

UNIVERSITÉ DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES TECHNOLOGIE SANTE (547)

# THÈSE

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE**

*Discipline : CHIMIE*

*Spécialité : Chimie Organique*

Présentée et soutenue publiquement par

**COFFINET MICHAEL**

Le 20 décembre 2017

---

**Les allylalanes chiraux en synthèse asymétrique :  
de la synthèse diastéréosélective au dédoublement cinétique promu par le camphre**

---

Thèse dirigée par **JEAN-LUC VASSE**

## JURY

<b>M. Fabrice CHEMLA,</b>	Professeur,	Université Pierre et Marie Curie,	<b>Président</b>
<b>M. Jean-Luc VASSE,</b>	Maître de Conférences HDR,	Université de Reims Champagne-Ardenne,	<b>Directeur de thèse</b>
<b>M. Florian JAROSCHIK,</b>	Chargé de Recherche,	Université de Reims Champagne-Ardenne,	<b>Co-Directeur de thèse</b>
<b>M. Laurent MICOUIN,</b>	Directeur de Recherche	Université de Paris Descartes,	<b>Rapporteur</b>
<b>M. Eric DENIAU,</b>	Professeur,	Université de Lille 1,	<b>Rapporteur</b>
<b>Mme Murielle MUZARD,</b>	Maître de Conférences,	Université de Reims Champagne-Ardenne,	<b>Examinatrice</b>

UNIVERSITÉ DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES TECHNOLOGIE SANTE (547)

# THÈSE

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE**

*Discipline : CHIMIE*

*Spécialité : Chimie Organique*

Présentée et soutenue publiquement par

**COFFINET MICHAEL**

Le 20 décembre 2017

---

**Les allylalanes chiraux en synthèse asymétrique :  
de la synthèse diastéréosélective au dédoublement cinétique promu par le camphre**

---

Thèse dirigée par **JEAN-LUC VASSE**

## JURY

<b>M. Fabrice CHEMLA,</b>	Professeur,	Université Pierre et Marie Curie,	<b>Président</b>
<b>M. Jean-Luc VASSE,</b>	Maître de Conférences HDR,	Université de Reims Champagne-Ardenne,	<b>Directeur de thèse</b>
<b>M. Florian JAROSCHIK,</b>	Chargé de Recherche,	Université de Reims Champagne-Ardenne,	<b>Co-Directeur de thèse</b>
<b>M. Laurent MICOUIN,</b>	Directeur de Recherche	Université de Paris Descartes,	<b>Rapporteur</b>
<b>M. Eric DENIAU,</b>	Professeur,	Université de Lille 1,	<b>Rapporteur</b>
<b>Mme Murielle MUZARD,</b>	Maître de Conférences,	Université de Reims Champagne-Ardenne,	<b>Examinatrice</b>

*"Les passions sont les vents qui enflent  
les voiles du navire ; elles le submergent  
quelquefois, mais sans elles  
il ne pourrait voguer"*

*- Voltaire -*

## *Remerciements*

La thèse de doctorat représente, à coup sûr, une étape inoubliable de la vie du doctorant. Elle s'inscrit comme la transition de la fin d'un cycle et le début d'un autre. L'exaltation de palper du doigt un fait scientifique a été ressentie de nombreuses fois au cours de cette thèse, à tel point que, de fil en aiguille, le temps s'est fait oublier.

Vous trouverez dans ce présent ouvrage une représentation, organisée et la plus concise possible, des idées, savoirs et résultats qui ont émergé lors de ces trois années.

Je voudrais remercier, tout d'abord, les membres du jury, madame Muzard, messieurs Chemla, Micouin et Deniau, qui ont accepté de juger ce travail.

Mes remerciements les plus chers vont à Jean-Luc Vasse, et pour de nombreuses raisons. Ces trois années représentent du travail, il y en a eu des embûches mais, pas une fois tu n'as manqué de pousser les faits et les réflexions toujours plus haut. Les débats et "plan sur la comète" étaient un vrai bonheur de discussion scientifique. En plus d'être un chef formidable, ton écoute et "ta patte sur le cœur" m'ont apporté beaucoup de soutien. Merci.

Je remercie grandement Florian Jaroschik, co-directeur et ami, pour tes conseils, ta disponibilité, nos innombrables discussions et bien sûr, pour avoir essayé de m'initier au foot et aux "délicieux" repas universitaires... C'était une chance de t'avoir à mes côtés durant ma thèse. Merci.

