution is then hydrolyzed by water, then extracted by CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude residue is purified by flash chromatography (pentane/Et<sub>2</sub>O 95/5) to yield the desired products **10a** and **10b** into two separable diastereomers.



Chemical Formula: C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 335,1885  
Molecular Weight: 335,4394

**10a.** Colorless oil (2.084 g, 67%).

**TLC** (pentane/Et<sub>2</sub>O 95/5) R<sub>f</sub>: 0.47.

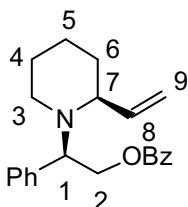
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +43.93 (*c* 1.5 in CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2931.5, 1716.8, 1602.0, 1449.5.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 8.01 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.5 Hz, 2H), 7.61-7.24 (m, 8H), 5.96 (ddd, *J* = 17.3 Hz, 10.2 Hz, 8.7 Hz, 1H, **H<sub>8</sub>**), 5.24 (dd, *J* = 17.3 Hz, 1.6 Hz, 1H, **H<sub>9</sub>**), 5.14 (dd, *J* = 10.3 Hz, 1.8 Hz, 1H, **H<sub>9</sub>**), 4.86 (dd, *J* = 11.5 Hz, 5.7 Hz, 1H, **H<sub>2</sub>**), 4.80 (dd, *J* = 11.2 Hz, 6.6 Hz, 1H, **H<sub>2</sub>**), 4.51 (dd, *J* = 6.5 Hz, 5.8 Hz, 1H, **H<sub>1</sub>**), 3.43 (ddd, *J* = 9.0 Hz, 9.0 Hz, 2.8 Hz, 1H, **H<sub>7</sub>**), 2.81 (ddd, *J* = 11.5 Hz, 4.5 Hz, 3.5 Hz, 1H, **H<sub>3</sub>**), 2.42 (ddd, *J* = 11.4 Hz, 9.9 Hz, 3.0 Hz, 1H, **H<sub>3</sub>**), 1.81-1.29 (m, 6H, **H<sub>4</sub>**, **H<sub>5</sub>**, **H<sub>6</sub>**).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 166.7 (C), 141.5 (CH), 141.0 (C), 133.0 (CH), 130.4 (C), 129.8 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 126.9 (CH), 116.3 (CH<sub>2</sub>), 63.6 (CH), 62.8 (CH<sub>2</sub>), 60.6 (CH), 46.2 (CH<sub>2</sub>), 34.4 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 23.9 (CH<sub>2</sub>).

**LRMS-ESI:** *m/z* 336.1 [M+H]<sup>+</sup>.



Chemical Formula: C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 335,1885  
Molecular Weight: 335,4394

**10b.** Colorless oil (562 mg, 18%).

**TLC** (pentane/Et<sub>2</sub>O 95/5) R<sub>f</sub>: 0.31.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -66.8 (*c* 1.5 in CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2931.5, 1716.8, 1602.0, 1449.5.

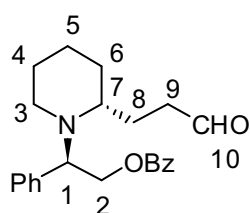
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.87 (dd, *J* = 8.3 Hz, 1.5 Hz, 2H), 7.47-7.10 (m, 8H), 5.81 (ddd, *J* = 17.4 Hz, 10.2 Hz, 8.8 Hz, 1H, **H<sub>8</sub>**), 5.15 (dd, *J* = 17.2 Hz, 1.8 Hz, 1H, **H<sub>9</sub>**), 5.12 (dd, *J* = 10.2 Hz, 1.8 Hz, 1H, **H<sub>9</sub>**), 4.78 (dd, *J* = 9.7 Hz, 6.6 Hz, 1H, **H<sub>2</sub>**), 4.48-4.35 (m, 2H,

**H**<sub>1'</sub>, **H**<sub>2'</sub>), 2.85 (ddd, *J* = 11.2 Hz, 3.6 Hz, 3.6 Hz, 1H, **H**<sub>3'</sub>), 2.74 (ddd, *J* = 9.4 Hz, 3.3 Hz, 3.3 Hz, 1H, **H**<sub>7'</sub>), 1.73 (ddd, *J* = 11.2 Hz, 11.2 Hz, 2.6 Hz, 1H, **H**<sub>3'</sub>) 1.55-0.93 (m, 6H, **H**<sub>4'</sub>, **H**<sub>5'</sub>, **H**<sub>6'</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 166.6 (C), 142.7 (CH), 136.0 (C), 132.8 (CH), 130.7 (C), 129.7 (CH), 129.0 (CH), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 127.4 (CH), 116.2 (CH<sub>2</sub>), 64.5 (CH<sub>2</sub>), 63.7 (CH), 61.5 (CH), 46.7 (CH<sub>2</sub>), 34.6 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>), 23.8 (CH<sub>2</sub>).

LRMS-ESI: *m/z*: 336.1 [M+H]<sup>+</sup>.

### (*R*)-2-((*R*)-2-(3-oxopropyl)piperidin-1-yl)-2-phenylethyl benzoate (**11a**)



Chemical Formula: C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>  
Exact Mass: 365,1991  
Molecular Weight: 365,4654

In a reactor under argon containing a solution of **10a** (335 mg, 1.00 mmol) in 10 mL anhydrous THF are added Rh(CO)<sub>2</sub>acac (2.6 mg, 0.01 mmol) and biphephos (16 mg, 0.02 mmol). The solution is stirred for 4hrs at 70 °C under a *syngas* pressure of 5 bar (H<sub>2</sub>/CO 1/1). The solution is then concentrated and purified by flash chromatography (pentane/Et<sub>2</sub>O 7/3) to yield the desired product **11a**. Colorless oil (304 mg, 83%).

TLC (pentane/Et<sub>2</sub>O 7/3) R<sub>f</sub>: 0.33.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +24.5 (*c* 1.5 in CHCl<sub>3</sub>).

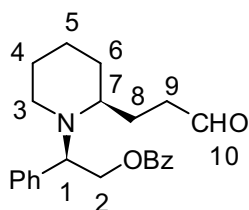
IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2931.6, 2855.8, 2719.1, 1715.7.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 9.78 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, **H**<sub>10</sub>), 8.03-7.91 (m, 2H), 7.63-7.25 (m, 8H), 4.79 (dd, *J* = 11.4 Hz, 5.6 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), (dd, *J* = 4.59 Hz, 6.3 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 4.37 (dd, *J* = 6.0 Hz, 6.0 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 2.93-2.85 (m, 1H, **H**<sub>7</sub>), 2.80-2.71 (m, 1H, **H**<sub>3</sub>), 2.66-2.57 (m, 1H, **H**<sub>3</sub>), 2.54-2.41 (m, 2H, **H**<sub>9</sub>), 2.19-2.06 (m, 1H, **H**<sub>8</sub>), 1.94-1.82 (m, 1H, **H**<sub>8</sub>), 1.80-1.31 (m, 6H, **H**<sub>4</sub>, **H**<sub>5</sub>, **H**<sub>6</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 202.6 (CH), 166.6 (C), 141.4 (C), 133.2 (CH), 130.3 (C), 129.8 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 127.5 (CH), 65.4 (CH<sub>2</sub>), 61.1, 55.4, 44.8 (CH<sub>2</sub>), 40.6 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 24.5 (CH<sub>2</sub>), 22.0 (CH<sub>2</sub>), 21.9 (CH<sub>2</sub>).

LRMS-ESI: *m/z* 366.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**(R)-2-((S)-2-(3-oxopropyl)piperidin-1-yl)-2-phenylethyl benzoate (11b)**



Chemical Formula: C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>  
Exact Mass: 365,1991  
Molecular Weight: 365,4654

In a reactor under argon containing a solution of **10b** (137 mg, 0.41 mmol) in 10 mL anhydrous THF are added Rh(CO)<sub>2</sub>acac (1 mg, 0.004 mmol) and biphephos (6 mg, 0.008 mmol). The solution is stirred for 4 hrs at 70 °C under a *syngas* pressure of 5 bar (H<sub>2</sub>/CO 1/1). The solution is then concentrated and purified by flash chromatography (pentane/Et<sub>2</sub>O 7/3) to yield the desired product **11b**. Colorless oil (94 mg, 63%).

TLC (pentane/Et<sub>2</sub>O 7/3) R<sub>f</sub>: 0.33.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -47.5 (*c* 1.3 in CHCl<sub>3</sub>).

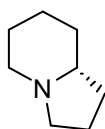
IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2931.6, 2855.8, 2719.1, 1715.7.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 9.66 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, **H**<sub>10</sub>), 7.93-7.77 (m, 2H), 7.51-7.11 (m, 8H), 4.69 (dd, *J* = 11.1 Hz, 7.0 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 4.39 (dd, *J* = 11.3 Hz, 6.1 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 4.25 (dd, *J* = 7.0 Hz, 6.1 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 2.86-2.70 (m, 1H, **H**<sub>3</sub>), 2.62-2.24 (m, 3H, **H**<sub>7</sub>, **H**<sub>9</sub>), 2.20-2.09 (m, 1H, **H**<sub>3</sub>), 1.99-1.83 (m, 2H, **H**<sub>8</sub>), 1.63-1.12 (m, 6H, **H**<sub>4</sub>, **H**<sub>5</sub>, **H**<sub>6</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 202.7 (CH), 166.5 (C), 138.3 (C), 133.1 (CH), 130.4 (C), 129.7 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 66.1 (CH<sub>2</sub>), 61.5 (CH), 55.1 (CH), 45.2 (CH<sub>2</sub>), 40.3 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 22.0 (CH<sub>2</sub>).

LRMS-ESI: *m/z* 366.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**(R)-(+)-coniceine, HCl (12a)**



HCl

Chemical Formula: C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>ClN  
Exact Mass: 161,0971  
Molecular Weight: 161,6723

To a solution of **11a** (232 mg, 0.63 mmol) in 5 mL of MeOH is added 30% in weight of Pd(OH)<sub>2</sub> (70mg) deeped into the solution. The solution is stirred overnight under 1 bar of H<sub>2</sub>. The solution is filtered. HCl in Et<sub>2</sub>O is added to form the corresponding salt. Then, it is concentrated and purified by flash chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1) to yield the desired product **12a**. White solid (83 mg, 81%).

TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1) R<sub>f</sub>: 0.38.

mp 175-176 °C.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -1.5 (*c* 1.0 in EtOH).



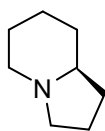
**IR** (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3396.9, 2945.1, 1644.9, 1549.6.

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm})$  12.34-11.33 (m, 1H, **NH**), 3.88-3.53 (m, 2H), 2.96-2.54 (m, 3H), 2.44-1.73 (m, 10H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm})$  67.3 (CH), 52.6 ( $\text{CH}_2$ ), 52.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.5 ( $\text{CH}_2$ ), 27.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.9 ( $\text{CH}_2$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 19.7 ( $\text{CH}_2$ ).

**LRMS-ESI**:  $m/z$  126.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### (S)-(-)-coniceine, HCl (**12b**)



HCl

Chemical Formula:  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{ClN}$

Exact Mass: 161,0971

Molecular Weight: 161,6723

To a solution of **11b** (94 mg, 0.26 mmol) in 5 mL of MeOH is added 30% in weight of  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (28 mg) deeped into the solution. The solution is stirred overnight under 1 bar of  $\text{H}_2$ . The solution is filtered. HCl in  $\text{Et}_2\text{O}$  is added to form the corresponding salt. Then, it is concentrated and purified by flash chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9/1) to yield the desired product **12b**. White solid (32 mg, 77%).

**TLC** ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9/1)  $R_f$ : 0.38.

**mp** 175-176°C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +1.4$  ( $c$  1.0 in EtOH).

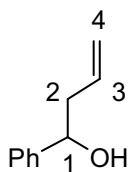
**IR** (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3396.9, 2945.1, 1644.9, 1549.6.

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm})$  12.34-11.33 (m, 1H, **NH**), 3.88-3.53 (m, 2H), 2.96-2.54 (m, 3H), 2.44-1.73 (m, 10H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm})$  67.3 (CH), 52.6 ( $\text{CH}_2$ ), 52.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.5 ( $\text{CH}_2$ ), 27.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.9 ( $\text{CH}_2$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 19.7 ( $\text{CH}_2$ ).

**LRMS-ESI**:  $m/z$  126.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 1-phenylbut-3-en-1-ol (**13**)



Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O  
Exact Mass: 148,0888  
Molecular Weight: 148,2017

To a solution of benzaldehyde (2 mL, 19.7 mmol) in 40 mL of THF at 0°C is added slowly allylmagnesium chloride 2M in THF (11.8 mL, 23.6 mmol). The mixture is stirred for 1 h at 0°C. The solution is then hydrolyzed by HCl 1N, then extracted by EtOAc, dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude residue is purified by flash chromatography (pentane/EtOAc 9/1) to yield the desired product **13**. Yellow oil (2.7 g, 94%).

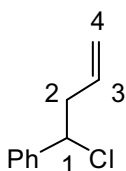
**TLC** (pentane/EtOAc 9/1) R<sub>f</sub>: 0.33.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.37-7.24 (m, 5H), 5.82 (ddt, *J* = 17.1 Hz, 10.3 Hz, 7.1 Hz, 1H, **H**<sub>3</sub>), 5.15 (dd, *J* = 17.2 Hz, 1.2 Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 5.14 (dd, *J* = 10.3 Hz, 1.3 Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 4.70 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 3.13 (br s, 1H, **OH**), 2.53 (dd, *J* = 6.8 Hz, 6.8 Hz, 2H, **H**<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 144.0 (C), 134.6 (CH), 128.3 (CH), 127.4 (CH), 125.9 (CH), 117.9 (CH<sub>2</sub>), 73.4 (CH), 43.7 (CH<sub>2</sub>).

**LRMS-ESI**: *m/z* 149.1 [M+H]<sup>+</sup>.

### (1-chlorobut-3-enyl)benzene (**14a**)



Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>Cl  
Exact Mass: 166,0549  
Molecular Weight: 166,6473

To a solution of **13** (725 mg, 4.9 mmol) in 15 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> are added thionyl chloride (1.8 mL, 24.5 mmol). The mixture is stirred for 1 h at reflux. The solution is then hydrolyzed by water, then extracted by Et<sub>2</sub>O, washed with NaHCO<sub>3</sub>, dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude residue is purified by flash chromatography (pentane) to yield the desired product **14a**. Colorless oil (596 mg, 73%).

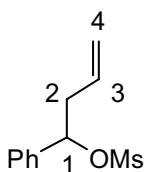
**TLC** (pentane) R<sub>f</sub>: 0.47.

**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.61-7.19 (m, 5H), 6.10-5.87 (m, 1H, **H**<sub>3</sub>), 5.33 (dd, *J* = 17.8 Hz, 1.5 Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 5.31 (dd, *J* = 9.6 Hz, 1.7 Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 5.09 (dd, *J* = 7.8 Hz, 6.7 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 3.20-2.89 (m, 2H, **H**<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 141.3 (C), 134.0 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 127.0 (CH), 118.2 (CH<sub>2</sub>), 62.7 (CH), 44.2 (CH<sub>2</sub>).

**LRMS-ESI**: *m/z* 167.1 [M+H]<sup>+</sup>.

### 1-phenylbut-3-enyl methanesulfonate (**14b**)



Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>S  
Exact Mass: 226,0664  
Molecular Weight: 226,2921

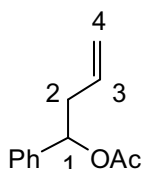
To a solution of **13** (200 mg, 1.35 mmol) in 5 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> are added mesyl chloride (125 μL, 1.6 mmol) and triethylamine (282 μL, 2 mmol) at 0°C. The mixture is stirred for 2 hrs at room temperature. The solution is then hydrolyzed by water, then extracted by CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude residue **14b** is directly used without further purification. Yellow oil (289 mg, 95%).

TLC (pentane/EtOAc 9/1) R<sub>f</sub>: 0.37.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.54-7.22 (m, 5H), 5.88-5.66 (m, 1H, **H**<sub>3</sub>), 5.59 (dd, *J* = 7.7 Hz, 6.3 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 5.25-5.13 (m, 2H, **H**<sub>4</sub>), 3.71 (s, 3H, **CH**<sub>3</sub>), 2.97-2.61 (m, 2H, **H**<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 142.4 (C), 135.4 (CH), 128.5 (CH), 127.6 (CH), 125.4 (CH), 117.2 (CH<sub>2</sub>), 72.6 (CH), 43.6 (CH<sub>2</sub>), 37.8 (CH<sub>3</sub>).

### 1-phenylbut-3-enyl acetate (**14c**)



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>  
Exact Mass: 190,0994  
Molecular Weight: 190,2384

To a solution of **13** (300 mg, 2 mmol) in 3 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> are added triethylamine (706 μL, 5.1 mmol), dimethylaminopyridine (12 mg, 0.1 mmol) and acetic anhydride (478 μL, 5.1 mmol). The mixture is stirred overnight at room temperature. The solution is then hydrolyzed by water, then extracted by CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, washed with NaHCO<sub>3</sub>, dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude residue is purified by flash chromatography (pentane/Et<sub>2</sub>O 95/5) to yield the desired product **14c**. Colorless oil (282 mg, 73%).

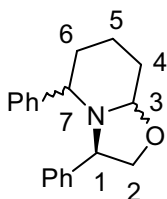
TLC (pentane/Et<sub>2</sub>O 95/5) R<sub>f</sub>: 0.50.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.37-7.25 (m, 5H), 5.84 (dd, *J* = 7.7 Hz, 6.6 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 5.79-5.67 (m, 1H, **H**<sub>3</sub>), 5.14-5.04 (m, 2H, **H**<sub>4</sub>), 2.72-2.64 (m, 2H, **H**<sub>2</sub>), 2.09 (s, 3H, **CH**<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 170.4 (C), 140.3 (C), 133.5 (CH), 128.6 (CH), 128.1 (CH), 126.7 (CH), 118.2 (CH<sub>2</sub>), 75.3 (CH), 40.9 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>).

LRMS-ESI: *m/z* 191.1 [M+H]<sup>+</sup>.

### (3*R*)-3,5-diphenylhexahydro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (**15**)



Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO  
Exact Mass: 279,1623  
Molecular Weight: 279,3761

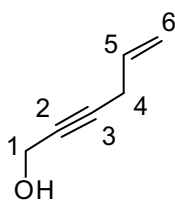
In a reactor under argon containing a solution of (*R*)-phenylglycinol (100 mg, 0.73 mmol) in 10 mL of anhydrous THF are added **10a** (121 mg, 0.73 mmol), triethylamine (101  $\mu$ L, 0.73 mmol), tetrabutylammonium iodide (269 mg, 0.73 mmol), Rh(CO)<sub>2</sub>acac (1 mg, 0.004 mmol) and biphephos (6 mg, 0.007 mmol). The solution is stirred for 4 hrs at 70 °C under a *syngas* pressure of 5 bar (H<sub>2</sub>/CO 1/1). The solution is then concentrated. The mixture is extracted by EtOAc, dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude residue is purified by flash chromatography (pentane/Et<sub>2</sub>O 9/1) to yield the desired product **15** in a mixture of 4 inseparable diastereomers. Yellow oil (81 mg, 40%).

TLC (pentane/Et<sub>2</sub>O 9/1) R<sub>f</sub>: 0.33.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 7.66-6.75 (m, 10H), 4.83-3.48 (5H, **H**<sub>1</sub>, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>3</sub>, **H**<sub>7</sub>), 2.35-1.29 (6H, **H**<sub>4</sub>, **H**<sub>5</sub>, **H**<sub>6</sub>).

LRMS-ESI: *m/z* 278.1 [M+H]<sup>+</sup>.

### Hex-5-en-2-yn-1-ol (**16**)



Chemical Formula: C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O  
Exact Mass: 96,0575  
Molecular Weight: 96,1271

In a flask under argon at 0°C containing a solution of propargylic alcohol (10.4 mL, 178 mmol) in 170 mL of water are added Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (11.24 g, 89 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (24.65 g, 178 mmol), CuI (679 mg, 3.56 mmol) and allyl bromide (23 mL, 268 mmol). The solution is stirred for 4 hrs at room temperature. The solution is then hydrolyzed by HCl 1N, then extracted by CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude residue is purified by flash chromatography (pentane/EtOAc 9/1) to yield the desired product **16**. Yellow oil (14.79 g, 86%).

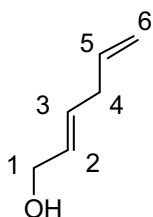
TLC (pentane/EtOAc 9/1) R<sub>f</sub>: 0.22.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 5.86 (ddt, *J* = 17.0 Hz, 10.0 Hz, 5.3 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 5.35 (dd, *J* = 16.9 Hz, 2.1 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 5.16 (dd, *J* = 9.9 Hz, 2.1 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 4.33 (t, *J* = 2.2 Hz, 2H, **H**<sub>1</sub>), 3.08-3.01 (m, 2H, **H**<sub>4</sub>), 1.85 (br s, 1H, **OH**).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 132.3 (CH), 116.1 ( $\text{CH}_2$ ), 82.4 (C), 80.8 (C), 51.2 ( $\text{CH}_2$ ), 22.9 ( $\text{CH}_2$ ).

LRMS-ESI:  $m/z$  97.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### (*E*)-hexa-2,5-dien-1-ol (**17**)



Chemical Formula:  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$   
Exact Mass: 98,0732  
Molecular Weight: 98,1430

In a flask under argon at  $0^\circ\text{C}$  containing a solution of **16** (3.3 g, 34.3 mmol) in 80 mL of THF is added  $\text{LiAlH}_4$  (1.95 g, 51.5 mmol). The solution is stirred for 3 hrs at reflux. The mixture is hydrolyzed by water followed by  $\text{NaOH}$  15% at  $0^\circ\text{C}$ . The mixture is filtered, then extracted by  $\text{Et}_2\text{O}$ , dried on  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated. The crude residue is purified by flash chromatography (pentane/ $\text{EtOAc}$  9/1) to yield the desired product

**17**. Yellow oil (2.29 g, 68%).

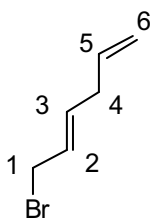
TLC (pentane/ $\text{EtOAc}$  9/1)  $R_f$ : 0.29.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 5.90-5.63 (m, 3H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ), 5.09-5.01 (m, 2H,  $\text{H}_6$ ), 4.12 (d,  $J = 4.1$  Hz, 2H,  $\text{H}_1$ ), 2.82 (dd,  $J = 6.5$  Hz, 4.8 Hz, 2H,  $\text{H}_4$ ), 1.37 (br s, 1H,  $\text{OH}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 135.3 (CH), 133.3 (CH), 128.9 (CH), 116.3 ( $\text{CH}_2$ ), 64.1 ( $\text{CH}_2$ ), 36.5 ( $\text{CH}_2$ ).

LRMS-ESI:  $m/z$  99.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### (*E*)-6-bromohexa-1,4-diene (**18a**)



Chemical Formula:  $\text{C}_6\text{H}_9\text{Br}$   
Exact Mass: 159,9888  
Molecular Weight: 161,0397

In a flask under argon at  $0^\circ\text{C}$  containing a solution of **17** (1 g, 10.2 mmol) in 15 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  are added  $\text{CBr}_4$  (4.05 g, 12.2 mmol) and  $\text{PPh}_3$  (3.2 g, 12.2 mmol). The solution is stirred for 2 hrs at room temperature. The mixture is concentrated and purified by flash chromatography (pentane) to yield the desired product

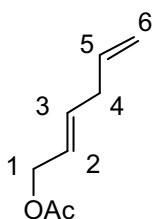
**18a**. Yellow oil (1 g, 61%).

TLC (pentane)  $R_f$ : 0.50.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 5.94-5.68 (m, 3H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ), 5.15-5.05 (m, 2H,  $\text{H}_6$ ), 4.0 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H,  $\text{H}_1$ ), 2.86 (dd,  $J = 6.5$  Hz, 4.9 Hz, 2H,  $\text{H}_4$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 135.7 (CH), 133.9 (CH), 127.6 (CH), 116.2 ( $\text{CH}_2$ ), 36.2 ( $\text{CH}_2$ ), 33.1 ( $\text{CH}_2$ ).