Je remercie Jean-Bernard Behr et Fabien Massicot pour vos précieux conseils et vos bonnes humeurs toujours rayonnantes, c'était un plaisir indescriptible que de venir chiner deux ou trois choses du laboratoire "d'en face", promis tout a été rendu (ou cassé).

Je remercie également l'École Doctorale pour leur accompagnement toute au long de ma thèse, ainsi que le Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation d'avoir financé ce projet.

Je voudrais remercier tous les doctorants, devenus docteurs pour certains, que j'ai pu côtoyer durant ces trois merveilleuses années.

Parmi les doctorants devenus docteurs, il y a Quentin, masseur expert "installez-vous tout va bien" et Guillaume qui m'a initié à la vie du doctorant, tout au début de mon arrivée ici. En parlant de nouveaux docteurs, mes pensées vont à mes deux tunisiens chéris, Safa et Abdelkhalek, alias Abdou (je n'avais jamais écrit ton prénom!). Vous m'avez transmis un peu de votre culture, oh oui tout ces couscous et autres fruits d'une imagination ancestrale et délectable ont envahi de nombreux breuvages tout en écoutant brayer la musique de vos idoles préférées. Pendant ces trois ans, on s'est vu grandir, évoluer vers le meilleur...restez dans le coin, ou il va falloir un abonnement d'avion, et va pour le Soleil de Safa!

Une pensée particulière dédiée à Romain, ancien doctorant de Lille 1, j'ai appris pas mal de choses avec toi, premier stage en labo de Recherche, ça fait quelque chose qu'en même! Bravo à toi l'ami.

Les partants, nous sommes quatre à avoir rédigé la thèse en cette fin d'année, Nathalie, Andres, Roman et moi même. Sympa cette petite solidarité, inquiétant parfois mais notre petit groupe nous a donné la force d'avancer. Nathalie, que dire de toi, entre les tentatives en cuisine, les autres tentatives et les "blagounettes", tu as animé ces trois années avec beaucoup de rires et de joies, et ton oreille m'a bien été précieuse (mais juste ton oreille) à de nombreuses reprises. Andres, alias "le mec orange"; les chemises te vont très bien mais tu n'es pas obligé de manger des brocolis ; des talents culinaires à exploiter ; et puis on y est, c'est la fin d'un début, on en a tellement parlé mais jamais trop pensé.

Aux petites dernières : Amandine, ardennaise, qui fait des bonnes choses à manger tout le temps, sauf pour elle. La longue balade sous la pluie est un énorme souvenir ; Chloé dont j'aurais aimé partager avec toi plus que quelques mois. Vous l'aurez surement remarqué, de fins mets on vu le jour au passage de ce doctorat.

Dernières pensées à Aymeric, ami de longue date, parti pour faire sa thèse parmi les kangourous en Australie ; Patrick avec qui j'ai eu le plaisir de photographier l'éclipse solaire en mars 2015.

Un merci également à l'équipe technique : Dominique, Sylvie pour vos nombreux conseils en HPLC, Sylviane pour tes explications, ta disponibilité et nos longues discussions existentielles, Agathe pour tes nombreux conseils, ta grande disponibilité et ta bonne humeur contagieuse et enfin merci à Anthony pour tes explications techniques en RMN et ta disponibilité.

À mes parents que je ne remercierai jamais assez, toujours là, même pour mon petit goûter des midis, vous m'avez donné la force d'entreprendre des choses qui me dépassent, de les traverser et de les prendre pour en faire quelque chose d'explosif et qui me ressemble. Merci à mes grandes sœurs, des modèles, des amours, ma famille.

Et enfin pour finir, je remercie Guénaël, alias Tshegue, de me supporter depuis tout ce temps, d'avoir été derrière moi constamment, de s'être oublié parfois pour moi, et de supporter mes rêves qui n'en finissent pas de vibrer : Tsché.