### (E)-hexa-2,5-dienyl acetate (**18b**)



Chemical Formula:  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$   
Exact Mass: 140,0837  
Molecular Weight: 140,1797

To a solution of **17** (1.20 g, 12.2 mmol) in 10 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  are added triethylamine (4.25 mL, 30.5 mmol), dimethylaminopyridine (75 mg, 0.6 mmol) and acetic anhydride (2.88 mL, 30.5 mmol). The mixture is stirred overnight at room temperature. The solution is then hydrolyzed by water, then extracted by  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , washed with  $\text{NaHCO}_3$ , dried on  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated. The crude residue is purified by flash chromatography (pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  98/2) to yield the desired product **18b**. Yellow oil (1.41 g, 83%).

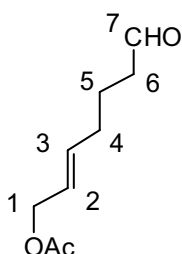
TLC (pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  98/2)  $R_f$ : 0.41.

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 5.95-5.56 (m, 3H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_5$ ), 5.15-5.02 (m, 2H,  $\text{H}_6$ ), 4.57 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_1$ ), 2.85 (dd,  $J = 6.1$  Hz, 6.1 Hz, 2H,  $\text{H}_4$ ), 2.09 (s, 1H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 171.3 (C), 136.3 (CH), 134.1 (CH), 125.4 (CH), 116.3 ( $\text{CH}_2$ ), 65.4 ( $\text{CH}_2$ ), 36.7 ( $\text{CH}_2$ ), 21.5 ( $\text{CH}_3$ ).

LRMS-ESI:  $m/z$  141.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### (E)-7-oxohept-2-enyl acetate (**19**)



Chemical Formula:  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$   
Exact Mass: 170,0943  
Molecular Weight: 170,2057

In a reactor under argon containing a solution of **18b** (205 mg, 1.46 mmol) in 10 mL anhydrous THF are added  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$  (3.77 mg, 0.015 mmol) and biphephos (23 mg, 0.030 mmol). The solution is stirred for 4hrs at 70 °C under a *syngas* pressure of 5 bar ( $\text{H}_2/\text{CO}$  1/1). The solution is then concentrated and purified by flash chromatography (pentane/ $\text{EtOAc}$  9/1) to yield the desired product **19**. Colorless oil (172 mg, 69%).

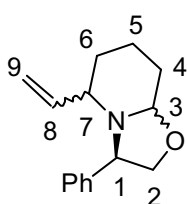
TLC (pentane/ $\text{EtOAc}$  9/1)  $R_f$ : 0.21.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 9.77 (br s, 1H, **H**<sub>7</sub>), 5.79-5.51 (m, 3H, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>3</sub>), 4.54-4.48 (m, 2H, **H**<sub>1</sub>), 2.51-2.39 (m, 2H, **H**<sub>6</sub>), 2.16-2.01 (m, 5H, **H**<sub>4</sub>, **CH**<sub>3</sub>), 1.79-1.70 (m, 2H, **H**<sub>5</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 202.9 (CH), 166.7 (C), 132.2 (CH), 125.6 (CH), 65.3 (CH<sub>2</sub>), 43.3 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 23.1 (CH<sub>2</sub>), 20.4 (CH<sub>3</sub>).

**LRMS-ESI:** *m/z* 171.1 [M+H]<sup>+</sup>.

### (3*R*)-3-phenyl-5-vinylhexahydro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (**21**)



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO  
Exact Mass: 229,1467  
Molecular Weight: 229,3175

In a reactor under argon containing a solution of **18b** (102 mg, 0.73 mmol) in 10 mL anhydrous THF are added (*R*)-phenylglycinol (100 mg, 0.73 mmol), Rh(CO)<sub>2</sub>acac (2 mg, 0.07 mmol) and biphephos (11 mg, 0.015 mmol). The solution is stirred for 4hrs at 70 °C under a *syngas* pressure of 5 bar (H<sub>2</sub>/CO 1/1). The mixture is poured into a seal tube and triethylamine (203 μL, 1.46 mmol) and palladium tetrakis (42 mg, 0.04 mmol) are added. The solution is irradiated by microwaves for 20 min at 120°C. The solution is then hydrolyzed by water, then extracted by EtOAc, dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude residue is purified by flash chromatography (pentane/Et<sub>2</sub>O 98/2) to yield the desired product **21** in a mixture of 4 inseparable diastereomers (ratio 38/35/22/5 observed by <sup>1</sup>H NMR). Yellow oil (77 mg, 46%).

**TLC** (pentane/Et<sub>2</sub>O 98/2) R<sub>f</sub>: 0.43.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.33-7.07 (m, 5H), 5.99-5.66 (m, 1H, **H**<sub>8</sub>), 5.26-4.77 (2H, **H**<sub>9</sub>), 4.49-2.60 (5H, **H**<sub>1</sub>, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>3</sub>, **H**<sub>7</sub>), 2.04-1.12 (6H, **H**<sub>4</sub>, **H**<sub>5</sub>, **H**<sub>6</sub>).

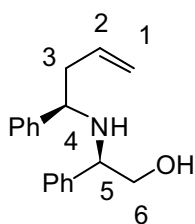
**LRMS-ESI:** *m/z* 230.1 [M+H]<sup>+</sup>.

### General procedure for allylation of oxazolidines

In a flask under argon containing a solution of (*R*)- phenylglycinol (1 eq) in 10 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> are added an aldehyde (1 eq) and 10 mg of Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solution is stirred for 30 min at room temperature. Then it is filtered and concentrated. The mixture is solubilized in 8 mL of anhydrous MeOH and In (2 eq) and allyl bromide (3 eq) are added. The solution is stirred for

2 hrs at room temperature. The solution is hydrolysed by NaHCO<sub>3</sub>, extracted by EtOAc, dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude residue is purified by flash chromatography to yield the desired product (**22-26**, **34-40**).

**(R)-2-phenyl-2-((R)-1-phenylbut-3-enylamino)ethanol (22)**



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO  
Exact Mass: 267,1623  
Molecular Weight: 267,3654

Reaction with benzaldehyde. Colorless oil (85%).

TLC (pentane/EtOAc 8/2) R<sub>f</sub>: 0.32.

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> - 41.9 (*c* 1.5 in CHCl<sub>3</sub>).

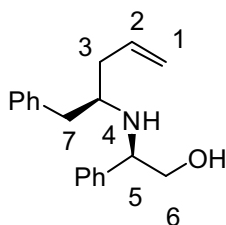
IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3404.0, 2918.4, 1638.7, 1601.7.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.36-7.21 (m, 10H), 5.70 (ddt, *J* = 17.1 Hz, 10.2 Hz, 7.1 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 5.07 (dd, *J* = 17.1 Hz, 1.7 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 5.04 (dd, *J* = 10.2 Hz, 1.7 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 3.88 (dd, *J* = 6.9 Hz, 4.6 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 3.78 (dd, *J* = 10.9 Hz, 4.5 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 3.76 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 3.57 (dd, *J* = 10.8 Hz, 7.0 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 2.6-2.46 (m, 2H, **H**<sub>3</sub>) 2.31 (br s, 2H, **NH**, **OH**).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 143.5 (C), 141.1 (C), 134.9 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.5(CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 117.4 (CH<sub>2</sub>), 65.5 (CH<sub>2</sub>), 61.3 (CH), 59.8 (CH), 41.3 (CH<sub>2</sub>).

LRMS-ESI: *m/z* 268.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**(R)-2-phenyl-2-((R)-1-phenylpent-4-en-2-ylamino)ethanol (23)**



Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO  
Exact Mass: 281,1780  
Molecular Weight: 281,3920

Reaction with 2-phenylacetaldehyde. Colorless oil (85%).

TLC (pentane/EtOAc 8/2) R<sub>f</sub>: 0.20.

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> -76.4 (*c* 1.5 in CHCl<sub>3</sub>).

IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3061.5, 2920.6, 1638.3, 1493.4.

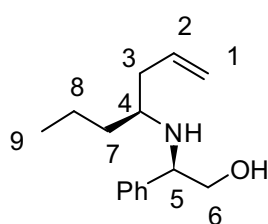
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.30-6.85 (m, 10H), 5.90 (ddt, *J* = 17.9 Hz, 9.6 Hz, 7.2 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 5.18-5.13 (m, 2H, **H**<sub>1</sub>), 3.92 (dd, *J* = 9.1 Hz, 4.5 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 3.63 (dd, 1H, *J* = 10.6 Hz, 4.4 Hz, **H**<sub>6</sub>), 3.39 (dd, *J* = 10.7 Hz, 9 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 2.85-2.78 (m, 2H, **H**<sub>4</sub>, **H**<sub>7</sub>), 2.58-2.51 (m, 1H, **H**<sub>7</sub>), 2.32-2.27 (m, 2H, **H**<sub>3</sub>), 2.11 (br s, 2H, **NH**, **OH**).



$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm})$  139.9 (C), 138.7 (C), 134.7 (CH), 129.3 (CH), 128.5 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 126.9 (CH), 126.4 (CH), 117.8 ( $\text{CH}_2$ ), 66.6 ( $\text{CH}_2$ ), 61.6 (CH), 55.2 (CH), 41.0 ( $\text{CH}_2$ ), 37.9 ( $\text{CH}_2$ ).

LRMS-ESI:  $m/z$  282.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(R)-2-((S)-hept-1-en-4-ylamino)-2-phenylethanol (24)**



Chemical Formula:  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}$   
Exact Mass: 233,1780  
Molecular Weight: 233,3492

Reaction with butyraldehyde. Colorless oil (86%).

TLC (pentane/EtOAc 7/3)  $R_f$ : 0.45.

$[\alpha]_D^{20}$  -96.6 ( $c$  1.5 in  $\text{CHCl}_3$ ).

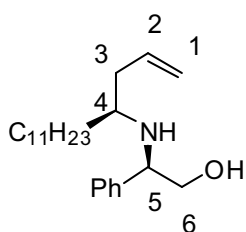
IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3063.1, 2927.2, 1638.6, 1492.7.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm})$  7.39-7.28 (m, 5H), 5.87-5.77 (m, 1H,  $\mathbf{H}_2$ ), 5.13-5.08 (m, 2H,  $\mathbf{H}_1$ ), 3.92 (dd,  $J = 8.6$  Hz, 4.5 Hz, 1H,  $\mathbf{H}_5$ ), 3.69 (dd, 1H,  $J = 10.7$  Hz, 4.5 Hz,  $\mathbf{H}_6$ ), 3.54 (dd,  $J = 10.7, 8.7$  Hz, 1H,  $\mathbf{H}_6$ ), 2.57 (m,  $J = 5.6$  Hz, 1H,  $\mathbf{H}_4$ ), 2.24-2.18 (m, 2H,  $\mathbf{H}_3$ ), 2.13 (br s, 2H, NH, OH), 1.40-1.20 (m, 4H,  $\mathbf{H}_7, \mathbf{H}_8$ ), 0.81 (t, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $\mathbf{H}_9$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm})$  141.0 (C), 135.1 (CH), 128.6 (CH), 127.6 (CH), 127.2 (CH), 117.2 ( $\text{CH}_2$ ), 66.7 ( $\text{CH}_2$ ), 61.7 ( $\text{CH}_2$ ), 53.6 (CH), 37.8 ( $\text{CH}_2$ ), 36.9 ( $\text{CH}_2$ ), 19.0 ( $\text{CH}_2$ ), 14.0 ( $\text{CH}_3$ ).

LRMS-ESI:  $m/z$  234.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(R)-2-((S)-pentadec-1-en-4-ylamino)-2-phenylethanol (25)**



Chemical Formula:  $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{NO}$   
Exact Mass: 345,3032  
Molecular Weight: 345,5619

Reaction with dodecanal. Colorless oil (62%).

TLC (pentane/Et<sub>2</sub>O 8/2)  $R_f$ : 0.17.

$[\alpha]_D^{20}$  -48.8 ( $c$  1.5 in  $\text{CHCl}_3$ ).

IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3395.9, 2921.5, 2851.5, 1454.3.

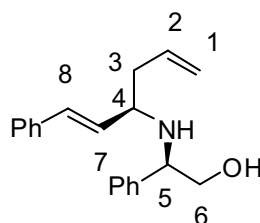
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm})$  7.38-7.27 (m, 5H), 5.82 (ddt,  $J = 16.2$  Hz, 11.2 Hz, 7.1 Hz, 1H,  $\mathbf{H}_2$ ), 5.13-5.08 (m, 2H,  $\mathbf{H}_1$ ), 3.90 (dd, 1H,  $J = 8.6$  Hz, 4.5 Hz,  $\mathbf{H}_5$ ), 3.67 (dd,  $J = 10.7$

Hz, 4.6 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 3.51 (dd,  $J = 10.7$  Hz, 8.6 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 2.53 (m,  $J = 5.7$  Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 2.33 (br s, 2H, **NH**, **OH**), 2.23-2.19 (m, 2H, **H**<sub>3</sub>), 1.38-1.12 (m, 20H), 0.89 (t,  $J =$  Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 141.2 (C), 135.2 (CH), 128.5 (CH), 127.5 (CH), 127.2 (CH), 117.2 (CH<sub>2</sub>), 66.8 (CH<sub>2</sub>), 61.7 (CH), 53.8 (CH), 37.8 (CH<sub>2</sub>), 34.7 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>).

LRMS-ESI:  $m/z$  346.2 [M+ H]<sup>+</sup>.

### (*R*)-2-phenyl-2-((*R,E*)-1-phenylhexa-1,5-dien-3-ylamino)ethanol (**26**)



Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO  
Exact Mass: 293,1780  
Molecular Weight: 293,4027

Reaction with cinnamaldehyde. Colorless oil (82%).

TLC (pentane/Et<sub>2</sub>O 9/1) R<sub>f</sub>: 0.51.

$[\alpha]_D^{20} +35.2$  ( $c$  1.5 in CHCl<sub>3</sub>).

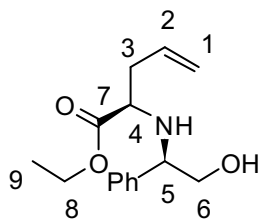
IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3060.5, 1638.7, 1492.8, 964.9.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 7.37-7.24 (m, 10H), 6.46 (d,  $J = 16$  Hz, 1H, **H**<sub>8</sub>), 6.03 (dd,  $J = 15.9$  Hz, 7.9 Hz, 1H, **H**<sub>7</sub>), 5.89 (ddt,  $J = 17.1$  Hz, 10.2 Hz, 7.1 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 5.18 (m, 2H, **H**<sub>1</sub>), 3.98 (dd,  $J = 7.5$  Hz, 4.6 Hz, **H**<sub>5</sub>), 3.79 (dd, 1H,  $J = 10.8$  Hz, 4.6 Hz, **H**<sub>6</sub>), 3.64 (dd,  $J = 10.8$  Hz, 7.5 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 3.42 (m,  $J = 7.5$  Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 2.60 (br s, 2H, **NH**, **OH**), 2.46-2.40 (m, 2H, **H**<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 141.6 (C), 137.0 (C), 134.8 (CH), 132.7 (CH), 130.6 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 126.3 (CH), 117.7 (CH<sub>2</sub>), 66.1(CH<sub>2</sub>), 61.9 (CH), 58.3(CH), 40.0 (CH<sub>2</sub>).

LRMS-ESI:  $m/z$  294.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**(R)-ethyl 2-((R)-2-hydroxy-1-phenylethylamino)pent-4-enoate (34)**



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>  
Exact Mass: 263,1521  
Molecular Weight: 263,3321

Reaction with ethyl 2-oxoacetate. Colorless oil (65%).

TLC (pentane/EtOAc 7/3) R<sub>f</sub>: 0.57.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -55.1 (c 1.5 in CHCl<sub>3</sub>).

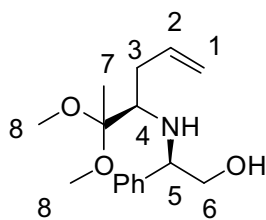
IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3336.3, 2980.0, 1730.7, 1185.4.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.36-7.26 (m, 5H), 5.79 (ddt, *J* = 17.1 Hz, 10.2 Hz, 7.1 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 5.16-5.11 (m, 2H, **H**<sub>1</sub>), 4.01-4.92 (m, 2H, **H**<sub>8</sub>), 3.79 (dd, *J* = 8.0 Hz, 4.5 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 3.69 (dd, *J* = 10.9 Hz, 4.5 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 3.58 (dd, *J* = 10.9 Hz, 8.1 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 3.34 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 2.81 (br s, 2H, **NH**, **OH**), 2.46-2.42 (m, 2H, **H**<sub>3</sub>), 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, **H**<sub>9</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 174.2 (C), 140.3 (C), 133.5 (CH), 128.6 (CH), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 118.3 (CH<sub>2</sub>), 66.1 (CH<sub>2</sub>), 63.2 (CH), 60.8 (CH<sub>2</sub>), 58.9 (CH), 37.3 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>).

LRMS-ESI: *m/z* 264.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**(R)-2-((R)-2,2-dimethoxyhex-5-en-3-ylamino)-2-phenylethanol (35)**



Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>  
Exact Mass: 279,1834  
Molecular Weight: 279,3746

Reaction with 2,2-dimethoxypropanal. Colorless oil (40%).

TLC (pentane/EtOAc 8/2) R<sub>f</sub>: 0.34.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -42.5 (c 1.5 in CHCl<sub>3</sub>).

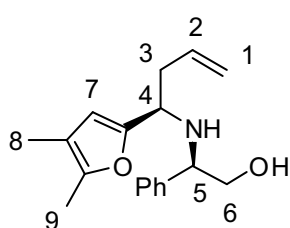
IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3443.7, 2975.7, 1453.7, 1102.6.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.26-7.15 (m, 5H), 5.81 (ddt, *J* = 16.6 Hz, 10.7 Hz, 7.3 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 5.05-4.95 (m, 2H, **H**<sub>1</sub>), 3.86 (dd, *J* = 9.4 Hz, 4.7 Hz, 2H, **H**<sub>5</sub>), 3.69 (br s, 1H, **H**<sub>4</sub>), 3.44 (dd, *J* = 10.4 Hz, 4.9 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 3.33 (s, 3H, **H**<sub>8</sub>), 3.23 (dd, *J* = 9.8 Hz, 9.6 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 3.12 (s, 3H, **H**<sub>8</sub>), 2.56 (br s, 2H, **NH**, **OH**), 2.21-2.11 (m, 2H, **H**<sub>3</sub>), 0.86 (s, 3H, **H**<sub>7</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 143.7 (C), 143.6 (CH), 134.6 (CH), 128.5 (CH), 127.2 (CH), 126.8 (CH), 117.7 (CH<sub>2</sub>), 111.3 (C), 67.2 (CH<sub>2</sub>), 58.9 (CH<sub>3</sub>), 58.0 (CH), 57.7 (CH<sub>3</sub>), 40.0 (CH<sub>2</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>).

LRMS-ESI: *m/z* 280.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**(R)-2-((R)-1-(4,5-dimethylfuran-2-yl)but-3-enylamino)-2-phenylethanol (36)**



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 285,1729  
Molecular Weight: 285,3807

Reaction with 4,5-dimethylfuran-2-carbaldehyde. Colorless oil (90%).

TLC (pentane/EtOAc 8/2) R<sub>f</sub>: 0.63.

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> ±0 (c 1.5 in CHCl<sub>3</sub>).

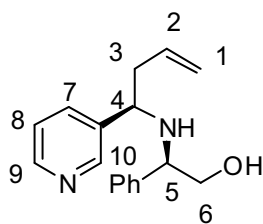
IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3338.9, 1547.6, 750.4.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.21-7.11 (m, 5H), 5.65 (ddt, *J* = 10.0 Hz, 7.2 Hz, 6.9 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 5.01-4.94 (m, 2H, **H**<sub>1</sub>), 3.74 (dd, *J* = 7.3 Hz, 4.6 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 3.61 (dd, *J* = 10.5 Hz, 4.7 Hz, **H**<sub>6</sub>), 3.59 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 3.43 (dd, *J* = 10.8 Hz, 7.4 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 2.42 (dt, *J* = 6.8 Hz, 1.9 Hz, 2H, **H**<sub>3</sub>), 2.38 (br s, 2H, **NH**, **OH**), 1.98 (s, 3H, **H**<sub>9</sub>), 1.74 (s, 3H, **H**<sub>8</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 152.7 (C), 146.1 (C), 141.1 (C), 134.9 (CH), 128.3 (CH), 127.29 (CH), 127.20 (CH), 117.3 (CH<sub>2</sub>), 113.9 (C), 109.7 (CH), 65.8 (CH<sub>2</sub>), 61.7 (CH), 53.8 (CH), 38.5 (CH<sub>2</sub>), 11.2 (CH<sub>3</sub>), 9.8 (CH<sub>3</sub>).

LRMS-ESI: *m/z* 286.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**(R)-2-phenyl-2-((R)-1-(pyridin-3-yl)but-3-enylamino)ethanol (37)**



Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O  
Exact Mass: 268,1576  
Molecular Weight: 268,3535

Reaction with 3-pyridinecarboxaldehyde. Colorless oil (70%).

TLC (EtOAc) R<sub>f</sub>: 0.31.

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>: -76.4 (c 1.5 in CHCl<sub>3</sub>).

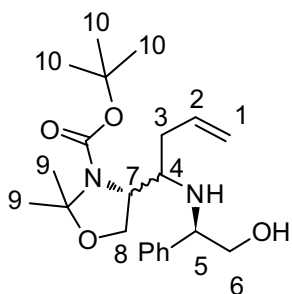
IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3027.3, 2921.2, 1639.6.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 8.28 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, **H**<sub>10</sub>), 8.27 (dd, *J* = 4.9 Hz, 1.9 Hz, 1H, **H**<sub>7</sub>), 7.42 (dt, *J* = 7.9 Hz, 2.0 Hz, **H**<sub>9</sub>), 7.21-7.06 (m, 5H), 7.02 (dd, *J* = 7.8 Hz, 4.8 Hz, 1H, **H**<sub>8</sub>), 5.61-5.51 (m, 1H, **H**<sub>2</sub>), 4.99-4.95 (m, 2H, **H**<sub>1</sub>), 3.76 (dd, *J* = 7.7 Hz, 4.4 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 3.68 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 3.66 (dd, *J* = 10.9 Hz, 4.5 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 3.50 (dd, *J* = 10.9, 7.8 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 2.60 (br s, 2H, **NH**, **OH**), 2.49-2.33 (m, 2H, **H**<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 148.9 (CH), 148.1 (CH), 140.7 (C), 139.2 (C), 134.8 (CH), 134.0 (CH), 128.4 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 123.2 (CH), 118.3 (CH<sub>2</sub>), 66.3 (CH<sub>2</sub>), 65.8(CH), 63.1 (CH), 41.2 (CH<sub>2</sub>).

LRMS-ESI: *m/z* 269.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**(R)-tert-butyl 4-(1-(2-hydroxy-1-phenylethylamino)but-3-enyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (38)**



Chemical Formula: C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>  
Exact Mass: 390,2519  
Molecular Weight: 390,5164

Reaction with tert-butyl 2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate. Colorless oil (74%).

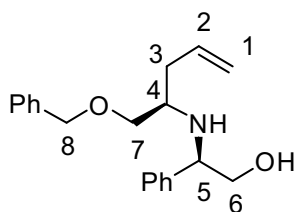
TLC (pentane/EtOAc 7/3) R<sub>f</sub>: 0.5.

IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2987.1, 1695.5, 1066.1.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm): (diagnostic peaks only due to coalescence phenomena) 7.37-7.20 (m, 5H), 5.92-5.62 (m, 1H, **H**<sub>2</sub>), 5.16-5.00 (m, 2H, **H**<sub>1</sub>), 1.44 (s, 9H, **H**<sub>10</sub>), 1.22 (s, 6H, **H**<sub>9</sub>).

LRMS-ESI:  $m/z$  391.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**(R)-2-((R)-1-(benzyloxy)pent-4-en-2-ylamino)-2-phenylethanol (39)**



Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 311,1885  
Molecular Weight: 311,4180

Reaction with 2-(benzyloxy)acetaldehyde. Colorless oil (57%).

TLC (pentane/EtOAc 6/4) R<sub>f</sub>: 0.46.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -43.9 (*c* 1.5 in CHCl<sub>3</sub>).

IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2857.8, 1453.1, 1062.1.