# Sommaire général

<b>INTRODUCTION GÉNÉRALE</b>	<b>1</b>
<b>I Généralités sur la réaction d'allylation</b>	<b>2</b>
<b>II Classification des allylmétaux</b>	<b>5</b>
II.1 Les allylmétaux de types I	6
II.2 Les allylmétaux de type II	8
II.3 Les allylmétaux de type III	10
II.4 Réaction d'allylation énantiosélective	10
<b>III Réaction d'allylation d'imines</b>	<b>11</b>
III.1 Configuration relative	12
III.2 Réactions énantiosélectives d'allylmétallations d'imines	13
<b>IV Synthèse de cycloalk-2-én-1-ylmétaux</b>	<b>22</b>
IV.1 À partir de dérivés halogénés	23
IV.2 À partir de dérivés d'alcool	24
IV.3 À partir d'allylacétates et d'allylesters	25
IV.4 Hydroméallation métalo-catalysée	27
<b>V Travaux du laboratoire</b>	<b>28</b>
V.1 Les conditions d'hydrotitanation	29
V.2 La réaction d'hydroalumination	31
<b>PRÉSENTATION DU SUJET</b>	<b>34</b>
<b>PARTIE I - SYNTHÈSE D'ALLYLALANES CHIRAUX COMME PRÉCURSEURS D'ALLYLZINCS</b>	<b>37</b>
<b>I Introduction</b>	<b>39</b>
I.1 Les allylaluminiums : partie bibliographique	39
I.2 Les stratégies énantiosélectives	41
<b>II Résultats et discussions</b>	<b>46</b>
II.1 Essais préliminaires : réaction d'allylation d'imines par un alane cyclique	46
II.2 De l'allylalane à l'allylzinc	52
<b>III Conclusion</b>	<b>61</b>

## **PARTIE II - SYNTHÈSE D'ALLYLZIRCONOCÈNES** **62**

---

<b>I</b>	<b>Introduction</b>	<b>64</b>
I.1	Influence de la stéréosélectivité	64
I.2	La chimie du zirconium	68
<b>II</b>	<b>Résultats et discussion</b>	<b>82</b>
II.1	Hydrozirconation	82
II.2	Génération d'allylzirconocène par la chimie du zirconium (+II)	85
II.3	Aspect mécanistique	88
II.4	Applications des amines homoallyliques obtenues	89
<b>III</b>	<b>Conclusion</b>	<b>97</b>

## **PARTIE III - DÉDOUBLEMENT CINÉTIQUE DES ALLYLALANES** **98**

---

<b>I</b>	<b>Bibliographie</b>	<b>102</b>
I.1	Les allylmétaux configurationnellement stables	102
I.2	Exemples de dédoublement cinétique	112
<b>II</b>	<b>Résultats et discussion</b>	<b>115</b>
II.1	Le camphre : le sélecteur chiral	116
II.2	Réaction d'allylation énantiosélective conduite par le cyclohex-2-én-1-ylaluminium	120
II.3	Réaction d'allylation énantiosélective conduite par le cyclopent-2-én-1-ylaluminium	133
II.4	Valorisation des composés <b>30-syn</b> et <b>44i</b>	138
<b>III</b>	<b>Conclusion</b>	<b>142</b>

## **CONCLUSION GÉNÉRALE** **143**

---

## **EXPERIMENTAL PART** **148**

---



## Abréviations

### A

A.L. : acide de Lewis  
Ac : acétyle  
ACC : acides 1-aminocyclopropane-1-carboxylique  
AIBN : azobisisobutyronitrile  
APTS : acide *para*-toluène sulfonique  
Ar : aromatique

### B

BINAP : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle  
BINOL : 1,1'-binaphtalène-2,2'-diol  
Bn : benzyle  
Boc : *tert*-butyloxycarbonyle  
Bu : butyle

### C

Cbz : benzyloxycarbonyle  
Cp : cyclopentadiényle  
Cy : cyclohexyle

### D

DBU : 1,8-diazabicycloundec-7-ène  
DCC : N,N'-dicyclohexylcarbodiimide  
DEAD : azodicarboxylate de diéthyle  
DEPT : distortionless Enhancement by Polarisation Transfer  
DiBAL-H : hydrure de diisobutylaluminium  
DMF : diméthylformamide

### E

ed : excès diastéréoisomérique  
ee : excès énantiomérique  
E<sup>+</sup> : électrophile  
ESI-TOF : electrospray ionization - time of flight  
Et : éthyle

### G

G.P : groupement protecteur

### H

HMDS : hexaméthylidisilazane  
HPLC : high pressure liquid chromatography

### I

*i*-Pr : isopropyle

### L

LDA : diisopropylamidure de lithium

### M

M : métal  
Me : méthyle  
ML<sub>*n*</sub> : métal(ligands)<sub>*n*</sub>  
MOP : méthoxyphényl  
mp : melting point  
MPA : acide méthoxyphényle acétique  
Ms : mésylate : méthylsulfonate