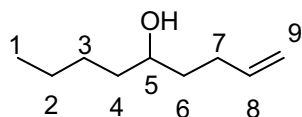
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 7.39-7.28 (m, 10H), 5.78 (ddt, *J* = 17.1 Hz, 10.2 Hz, 7.1 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 5.11-5.06 (m, 2H, **H**<sub>1</sub>), 4.40 (s, 2H, **H**<sub>8</sub>), 3.94 (dd, *J* = 8.9 Hz, 4.6 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 3.69 (dd, *J* = 10.7 Hz, 4.6 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 3.49 (dd, *J* = 10.6 Hz, 9.1 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 3.41-3.35 (m, 2H, **H**<sub>7</sub>), 2.88-2.84 (m, 1H, **H**<sub>4</sub>), 2.51 (br s, 2H, **NH**, **OH**), 2.33-2.20 (m, 2H, **H**<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm) 140.9 (C), 138.2 (C), 134.9 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 127.6 (CH), 127.54 (CH), 127.50 (CH), 127.1 (CH), 117.3 (CH<sub>2</sub>), 72.9 (CH<sub>2</sub>), 72.5 (CH<sub>2</sub>), 66.8 (CH<sub>2</sub>), 61.6 (CH), 53.8 (CH), 35.9 (CH<sub>2</sub>).

LRMS-ESI:  $m/z$  312.2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Procedure for the synthesis of 3-(2-butyl-1,3-dioxolan-2-yl)propanal (52)

### Non-1-en-5-ol (51)



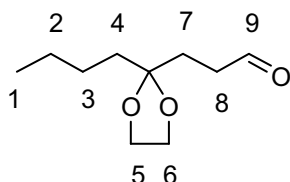
Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>O  
Exact Mass: 142,1358  
Molecular Weight: 142,2386

To a solution of 2-butyloxirane (903  $\mu$ L, 7.5 mmol) in 50 mL of THF under argon at 0°C is slowly added a solution of allylmagnesium bromide 2M in THF (15 mL, 30 mmol). The mixture is stirred overnight at room temperature. The solution is hydrolyzed by saturated NH<sub>4</sub>Cl, extracted by EtOAc, dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The product is purified by flash chromatography (pentane/EtOAc 9/1) to yield the desired product **51**. Colorless oil (925 mg, 87%).

TLC (pentane/EtOAc 9/1) R<sub>f</sub>: 0.32.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 5.76-5.60 (m, 1H, **H**<sub>8</sub>), 4.96-4.76 (m, 2H, **H**<sub>9</sub>), 3.51-3.41 (m, 1H, **H**<sub>5</sub>), 2.13-1.37 (m, 10H, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>3</sub>, **H**<sub>4</sub>, **H**<sub>6</sub>, **H**<sub>7</sub>), 1.35-1.18 (m, 3H, **H**<sub>1</sub>).

### 3-(2-butyl-1,3-dioxolan-2-yl)propanal (52)



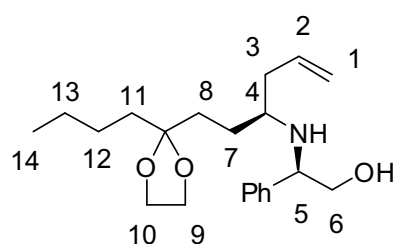
Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>  
Exact Mass: 186,1256  
Molecular Weight: 186,2481

To a solution of Non-1-en-5-ol (558 mg, 3.9 mmol) in 10 mL of acetone at 0°C is added dropwise Jones reagent (2.9 mL, 7.8 mmol). The mixture is stirred for 5 hrs at room temperature. The solution is hydrolyzed by i-propanol and H<sub>2</sub>O, extracted by CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. Toluene (10 mL), ethylene glycol (295  $\mu$ L, 4 mmol,) and 10% APTS (68 mg) were added to the solution. The mixture is stirred for 2 days at reflux in a Dean-Stark. The solution is concentrated then hydrolyzed by NaHCO<sub>3</sub> and extracted by Et<sub>2</sub>O, then dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated to yield the raw product 2-(but-3-enyl)-2-butyl-1,3-dioxolane. MeOH (30 mL) is added to the crude residue. An ozonolysis is realized at -78°C with O<sub>3</sub> during 15 minutes. Then, Me<sub>2</sub>S is added at -78°C and the mixture is stirred overnight. The solution is concentrated, then hydrolyzed by H<sub>2</sub>O, extracted by Et<sub>2</sub>O, dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude residue is purified by flash chromatography (Pentane/Et<sub>2</sub>O 5/5) to yield the desired product **52**. Colorless oil (160 mg, 22%).

TLC: (Pentane/Et<sub>2</sub>O 5/5) R<sub>f</sub>: 0.43.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 9.64 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, **H<sub>9</sub>**), 3.89-3.79 (m, 4H, **H<sub>5</sub>**, **H<sub>6</sub>**), 2.38 (td, *J* = 7.1 Hz, 2.1 Hz, 2H, **H<sub>8</sub>**), 1.97 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, **H<sub>7</sub>**), 1.60-1.11 (m, 6H, **H<sub>2</sub>**, **H<sub>3</sub>**, **H<sub>4</sub>**), 0.84 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, **H<sub>1</sub>**).

**(*R*)-2-((*S*)-1-(2-butyl-1,3-dioxolan-2-yl)hex-5-en-3-ylamino)-2-phenylethanol (40)**



Chemical Formula: C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>  
Exact Mass: 347,2460  
Molecular Weight: 347,4916

Reaction with **52**. Colorless oil (68%).

**TLC** (pentane/EtOAc 5/5) R<sub>f</sub>: 0.43.

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2954.4, 2872.1, 1461.9, 1078.0.

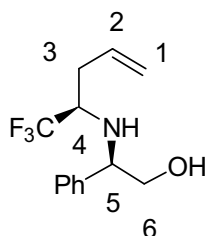
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.27-7.17 (m, 5H), 5.73 (ddt, *J* = 18.0 Hz, 9.6 Hz, 7.5 Hz, 1H, **H<sub>2</sub>**), 5.03-4.99 (m, 2H, **H<sub>1</sub>**), 3.83-3.72 (m, 5H, **H<sub>5</sub>**, **H<sub>9</sub>**, **H<sub>10</sub>**), 3.58 (dd, *J* = 10.6 Hz, 4.5 Hz, 1H, **H<sub>6</sub>**), 3.40 (dd, *J* = 10.6 Hz, 8.5 Hz, 1H, **H<sub>6</sub>**),

2.44 (dddd, *J* = 5.6 Hz, 5.6 Hz, 5.6 Hz, 5.6 Hz, 1H, **H<sub>4</sub>**), 2.18-2.05 (m, 2H, **H<sub>3</sub>**), 1.57-1.16 (m, 10H, **H<sub>7</sub>**, **H<sub>8</sub>**, **H<sub>11</sub>**, **H<sub>12</sub>**, **H<sub>13</sub>**), 0.81 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H, **H<sub>14</sub>**).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 140.3 (C), 134.0 (CH), 127.5 (CH), 126.5 (CH), 126.2 (CH), 116.3 (CH<sub>2</sub>), 110.7 (C), 65.9 (CH<sub>2</sub>), 63.8 (CH<sub>2</sub>), 60.7 (CH), 53.1 (CH), 36.8 (CH<sub>2</sub>), 35.8 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 27.7 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>), 21.9 (CH<sub>2</sub>), 13.0 (CH<sub>3</sub>).

**LRMS-ESI**: *m/z* 348.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**(*R*)-2-phenyl-2-((*R*)-1,1,1-trifluoropent-4-en-2-ylamino)ethanol (41)**



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO  
Exact Mass: 259,1184  
Molecular Weight: 259,2674

To a solution of (*R*)-phenylglycinol (300 mg, 2.19 mmol) in 10 mL of toluene are added 2,2,2-trifluoro-1-methoxyethanol (210 μL, 2.19 mmol) and Pyridinium *p*-Toluenesulfonate (55 mg, 0.22 mmol). The solution is stirred for 3 days at reflux in a Dean-Stark. The mixture is filtered and concentrated. 10 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> are added to the solution with allyltrimethylsilane (348 μL, 2.19 mmol) and BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (452 μL, 2.19 mmol). The solution is stirred for 2 hrs at room temperature. The mixture is hydrolyzed by NaHCO<sub>3</sub>, extracted by Et<sub>2</sub>O, dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The

crude residue is purified by flash chromatography (pentane/EtOAc 85/15) to yield the desired product **41**. Colorless oil (22%).

**TLC** (pentane/EtOAc 85/15)  $R_f$ : 0.51.

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3353.7, 3082.2, 3030.5, 1132.2.

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 7.41-7.28 (m, 5H), 5.58 (m, 1H, **H**<sub>2</sub>), 5.17-5.12 (m, 2H, **H**<sub>1</sub>), 4.06 (dd,  $J = 8.3$  Hz, 4.3 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 3.71 (dd,  $J = 10.9$  Hz, 4.4 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 3.59 (dd,  $J = 10.9$  Hz, 8.4 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 3.03 (m, 1H, **H**<sub>4</sub>), 2.43-2.21 (m, 2H, **H**<sub>3</sub>).

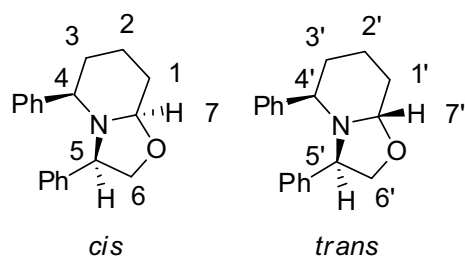
**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 139.6 (C), 133.0 (CH), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 127.6 (CH), 125.5 (C), 119.3 ( $\text{CH}_2$ ), 67.0 ( $\text{CH}_2$ ), 63.2 (CH), 55.7 (CH), 34.0 ( $\text{CH}_2$ ).

**LRMS-ESI**:  $m/z$  260.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## General procedure for hydroformylation of $\alpha$ functionalized homoallylamines

In a reactor under argon containing a solution of the  $\alpha$  functionalized homoallylamines **22-26**, **34-40** (1 eq.) in 10 mL anhydrous THF are added 1% of  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$  and 2% of biphephos. The solution is stirred for 4 hrs at 70°C under a *syngas* pressure of 5 bar ( $\text{H}_2/\text{CO}$  1/1). The solution is then concentrated and purified by flash chromatography to yield the desired product (**27-31**, **42-49**).

### (3*R*,5*R*,8*aR*)-3,5-diphenylhexahydro-2H-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (*cis* **27**) & (3*R*,5*R*,8*aS*)-3,5-diphenylhexahydro-2H-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (*trans* **27**)



Chemical Formula:  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}$   
Exact Mass: 279,1623  
Molecular Weight: 279,3761

Hydroformylation of **22**. Yellow oil (95%). Mixture of two diastereomers (83/17 *cis/trans*).

**TLC** (pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  9/1)  $R_f$ : 0.47.

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2944.1, 1679.4, 1453.0.

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 7.50-6.90 (m, 20H), 4.66 (dd,  $J = 3.0$  Hz, 3.0 Hz, 1H, **H**<sub>7</sub>), 4.38 (dd,  $J = 7.7$  Hz, 7.7 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 4.21 (dd,  $J = 7.4$  Hz, 3.3 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 4.14 (dd,  $J = 8.7$  Hz, 8.7 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 3.86 (dd,

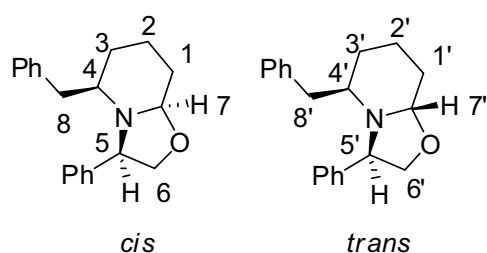


$J=7.4$  Hz, 2.4 Hz, 1H,  $\mathbf{H}_7$ ), 3.85 (dd,  $J = 7.9$  Hz, 3.3 Hz, 1H,  $\mathbf{H}_6$ ), 3.76-3.72 (m, 1H,  $\mathbf{H}_6$ ), 3.63 (dd,  $J=11.3$  Hz, 3 Hz, 1H,  $\mathbf{H}_4$ ), 3.48 (dd,  $J = 8.6$  Hz, 6.3 Hz, 1H,  $\mathbf{H}_5$ ), 3.30 (dd,  $J = 10.8$  Hz, 3.0 Hz, 1H,  $\mathbf{H}_4$ ), 2.20-2.14 (m, 2H,  $\mathbf{H}_1$ ,  $\mathbf{H}_1'$ ), 2.00-1.91 (m, 2H,  $\mathbf{H}_1$ ,  $\mathbf{H}_2'$ ), 1.89-1.76 (m, 4H,  $\mathbf{H}_2$ ,  $\mathbf{H}_3$ ,  $\mathbf{H}_1'$ ,  $\mathbf{H}_3'$ ), 1.69-1.58 (m, 4H,  $\mathbf{H}_2$ ,  $\mathbf{H}_3$ ,  $\mathbf{H}_2'$ ,  $\mathbf{H}_3'$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) for *cis* isomer: 144.9 (C), 142.6 (C), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.5 (CH), 127.0 (CH), 126.6 (CH), 89.0 (CH), 68.4 ( $\text{CH}_2$ ), 66.1 (CH), 63.2 (CH), 35.6 ( $\text{CH}_2$ ), 26.6 ( $\text{CH}_2$ ), 19.1 ( $\text{CH}_2$ ); for *trans* isomer: 142.9 (C), 140.9 (C), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 126.0 (CH), 96.4 (CH), 74.5 ( $\text{CH}_2$ ), 68.0 (CH), 66.4 (CH), 34.9 ( $\text{CH}_2$ ), 30.0 ( $\text{CH}_2$ ), 23.0 ( $\text{CH}_2$ ).

LRMS-ESI:  $m/z$  280.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(3*R*,5*R*,8*aR*)-5-benzyl-3-phenylhexahydro-2H-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (*cis* 28) & (3*R*,5*R*,8*aS*)-5-benzyl-3-phenylhexahydro-2H-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (*trans* 28)**



*cis*  
Chemical Formula:  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}$   
Exact Mass: 293,1780  
Molecular Weight: 293,4027

Hydroformylation of **23**. Colorless oil (65%). Mixture of two diastereomers (94/6 *cis/trans*).

TLC (pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  9/1)  $R_f$ : 0.51.

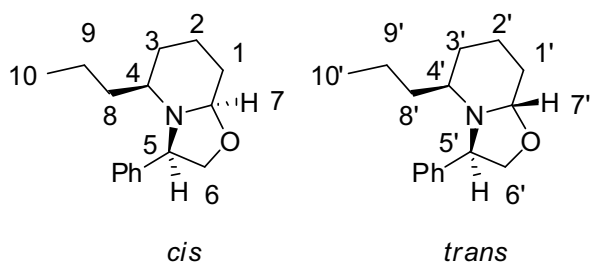
IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  2939.3, 2858.4, 1493.5.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 7.54-7.02 (m, 20H), 4.61 (m, 2H,  $\mathbf{H}_5$ ,  $\mathbf{H}_7$ ), 4.46 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H,  $\mathbf{H}_6$ ), 4.27 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1H,  $\mathbf{H}_6$ ), 3.92 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 6.3 Hz, 1H,  $\mathbf{H}_5$ ), 3.84 (dd,  $J = 10.0$  Hz, 2.7 Hz, 1H,  $\mathbf{H}_7$ ), 3.78 (dd,  $J = 7.9$  Hz, 4.9 Hz, 1H,  $\mathbf{H}_6$ ), 3.74 (dd,  $J = 8.1$  Hz, 6.2 Hz, 1H,  $\mathbf{H}_6$ ), 3.1 (dd,  $J = 13.7$  Hz, 4.3 Hz, 1H,  $\mathbf{H}_8$ ), 2.82-2.76 (m, 1H,  $\mathbf{H}_4$ ), 2.74 (dd,  $J = 13.3$  Hz, 4.0 Hz, 1H,  $\mathbf{H}_8$ ), 2.66-2.53 (m, 2H,  $\mathbf{H}_4$ ,  $\mathbf{H}_8$ ), 2.10-2.03 (m, 2H,  $\mathbf{H}_1$ ,  $\mathbf{H}_3$ ), 1.94 (dd,  $J = 13.4$  Hz, 11.1 Hz, 1H,  $\mathbf{H}_8$ ), 1.89-1.79 (m, 2H,  $\mathbf{H}_2$ ,  $\mathbf{H}_3$ ), 1.75-1.62 (m, 2H,  $\mathbf{H}_1$ ,  $\mathbf{H}_3$ ), 1.58-1.52 (m, 1H,  $\mathbf{H}_2$ ), 1.46-1.41 (m, 1H,  $\mathbf{H}_1$ ), 1.34-1.12 (m, 4H,  $\mathbf{H}_2$ ,  $\mathbf{H}_1'$ ,  $\mathbf{H}_2'$ ,  $\mathbf{H}_3'$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) for *cis* isomer: 144.6 (C), 139.5 (C), 129.3 (CH), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 127.1 (CH), 126.7 (CH), 125.9 (CH), 96.0 (CH), 74.7 ( $\text{CH}_2$ ), 65.9 (CH), 63.8 (CH), 42.6 ( $\text{CH}_2$ ), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 27.1 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ).

LRMS-ESI:  $m/z$  294.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(3*R*,5*S*,8*aR*)-3-phenyl-5-propylhexahydro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (cis 29) & (3*R*,5*S*,8*aS*)-3-phenyl-5-propylhexahydro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (*trans* 29)**



*cis*  
 Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO  
 Exact Mass: 245,1780  
 Molecular Weight: 245,3599

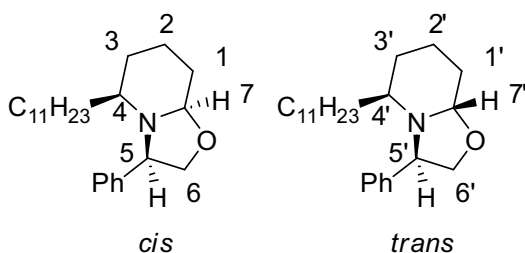
*trans*

Hydroformylation of **24**. Colorless oil (78%).  
 Mixture of two diastereomers (55/45 *cis/trans*).  
 TLC (pentane/Et<sub>2</sub>O 95/5) R<sub>f</sub>: 0.27.  
 IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2935.3, 2869.5, 1455.3.  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 7.44-7.20 (m, 10H), 4.52 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H, **H**<sub>7</sub>), 4.43 (dd, *J* = 7.7 Hz, 4.2 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 4.36 (dd, *J* = 7.8 Hz, 7.8 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 4.18 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 3.74 (m, 1H, **H**<sub>7</sub>), 3.72 (m, 2H, **H**<sub>5</sub>, **H**<sub>6</sub>), 3.64 (dd, *J* = 13.8 Hz, 7.6 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 2.52 (m, 1H, **H**<sub>4</sub>), 2.38-2.33 (m, 1H, **H**<sub>4</sub>), 2.07-2.01 (m, 2H, **H**<sub>1</sub>, **H**<sub>1</sub>), 1.9-1.82 (m, 3H, **H**<sub>9</sub>, **H**<sub>2</sub>), 1.68-1.55 (m, 5H, **H**<sub>1</sub>, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>3</sub>, **H**<sub>9</sub>), 1.44-1.01 (m, 8H, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>3</sub>, **H**<sub>8</sub>, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>3</sub>, **H**<sub>8</sub>), 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, **H**<sub>10</sub>), 0.54 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **H**<sub>10</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) for *cis* isomer: 144.8 (C), 128.2 (CH), 127.2 (CH), 126.7 (CH), 96.2 (CH), 74.7 (CH<sub>2</sub>), 65.6 (CH), 62.2 (CH), 36.9 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 18.6 (CH<sub>2</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>); for *trans* isomer: 143.0 (C), 128.4 (CH), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 89.0 (CH), 69.5 (CH<sub>2</sub>), 65.8 (CH), 57.3 (CH), 38.1 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 18.7 (CH<sub>2</sub>), 18.2 (CH<sub>2</sub>), 14.4 (CH<sub>3</sub>).

LRMS-ESI: *m/z*: 246.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**(3*R*,5*S*,8*aR*)-3-phenyl-5-undecylhexahydro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (cis 30) & (3*R*,5*S*,8*aS*)-3-phenyl-5-undecylhexahydro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (*trans* 30)**



*cis*  
 Chemical Formula: C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>NO  
 Exact Mass: 357,3032  
 Molecular Weight: 357,5726

*trans*

Hydroformylation of **25**. Colorless oil (82%).  
 Mixture of two diastereomers (55/45 *cis/trans*).

TLC (pentane/Et<sub>2</sub>O 95/5) R<sub>f</sub>: 0.54.

IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2922.2, 2852.2, 1632.8, 1492.9.

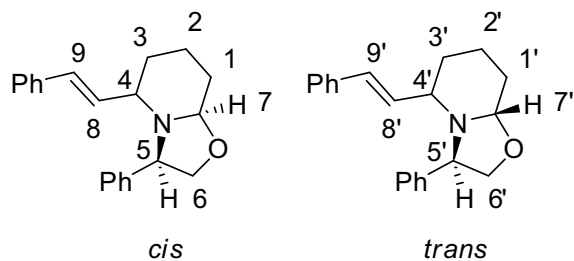
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 7.43-7.22 (m, 10H), 4.59-4.29 (m, 3H), 4.19-4.16 (m, 1H),

3.79-3.62 (m, 3H), 2.58-2.46 (m, 1H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.92-0.62 (m, 51H), 0.91 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_3$ ), 0.90 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1 H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) (diagnostic peaks) 144.7 (C), 128.2 (CH), 127.2 (CH), 126.9 (CH), 96.2 (CH), 74.7 ( $\text{CH}_2$ ), 65.7 (CH), 62.4 (CH), 34.7 ( $\text{CH}_2$ ), 31.9 ( $\text{CH}_2$ ), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ), 17.9 ( $\text{CH}_2$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ).

LRMS-ESI:  $m/z$  358.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(3*R*,8*aR*)-3-phenyl-5-styrylhexahydro-2H-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (*cis* 31) & (3*R*,8*aS*)-3-phenyl-5-styrylhexahydro-2H-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (*trans* 31)**



Chemical Formula:  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}$   
Exact Mass: 305,1780  
Molecular Weight: 305,4134

Hydroformylation of **26**. Colorless oil (74%).  
Mixture of two diastereomers (65/35 *cis/trans*).  
TLC (pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  9/1)  $R_f$ : 0.27.

IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  2937.2, 2874.2, 1491.7.

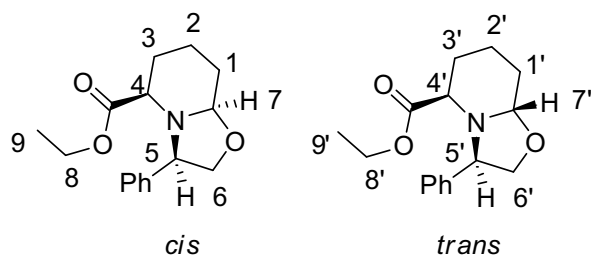
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 7.42-7.14 (m, 18H), 6.75-6.73 (m, 2H), 6.64 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{9'}$ ), 6.31 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_9$ ), 6.26 (dd,  $J = 15.9$  Hz, 7.9 Hz, 1H,  $\text{H}_8$ ),

5.51 (dd,  $J = 15.9$  Hz, 8.9 Hz, 1H,  $\text{H}_8$ ), 4.63 (dd,  $J = 3.1$  Hz, 2.4 Hz, 1H,  $\text{H}_{7'}$ ), 4.57 (dd,  $J = 7.5$  Hz, 3.8 Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 4.42 (dd,  $J = 7.9$  Hz, 7.9 Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 4.24 (dd,  $J = 8.1$  Hz, 8.1 Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 3.93 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 3.8 Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 3.86 (dd,  $J = 9.6$  Hz, 2.7 Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ), 3.78 (dd,  $J = 14.4$  Hz, 7.1 Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 3.75 (dd,  $J = 15.3$  Hz, 7.1 Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.28 (ddd,  $J = 11.2$  Hz, 7.9 Hz, 3.1 Hz, 1H,  $\text{H}_{4'}$ ), 3.06 (td,  $J = 9.2$  Hz, 3.7 Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 2.17-2.10 (m, 2H,  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_{1'}$ ), 1.97-1.51 (m, 10H,  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_{1'}$ ,  $\text{H}_2'$ ,  $\text{H}_3'$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) for *cis* isomer: 143.1 (C), 137.0 (C), 133.8 (CH), 129.1 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 126.2 (CH), 95.2 (CH), 74.2 ( $\text{CH}_2$ ), 66.4 (CH), 65.7 (CH), 33.2 ( $\text{CH}_2$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ); for *trans* isomer: 142.7 (C), 137.0 (C), 133.8 (CH), 130.8 (CH), 127.4 (CH), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 126.3 (CH), 88.5 (CH), 68.4 ( $\text{CH}_2$ ), 65.9 (CH), 61.2 (CH), 32.2 ( $\text{CH}_2$ ), 26.6 ( $\text{CH}_2$ ), 18.3 ( $\text{CH}_2$ ).