### N

NBS : *N*-bromosuccinimide  
*n*-BuLi : *n*-butyllithium  
NMO : *N*-methylmorpholine-*N*-oxide  
Np : naphthyl

### P

PDC : dichromate de pyridinium  
Ph : phényle  
PMB : *para*-méthoxybenzène  
Pr : propyle

### R

rd : rapport diastéréoisomérique  
RMN : résonance magnétique nucléaire

### S

SM-HR : spectrométrie de masse haute résolution

### T

TBAF : fluorure de tétrabutylammonium  
TBAI : iodure de tétrabutylammonium  
TBDMS : *tert*-butyldiméthylsilyle  
TBDPS : *tert*-butyldiphénylsilyle  
*t*-BuLi : *tert*-butyllithium  
THF : tétrahydrofurane  
TMS : triméthylsilyle  
TOF : turnover frequency  
Tf : triflate : trifluorométhanesulfonate  
Tr : trityle : triphénylméthane  
Ts : tosylate : *para*-toluènesulfonate



# *Introduction générale*



# Introduction générale

## I Généralités sur la réaction d'allylation

Constituant des briques moléculaires aisément post-fonctionnalisables, les alcools et amines homoallyliques sont des fragments particulièrement attractifs. En effet, le potentiel des alcools homoallyliques réside essentiellement dans la fonctionnalisation de l'oléfine terminale. Ces composés peuvent être convertis : en produits d'aldolisation par une oxydation de Walker-Tsuji<sup>1</sup> ; en aldéhydes par ozonolyse<sup>2</sup> ; en époxyde par époxydation diastéréosélective<sup>3</sup> . Ils peuvent également donner accès à des  $\delta$ -lactones par hydroformylation<sup>4</sup> (schéma 1).

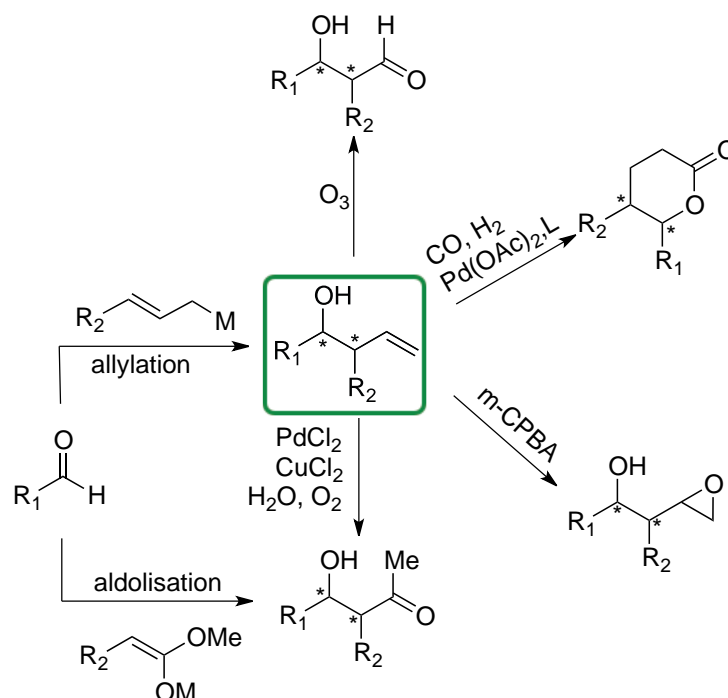


Schéma 1 : réaction d'allylation sur les aldéhydes

Ces substrats constituent des intermédiaires clés pour la synthèse de composés naturels ou synthétiques présentant des intérêts thérapeutiques tels que des antibiotiques de type polyéthers<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> a) R. W. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, 21, 555. b) Y. Yamamoto, *Acc. Chem. Res.*, **1987**, 20, 243. c) Y. Yamamoto, *Aldrichim. Acta.*, **1987**, 20, 45.

<sup>2</sup> S.G. Van Ornum, R.M. Champeau, R. Pariza, *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 2990.

<sup>3</sup> a) Q.-H. Xia, H.-Q. Ge, C.-P. Ye, Z.-M. Liu, K.-X. Su, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 1603. b) E.M. McGarrigle, D.G. Gilheany, *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 1563.

<sup>4</sup> a) B. El Ali, K. Okuro, G. Vasapollo, H. Alper, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 4264. b) C. Granito, L. Troisi, L. Ronzini, *Heterocycl. Chem.*, **2004**, 63, 1027.

<sup>5</sup> a) E. Langkopf, D. Schinzer, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 1375. b) S.M. Weinreb, *J. Heterocycl. Chem.*, **1996**, 33, 1429. c) J. A. Marshall, *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 31. d) J.A. Marshall, G.P. Luke, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 483.

Dans ce contexte, les méthodologies offrant un accès efficace à ce type de motif sont particulièrement recherchées. Parmi les méthodes de choix d'accès aux amines et alcools homoallyliques, impliquant la création de liaison carbone-carbone, la réaction d'allylmétallation de dérivés carbonylés et d'imines se détache<sup>6</sup>.

La réaction d'allylmétallation fonctionne avec un large panel d'électrophiles tels que des cétones, des aldéhydes, des imines ou encore des accepteurs de Michael.

Dans le cas d'allylmétaux substitués en position terminale, deux sites réactionnels menant à deux régioisomères sont potentiellement envisageables. Néanmoins, à l'exception d'allylmétaux fortement encombrés en position terminale<sup>7</sup>, l'adduit branché issu de la réactivité  $\gamma$  est très largement majoritaire. La régiosélectivité, ainsi que la stéréosélectivité varient selon la nature du métal, des substrats et des conditions opératoires.

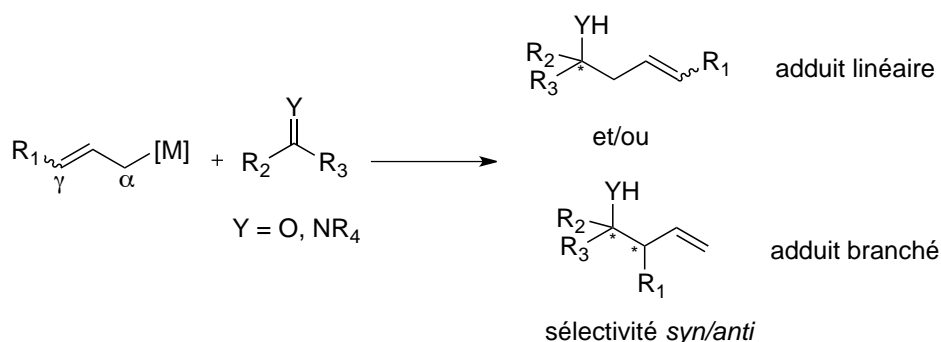


Schéma 2 : régiosélectivité de la réaction d'allylation

Au regard du fort potentiel synthétique de ces adduits, la maîtrise des paramètres influençant la régio- et la stéréosélectivité de la réaction est essentielle. Dès lors, les espèces organométalliques allyliques ont fait l'objet d'études approfondies depuis les années 60.

Un allylmétal peut être perçu sous deux formes limites, un complexe de type monohapto ( $\eta^1$ )  $\sigma$ -allyle ou un complexe trihapto ( $\eta^3$ )  $\pi$ -allyle. Bien que réagissant sous leur forme  $\sigma$ -allyle, les éventuelles équilibres entre les formes allyliques, par transposition 1,3 du métal au sein du système allylique, peuvent avoir des répercussions sur la configuration de la double liaison C=C de l'allylmétal et par voie de conséquence sur la régiosélectivité et la diastéréosélectivité de la réaction<sup>8</sup> (schéma 3).

<sup>6</sup> Y. Yamamoto, N. Asao, *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 2207

<sup>7</sup> L.-M. Zhao, H.-S. Jin, L.-J. Wan, L.-M. Zhang, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 1831.

<sup>8</sup> Quelques exemples : a) C. Courtois, L. Miginiac, *J. Organomet. Chem.*, **1974**, 69, 1. b) R.A. Benkeser, *Synthesis*, **1971**, 347. c) M. Schlosser, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1974**, 13, 701.