LRMS-ESI:  $m/z$  306.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(3*R*,5*R*,8*aR*)-ethyl 3-phenylhexahydro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine-5-carboxylate (*cis* 42)**  
**& (3*R*,5*R*,8*aS*)-ethyl 3-phenylhexahydro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine-5-carboxylate (*trans* 42)**



*cis*  
 Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>  
 Exact Mass: 275,1521  
 Molecular Weight: 275,3428

*trans*

Hydroformylation of **34**. Colorless oil (83%).  
 Mixture of two diastereomers (70/30 *cis/trans*).

TLC (pentane/EtOAc 9/1) R<sub>f</sub>: 0.46.

IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2930.4, 2856.5, 1742.7, 1179.7.

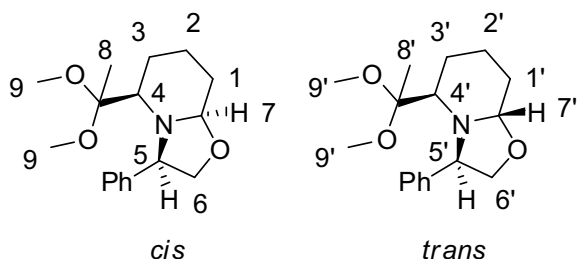
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 7.35-7.12 (m, 10H), 4.48 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H, **H**<sub>7'</sub>),

4.24 (dd, *J* = 7.8 Hz, 7.8 Hz, 1H, **H**<sub>6'</sub>), 4.15 (dd, *J* = 7.6 Hz, 3.9 Hz, 1H, **H**<sub>5'</sub>), 4.09 (dd, *J* = 7.3 Hz, 2.1 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 4.03 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, **H**<sub>8'</sub>), 3.8 (dd, *J* = 8.1 Hz, 4.0 Hz, 1H, **H**<sub>6'</sub>), 3.66-3.57 (m, 3H, **H**<sub>5</sub>, **H**<sub>6</sub>, **H**<sub>7</sub>), 3.32 (dd, *J* = 10.9 Hz, 3.4 Hz, 1H, **H**<sub>4'</sub>), 3.10 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, **H**<sub>8</sub>), 2.87 (dd, *J* = 11.1 Hz, 2.9 Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 1.98-1.32 (m, 12H, **H**<sub>1</sub>, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>3</sub>, **H**<sub>1'</sub>, **H**<sub>2'</sub>, **H**<sub>3'</sub>), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, **H**<sub>9</sub>), 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, **H**<sub>9</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) for *cis* isomer: 173.6 (C), 141.3 (C), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 127.0 (CH), 88.0 (CH), 68.2 (CH<sub>2</sub>), 67.6 (CH), 61.8 (CH), 60.8 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>), 17.8 (CH<sub>2</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>).

LRMS-ESI: *m/z* 276.1[M+H]<sup>+</sup>.

**(3*R*,5*R*,8*aR*)-5-(1,1-dimethoxyethyl)-3-phenylhexahydro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (*cis* 43)**  
**& (3*R*,5*R*,8*aS*)-5-(1,1-dimethoxyethyl)-3-phenylhexahydro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (*trans* 43)**



*cis*  
 Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>  
 Exact Mass: 291,1834  
 Molecular Weight: 291,3853

*trans*

Hydroformylation of **35**. Colorless oil (56%).  
 Mixture of two diastereomers (80/20 *cis/trans*).

TLC (pentane/EtOAc 9/1) R<sub>f</sub>: 0.35.

IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2951.2, 1074.3.

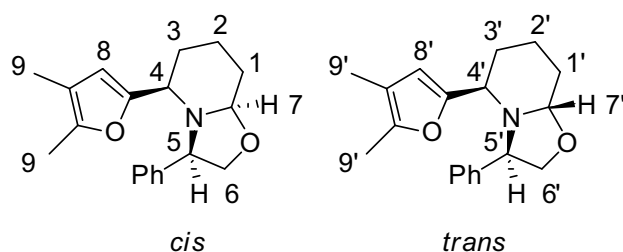
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 7.33-

7.08 (m, 10H), 4.89 (dd,  $J = 8.6$  Hz, 4.6 Hz, 1H, **H**<sub>7'</sub>), 4.35 (m, 1H, **H**<sub>5'</sub>), 4.13 (dd,  $J = 9.3$  Hz, 2.5 Hz, 1H, **H**<sub>7</sub>), 4.09 (dd,  $J = 8.5$  Hz, 3.3 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 4.05 (m, 1H, **H**<sub>6'</sub>), 3.91 (dd,  $J = 8.4$  Hz, 8.4 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 3.88 (m, 1H, **H**<sub>4'</sub>), 3.55 (dd,  $J = 8.5$  Hz, 3.4 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 3.50 (m, 1H, **H**<sub>6'</sub>), 3.40 (br s, 1H, **H**<sub>4</sub>), 3.38 (s, 3H, **H**<sub>9'</sub>), 3.19 (s, 3H, **H**<sub>9'</sub>), 3.09 (s, 3H, **H**<sub>9</sub>), 2.57 (s, 3H, **H**<sub>9</sub>), 2-1.40 (m, 12H, **H**<sub>1</sub>, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>3</sub>, **H**<sub>1'</sub>, **H**<sub>2'</sub>, **H**<sub>3'</sub>), 1.14 (s, 3H, **H**<sub>8'</sub>) 1.0 (s, 3H, **H**<sub>8</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) for *cis* isomer (diagnostic peaks): 147.2 (C), 128.0 (CH), 126.7 (CH), 126.2 (CH), 111.2 (CH), 89.8 (CH), 74.9 (CH<sub>2</sub>), 59.6 (CH), 59.0 (CH<sub>3</sub>), 55.9 (CH<sub>3</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 17.13 (CH<sub>2</sub>), 8.9 (CH<sub>3</sub>); for *trans* isomer (diagnostic peaks): 145.1 (C), 128.2 (CH), 126.3 (CH), 126.2 (CH), 114.4 (CH), 88.9 (CH), 71.1 (CH<sub>2</sub>), 62.1 (CH), 58.6 (CH<sub>3</sub>), 58.5 (CH<sub>3</sub>), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 17.1 (CH<sub>3</sub>), 14.49 (CH<sub>2</sub>).

LRMS-ESI:  $m/z$  292.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**(3*R*,5*R*,8*aR*)-5-(4,5-dimethylfuran-2-yl)-3-phenylhexahydro-2H-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (*cis* 44) & (3*R*,5*R*,8*aS*)-5-(4,5-dimethylfuran-2-yl)-3-phenylhexahydro-2H-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (*trans* 44)**



*cis*  
 Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>  
 Exact Mass: 297,1729  
 Molecular Weight: 297,3914

Hydroformylation of **36**. Colorless oil (78%). Mixture of two diastereomers (50/50 *cis/trans*).

TLC (pentane/Et<sub>2</sub>O 9/1) R<sub>f</sub>: 0.74.

IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2987.2, 2358.2, 1455.3, 1065.9.

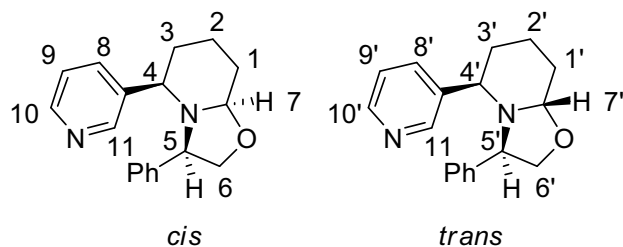
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.27-6.99 (m, 10H), 5.88 (s, 1H, **H**<sub>8</sub>), 5.48 (s,

1H, **H**<sub>8'</sub>), 4.49 (t,  $J = 3.1$  Hz, 1H, **H**<sub>7'</sub>), 4.34 (dd,  $J = 7.0$  Hz, 3.8 Hz, 1H, **H**<sub>5'</sub>), 4.23 (dd,  $J = 8$  Hz, 8 Hz, 1H, **H**<sub>6'</sub>), 4.05 (dd,  $J = 7.0$  Hz, 7.0 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 3.79 (dd,  $J = 8.1$  Hz, 3.7 Hz, 1H, **H**<sub>6'</sub>), 3.73 (dd,  $J = 9.8$  Hz, 2.6 Hz, 1H, **H**<sub>7</sub>), 3.58-3.50 (m, 3H, **H**<sub>5</sub>, **H**<sub>6</sub>, **H**<sub>4'</sub>), 3.16 (dd,  $J = 11.0$  Hz, 2.8 Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 2.06 (s, 3H, **H**<sub>9</sub>), 2.02 (m, 21H, **H**<sub>1</sub>, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>3</sub>, **H**<sub>9</sub>, **H**<sub>1'</sub>, **H**<sub>2'</sub>, **H**<sub>3'</sub>, **H**<sub>9'</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) for *cis* isomer: 154.1 (C), 146.1 (C), 142.3 (C), 128.3 (CH), 127.0 (CH), 126.7 (CH), 114;7 (C), 109.2 (CH), 95.7 (CH), 74.2 (CH), 66.4 (CH), 59.0 (CH), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 11.3 (CH<sub>3</sub>), 9.9 (CH<sub>3</sub>); for *trans* isomer: 150.2 (C), 145.2 (C), 141.0 (C), 127.7 (CH), 126.8 (CH), 125.9 (CH), 113;3 (C), 110.9 (CH), 88.5 (CH),

68.0 (CH), 66.0 (CH), 56.5 (CH), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 18.5 (CH<sub>2</sub>), 10.7 (CH<sub>3</sub>), 9.4 (CH<sub>3</sub>);  
**LRMS-ESI:**  $m/z$  298.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**(3*R*,5*R*,8*aR*)-3-phenyl-5-(pyridin-3-yl)hexahydro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (*cis* 45) & (3*R*,5*R*,8*aS*)-3-phenyl-5-(pyridin-3-yl)hexahydro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (*trans* 45)**



*cis*  
 Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O  
 Exact Mass: 280,1576  
 Molecular Weight: 280,3642

*trans*

Hydroformylation of **37**. Colorless oil (73%). Mixture of two diastereomers (69/31 *cis/trans*).

**TLC** (pentane/EtOAc 6/4) R<sub>f</sub>: 0. 48.

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2937.7, 2875.6, 1024.2.

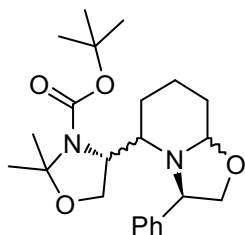
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 8.66

(d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, **H<sub>11</sub>**), 8.47 (dd,  $J = 4.8$  Hz, 1.7 Hz, 1H, **H<sub>10</sub>**), 8.26 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H, **H<sub>11'</sub>**), 8.12 (dd,  $J = 4.8$  Hz, 1.8 Hz, 1H, **H<sub>10'</sub>**), 7.84 (ddd,  $J = 8.0$  Hz, 2.0 Hz, 2.0 Hz, 1H, **H<sub>8</sub>**), 7.29-6.9 (m, 11H, **H<sub>ar</sub>**, **H<sub>9</sub>**, **H<sub>8'</sub>**), 6.61 (dd,  $J = 7.9$  Hz, 4.9 Hz, 1H, **H<sub>9'</sub>**), 4.65 (dd,  $J = 3.4$  Hz, 2.0 Hz, 1H, **H<sub>7</sub>**), 4.43 (dd,  $J = 7.8$  Hz, 7.8 Hz, 1H, **H<sub>6</sub>**), 4.19-4.10 (m, 2H, **H<sub>5</sub>**, **H<sub>6'</sub>**), 3.89 (dd,  $J = 9.9$  Hz, 2.5 Hz, 1H, **H<sub>7'</sub>**), 3.83 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 3.7 Hz, 1H, **H<sub>6</sub>**), 3.79 (dd,  $J = 8.4$  Hz, 6.6 Hz, 1H, **H<sub>6'</sub>**), 3.7 (d,  $J = 11.5$  Hz, 2.7 Hz, 1H, **H<sub>4</sub>**), 3.52 (dd,  $J = 8.9$  Hz, 6.6 Hz, 1H, **H<sub>5'</sub>**), 3.38 (dd,  $J = 10.6$  Hz, 3.2 Hz, 1H, **H<sub>4'</sub>**), 2.20-1.54 (m, 12H, **H<sub>1</sub>**, **H<sub>2</sub>**, **H<sub>3</sub>**, **H<sub>1'</sub>**, **H<sub>2'</sub>**, **H<sub>3'</sub>**).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) for *cis* isomer: 142.1 (C), 140.2 (C), 149.3 (CH), 148.6 (CH), 134.9 (CH), 128.4 (CH), 126.7 (CH), 126.3 (CH), 123.5 (CH), 88.9 (CH), 68.9 (CH<sub>2</sub>), 66.3 (CH), 60.9 (CH), 35.5 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 18.8 (CH<sub>2</sub>); for *trans* isomer: 142.2 (C), 136.4 (C), 149.1 (CH), 148.2 (CH), 135.8 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 126.5 (CH), 122.3 (CH), 96.1 (CH), 74.2 (CH<sub>2</sub>), 66.6 (CH), 64.9 (CH), 34.7 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>).

**LRMS-ESI:**  $m/z$  281.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**(R)-tert-butyl 2,2-dimethyl-4-((3S,5R)-3-phenylhexahydro-1H-oxazolo[3,4-a]pyridin-5-yl)oxazolidine-3-carboxylate (46)**



Chemical Formula:  $C_{23}H_{34}N_2O_4$   
 Exact Mass: 402,2519  
 Molecular Weight: 402,5271

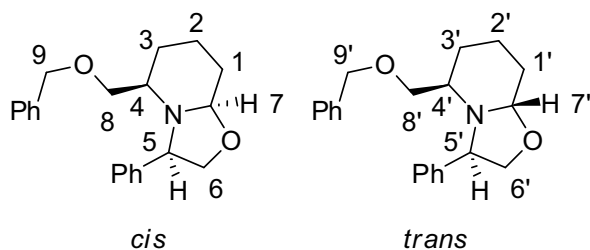
Hydroformylation of **38**. Colorless oil (64%). Ratio undetermined due to coalescence phenomena.

TLC (pentane/Et<sub>2</sub>O 9/1) R<sub>f</sub>: 0.38.

IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2975.3, 2877.1, 1693.8, 1099.4.

LRMS-ESI:  $m/z$  403.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**(3R,5R,8aR)-5-(benzyloxymethyl)-3-phenylhexahydro-2H-oxazolo[3,2-a]pyridine (cis 47) & (3R,5R,8aS)-5-(benzyloxymethyl)-3-phenylhexahydro-2H-oxazolo[3,2-a]pyridine (trans 47)**



Chemical Formula:  $C_{21}H_{25}NO_2$   
 Exact Mass: 323,1885  
 Molecular Weight: 323,4287

Hydroformylation of **39**. Colorless oil (63%). Mixture of two diastereomers (70/30 *cis/trans*).

TLC (pentane/EtOAc 95/5) R<sub>f</sub>: 0.49.

IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3061.1, 2939.8, 1454.1, 1094.7.

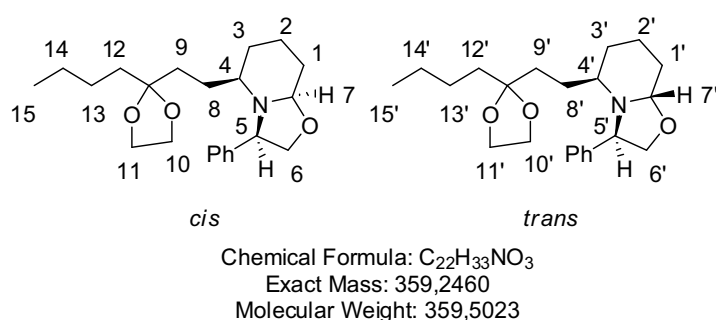
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.31-7.00 (m, 20H), 4.5 (dd, *J* = 7.5 Hz, 4.8 Hz, 1H, **H**<sub>7'</sub>), 4.40-4.37 (m, 3H, **H**<sub>5'</sub>, **H**<sub>9'</sub>), 4.26 (dd, *J* = 7.6 Hz, 7.6 Hz, 1H, **H**<sub>6'</sub>), 4.06 (dd, *J* = 8.8 Hz, 8.1 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 3.79-3.67 (m, 4H, **H**<sub>5</sub>, **H**<sub>7</sub>, **H**<sub>9</sub>), 3.63 (dd, *J* = 8.1 Hz, 4.6 Hz, 1H, **H**<sub>6'</sub>), 3.54 (dd, *J* = 8.0 Hz, 6.3 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 3.49 (dd, *J* = 9.6 Hz, 4.4 Hz, 1H, **H**<sub>8'</sub>), 3.32 (dd, *J* = 9.6 Hz, 6.0 Hz, 1H, **H**<sub>8</sub>), 2.99 (dd, *J* = 9.4 Hz, 5.2 Hz, 1H, **H**<sub>8</sub>), 2.82 (dd, *J* = 9.4 Hz, 5.5 Hz, 1H, **H**<sub>8</sub>), 2.74-2.69 (m, 1H, **H**<sub>4'</sub>), 2.53-2.47 (m, 1H, **H**<sub>4</sub>), 1.98-1.93 (m, 2H, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>1'</sub>), 1.88-1.77 (m, 2H, **H**<sub>1</sub>, **H**<sub>3'</sub>), 1.72-1.62 (m, 2H, **H**<sub>3</sub>, **H**<sub>1'</sub>), 1.57-1.47 (m, 3H, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>2'</sub>), 1.39-1.18 (m, 3H, **H**<sub>1</sub>, **H**<sub>3</sub>, **H**<sub>3'</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) for *cis* isomer: 144.0 (C), 138.3 (C), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 127.3 (CH), 127.0 (CH), 95.8 (CH), 74.7 (CH<sub>2</sub>), 72.8 (CH<sub>2</sub>), 72.4 (CH<sub>2</sub>), 65.2 (CH), 61.6 (CH), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>); for *trans* isomer: 142.9 (C), 138.3 (C), 128.2 (CH), 128.2 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 127.0

(CH), 95.8 (CH), 75.5 (CH<sub>2</sub>), 73.4 (CH<sub>2</sub>), 69.3 (CH<sub>2</sub>), 66.6 (CH), 57.4 (CH), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 17.6 (CH<sub>2</sub>).

LRMS-ESI:  $m/z$  324.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**(3*R*,5*R*,8*aR*)-5-(2-(2-butyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-3-phenylhexahydro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (*cis* 48) & (3*R*,5*R*,8*aS*)-5-(2-(2-butyl-1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-3-phenylhexahydro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (*trans* 48)**



Hydroformylation of **40**. Colorless oil (79%). Mixture of two diastereomers (62/38 *cis/trans*).

TLC (pentane/Et<sub>2</sub>O 9/1) R<sub>f</sub>: 0.57.

IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2938.7, 2871.1, 1492.1, 1029.2.

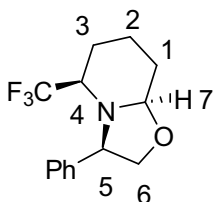
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.36-

7.08 (m, 10H), 4.46 (t,  $J = 3.2$  Hz, 1H, **H**<sub>7</sub>), 4.34 (dd,  $J = 7.6$  Hz, 4.7 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 4.25 (dd,  $J = 7.7$  Hz, 7.7 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 4.09 (dd,  $J = 8.6$  Hz, 8.0 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 3.81-3.73 (m, 2H, **H**<sub>9</sub>), 3.68-3.53 (m, 8H, **H**<sub>5</sub>, **H**<sub>6</sub>, **H**<sub>7</sub>, **H**<sub>9</sub>, **H**<sub>10</sub>, **H**<sub>6</sub>'), 3.34-3.20 (m, 2H, **H**<sub>10</sub>'), 2.47 (m, 1H, **H**<sub>4</sub>), 2.2 (m, 1H, **H**<sub>4</sub>), 1.96-1.91 (m, 3H, **H**<sub>1</sub>, **H**<sub>3</sub>'), 1.81-1.36 (m, 12H, **H**<sub>1</sub>, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>3</sub>, **H**<sub>11</sub>, **H**<sub>1</sub>', **H**<sub>8</sub>', **H**<sub>11</sub>'), 1.33-1.02 (m, 17H, **H**<sub>8</sub>, **H**<sub>12</sub>, **H**<sub>13</sub>, **H**<sub>14</sub>, **H**<sub>1</sub>', **H**<sub>2</sub>', **H**<sub>12</sub>', **H**<sub>13</sub>', **H**<sub>14</sub>'), 0.81-0.74 (m, 6H, **H**<sub>15</sub>, **H**<sub>15</sub>'); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) for *cis* isomer: 144.8 (C), 128.3 (CH), 127.2 (CH), 126.8 (CH), 111.5 (C), 95.9 (CH), 74.6 (CH<sub>2</sub>), 65.8 (CH), 65.0 (CH<sub>2</sub>), 62.6 (CH), 37.9 (CH<sub>2</sub>), 33.9 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 22.93 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 14.03 (CH<sub>3</sub>); for *trans* isomer: 142.9 (C), 128.4 (CH), 126.8 (CH), 126.7 (CH), 111.8 (C), 89.3 (CH), 69.6 (CH<sub>2</sub>), 65.7 (CH), 64.8 (CH<sub>2</sub>), 57.2 (CH), 36.8 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 22.97 (CH<sub>2</sub>), 18.18 (CH<sub>2</sub>), 14.05 (CH<sub>3</sub>).

LRMS-ESI:  $m/z$  360.2 [M+H]<sup>+</sup>



**(3*R*,5*R*,8*aR*)-3-phenyl-5-(trifluoromethyl)hexahydro-2*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (49)**



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO  
Exact Mass: 271,1184  
Molecular Weight: 271,2781

Hydroformylation of **41**. Colorless oil (76%).

**TLC** (pentane/Et<sub>2</sub>O 95/5) R<sub>f</sub>: 0.5.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.28-7.16 (m, 5H), 4.55-4.51 (m, 1H, **H**<sub>7</sub>), 4.26 (t, *J* = 7.3 Hz, **H**<sub>5</sub>), 4.07 (dd, *J* = 7.7 Hz, 7.7 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 3.58 (dd, *J* = 7.7 Hz, 6.7 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 3.26-3.22 (m, 1H, **H**<sub>4</sub>), 2.07-2.02 (m, 1H, **H**<sub>1</sub>), 1.84-1.81 (m, 1H, **H**<sub>2</sub>), 1.68-1.60 (m, 2H, **H**<sub>3</sub>), 1.58-1.57 (m, 1H, **H**<sub>2</sub>),

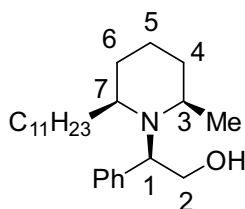
1.42-1.36 (m, 1H, **H**<sub>1</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 139.0 (C), 128.7 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 126.5 (C), 86.8 (CH), 73.4 (CH<sub>2</sub>), 61.7 (CH), 53.2 (CH), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 23.8 (CH<sub>2</sub>), 18.4 (CH<sub>2</sub>).

**LRMS-ESI**: *m/z* 272.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**(*R*)-2-((2*R*,6*S*)-2-methyl-6-undecylpiperidin-1-yl)-2-phenylethanol (32a) & (*R*)-2-((2*S*,6*S*)-2-methyl-6-undecylpiperidin-1-yl)-2-phenylethanol (32b)**

To a solution of **30** (375 mg, 1.05 mmol) in 5 mL of Et<sub>2</sub>O at 0°C is added slowly methylmagnesium bromide 3.0 M in Et<sub>2</sub>O (1.75 mL, 5.24 mmol). The solution is warmed to room temperature and stirred overnight. The solution is then hydrolyzed by NH<sub>4</sub>Cl, then extracted by EtOAc, dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude residue is purified by flash chromatography pentane/Et<sub>2</sub>O 6/4 to yield the desired product **32a** and **32b**.