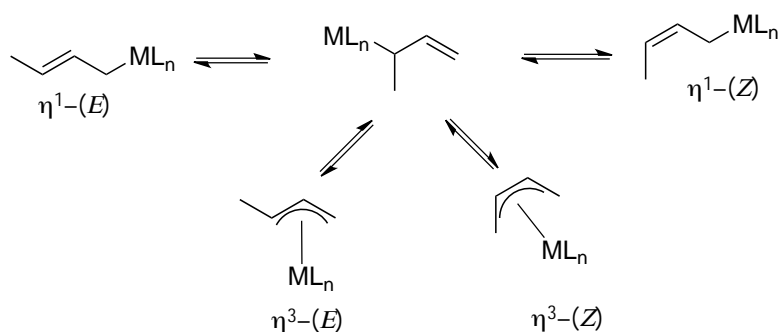


Schéma 3 : réarrangement métallotropique des crotylmétaux

Ainsi, il devenait impératif de distinguer les différents allylmétaux en fonction de la stabilité configurationnelle de la double liaison C=C et de l'issue diastéréochimique de la réaction, ceci pour adapter le choix de l'allylmétal à la structure du produit désiré.

Publiées dans les années 70, des travaux mettant en jeu diverses sources de crotylmétaux, décrivent la préparation diastérosélective d'alcools homoallyliques *syn* et *anti*, montrant qu'il est possible d'accéder à l'alcool homoallylique désiré par un choix judicieux de l'allylmétal<sup>9</sup>.

- En 1978, *Heathcock*<sup>10</sup> montre que le couplage du (*E*)-crotylchrome d'*Himiyama*, avec un aldéhyde, conduit avec une haute sélectivité au composé *anti*.

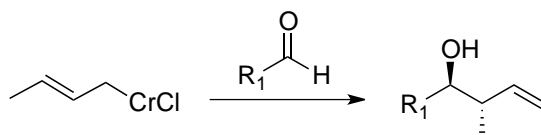


Schéma 4 : allylation d'aldéhyde par un allylchrome (*E*)

- En 1979, *Hoffmann*<sup>11</sup> accède à l'adduit *syn* en utilisant du (*Z*)-crotylborane et un aldéhyde.

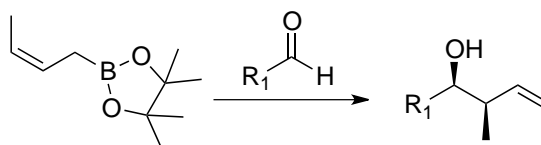


Schéma 5 : allylation d'aldéhyde par un allylborane (*Z*)

<sup>9</sup> E. Favre, M. Gaudemar, *J. Organomet. Chem.*, **1974**, 76, 297. b) E. Favre, M. Gaudemar, *J. Organomet. Chem.*, **1974**, 76, 305. c) E. Favre, M. Gaudemar, *J. Organomet. Chem.*, **1975**, 92, 17.

<sup>10</sup> C. T. Buse, C. H. Heathcock, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 1685.

<sup>11</sup> R. W. Hoffmann, H.-J. Zeiss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1979**, 91, 329.

- o Plus tard, en 1980, Yamamoto<sup>12</sup> découvre que les allylstannanes conduisent aux alcools homoallyliques *syn* quelque soit la configuration (*Z*) ou (*E*) de l'allylmétal.

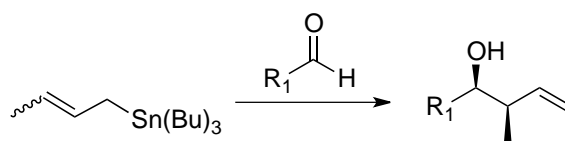


Schéma 6 : allylation avec un allylstannane

Ces trois cas limites constitueront le socle de la classification des allylmétaux, laquelle sera scindée en trois catégories ou types. Ces catégories permettent d'anticiper la configuration des produits obtenus.

L'usage d'allylaluminiums en synthèse asymétrique est peu rapporté dans la littérature. Les travaux de cette thèse visent à exploiter la réactivité de ces allylmétaux dans la synthèse asymétrique d'alcools et d'amines homoallyliques. Notamment, la stabilité configurationnelle des cycloalk-2-én-1-ylalanes sera étudiée. Ces agents organométalliques seront : 1) utilisés en tant que précurseurs d'allylzincs dans l'allylmétallation diastéréosélective d'imines porteuses d'un auxiliaire chiral ; 2) engagés dans un processus de dédoublement cinétique.

## II Classification des allylmétaux

Au même titre que l'énantiosélectivité, la maîtrise de la diastéréosélectivité d'une réaction est un paramètre essentiel en synthèse organique. Dans le cas de la réaction d'allylmétallation, le contrôle de la diastéréosélectivité et de la diastéréosélection, constituent des éléments clés.

Ainsi l'identification des facteurs (nature du métal, configuration (*Z*) ou (*E*) de la double liaison C=C, mécanisme réactionnel) influençant le cours stéréochimique de la réaction permettrait d'appréhender au mieux la réaction et d'établir une classification des allylmétaux. Une telle classification constituerait un outil prédictif puissant permettant de choisir l'allylmétal adéquat pour l'obtention de l'alcool ou de l'amine homoallylique *syn* ou *anti* désiré (schéma 7).

<sup>12</sup> Y. Yamamoto, H. Yatagai, Y. Naruta, K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 7107.

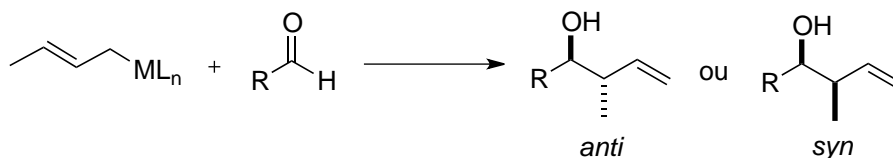


Schéma 7 : contrôle de la configuration relative

Ainsi, une classification reliant la configuration de la double liaison C=C de l'allylmétal à la configuration *syn* ou *anti* du produit a été établie. Cette classification se subdivise en trois types d'allylmétaux.

Les allylmétaux de type I donnent des alcools homoallyliques de configuration *syn* ou *anti* reflétant la configuration (*Z*) ou (*E*) de l'allylmétal. Les dérivés du bore et du silicium associés à une base de Lewis, sont représentatifs de cette famille.

La configuration (*Z*) ou (*E*) des allylmétaux de type II ne se répercute pas sur la stéréosélectivité des alcools homoallyliques obtenus. Les produits *syn* sont toujours formés majoritairement. Cette classe comprend les dérivés de l'étain et du silicium en présence d'acide de Lewis.

En ce qui concerne les allylmétaux de type III, quelle que soit leur configuration (*Z*) ou (*E*), ou plus précisément celle de leur précurseur, les produits *anti* sont obtenus majoritairement. Les dérivés du chrome, du titane, du zirconium ou encore du zinc appartiennent à ce type d'allylmétaux.

## II.1 Les allylmétaux de types I

Les allylboronates sont les allylmétaux typiques du type I. Ils sont largement utilisés puisqu'ils offrent une très bonne stéréosélectivité *syn/anti*, celle-ci reflétant la géométrie de la double liaison de l'allyle. L'absence d'équilibre métallotropique confère une stabilité configurationnelle à la double liaison C=C de l'allylmétal, ce qui constitue un paramètre essentiel dans la formation du diastéréoisomère majoritaire. Le mécanisme implique un intermédiaire cyclique *pseudo*-chaise à 6 chaînons de type Zimmerman-Traxler où le groupement porté par l'aldéhyde est localisé en position équatoriale (schéma 8).

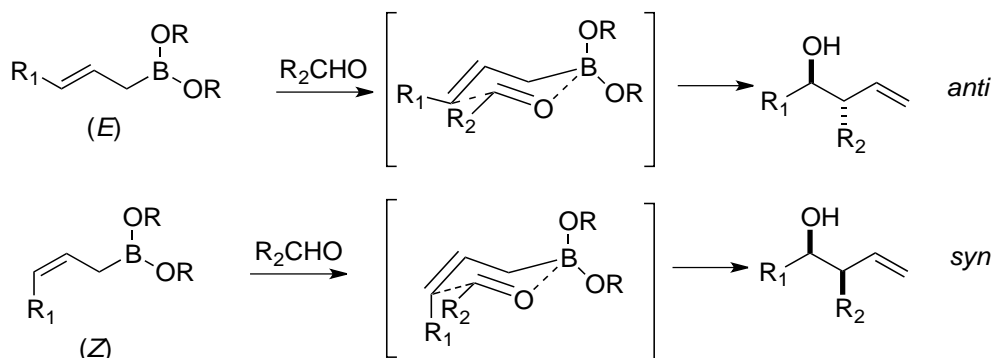


Schéma 8 : mécanisme d'allylation avec le bore



Cet intermédiaire est également proposé pour les allylalanes<sup>13</sup>. Hoppe et Lichtenberg observent un bon contrôle stéréochimique avec les aldéhydes aliphatiques (schéma 9).