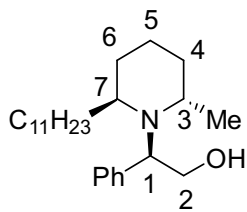
Chemical Formula: C<sub>25</sub>H<sub>43</sub>NO  
Exact Mass: 373,3345  
Molecular Weight: 373,6150

**32a**. Colorless oil (55 mg, 22%).

**TLC** (pentane/Et<sub>2</sub>O 6/4) R<sub>f</sub>: 0.50.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.25-7.18 (m, 5H), 3.93 (dd, *J* = 7.6 Hz, 6.4 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 3.72 (dd, *J* = 10.4, 7.8 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 3.62 (dd, *J* = 10.4 Hz, 7.0 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 3.02-2.70 (m, 3H, **H**<sub>3</sub>, **H**<sub>7</sub>), 1.55-1.02 (m, 26H), 0.99 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, **Me**), 0.82 (*J* = 6.6 Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>).

**LRMS-ESI**: *m/z* 374.2 [M+H]<sup>+</sup>.



Chemical Formula: C<sub>25</sub>H<sub>43</sub>NO  
 Exact Mass: 373,3345  
 Molecular Weight: 373,6150

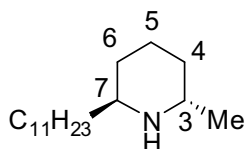
**32b.** Colorless oil (112 mg, 38%).

**TLC** (pentane/Et<sub>2</sub>O 6/4) R<sub>f</sub>: 0.33.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.32-7.22 (m, 5H), 3.96 (dd, *J* = 7.6 Hz, 5.4 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 3.75 (dd, *J* = 10.4, 7.8 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 3.62 (dd, *J* = 10.6 Hz, 5.4 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 2.99-2.77 (m, 3H, **H**<sub>3</sub>, **H**<sub>7</sub>), 1.61-1.06 (m, 26H), 1.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, **Me**), 0.85 (*J* = 6.6 Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>).

**LRMS-ESI:** *m/z* 374.2 [M+H]<sup>+</sup>.

### (+)-solenopsin A (**33**)



Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>35</sub>N  
 Exact Mass: 253,2770  
 Molecular Weight: 253,4665

To a solution of **32b** (112 mg, 0.30 mmol) in 5 mL of MeOH is added 30% in weight of Pd(OH)<sub>2</sub> (22 mg) deeped into the solution. The solution is stirred overnight under 1 bar of H<sub>2</sub>. The solution is then filtered, concentrated and purified by flash chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5) to yield the desired product **33**. Colorless oil (59 mg, 78%).

**TLC** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5) R<sub>f</sub>: 0.20.

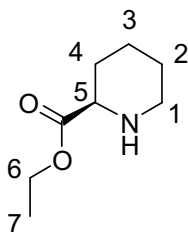
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +0.93 (*c* 1.5 in CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 3.04-2.95 (m, 1H, **H**<sub>3</sub>), 2.85-2.76 (m, 1H, **H**<sub>7</sub>), 1.92-1.09 (m, 29H), 0.81 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, **CH**<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 58.6 (CH), 54.5 (CH), 33.4 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 19.6 (CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>).

**LRMS-ESI:** *m/z* 254.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**(R)-ethyl piperidine-2-carboxylate (50)**



Chemical Formula:  $C_8H_{15}NO_2$

Exact Mass: 157,1103

Molecular Weight: 157,2102

To a solution of **42** (76 mg, 0.30 mmol) in 5 mL of MeOH is added 30% in weight of  $Pd(OH)_2$  (25 mg) deeped into the solution. The solution is stirred overnight under 1 bar of  $H_2$ . The solution is then filtered, concentrated and purified by flash chromatography ( $CH_2Cl_2/MeOH$  95/5) to yield the desired product **50**. Colorless oil (22 mg, 50%).

**TLC** ( $CH_2Cl_2/MeOH$  95/5)  $R_f$ : 0.23.

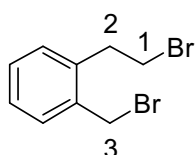
**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) 4.15 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, **H<sub>6</sub>**), 3.32 (dd,  $J = 9.5$  Hz, 3.3 Hz, 1H, **H<sub>5</sub>**), 3.11-3.02 (m, 1H, **H<sub>1</sub>**), 2.69-2.59 (m, 1H, **H<sub>1</sub>**), 1.99-1.38 (m, 6H, **H<sub>2</sub>**, **H<sub>3</sub>**, **H<sub>4</sub>**), 1.24 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, **H<sub>7</sub>**).

**$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ (ppm) 176.2 (C), 61.2 (CH), 60.0 ( $CH_2$ ), 46.4 ( $CH_2$ ), 29.7 ( $CH_2$ ), 26.6 ( $CH_2$ ), 24.8 ( $CH_2$ ), 14.1 ( $CH_3$ ).

**LRMS-ESI**:  $m/z$  158.1  $[M+H]^+$ .

## Partie expérimentale chapitre 4

### 1-(2-bromoethyl)-2-(bromomethyl)benzene (**53**)



Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>2</sub>  
Exact Mass: 275,9149  
Molecular Weight: 277,9837

To a flask containing isochromane (1.87 mL, 14.9 mmol) are added 26 mL of HBr 47% aqueous solution and cetPBU<sub>3</sub>Br (757 mg, 1.49 mmol). The solution is stirred overnight at reflux. The mixture is extracted by CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude residue is purified by flash chromatography pentane/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 9/1 to yield the desired

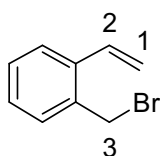
product **53**. Colorless oil (1.59 g, 38%).

TLC (pentane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 9/1) R<sub>f</sub>: 0.86.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.29-7.15 (m, 4H), 4.48 (s, 2H, **H**<sub>3</sub>), 3.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, **H**<sub>1</sub>), 3.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, **H**<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 137.8 (C), 135.8 (C), 131.0 (CH), 130.1 (CH), 129.2 (CH), 127.6 (CH), 35.6 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>).

### 1-(bromomethyl)-2-vinylbenzene (**54**)



Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>Br  
Exact Mass: 195,9888  
Molecular Weight: 197,0718

To a solution of **53** (1.59 g, 0.006 mmol) in 20 mL of THF is added potassium *tert*-butanolate (706 mg, 0.006 mmol). The solution is stirred for 1 h at reflux. The solution is then hydrolyzed by water, then extracted by EtOAc, dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude residue is purified by flash chromatography pentane to yield the desired product **54**.

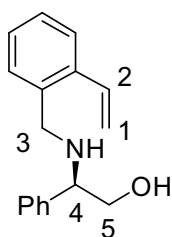
Colorless oil (890 mg, 79%).

TLC (pentane) R<sub>f</sub>: 0.62.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.45-7.16 (m, 4H), 7.02 (dd, *J* = 17.2 Hz, 11.2 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 5.67 (dd, *J* = 17.5 Hz, 1.4 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 5.36 (dd, *J* = 10.9 Hz, 1.5 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 4.48 (s, 2H, **H**<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 137.2 (C), 134.7 (C), 133.5 (CH), 130.2 (CH), 129.1 (CH), 128.3 (CH), 126.4 (CH), 117.2 ( $\text{CH}_2$ ), 31.7 ( $\text{CH}_2$ ).

### (*R*)-2-phenyl-2-(2-vinylbenzylamino)ethanol (**55**)



Chemical Formula:  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}$   
Exact Mass: 253,1467  
Molecular Weight: 253,3389

A sealed tube containing a solution of (*R*)-phenylglycinol (100 mg, 0.73 mmol) in 3 mL of THF, 1 eq. of **54** (144 mg, 0.73 mmol) and 1 eq. of triethylamine (102  $\mu\text{L}$ , 0.73 mmol) is stirred for 10 min at 130°C in a microwave. The solution is then extracted by EtOAc, dried on  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated. The crude residue is purified by flash chromatography  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98/2 to yield the desired product **55**. Colorless oil (130 mg, 70%).

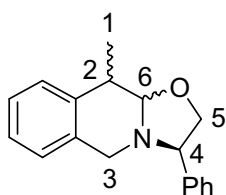
TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98/2)  $R_f$ : 0.50.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 7.55-7.22 (m, 9H), 7.0 (dd,  $J = 17.5$  Hz, 11.4 Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 5.69 (dd,  $J = 17.4$  Hz, 1.4 Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 5.32 (dd,  $J = 11.0$  Hz, 1.5 Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 3.83 (dd,  $J = 8.9$  Hz, 4.8 Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.83 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 3.72 (dd,  $J = 10.8$  Hz, 4.5 Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.69 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 3.56 (dd,  $J = 10.8$  Hz, 8.9 Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 2.01 (br s, 2H,  $\text{NH}$ ,  $\text{OH}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 140.4 (C), 137.1 (C), 136.8 (C), 134.3 (CH), 129.6 (CH), 128.7 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.2 (CH), 125.9 (CH), 115.8 ( $\text{CH}_2$ ), 66.7 ( $\text{CH}_2$ ), 64.1 (CH), 49.1 ( $\text{CH}_2$ ).

LRMS-ESI:  $m/z$  254.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### (*R*)-10-methyl-3-phenyl-3,5,10,10a-tetrahydro-2H-oxazolo[3,2-b]isoquinoline (**56**)



Chemical Formula:  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}$   
Exact Mass: 265,1467  
Molecular Weight: 265,3496

In a reactor under argon containing a solution of **56** (122 mg, 0.48 mmol) in 10 mL anhydrous THF are added  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$  (1 mg, 0.004) and triphenylphosphine (7 mg, 0.029 mmol). The solution is stirred overnight at 70 °C under a *syngas* pressure of 15 bar ( $\text{H}_2/\text{CO}$  1/1). The solution is then concentrated and

purified by flash chromatography (pentane/EtOAc 95/5) to yield the desired product **56** in a mixture of diastereomers. Colorless oil (71 mg, 56%).

**TLC** (pentane/EtOAc 95/5)  $R_f$ : 0.50.

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) (diagnostic peaks): 7.41-6.77 (m, 9H), 4.33-3.32 (m, 6H), 3.18-2.70 (m, 1H), 1.43-1.27 (m, 3H, **H<sub>1</sub>**).

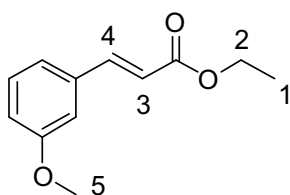
**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) (diagnostic peaks): 141.4 (C), 139.8 (C), 138.9 (C), 138.6 (C), 138.5 (C), 138.27 (C), 138.20 (C), 133.8 (C), 133.6 (C), 100.2 (CH), 97.9 (CH), 94.1 (CH), 74.5 ( $\text{CH}_2$ ), 73.7 ( $\text{CH}_2$ ), 72.9 ( $\text{CH}_2$ ), 68.9 (CH), 68.4 (CH), 67.6 (CH), 52.8 ( $\text{CH}_2$ ), 52.3 ( $\text{CH}_2$ ), 52.2 ( $\text{CH}_2$ ), 16.6 ( $\text{CH}_3$ ), 15.7 ( $\text{CH}_3$ ).

**LRMS-ESI**:  $m/z$  266.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## General procedure for the Wittig-Masamune reaction

In a flask under argon containing 1.2 eq. of lithium chloride in 30 mL of acetonitrile are added 1.2 eq. of ethyl 3-(diethoxyphosphino)-3-oxopropanoate, 1 eq. of DBU and 1 eq. of the aldehyde. The solution is stirred overnight at room temperature. The mixture is then extracted by EtOAc, dried on  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated. The crude residue is purified by flash chromatography pentane/EtOAc 85/15 to yield the desired product (**57-58**).

### (*E*)-ethyl 3-(3-methoxyphenyl)acrylate (**57**)



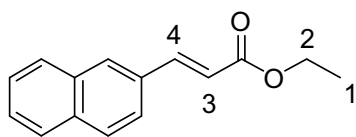
Chemical Formula:  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$   
Exact Mass: 206,0943  
Molecular Weight: 206,2378

Reaction with *m*-methoxybenzaldehyde. Colorless oil (84%).

**TLC** (pentane/EtOAc 85/15)  $R_f$ : 0.85.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 7.66 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H, **H<sub>4</sub>**), 7.46-6.91 (m, 4H), 6.43 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H, **H<sub>3</sub>**), 4.27 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, **H<sub>2</sub>**), 3.83 (s, 3H, **H<sub>5</sub>**), 1.34 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, **H<sub>1</sub>**).

### (E)-ethyl 3-(naphthalen-2-yl)acrylate (**58**)



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>  
Exact Mass: 226,0994  
Molecular Weight: 226,2705

Reaction with 2-naphthaldehyde. Colorless oil (84%).

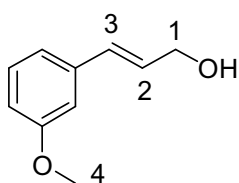
TLC (pentane/EtOAc 85/15) R<sub>f</sub>: 0.90.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.96-7.51 (m, 8H, **H**<sub>ar</sub>, **H**<sub>4</sub>), 6.57 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, **H**<sub>3</sub>), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, **H**<sub>2</sub>), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, **H**<sub>1</sub>).

### General procedure for the reduction of **57** and **58** compounds

In a flask under argon at -78°C containing a solution of 1 eq. of the ester (**57-58**) in 30 mL of THF are added 4 eq. of Dibal-H. The solution is stirred for 48 hrs at room temperature. The mixture is then hydrolyzed by a potassium tartrate solution, then extracted by EtOAc, dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude residue is purified by flash chromatography pentane/EtOAc 6/4 to yield the desired product (**59-60**).

### (E)-3-(3-methoxyphenyl)prop-2-en-1-ol (**59**)



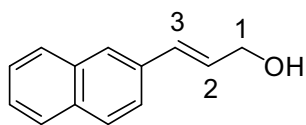
Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>  
Exact Mass: 164,0837  
Molecular Weight: 164,2011

Reduction of **57**. Yellow oil (92%).

TLC (pentane/EtOAc 6/4) R<sub>f</sub>: 0.50.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.27-6.58 (m, 4H), 6.61 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, **H**<sub>3</sub>), 6.38 (td, *J* = 16.0 Hz, 5.7 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 4.34 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, **H**<sub>1</sub>), 3.83 (s, 3H, **H**<sub>4</sub>).

### (E)-3-(naphthalen-2-yl)prop-2-en-1-ol (60)



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>O  
Exact Mass: 184,0888  
Molecular Weight: 184,2338

Reduction of **58**. Colorless oil (95%).

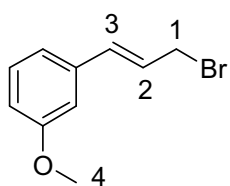
TLC (pentane/EtOAc 6/4) R<sub>f</sub>: 0.58.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.86-7.42 (m, 7H), 6.80 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, **H**<sub>3</sub>), 6.51 (dt, *J* = 15.6 Hz, 5.8 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 4.40 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, **H**<sub>1</sub>).

### General procedure for the Appel reaction

In a flask under argon at 0°C containing a solution of 1 eq. of the alcohol (**59-60**) in 10 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> are added 1.3 eq. of CBr<sub>4</sub> and 1.3 eq. of PPh<sub>3</sub>. The solution is stirred for 2 hrs at room temperature. The mixture is then extracted by CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude residue is purified by flash chromatography pentane/Et<sub>2</sub>O 98/2 to yield the desired product (**61-62**).

### (E)-1-(3-bromoprop-1-enyl)-3-methoxybenzene (61)



Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrO  
Exact Mass: 225,9993  
Molecular Weight: 227,0977

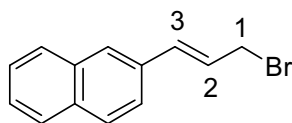
Reaction with **59**. Colorless oil (77%).

TLC (pentane/Et<sub>2</sub>O 98/2) R<sub>f</sub>: 0.67.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.28-6.82 (m, 4H), 6.63 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, **H**<sub>3</sub>), 6.40 (dt, *J* = 15.6 Hz, 7.7 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 4.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, **H**<sub>1</sub>), 3.83 (s, 3H, **H**<sub>4</sub>).



### (*E*)-2-(3-bromoprop-1-enyl)naphthalene (62)



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>Br  
Exact Mass: 246,0044  
Molecular Weight: 247,1304

Reaction with **60**. Colorless oil (90%).

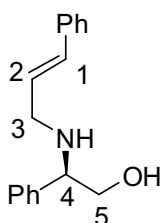
TLC (pentane/Et<sub>2</sub>O 98/2) R<sub>f</sub>: 0.75.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.83-7.45 (m, 7H), 6.83 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, **H**<sub>3</sub>), 6.54 (dt, *J* = 15.6 Hz, 7.7 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 4.24 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, **H**<sub>1</sub>).

### General procedure for *N*-alkylation of (*R*)-phenylglycinol

A sealed tube containing a solution of (*R*)-phenylglycinol (1 eq.) in 3 mL of anhydrous THF, 1 eq. of the halogenated by-product, 1 eq. of triethylamine and 1 eq. of tetrabutylammonium iodide is stirred for 10 min at 130°C in a microwave. The solution is then hydrolyzed by water, then extracted by EtOAc, dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude residue is purified by flash chromatography CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1 to yield the desired product (**63-65**).

### (*R*)-2-(cinnamylamino)-2-phenylethanol (63)



Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO  
Exact Mass: 253,1467  
Molecular Weight: 253,3389

Reaction with cinnamyl chloride. Colorless oil (54%).

TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1) R<sub>f</sub>: 0.31.

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> -66.3 (*c* 1.5 in CHCl<sub>3</sub>).

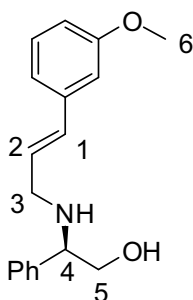
IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3296.1, 3025.7, 1493.8, 1451.0.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.43-7.20 (m, 10H), 6.49 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 6.27 (ddd, *J* = 15.9 Hz, 6.6 Hz, 6.3 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 3.90 (dd, *J* = 8.4 Hz, 4.4 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 3.76 (dd, *J* = 10.9 Hz, 4.5 Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 3.64 (dd, *J* = 11.0 Hz, 8.5 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 3.42 (ddd, *J* = 13.9 Hz, 6.0 Hz, 1.6 Hz, 1H, **H**<sub>3</sub>), 3.29 (ddd, *J* = 14.0 Hz, 6.7 Hz, 1.4 Hz, 1H, **H**<sub>3</sub>), 2.08 (br s, 2H, **NH**, **OH**).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm})$  140.4 (C), 137.2 (C), 132.0 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 126.5 (CH), 66.8 ( $\text{CH}_2$ ), 64.0 ( $\text{CH}_2$ ), 49.4 ( $\text{CH}_2$ ).

LRMS-ESI:  $m/z$  254.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(*R,E*)-2-(3-(3-methoxyphenyl)allylamino)-2-phenylethanol (64)**



Reaction with **61**. Colorless oil (55%).

TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9/1)  $R_f$ : 0.55.

IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3041.3, 1492.6, 1120.6.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm})$  7.41-6.80 (m, 9H), 6.47 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 6.25 (ddd,  $J = 16.1$  Hz, 6.6 Hz, 6.2 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 3.88 (dd,  $J = 8.3$  Hz, 4.6 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 3.86 (s, 3H, **H**<sub>6</sub>), 3.78 (dd,  $J = 10.8$  Hz, 4.6 Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 3.66 (dd,  $J = 10.9$  Hz, 8.5 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 3.45 (ddd,  $J = 14.1$  Hz, 6.4 Hz, 1.3 Hz, 1H, **H**<sub>3</sub>), 3.33 (ddd,  $J = 14.1$  Hz, 6.6 Hz, 1.5 Hz, 1H, **H**<sub>3</sub>), 2.10 (br s, 2H, **NH**, **OH**).

Chemical Formula:  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2$

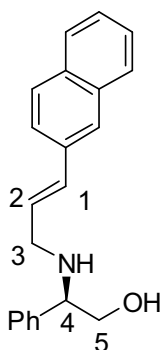
Exact Mass: 283,1572

Molecular Weight: 283,3648

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm})$  159.7 (C), 142.7 (C), 136.1 (C), 133.2 (CH), 129.9 (CH), 127.5 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (CH), 126.1 (CH), 119.2 (CH), 114.7 (CH), 113.4 (CH), 68.1 ( $\text{CH}_2$ ), 65.8 (CH), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 50.5 ( $\text{CH}_2$ ).

LRMS-ESI:  $m/z$  284.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(*R,E*)-2-(3-(naphthalen-2-yl)allylamino)-2-phenylethanol (65)**



Reaction with **62**. Colorless oil (45%).

TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9/1)  $R_f$ : 0.33.

IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3060.5, 1492.8, 1453.4.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm})$  7.84-7.23 (m, 12H), 6.64 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 6.40 (ddd,  $J = 16.0$  Hz, 6.3 Hz, 6.3 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 3.93 (dd,  $J = 8.6$  Hz, 4.3 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 3.79 (dd,  $J = 10.9$  Hz, 4.3 Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 3.67 (dd,  $J = 10.8$  Hz, 8.6 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 3.51-3.25 (m, 2H, **H**<sub>3</sub>), 2.68 (br s, 2H, **NH**, **OH**).

Chemical Formula:  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}$

Exact Mass: 303,1623

Molecular Weight: 303,3975

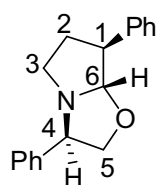
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 142.7 (C), 138.0 (C), 137.1 (C), 135.3 (CH), 132.2 (CH), 130.8 (C), 129.8 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 127.0 (CH), 126.1 (CH), 125.9 (CH), 122.9 (CH), 122.6 (CH), 68.1 ( $\text{CH}_2$ ), 65.8 (CH), 50.5 ( $\text{CH}_2$ ).

LRMS-ESI:  $m/z$  304.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

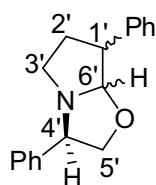
## General procedure for hydroformylation of 1,2-disubstituted olefins

In a reactor under argon containing a solution of the 1,2-disubstituted olefin (**63-65**) (1 eq.) in 10 mL of anhydrous THF are added 1% of  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$  and 6% of triphenylphosphine. The solution is stirred overnight at  $70^\circ\text{C}$  under a *syngas* pressure of 15 bar ( $\text{H}_2/\text{CO}$  1/1). The solution is then concentrated and purified by flash chromatography pentane/EtOAc 9/1 to yield the desired product (**66-68**).

### (3*R*,7*S*,7*aS*)-3,7-diphenylhexahydropyrrolo[2,1-b]oxazole (*maj. dia.* 66) & (3*R*)-3,7-diphenylhexahydropyrrolo[2,1-b]oxazole (*min. dia.* 66)



*maj.*



*min.*

Hydroformylation of **63**. Colorless oil (60%). Mixture of four diastereomers (72/18/8/2).

TLC (pentane/EtOAc 9/1)  $R_f$ : 0.61.

IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3060.2, 2932.8, 1602.4, 1493.8.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) for *major* diastereomer:

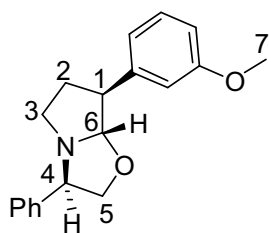
Chemical Formula:  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}$   
Exact Mass: 265,1467  
Molecular Weight: 265,3496

7.38-7.08 (m, 10H), 4.96 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 4.35 (dd,  $J = 8.4$  Hz, 6.7 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 4.10 (dd,  $J = 6.9$  Hz, 6.9 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 3.60 (dd,  $J = 8.4$  Hz, 6.7 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 3.61-3.22 (m, 2H, **H**<sub>1</sub>, **H**<sub>3</sub>), 2.91-2.79 (m, 1H, **H**<sub>3</sub>), 2.38-2.27 (m, 1H, **H**<sub>2</sub>), 2.13-1.99 (m, 1H, **H**<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) for *major* diastereomer: 142.4 (C), 142.2 (C), 128.7 (CH), 128.7 (CH), 127.7 (CH), 126.7 (CH), 105.0 (CH), 73.6 ( $\text{CH}_2$ ), 69.4 (CH), 55.4 ( $\text{CH}_2$ ), 50.7 (CH), 34.1 ( $\text{CH}_2$ ).

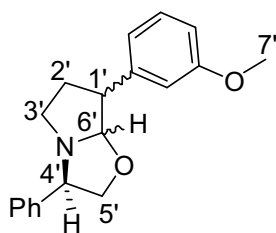
LRMS-ESI:  $m/z$ : 266.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(3*R*,7*S*,7*aS*)-7-(3-methoxyphenyl)-3-phenylhexahydropyrrolo[2,1-b]oxazole (maj. dia. 67)**  
**& (3*R*)-7-(3-methoxyphenyl)-3-phenylhexahydropyrrolo[2,1-b]oxazole (min. dia. 67)**



*maj.*

Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>  
 Exact Mass: 295,1572  
 Molecular Weight: 295,3755



*min.*

Hydroformylation of **64**. Colorless oil (41%).

Mixture of four diastereomers (60/25/12/3).

**TLC** (pentane/EtOAc 9/1) R<sub>f</sub>: 0.60.

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3026.6, 2935.2, 1600.2, 1039.5.

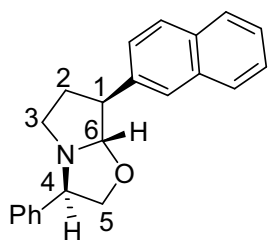
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) for *major* diastereomer: 7.47-7.21 (m, 6H), 7.03-6.79 (m, 3H), 5.09 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 4.48 (dd,  $J =$

8.5 Hz, 6.8 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 4.23 (dd,  $J = 6.8$  Hz, 6.8 Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 3.86 (s, 3H, **H**<sub>7</sub>), 3.73 (dd,  $J =$  8.5 Hz, 6.7 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 3.50-4.43 (m, 1H, **H**<sub>3</sub>), 3.40-3.33 (m, 1H, **H**<sub>1</sub>), 3.01-2.93 (m, 1H, **H**<sub>3</sub>), 2.49-2.39 (m, 1H, **H**<sub>2</sub>), 2.25-2.13 (m, 1H, **H**<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) for *major* diastereomer: 159.9 (C), 143.6 (C), 142.4 (C), 129.7 (CH), 128.7 (CH), 127.3 (CH), 126.7 (CH), 120.0 (CH), 113.5 (CH), 112.1 (CH), 104.9 (CH), 73.6 (CH<sub>2</sub>), 69.3 (CH), 55.4 (CH<sub>2</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 50.8 (CH), 33.9 (CH<sub>2</sub>).

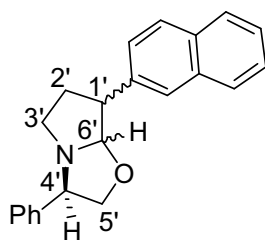
**LRMS-ESI**:  $m/z$ : 296.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**(3*R*,7*S*,7*aS*)-7-(naphthalen-2-yl)-3-phenylhexahydropyrrolo[2,1-b]oxazole (maj. dia. 68)**  
**& (3*R*)-7-(naphthalen-2-yl)-3-phenylhexahydropyrrolo[2,1-b]oxazole (min. dia. 68)**



*maj.*

Chemical Formula: C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO  
 Exact Mass: 315,1623  
 Molecular Weight: 315,4082



*min.*

Hydroformylation of **65**. Colorless oil (42%).

Mixture of diastereomers.

**TLC** (pentane/EtOAc 9/1) R<sub>f</sub>: 0.87.

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3024.3, 2935.6, 1600.6, 1489.4.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) for *major* diastereomer: 8.02-7.23 (m, 12H), 5.17 (d,  $J =$  3.7 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 4.50 (dd,  $J = 8.4$  Hz, 6.6 Hz,

1H, **H**<sub>5</sub>), 4.25 (dd,  $J = 6.6$  Hz, 6.6 Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 3.75 (dd,  $J = 8.5$  Hz, 6.6 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 3.61-3.46 (m, 2H, **H**<sub>1</sub>, **H**<sub>3</sub>), 3.08-2.95 (m, 1H, **H**<sub>3</sub>), 2.57-2.45 (m, 1H, **H**<sub>2</sub>), 2.37-2.24 (m, 1H, **H**<sub>2</sub>).

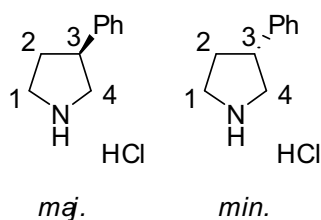
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm})$  for *major* diastereomer: 138.5 (C), 136.4 (C), 133.5 (C), 131.2 (C), 129.5 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 127.5 (CH), 126.9 (CH), 126.2 (CH), 125.6 (CH), 125.4 (CH), 123.9 (CH), 120.9 (CH), 105.7 (CH), 73.4 ( $\text{CH}_2$ ), 64.3 (CH), 47.8 ( $\text{CH}_2$ ), 47.5 (CH), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ).

LRMS-ESI:  $m/z$ : 316.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## General procedure for hydrogenation of 3-arylpiperidines

To a solution of 3-aryloxazolopyrrolidine (**66-68**) in 5 mL MeOH are added 30% in weight of  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  deeped into the solution. The solution is stirred overnight at room temperature. HCl in  $\text{Et}_2\text{O}$  is added to form the corresponding salt, then, the solution is filtered, concentrated and purified by column chromatography  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MEOH}$  9/1 to yield the desired product (**69-71**).

### (*S*)-3-phenylpyrrolidine hydrochloride (maj. enantio. **69**) & (*R*)-3-phenylpyrrolidine hydrochloride (min. enantio. **69**)



Chemical Formula:  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClN}$   
Exact Mass: 183,0815  
Molecular Weight: 183,6779

Hydrogenation of **66**. Yellow oil (75%). Mixture of two enantiomers (80/20). Ratio measured on a Chiralpak IC column (1 mL/min flow of *n*-heptane/2-propanol/butylamine 90/10/0.1):  $t_{\text{R}}(S)$  10.99 and  $t_{\text{R}}(R)$  12.05 min.

TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MEOH}$  9/1)  $R_{\text{f}}$ : 0.17.

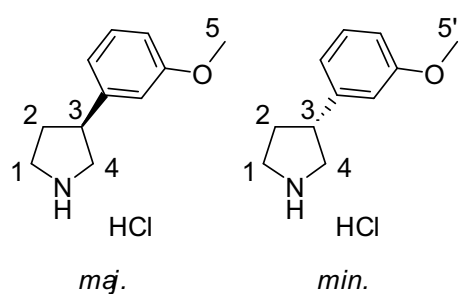
IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3394.7, 2923.1, 2734.7, 1602.3.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm})$  8.49 (s, 1H, NH), 7.45-7.10 (m, 5H), 3.89-3.12 (m, 5H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ), 2.57-2.29 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 2.25-1.97 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm})$  138.5 (C), 129.1 (CH), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 50.7 ( $\text{CH}_2$ ), 45.4 ( $\text{CH}_2$ ), 43.8 (CH), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ).

LRMS-ESI:  $m/z$  148.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(S)-3-(3-methoxyphenyl)pyrrolidine hydrochloride (maj. enantio. 70) & (S)-3-(3-methoxyphenyl)pyrrolidine hydrochloride (min. enantio. 70)**



Hydrogenation of **67**. Yellow oil (62%). Mixture of two enantiomers (63/37). Ratio measured on a Chiralpak IC column (1 mL/min flow of *n*-heptane/2-propanol/butylamine 90/10/0.1):  $t_R$  (*S*) 16.13 and  $t_R$  (*R*) 18.17 min.

**TLC** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MEOH 9/1)  $R_f$ : 0.53.

Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>ClNO  
Exact Mass: 213,0920  
Molecular Weight: 213,7038

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3394.3, 2925.4, 1600.1.

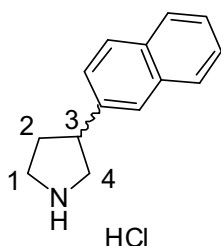
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 7.43-7.21 (m, 1H), 6.97-6.76 (m, 3H), 3.95-3.18 (m, 8H, **H**<sub>1</sub>, **H**<sub>3</sub>, **H**<sub>4</sub>, **H**<sub>5</sub>), 2.53-2.36 (m, 1H, **H**<sub>2</sub>), 2.21-2.03 (m, 1H, **H**<sub>2</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 7.43-7.21 (m,

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 158.3 (C), 141.2 (C), 123.4 (CH), 122.9 (CH), 115.4 (CH), 111.9 (CH), 55.1 (CH<sub>3</sub>), 53.1 (CH<sub>2</sub>), 47.3 (CH<sub>2</sub>), 45.7 (CH), 35.1 (CH<sub>2</sub>).

**LRMS-ESI**:  $m/z$  178.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**3-(naphthalen-2-yl)pyrrolidine hydrochloride (71)**



Hydrogenation of **68**. Yellow oil (65%).

**TLC** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MEOH 9/1)  $R_f$ : 0.25.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 7.90-7.15 (m, 7H), 3.75-2.05 (m, 7H, **H**<sub>1</sub>, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>3</sub>, **H**<sub>4</sub>).

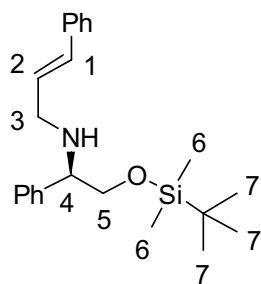
Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>ClN  
Exact Mass: 233,0971  
Molecular Weight: 233,7365

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 136.4 (C), 133.2 (C), 130.8 (C), 128.7 (CH), 126.7 (CH), 126.6 (CH), 126.1 (CH), 126.0 (CH), 125.6 (CH), 123.1 (CH), 53.1 (CH<sub>2</sub>), 47.4 (CH<sub>2</sub>),

44.5 (CH), 35.1 (CH<sub>2</sub>).

**LRMS-ESI**:  $m/z$  198.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**(*R,E*)-*N*-(2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-phenylethyl)-3-phenylprop-2-en-1-amine (72)**



Chemical Formula: C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>NOSi  
Exact Mass: 367,2331  
Molecular Weight: 367,5997

To a solution of **63** (100 mg, 0.39 mmol) in 5 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> are added *tert*-butyldimethylsilyl chloride (89 mg, 0.59 mmol) and triethylamine (83 μL, 0.59 mmol). The solution is stirred overnight at room temperature. The mixture is hydrolyzed by water, then extracted by CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude residue is purified by flash chromatography pentane/Et<sub>2</sub>O 9/1 to yield the desired product **72**. Colorless oil (133 mg, 92%).

TLC (pentane/Et<sub>2</sub>O 9/1) R<sub>f</sub>: 0.80.

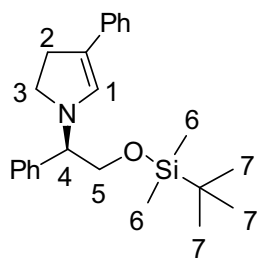
IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}$ /cm<sup>-1</sup> 2928.0, 1521.7.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.46-7.21 (m, 10H), 6.52 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 6.31 (ddd, *J* = 15.8 Hz, 6.8 Hz, 5.4 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 3.92 (dd, *J* = 8.9 Hz, 3.9 Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 3.74 (dd, *J* = 9.8 Hz, 3.9 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 3.64 (dd, *J* = 9.9 Hz, 8.9 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 3.39 (dd, *J* = 14.3 Hz, 5.5 Hz, 1H, **H**<sub>3</sub>), 3.25 (dd, *J* = 14.3 Hz, 6.7 Hz, 1H, **H**<sub>3</sub>), 2.18 (br s, 1H, **NH**), 0.94 (s, 9H, **H**<sub>7</sub>), 0.07 (s, 6H, **H**<sub>6</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 141.4 (C), 136.9 (C), 131.5 (CH), 128.6 (CH), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 126.8 (CH), 126.5 (CH), 126.1 (CH), 69.1 (CH), 65.4 (CH<sub>2</sub>), 50.4 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (C), -4.6 (CH<sub>3</sub>).

LRMS-ESI: *m/z* 368.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**(*R*)-1-(2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-phenylethyl)-4-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrrole (73)**



Chemical Formula: C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>NOSi  
Exact Mass: 379,2331  
Molecular Weight: 379,6104

In a reactor under argon containing a solution of **72** (106 mg, 0.29 mmol) in 10 mL anhydrous THF are added Rh(CO)<sub>2</sub>acac (0.74 mg, 0.003 mmol) and triphenylphosphine (4.5 mg, 0.017 mmol). The solution is stirred for 4 hrs at 70°C under a *syngas* pressure of 30 bar (H<sub>2</sub>/CO 1/1). The solution is then concentrated and purified by flash chromatography pentane/Et<sub>2</sub>O 95/5 to yield the desired product **73**. Colorless

oil (80 mg, 73%).

TLC (pentane/Et<sub>2</sub>O 95/5) R<sub>f</sub>: 0.76.

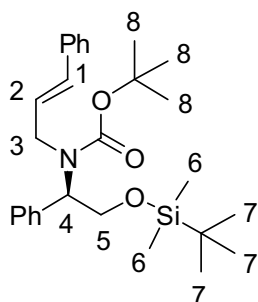
IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3060.2, 2952.4, 1598.2, 1492.9.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 7.48-6.98 (m, 10H), 6.83 (s, 1H, **H**<sub>1</sub>), 4.10-4.01 (m, 1H, **H**<sub>4</sub>), 3.95-3.86 (m, 2H, **H**<sub>5</sub>), 3.38-3.18 (m, 2H, **H**<sub>3</sub>), 2.82-2.74 (m, 2H, **H**<sub>2</sub>), 0.89 (s, 9H, **H**<sub>7</sub>), 0.00 (s, 6H, **H**<sub>6</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 140.1 (C), 136.9 (C), 135.9 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.5 (CH), 123.8 (CH), 122.9 (CH), 113.8 (C), 67.9 (CH), 66.5 (CH<sub>2</sub>), 52.1 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (C), -5.5 (CH<sub>3</sub>).

LRMS-ESI:  $m/z$  380.2 [M+H]<sup>+</sup>.

### (*R*)-tert-butyl 2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-1-phenylethyl(cinnamyl)carbamate (**74**)



Chemical Formula: C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>3</sub>Si

Exact Mass: 467,2856

Molecular Weight: 467,7155

To a solution of **72** (337 mg, 0.92 mmol) in 5 mL of MeOH are added triethylamine (858  $\mu$ L, 6.15 mmol) and Boc anhydride (783 mg, 3.69 mmol). The solution is stirred overnight at reflux. The mixture is hydrolyzed by water, then extracted by EtOAc, dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude residue is purified by flash chromatography pentane/EtOAc 9/1 to yield the desired product **74**. Colorless oil (227 mg, 53%).

TLC (pentane/EtOAc 9/1) R<sub>f</sub>: 0.83.

IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3028.0, 2927.3, 1676.7.

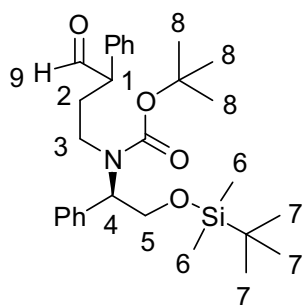
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) (coalescence phenomena) 7.33-7.09 (m, 10H), 6.31-5.87 (m, 1H, **H**<sub>1</sub>), 5.36-4.89 (m, 1H, **H**<sub>2</sub>), 4.15-3.67 (m, 5H, **H**<sub>3</sub>, **H**<sub>4</sub>, **H**<sub>5</sub>), 1.38 (s, 9H, **H**<sub>8</sub>), 0.81 (s, 9H, **H**<sub>7</sub>), 0.00 (s, 6H, **H**<sub>6</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 156.6 (C), 153.5 (C), 136.6 (C), 132.6 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.3 (CH), 126.5 (CH), 125.6 (CH), 124.7 (CH), 80.5 (C), 66.3 (CH<sub>2</sub>), 64.9 (CH), 52.9 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>3</sub>), 25.8 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (C), -5.6 (CH<sub>3</sub>).

LRMS-ESI:  $m/z$  468.1 [M+H]<sup>+</sup>.



**(R)-tert-butyl 2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-1-phenylethyl(4-oxo-3-phenylbutyl)carbamate (75)**



Chemical Formula: C<sub>29</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>4</sub>Si  
Exact Mass: 497,2961  
Molecular Weight: 497,7415

In a reactor under argon containing a solution of **74** (168 mg, 0.36 mmol) in 10 mL anhydrous THF are added Rh(CO)<sub>2</sub>acac (0.92 mg, 0.004 mmol) and triphenylphosphine (5.7 mg, 0.022 mmol). The solution is stirred for 4 hrs at 70°C under a *syngas* pressure of 30 bar (H<sub>2</sub>/CO 1/1). The solution is then concentrated and purified by flash chromatography pentane/EtOAc 9/1 to yield the desired product **75**. Colorless oil (105 mg, 59%).

TLC (pentane/EtOAc 9/1) R<sub>f</sub>: 0.75.

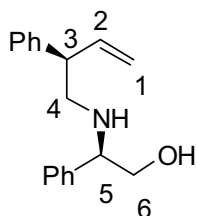
IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3080.0, 2826.3, 2726.4, 1492.6.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) (coalescence phenomena) 9.53 (s, 1H, **H**<sub>9</sub>), 7.79-6.88 (m, 10H), 4.20-3.68 (m, 4H, **H**<sub>4</sub>, **H**<sub>5</sub>, **H**<sub>1</sub>), 3.45-2.84 (m, 2H, **H**<sub>3</sub>), 2.39-1.66 (m, 2H, **H**<sub>2</sub>), 1.46 (s, 9H, **H**<sub>8</sub>), 0.88 (s, 9H, **H**<sub>7</sub>), 0.00 (s, 6H, **H**<sub>6</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 201.4 (CH), 155.5 (C), 154.2 (C), 136.7 (C), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.2 (CH), 126.9 (CH), 126.2 (CH), 124.6 (CH), 81.2 (C), 66.3 (CH<sub>2</sub>), 65.3 (CH), 53.4 (CH), 40.7 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>3</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (C), -5.5 (CH<sub>3</sub>).

LRMS-ESI:  $m/z$  498.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**(R)-2-phenyl-2-((R)-2-phenylbut-3-enylamino)ethanol (76)**



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO  
Exact Mass: 267,1623  
Molecular Weight: 267,3654

In a flask under argon containing a solution of (*R*)-phenylglycinol (100 mg, 0.73 mmol) in 5 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> are added paraformaldehyde (22 mg, 0.73 mmol) and 10 mg of Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solution is stirred overnight at room temperature. Then it is filtered and concentrated. The mixture is solubilized in 8 mL of anhydrous MeOH and In (167 mg, 1.46 mmol) and cinnamyl bromide (323  $\mu$ L, 2.18 mmol) are added. The solution is stirred for 10 min at -13°C. The solution is hydrolysed by NaHCO<sub>3</sub>, extracted by EtOAc, dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude residue is purified by flash

chromatography CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5 to yield the desired product **76**. Colorless oil (121 mg, 62%).

**TLC** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5) R<sub>f</sub>: 0.45.

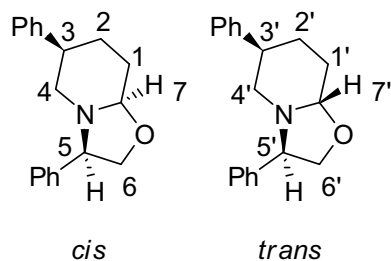
**IR** (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3078.8, 2946.0, 1492.8.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta(\text{ppm})$  7.27-7.05 (m, 10H), 5.83 (ddd,  $J = 16.9$  Hz, 10.6 Hz, 8.0 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 5.17-5.01 (m, 2H, **H**<sub>1</sub>), 3.66 (dd,  $J = 8.7$  Hz, 4.6 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 3.56 (dd,  $J = 10.9$ , 4.4 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 3.44-3.35 (m, 2H, **H**<sub>3</sub>, **H**<sub>6</sub>), 2.87-2.65 (m, 2H, **H**<sub>4</sub>), 2.51 (s, 2H, **NH**, **OH**).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta(\text{ppm})$  142.1 (C), 140.5 (C), 139.8 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.2 (CH), 126.6 (CH), 116.2 (CH<sub>2</sub>), 66.5 (CH<sub>2</sub>), 64.5 (CH), 51.7 (CH<sub>2</sub>), 50.1 (CH).

**LRMS-ESI**:  $m/z$  268.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**(3*R*,6*R*,8*aR*)-3,6-diphenylhexahydro-2H-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (*cis* 77) & (3*R*,6*R*,8*aS*)-3,6-diphenylhexahydro-2H-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (*trans* 77)**



Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO  
Exact Mass: 279,1623  
Molecular Weight: 279,3761

In a reactor under argon containing a solution of **76** (172 mg, 0.64 mmol) in 10 mL anhydrous THF are added Rh(CO)<sub>2</sub>acac (1.6 mg, 0.006 mmol) and triphenylphosphine (10.1 mg, 0.013 mmol). The solution is stirred overnight at 70°C under a *syngas* pressure of 15 bar (H<sub>2</sub>/CO 1/1). The solution is then concentrated and purified by flash chromatography pentane/EtOAc 9/1 to yield the desired product **77**. Colorless oil (109 mg, 61%). Mixture of two diastereomers (*cis/trans*

50/50).

**TLC** (pentane/EtOAc 9/1) R<sub>f</sub>: 0.43.

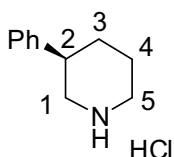
**IR** (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3080.4, 2924.0, 1490.2.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta(\text{ppm})$  for *cis* isomer: 7.34-7.04 (m, 10H), 4.35-4.30 (m, 2H, **H**<sub>5</sub>, **H**<sub>6</sub>), 4.08-4.03 (m, 1H, **H**<sub>7</sub>), 3.92-3.87 (m, 1H, **H**<sub>6</sub>), 2.82-2.74 (m, 2H, **H**<sub>3</sub>, **H**<sub>4</sub>), 2.38-2.32 (m, 1H, **H**<sub>4</sub>), 1.93-1.51 (m, 4H, **H**<sub>1</sub>, **H**<sub>2</sub>); for *trans* isomer: 7.34-7.04 (m, 10H), 4.47 (dd,  $J = 9.0$  Hz, 2.9 Hz, 1H, **H**<sub>7</sub>), 4.08-4.03 (m, 1H, **H**<sub>6</sub>), 3.85-3.73 (m, 2H, **H**<sub>5</sub>, **H**<sub>6</sub>), 2.93-2.88 (m, 1H, **H**<sub>4</sub>), 2.82-2.74 (m, 1H, **H**<sub>3</sub>), 2.38-2.32 (m, 1H, **H**<sub>4</sub>), 1.93-1.51 (m, 4H, **H**<sub>1</sub>, **H**<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm})$  144.8 (C), 143.7 (C), 138.7 (C), 137.4 (C), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 126.4 (CH), 126.0 (CH), 93.9 (CH), 90.1 (CH), 72.8 ( $\text{CH}_2$ ), 70.4 ( $\text{CH}_2$ ), 67.9 (CH), 63.0 (CH), 52.1 ( $\text{CH}_2$ ), 50.9 ( $\text{CH}_2$ ), 39.4 (CH), 39.0 (CH), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{CH}_2$ ), 26.7 ( $\text{CH}_2$ ).

LRMS-ESI:  $m/z$  280.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### (*R*)-3-phenylpiperidine hydrochloride (**78**)



Chemical Formula:  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClN}$   
Exact Mass: 197,0971  
Molecular Weight: 197,7044

To a solution of **77** (108 mg, 0.39 mmol) in 10 mL MeOH are added 30% in weight of  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  deeped into the solution. The solution is stirred overnight at room temperature. HCl in  $\text{Et}_2\text{O}$  is added to form the corresponding salt, then, the solution is filtered, concentrated and purified by flash chromatography  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MEOH}$  9/1 to yield the desired product **78**. Colorless

oil (54 mg, 70%).

TLC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MEOH}$  9/1)  $R_f$ : 0.10.

$[\alpha]_D^{20}$  -10.1 ( $c$  1.5 in MeOH).

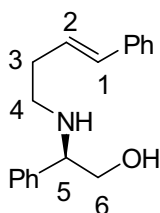
IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  2969.1, 1462.0.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm})$  7.26-7.11 (m, 5H), 3.52-3.42 (m, 2H,  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_5$ ), 3.22-3.12 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 2.90-2.77 (m, 2H,  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_5$ ), 2.11-1.86 (m, 3H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ), 1.63-1.53 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta(\text{ppm})$  140.8 (C), 128.9 (CH), 127.4 (CH), 126.9 (CH), 49.3 ( $\text{CH}_2$ ), 43.9 ( $\text{CH}_2$ ), 39.5 (CH), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ).

LRMS-ESI:  $m/z$  162.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### (*R,E*)-2-phenyl-2-(4-phenylbut-3-enylamino)ethanol (**79**)



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO  
Exact Mass: 267,1623  
Molecular Weight: 267,3654

In a flask under argon containing a solution of (*R*)-phenylglycinol (100 mg, 0.73 mmol) in 5 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> are added paraformaldehyde (22 mg, 0.73 mmol) and 10 mg of Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solution is stirred overnight at room temperature. Then it is filtered and concentrated. The mixture is solubilized in 8 mL of anhydrous MeOH and In (167 mg, 1.46 mmol) and cinnamyl bromide (323 μL, 2.18 mmol) are added. The solution is stirred for 30 min at -13°C. The solution is hydrolysed by NaHCO<sub>3</sub>, extracted by EtOAc, dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude residue is purified by flash chromatography CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5 to yield the desired product **79**. Colorless oil (121 mg, 62%).

TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5) R<sub>f</sub>: 0.37.

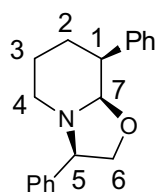
IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3080.8, 2924.2, 1490.4.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.29-7.10 (m, 10H), 6.34 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 6.05 (dt, *J* = 15.8 Hz, 7.0 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 3.75 (dd, *J* = 8.7 Hz, 4.4 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 3.65 (dd, *J* = 11.0 Hz, 4.4 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 3.51 (dd, *J* = 10.9 Hz, 8.9 Hz, 1H, **H**<sub>6</sub>), 2.67-2.54 (m, 2H, **H**<sub>4</sub>), 2.51 (s, 2H, **NH**, **OH**), 2.36-2.30 (m, 2H, **H**<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 140.2 (C), 137.4 (C), 131.8 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 127.7 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 126.0 (CH), 66.4 (CH<sub>2</sub>), 64.6 (CH), 46.7 (CH<sub>2</sub>), 33.4 (CH<sub>2</sub>).

LRMS-ESI: *m/z* 268.2 [M+H]<sup>+</sup>.

### (*3R,8S,8aR*)-3,8-diphenylhexahydro-2H-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (**80**)



Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO  
Exact Mass: 279,1623  
Molecular Weight: 279,3761

In a reactor under argon containing a solution of **79** (114 mg, 0.43 mmol) in 10 mL anhydrous THF are added Rh(CO)<sub>2</sub>acac (1.1 mg, 0.004 mmol) and triphenylphosphine (6.7 mg, 0.025 mmol). The solution is stirred overnight at 70°C under a *syngas* pressure of 15 bar (H<sub>2</sub>/CO 1/1). The solution is then concentrated and purified by flash chromatography

pentane/EtOAc 9/1 to yield the desired product **80** as a unique diastereomer (ratio > 95/5). Colorless oil (87 mg, 73%).

**TLC** (pentane/EtOAc 9/1)  $R_f$ : 0.45.

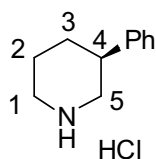
**IR** (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3068.2, 2946.2, 1492.8.

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 7.49-7.22 (m, 10H), 4.16 (dd,  $J = 7.1$  Hz, 7.1 Hz, 1H, **H<sub>6</sub>**), 3.94 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H, **H<sub>7</sub>**), 3.70-3.62 (m, 2H, **H<sub>5</sub>**, **H<sub>6</sub>**), 3.02-2.91 (m, 2H, **H<sub>1</sub>**, **H<sub>4</sub>**), 2.23-2.18 (m, 1H, **H<sub>4</sub>**), 2.08-2.03 (m, 1H, **H<sub>2</sub>**), 1.80-1.74 (m, 2H, **H<sub>3</sub>**), 1.69-1.61 (m, 1H, **H<sub>2</sub>**).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 141.9 (C), 139.0 (C), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 126.7 (CH), 98.1 (CH), 73.2 ( $\text{CH}_2$ ), 67.2 (CH), 47.9 (CH), 47.8 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ).

**LRMS-ESI**:  $m/z$  280.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### (*S*)-3-phenylpiperidine hydrochloride (**81**)



Chemical Formula:  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClN}$   
Exact Mass: 197,0971  
Molecular Weight: 197,7044

To a solution of **80** (110 mg, 0.39 mmol) in 10 mL MeOH are added 30% in weight of  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  deeped into the solution. The solution is stirred overnight at room temperature. HCl in  $\text{Et}_2\text{O}$  is added to form the corresponding salt, then, the solution is filtered, concentrated and purified by column chromatography  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MEOH}$  9/1 to yield the desired product **81**. Colorless

oil (54 mg, 70%).

**TLC** ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MEOH}$  9/1)  $R_f$ : 0.10.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +11.3$  ( $c$  1.5 in MeOH).

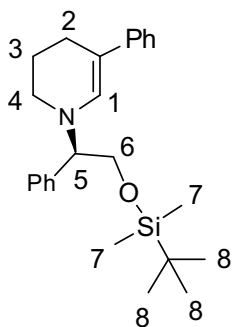
**IR** (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2969.1, 1462.0.

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 7.26-7.11 (m, 5H), 3.52-3.42 (m, 2H, **H<sub>1</sub>**, **H<sub>5</sub>**), 3.22-3.12 (m, 1H, **H<sub>4</sub>**), 2.90-2.77 (m, 2H, **H<sub>1</sub>**, **H<sub>5</sub>**), 2.11-1.86 (m, 3H, **H<sub>2</sub>**, **H<sub>3</sub>**), 1.63-1.53 (m, 1H, **H<sub>3</sub>**).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 140.8 (C), 128.9 (CH), 127.4 (CH), 126.9 (CH), 49.3 ( $\text{CH}_2$ ), 43.9 ( $\text{CH}_2$ ), 39.5 (CH), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ).

**LRMS-ESI**:  $m/z$  162.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(R)-1-(2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-1-phenylethyl)-5-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine (82)**



Chemical Formula: C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>NOSi  
Exact Mass: 393,2488  
Molecular Weight: 393,6370

To a solution of **79** (181 mg, 0.68 mmol) in 10 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> are added *tert*-butyldimethylsilyl chloride (204 mg, 1.35 mmol) and triethylamine (189 μL, 1.35 mmol). The solution is stirred overnight at room temperature. The mixture is hydrolyzed by water, then extracted by CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude residue is purified by flash chromatography pentane/Et<sub>2</sub>O 9/1 to yield the silylated product (173 mg, 0.45 mmol, 67%). In a reactor under argon containing a solution of the silylated product (173 mg, 0.45 mmol) in 10 mL anhydrous of THF are added Rh(CO)<sub>2</sub>acac (1.2 mg, 0.004 mmol) and triphenylphosphine (7.1 mg, 0.027 mmol). The solution is stirred for 4 hrs at 70°C under a *syngas* pressure of 30 bar (H<sub>2</sub>/CO 1/1). The solution is then concentrated and purified by flash chromatography pentane/Et<sub>2</sub>O 98/2 to yield the desired product **82**. Colorless oil (125 mg, 70%).

**TLC** (pentane/Et<sub>2</sub>O 98/2) R<sub>f</sub>: 0.85.

**IR** (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3058.4, 2980.2, 1492.8.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.31-7.15 (m, 9H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.88 (s, 1H, **H**<sub>1</sub>), 4.18 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, **H**<sub>5</sub>), 4.03 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H, **H**<sub>6</sub>), 3.03-2.93 (m, 2H, **H**<sub>4</sub>), 2.36 (dd, *J* = 6.4 Hz, 6.4 Hz, 2H, **H**<sub>2</sub>), 1.93-1.87 (m, 2H, **H**<sub>3</sub>), 0.82 (s, 9H, **H**<sub>8</sub>), 0.00 (s, 6H, **H**<sub>7</sub>).

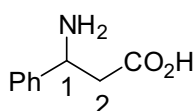
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 142.2 (C), 139.6 (C), 132.8 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.6 (CH), 127.3 (CH), 123.1 (CH), 122.2 (CH), 104.3 (C), 68.5 (CH), 63.9 (CH<sub>2</sub>), 45.1 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>3</sub>), 23.5 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 18.2 (C), -5.4 (CH<sub>3</sub>).

**LRMS-ESI**: *m/z* 394.2 [M+H]<sup>+</sup>.



## Partie expérimentale chapitre 5

### 3-amino-3-phenylpropanoic acid (**83**)



Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 165,0790  
Molecular Weight: 165,1891

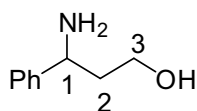
In a flask containing a solution of benzaldehyde (50 g, 471.16 mmol) in 100 mL of EtOH are added malonic acid (50 g, 480.87 mmol) and ammonium acetate (75 g, 973 mmol). The solution is stirred for 6 hrs at reflux. After cooling, the solid is filtered and recrystallized from boiling water to yield the desired product **83**. White solid (37.44 g, 41%).

mp 220-222°C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O-TFA): δ(ppm) 7.26-7.17 (m, 5H), 4.51 (dd, *J* = 7.2 Hz, 7.2 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 2.94 (dd, *J* = 17.1 Hz, 7.8 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 2.81 (dd, *J* = 17 Hz, 6.6 Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>).

LRMS-ESI: *m/z* 166.1 [M+H]<sup>+</sup>.

### 3-amino-3-phenylpropan-1-ol (**84**)



Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO  
Exact Mass: 151,0997  
Molecular Weight: 151,2056

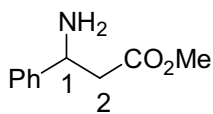
In a flask under argon at 0°C containing a solution of **83** (1 g, 6.05 mmol) in 10 mL of THF is added LiAlH<sub>4</sub> (689.3 mg, 18.16 mmol). The solution is stirred overnight at room temperature. The mixture is then hydrolyzed by water and NaOH 15%, then it is filtered and concentrated to yield the desired product **84**. Colorless oil (796 mg, 87%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.40-7.24 (m, 5H), 4.14 (dd, *J* = 8.0 Hz, 5.0 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 3.84 (m, 2H, **H**<sub>3</sub>), 2.60 (br.s, 3H, **NH**<sub>2</sub>, **OH**), 1.97-1.85 (m, 2H, **H**<sub>2</sub>).

LRMS-ESI: *m/z* 152.1 [M+H]<sup>+</sup>.



### Methyl 3-amino-3-phenylpropanoate (**85**)



Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 179,0946  
Molecular Weight: 179,2157

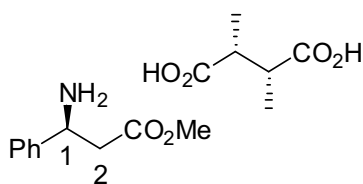
In a flask containing a solution of **83** (13.18 g, 179.18 mmol) in 40 mL of MeOH is added sulfuric acid (5 mL). The solution is stirred overnight at room temperature. The mixture is concentrated, then neutralized with NaOH 15% and extracted by EtOAc, dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated to yield

the desired product **85**. Colorless oil (7.6 g, 53%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.35-7.20 (m, 5H), 4.44 (dd, *J* = 7.5 Hz, 6.3 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 3,67 (s, 3H, **Me**), 2.65 (d, *J*=6.3 Hz, 1.5 Hz, 2H, **H**<sub>2</sub>), 1.71 (s, 2H, **NH**<sub>2</sub>).

LRMS-ESI: *m/z* 180.1 [M+H]<sup>+</sup>.

### (*S*)-methyl 3-amino-3-phenylpropanoate (*2R,3R*)-2,3-dimethylsuccinate (**86**)



Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub>  
Exact Mass: 325,1525  
Molecular Weight: 325,3569

A solution of **85** (8.6 g, 48 mmol) in 30 mL of MeOH is added to a boiling solution of L-tartaric acid (7.2 g, 48 mmol) in 30 mL of MeOH. The product is allowed to crystallize at -20°C. The precipitate is recrystallized 3 times in MeOH to yield the desired product **86**. White solid (5.2 g, 33%).

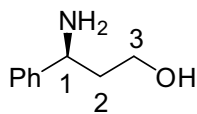
Confirmation of the product was obtained after neutralization of a sample with a NaOH 15% solution to yield the chiral ester.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -21.6 (*c* 1.0 in CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.35-7.20 (m, 5H), 4.44 (dd, *J* = 7.5 Hz, 6.3 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 3,67 (s, 3H, **Me**), 2.65 (d, *J*=6.3 Hz, 1.5 Hz, 2H, **H**<sub>2</sub>), 1.71 (s, 2H, **NH**<sub>2</sub>).

LRMS-ESI: *m/z* 180.1 [M+H]<sup>+</sup>.

### (S)-3-amino-3-phenylpropan-1-ol (**87**)



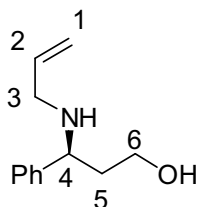
Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO  
Exact Mass: 151,0997  
Molecular Weight: 151,2056

The L-tartrate salt **86** (2 g, 6.14 mmol) is neutralized with a NaOH 15% solution, then it is extracted by CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. In a flask containing the crude residue (1.1 g, 6.14 mmol) in 15 mL of THF is added NaBH<sub>4</sub> (290 mg, 7.67 mmol). The solution is immersed in an ice bath and a solution of sulfuric acid (2mL) in Et<sub>2</sub>O (5 mL) is added dropwise. The mixture is stirred overnight at room temperature. MeOH and NaOH 15% are successively added. After removal of the organic solvents, the aqueous solution is reflux for 2 hrs. The mixture is then extracted by CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated to yield the desired product **87**. Colorless oil (83 mg, 9%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.40-7.24 (m, 5H), 4.14 (dd, *J* = 8.0 Hz, 5.0 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 3.84 (m, 2H, **H**<sub>3</sub>), 2.60 (br.s, 3H, **NH**<sub>2</sub>, **OH**), 1.97-1.85 (m, 2H, **H**<sub>2</sub>).

LRMS-ESI: *m/z* 152.1 [M+H]<sup>+</sup>.

### (S)-3-(allylamino)-3-phenylpropan-1-ol (**88**)



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO  
Exact Mass: 191,1310  
Molecular Weight: 191,2695

A sealed tube containing a solution of **87** (100 mg, 0.66 mmol) in 3 mL of THF, TBAI (244 mg, 0.66 mmol), triethylamine (92 μL, 0.66 mmol) and allyl bromide (57 μL, 0.66 mmol) is stirred for 5 min at 60°C in a microwave. The solution is then extracted by EtOAc, dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude residue is purified by flash chromatography CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90/10 to yield the desired product **88**. Colorless oil (52 mg, 41%).

TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1) R<sub>f</sub>: 0,29.

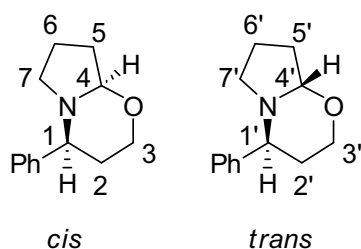
IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3078.8, 2947.0, 1645.4, 1490.8.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.40-7.29 (m, 5H), 5.89 (ddt, *J* = 17.1Hz, 10.3Hz, 6.1Hz, 1H, **H**<sub>2</sub>), 5.15 (dd, *J* = 17.1 Hz, 1.5Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 5.13 (dd, *J* = 10.3 Hz, 1.5 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 3.93 (dd, *J* = 9.4 Hz, 4.1 Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 3.87 (br.s, 2H, **NH**, **OH**), 3.85-3.79 (m, 2H, **H**<sub>6</sub>), 3.19 (dd, *J* = 13.9 Hz, 5.7 Hz, 1H, **H**<sub>3</sub>), 3.09 (dd, *J* = 14.0 Hz, 6.5 Hz, 1H, **H**<sub>3</sub>), 2.11-2.02 (m, 1H, **H**<sub>5</sub>), 1.91-1.84 (m, 1H, **H**<sub>5</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 142.2 (C), 135.5 (CH) 128.9 (CH), 127.7 (CH), 126.9 (CH), 117.3 ( $\text{CH}_2$ ), 63.0 (CH), 62.4 ( $\text{CH}_2$ ), 49.5 ( $\text{CH}_2$ ), 38.5 ( $\text{CH}_2$ ).

LRMS-ESI:  $m/z$  192.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(4*S*,8*aR*)-4-phenylhexahydro-2H-pyrrolo[2,1-b][1,3]oxazine (*cis* **89**) & (4*S*,8*aS*)-4-phenylhexahydro-2H-pyrrolo[2,1-b][1,3]oxazine (*trans* **89**)**



Chemical Formula:  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}$   
Exact Mass: 203,1310  
Molecular Weight: 203,2802

In a reactor under argon containing a solution of **88** (47 mg, 0.25 mmol) in 10 mL anhydrous THF are added  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$  (0.6 mg, 0.002 mmol) and biphephos (3.9 mg, 0.005 mmol). The solution is stirred for 4 hrs at  $70^\circ\text{C}$  under a *syngas* pressure of 5 bar ( $\text{H}_2/\text{CO}$  1/1). The solution is then concentrated and purified by flash chromatography pentane/EtOAc 9/1 to yield the desired product **89**. Colorless oil (35 mg, 70%). Mixture of two diastereomers (96/4 *cis/trans*).

TLC (pentane/EtOAc 9/1)  $R_f$ : 0.23.

IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  2951.3, 2843.1, 1493.8, 1390.9.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) for *cis* isomer: 7.31-7.17 (m, 5H), 4.11 (ddd,  $J = 11.4$  Hz, 4.4 Hz, 1.5 Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 4.05 (dd,  $J = 5.3$  Hz, 5.3 Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.72-3.63 (m, 2H,  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_3$ ), 2.73 (td,  $J = 8.8$  Hz, 8.8 Hz, 4.4 Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ), 2.10-1.95 (m, 3H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_7$ ,  $\text{H}_5$ ), 1.79-1.66 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_6$ ), 1.58-1.45 (m, 2H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) for *cis* isomer: 142.3 (C), 128.6 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 94.3 (CH), 67.9 ( $\text{CH}_2$ ), 64.1 (CH), 45.8 ( $\text{CH}_2$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 30.0 ( $\text{CH}_2$ ), 19.2 ( $\text{CH}_2$ ).

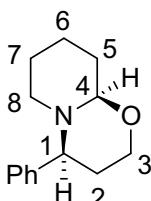
LRMS-ESI:  $m/z$  204.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### General procedure for the *one-pot* synthesis

In a reactor under argon containing a solution of **87** (100 mg, 0.66 mmol) in 10 mL of anhydrous THF are added 1 eq. of alkyl bromide, 1 eq. of triethylamine, 1 eq. of tetrabutylammonium iodide, 1 mol % of  $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$  and 2 mol % of biphephos. The

solution is stirred for 4 hrs at 70 °C under a *syngas* pressure of 5 bar (H<sub>2</sub>/CO 1/1). The solution is then concentrated and purified by flash chromatography to yield the desired product (**90-91**).

**(4*S*,9*aR*)-4-phenyloctahydropyrido[2,1-*b*][1,3]oxazine (90)**



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO  
Exact Mass: 217,1467  
Molecular Weight: 217,3068

Reaction with 4-bromobut-1-ene and without TBAI. Colorless oil (105 mg, 73%).

TLC (pentane/EtOAc 9/1) R<sub>f</sub>: 0.25.

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> +92.60 (*c* 1.5 in CHCl<sub>3</sub>).

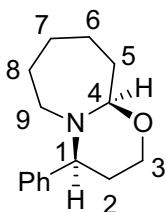
IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3026.1, 2940.5, 2844.9, 1491.6.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.43-7.24 (m, 5H), 4.10 (ddd, *J* = 11.6 Hz, 4.9 Hz, 1.6 Hz, 1H, **H**<sub>3</sub>), 3.70 (ddd, *J* = 12.6 Hz, 11.1 Hz, 2.4 Hz, 1H, **H**<sub>3</sub>), 3.59 (dd, *J* = 9.2 Hz, 2.9 Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 3.17 (dd, *J* = 11.4 Hz, 3.2 Hz, 1H, **H**<sub>1</sub>), 2.72-2.67 (m, 1H, **H**<sub>8</sub>), 2.13-2.03 (m, 1H, **H**<sub>2</sub>), 1.92-1.86 (m, 1H, **H**<sub>5</sub>), 1.81-1.59 (m, 4H, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>5</sub>, **H**<sub>7</sub>, **H**<sub>8</sub>), 1.49-1.36 (m, 3H, **H**<sub>7</sub>, **H**<sub>6</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 143.5 (C), 128.6 (CH), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 93.9 (CH), 68.2 (CH), 67.5 (CH<sub>2</sub>), 50.3 (CH<sub>2</sub>), 35.6 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 23.7 (CH<sub>2</sub>).

LRMS-ESI: *m/z* 218.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**(4*S*,10*aR*)-4-phenyloctahydro-2H-[1,3]oxazino[3,2-*a*]azepine (91)**



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO  
Exact Mass: 231,1623  
Molecular Weight: 231,3333

Reaction with 5-bromo-pent-1-ene. Colorless oil (130 mg, 85%).

TLC (pentane/EtOAc 9/1) R<sub>f</sub>: 0.31.

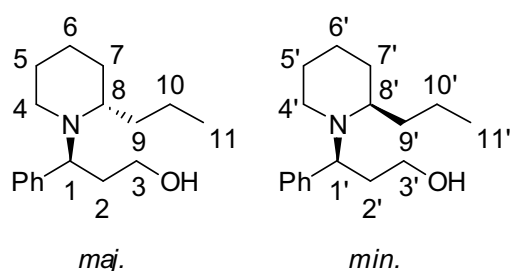
IR (neat):  $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3024.2, 2962.4, 1494.4.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 7.50-7.19 (m, 5H), 4.33 (d, *J* = 6.1 Hz, 6.1 Hz, 1H, **H**<sub>4</sub>), 4.21-4.13 (m, 1H, **H**<sub>3</sub>), 3.90-3.75 (m, 2H, **H**<sub>1</sub>, **H**<sub>3</sub>), 2.65 (ddd, *J* = 14.1 Hz, 9.3 Hz, 1.9 Hz, 1H, **H**<sub>9</sub>), 2.20-1.22 (m, 11H, **H**<sub>2</sub>, **H**<sub>5</sub>, **H**<sub>6</sub>, **H**<sub>7</sub>, **H**<sub>8</sub>, **H**<sub>9</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) 143.0 (C), 128.2 (CH), 127.5 (CH), 126.9 (CH), 93.9 (CH), 67.7 ( $\text{CH}_2$ ), 65.5 (CH), 43.3 ( $\text{CH}_2$ ), 35.9 ( $\text{CH}_2$ ), 29.9 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 21.9 ( $\text{CH}_2$ ).

LRMS-ESI:  $m/z$  232.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(*S*)-3-phenyl-3-((*S*)-2-propylpiperidin-1-yl)propan-1-ol (*maj. dia.* **92**) & (*S*)-3-phenyl-3-((*R*)-2-propylpiperidin-1-yl)propan-1-ol (*min. dia.* **92**)**



Chemical Formula:  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}$   
Exact Mass: 261,2093  
Molecular Weight: 261,4024

To a solution of **90** (94 mg, 0.43 mmol) in 5 mL of  $\text{Et}_2\text{O}$  at  $0^\circ\text{C}$  is slowly added propylmagnesium chloride 2.0 M in  $\text{Et}_2\text{O}$  (865  $\mu\text{L}$ , 1.73 mmol). The solution is warmed to room temperature and stirred overnight. The solution is then hydrolyzed by  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , then extracted by  $\text{EtOAc}$ , dried on  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated. The crude residue is purified by flash chromatography pentane/ $\text{EtOAc}$

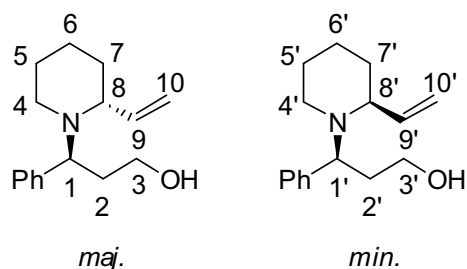
6/4 to yield the desired product **92**. Colorless oil (87 mg, 77%). Mixture of two diastereomers (75/25).

TLC (pentane/ $\text{EtOAc}$  6/4)  $R_f$ : 0.19.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ (ppm) for *major* diastereomer: 7.39-7.18 (m, 5H), 4.25 (dd,  $J = 11.5$  Hz, 3.3 Hz, 1H,  $\mathbf{H}_3$ ), 3.93-3.87 (m, 2H,  $\mathbf{H}_3$ ,  $\mathbf{H}_8$ ), 3.13 (dd,  $J = 9.3$  Hz, 7.3 Hz, 1H,  $\mathbf{H}_1$ ), 2.63-2.42 (m, 2H), 2.21-2.14 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.78-1.25 (m, 10H), 1.01 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $\mathbf{H}_{11}$ ); for *minor* diastereomer (diagnostic peaks): 3.74-3.72 (m, 1H), 3.59-3.51 (m, 1H), 2.92-2.80 (m, 1H), 2.79-2.70 (m, 1H), 0.79 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\mathbf{H}_{11'}$ )

LRMS-ESI:  $m/z$  262.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(S)-3-phenyl-3-((R)-2-vinylpiperidin-1-yl)propan-1-ol (maj. dia. 93) & (S)-3-phenyl-3-((S)-2-vinylpiperidin-1-yl)propan-1-ol (min. dia. 93)**



Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO  
Exact Mass: 245,1780  
Molecular Weight: 245,3599

To a solution of **90** (102 mg, 0.47 mmol) in 10 mL of THF at 0°C is slowly added vinylmagnesium bromide 1.0 M in THF (1.88 mL, 1.88 mmol). The solution is warmed to room temperature and stirred overnight. The solution is then hydrolyzed by NH<sub>4</sub>Cl, then extracted by EtOAc, dried on Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The crude residue is purified by flash chromatography (pentane/EtOAc 6/4) to yield the desired product **93**.

Colorless oil (77mg, 67%). Mixture of two diastereomers (70/30).

**TLC** (pentane/EtOAc 6/4) R<sub>f</sub>: 0.22.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) (diagnostic peaks) 7.40-7.25 (m, 10H), 6.12-5.84 (m, 2H, **H<sub>9</sub>**, **H<sub>9'</sub>**), 5.30-5.09 (m, 4H, **H<sub>10</sub>**, **H<sub>10'</sub>**), 4.66 (dd, *J* = 7.8 Hz, 3.3 Hz, 1H, **H<sub>3</sub>**), 4.14-3.25 (m, 8H), 3.07-3.04 (m, 1H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.57-2.47 (m, 1H), 1.91-1.04 (m, 18H, **H<sub>2</sub>**, **H<sub>5</sub>**, **H<sub>6</sub>**, **H<sub>7</sub>**, **H<sub>2'</sub>**, **H<sub>5'</sub>**, **H<sub>6'</sub>**, **H<sub>7'</sub>**, **OH**, **OH'**).

**LRMS-ESI**: *m/z* 246.1 [M+H]<sup>+</sup>.

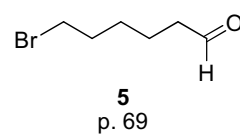
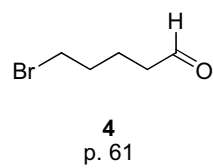
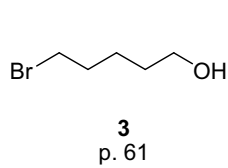
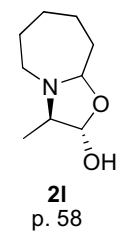
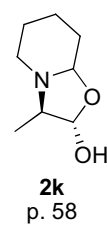
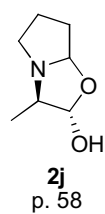
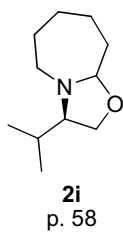
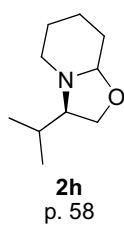
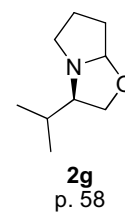
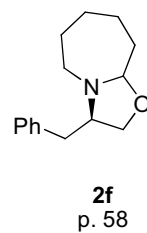
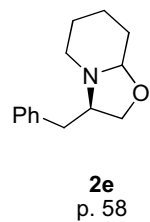
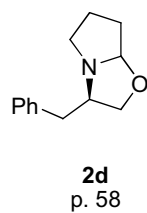
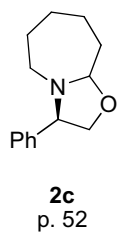
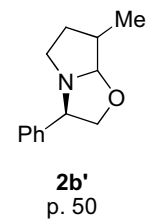
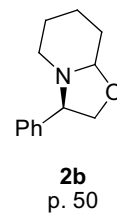
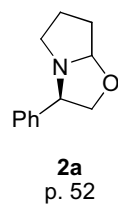
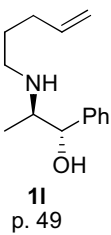
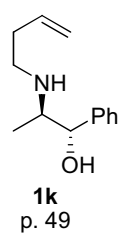
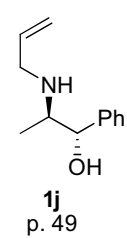
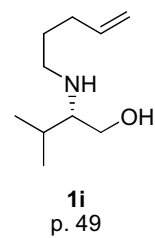
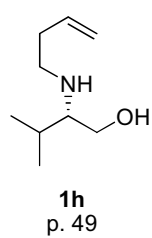
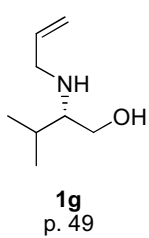
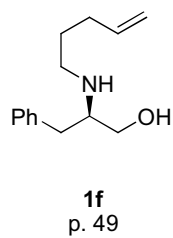
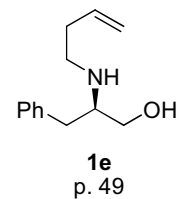
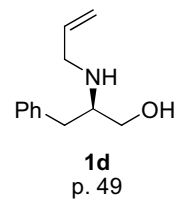
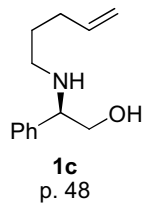
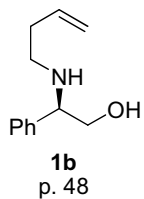
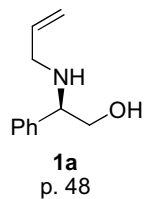


*Index des molécules*



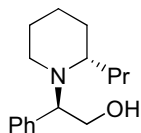


## Index des molécules: chapitre 2

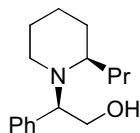




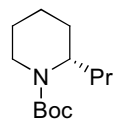
## Index des molécules: chapitre 3



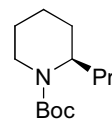
**6a**  
p. 82



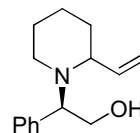
**6b**  
p. 82



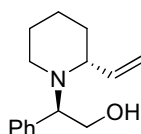
**7a**  
p. 82



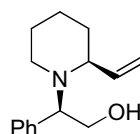
**7b**  
p. 82



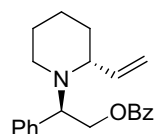
**8**  
p. 84



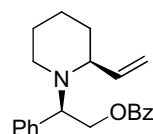
**8a**  
p. 80



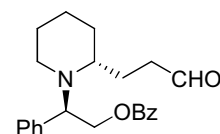
**8b**  
p. 80



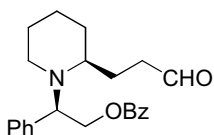
**10a**  
p. 84



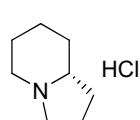
**10b**  
p. 84



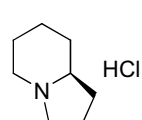
**11a**  
p. 84



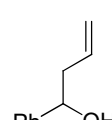
**11b**  
p. 84



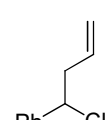
**12a**  
p. 84



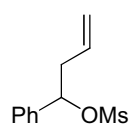
**12b**  
p. 84



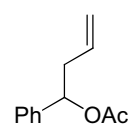
**13**  
p. 85



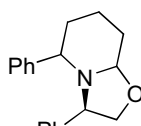
**14a**  
p. 85



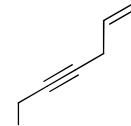
**14b**  
p. 85



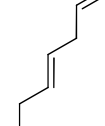
**14c**  
p. 85



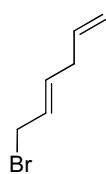
**15**  
p. 85



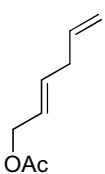
**16**  
p. 87



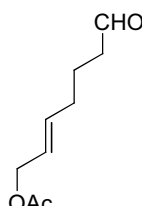
**17**  
p. 87



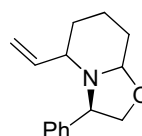
**18a**  
p. 87



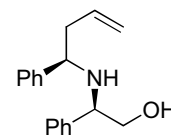
**18b**  
p. 87



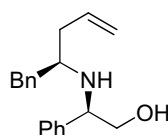
**19**  
p. 88



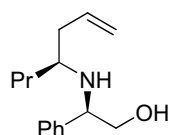
**21**  
p. 87



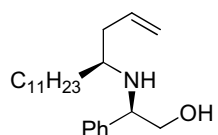
**22**  
p. 91



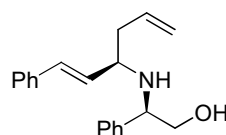
**23**  
p. 92



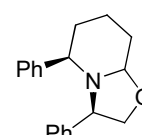
**24**  
p. 91



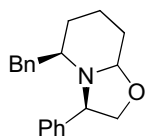
**25**  
p. 92



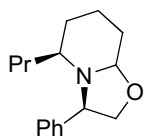
**26**  
p. 92



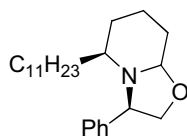
**27**  
p. 92



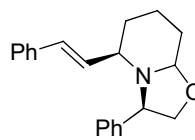
**28**  
p. 92



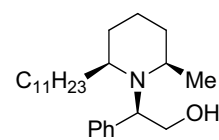
**29**  
p. 92



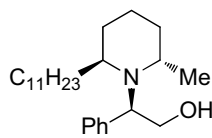
**30**  
p. 92



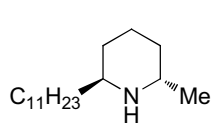
**31**  
p. 92



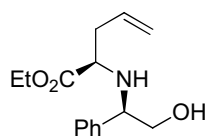
**32a**  
p. 96



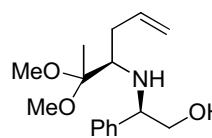
**32b**  
p. 96



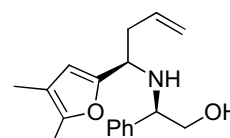
**33**  
p. 96



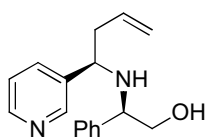
**34**  
p. 97



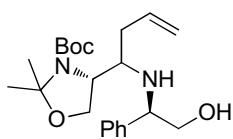
**35**  
p. 99



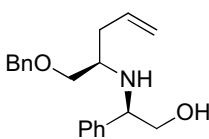
**36**  
p. 99



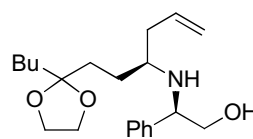
**37**  
p. 99



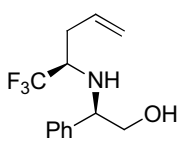
**38**  
p. 99



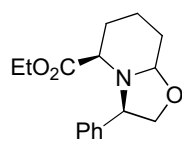
**39**  
p. 99



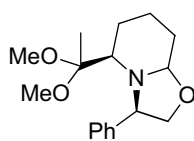
**40**  
p. 99



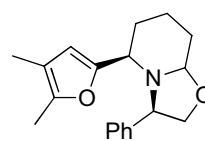
**41**  
p. 99



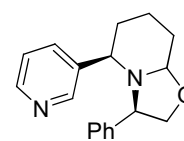
**42**  
p. 97



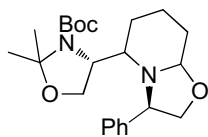
**43**  
p. 99



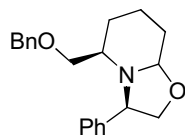
**44**  
p. 99



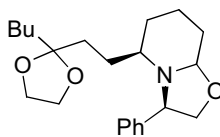
**45**  
p. 99



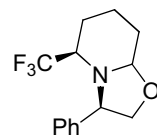
**46**  
p. 99



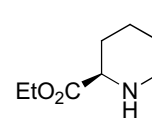
**47**  
p. 99



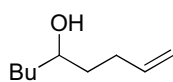
**48**  
p. 99



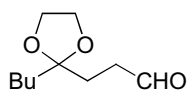
**49**  
p. 99



**50**  
p. 97

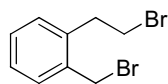


**51**  
p. 100

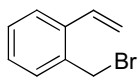


**52**  
p. 100

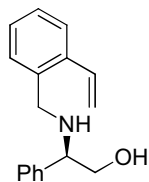
## Index des molecules: chapitre 4



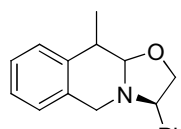
**53**  
p. 111



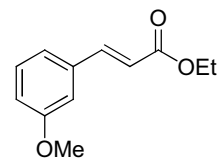
**54**  
p. 111



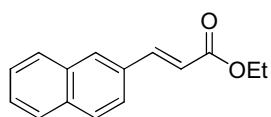
**55**  
p. 112



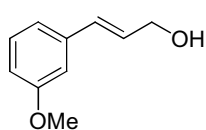
**56**  
p. 112



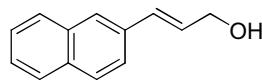
**57**  
p. 115



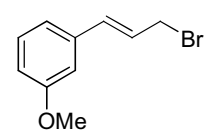
**58**  
p. 115



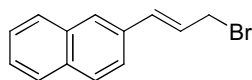
**59**  
p. 115



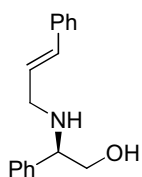
**60**  
p. 115



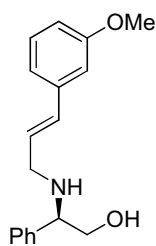
**61**  
p. 115



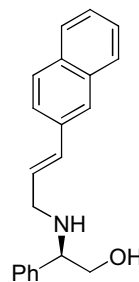
**62**  
p. 115



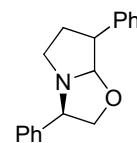
**63**  
p. 115



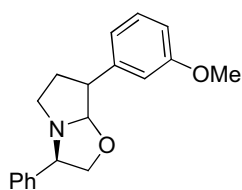
**64**  
p. 115



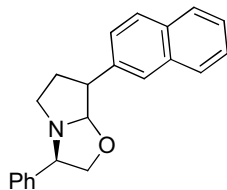
**65**  
p. 115



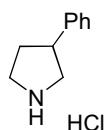
**66**  
p. 115



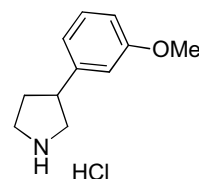
**67**  
p. 115



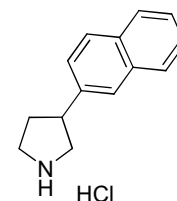
**68**  
p. 115



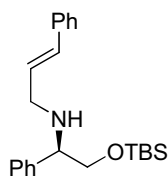
**69**  
p. 115



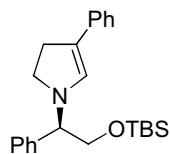
**70**  
p. 115



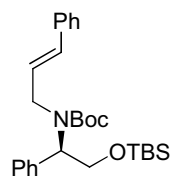
**71**  
p. 115



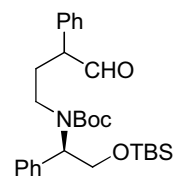
**72**  
p. 119



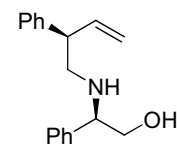
**73**  
p. 119



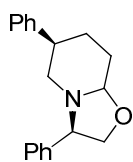
**74**  
p. 119



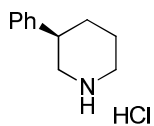
**75**  
p. 119



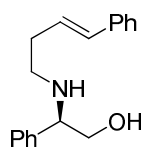
**76**  
p. 122



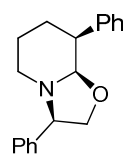
**77**  
p. 125



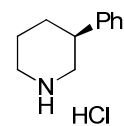
**78**  
p. 125



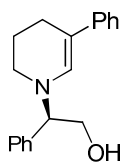
**79**  
p. 122



**80**  
p. 126

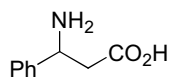


**81**  
p. 126

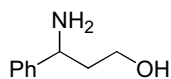


**82**  
p. 126

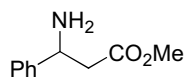
## Index des molecules: chapitre 5



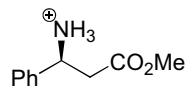
**83**  
p. 132



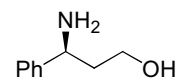
**84**  
p. 132



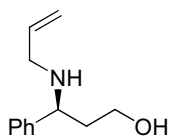
**85**  
p. 132



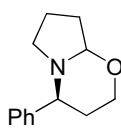
**86**  
p. 132



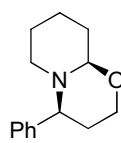
**87**  
p. 132



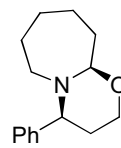
**88**  
p. 133



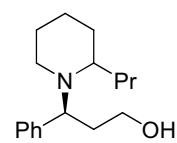
**89**  
p. 133



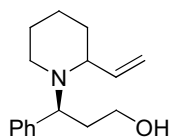
**90**  
p. 134



**91**  
p. 134



**92**  
p. 136



**93**  
p. 136





## Résumé / Abstract

---

### Résumé

En réponse aux problèmes environnementaux infligés par la chimie, différents concepts ont émergé dont les notions d'économie d'atomes et d'étapes et les réactions domino. L'objectif de ce travail a été de développer de nouvelles méthodes de synthèses de composés naturels ou synthétiques d'intérêt biologique en respectant ces notions. L'hydroformylation, une des réactions les plus importantes de la catalyse homogène, répond aux exigences d'économie d'atomes et surtout elle permet de réaliser des constructions chimiques par des réactions domino ce qui est une façon naturelle de réduire le nombre d'étapes productives dans une séquence réactionnelle. Cette réaction consiste en la conversion d'une oléfine en aldéhyde *via* l'utilisation d'un métal de transition sous une pression de monoxyde de carbone et de dihydrogène. Dans un premier temps, l'hydroformylation a permis la synthèse de motifs structuraux de type oxazolo-pyrrolidines, -pipéridines et -azépines à partir d'une réaction domino impliquant des amino-alcools et des halogéno-alcènes. Ces aza-bicycles sont précieux pour la construction d'hétérocycles chiraux après des transformations chimiques assez simples, réalisées sur la fonction aminale. Une autre manière de préparer ces hétérocycles de manière stéréosélective a consisté à utiliser des dérivés d'homoallylamine fonctionnalisés, obtenu par allylation métallique d'oxazolidines, qui ont été soumis à une réaction d'hydroformylation. Pour démontrer l'efficacité de la réaction, des produits naturels comme la coniine et la solénopsine ont été synthétisés. Enfin, l'hydroformylation d'oléfines 1,2-disubstituées a été entreprise afin d'ouvrir la voie à la fonctionnalisation en C-3 de pyrrolidines et pipéridines hautement stéréosélectives, précurseurs de nombreux composés bioactifs. La préparation d'aza-hétérocycles fonctionnalisés par réaction domino initiée par hydroformylation semble être une voie d'accès prometteuse et rapide à la synthèse de composés d'intérêt biologique.

**Mots-clés:** aza-hétérocycles, diastéréosélectivité, hydroformylation, réaction domino.

## Abstract

In response to environmental problems due to chemistry, different concepts rised up like atom and step economy and the domino reaction. The objective of this thesis was the development of new synthetic routes towards natural or synthetic products of therapeutic interest respecting at the same time the previous notions. Hydroformylation, one of the most important reactions of homogeneous catalysis, matches the atom economy criterion but it especially allows the realization of chemical constructions initiated by a domino reaction which is a natural way to decrease the number of steps of a reactive pathway. This reaction is a conversion of an olefin into an aldehyde in the presence of a transition metal under a pressure of carbon monoxide and hydrogen. Firstly, hydroformylation allowed the synthesis of oxazolo-pyrrolidine, -piperidine and -azepine patterns by a domino reaction involving amino-alcohols and halogeno-alkenes. These nitrogen bicycles are precious for the preparation of chiral heterocycles after simple chemical transformations onto an aminal function. Another method to prepare in a stereoselective manner these compounds was to use functionalized homoallylamine derivatives using a metallic allylation on oxazolidines followed by a hydroformylation. To prove the efficiency of our strategy, natural products like coniine and solenopsine were synthesized. Finally, hydroformylation of 1,2-disubstituted olefins was under investigation in order to open a route to highly stereoselective C-3 pyrrolidines and piperidines which are excellent drug precursors. The elaboration of functionalized nitrogen heterocycles by domino reaction initiated by hydroformylation seems to be a promising and quick method to synthesise chemical entities of biological interest.

**Key-words:** nitrogen heterocycles, diastereoselectivity, hydroformylation, domino reaction.

## Résumé

En réponse aux problèmes environnementaux infligés par la chimie, différents concepts ont émergé dont les notions d'économie d'atomes et d'étapes et les réactions domino. L'objectif de ce travail a été de développer de nouvelles méthodes de synthèses de composés naturels ou synthétiques d'intérêt biologique en respectant ces notions. L'hydroformylation, une des réactions les plus importantes de la catalyse homogène, répond aux exigences d'économie d'atomes et surtout elle permet de réaliser des constructions chimiques par des réactions domino ce qui est une façon naturelle de réduire le nombre d'étapes productives dans une séquence réactionnelle. Cette réaction consiste en la conversion d'une oléfine en aldéhyde *via* l'utilisation d'un métal de transition sous une pression de monoxyde de carbone et de dihydrogène. Dans un premier temps, l'hydroformylation a permis la synthèse de motifs structuraux de type oxazolo-pyrrolidines, -pipéridines et -azépines à partir d'une réaction domino impliquant des amino-alcools et des halogéno-alcènes. Ces aza-bicycles sont précieux pour la construction d'hétérocycles chiraux après des transformations chimiques assez simples, réalisées sur la fonction aminal. Une autre manière de préparer ces hétérocycles de manière stéréosélective a consisté à utiliser des dérivés d'homoallylamine fonctionnalisés, obtenu par allylation métallique d'oxazolidines, qui ont été soumis à une réaction d'hydroformylation. Pour démontrer l'efficacité de la réaction, des produits naturels comme la coniine et la solénopsine ont été synthétisés. Enfin, l'hydroformylation d'oléfines 1,2-disubstituées a été entreprise afin d'ouvrir la voie à la fonctionnalisation en C-3 de pyrrolidines et pipéridines hautement stéréosélectives, précurseurs de nombreux composés bioactifs. La préparation d'aza-hétérocycles fonctionnalisés par réaction domino initiée par hydroformylation semble être une voie d'accès prometteuse et rapide à la synthèse de composés d'intérêt biologique.

**Mots-clés:** aza-hétérocycles, diastéréosélectivité, hydroformylation, réaction domino.

---

## Abstract

In response to environmental problems due to chemistry, different concepts rised up like atom and step economy and the domino reaction. The objective of this thesis was the development of new synthetic routes towards natural or synthetic products of therapeutic interest respecting at the same time the previous notions. Hydroformylation, one of the most important reactions of homogeneous catalysis, matches the atom economy criterion but it especially allows the realization of chemical constructions initiated by a domino reaction which is a natural way to decrease the number of steps of a reactive pathway. This reaction is a conversion of an olefin into an aldehyde in the presence of a transition metal under a pressure of carbon monoxide and hydrogen. Firstly, hydroformylation allowed the synthesis of oxazolo-pyrrolidine, -piperidine and -azepine patterns by a domino reaction involving amino-alcohols and halogeno-alkenes. These nitrogen bicycles are precious for the preparation of chiral heterocycles after simple chemical transformations onto an aminal function. Another method to prepare in a stereoselective manner these compounds was to use functionalized homoallylamine derivatives using a metallic allylation on oxazolidines followed by a hydroformylation. To prove the efficiency of our strategy, natural products like coniine and solenopsine were synthesized. Finally, hydroformylation of 1,2-disubstituted olefins was under investigation in order to open a route to highly stereoselective C-3 pyrrolidines and piperidines which are excellent drug precursors. The elaboration of functionalized nitrogen heterocycles by domino reaction initiated by hydroformylation seems to be a promising and quick method to synthesize chemical entities of biological interest.

**Key-words:** nitrogen heterocycles, diastereoselectivity, hydroformylation, domino reaction.