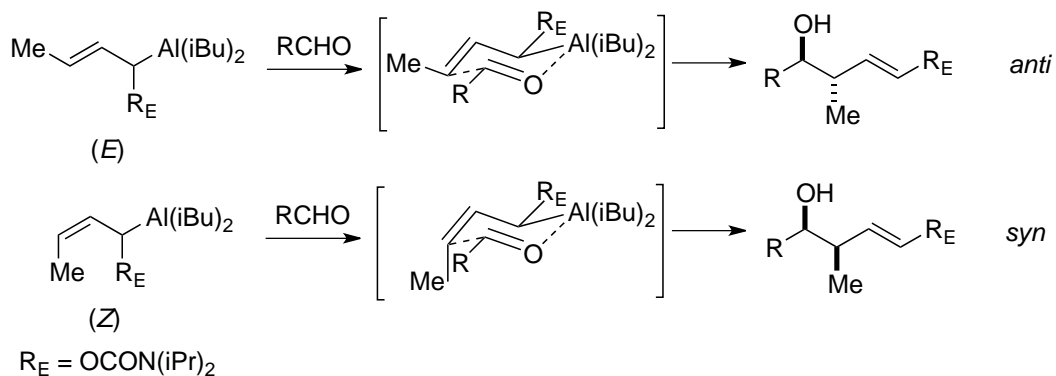


Schéma 9 : stéréosélectivité des allylalanes sur les aldéhydes

Les allyl-trihalogénosilanes, en présence d'une base de Lewis telle que le DMF ou la triéthylamine, empruntent un mécanisme similaire<sup>14</sup>. En effet, l'espèce active comporte un silicium pentavalent (schéma 10).

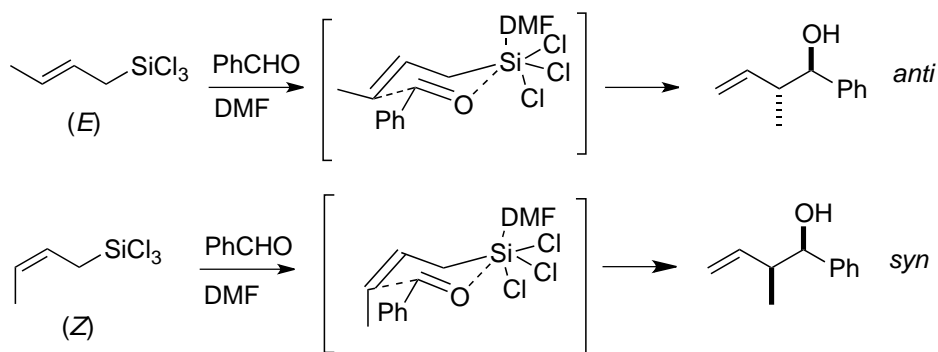


Schéma 10 : chélation du silicium par une base de Lewis

Dans des conditions plus drastiques, les allylstannanes se comportent exceptionnellement comme des allylmétaux de type I<sup>15</sup> (schéma 11).

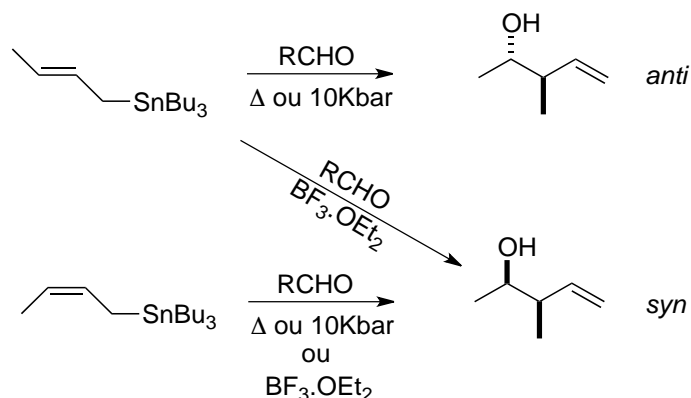


Schéma 11 : comportement des allylstannanes dans des conditions drastiques

<sup>13</sup> D. Hoppe et F. Lichtenberg, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, 23, 239.

<sup>14</sup> S. Kobayashi, K. Nishio, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 6620.

<sup>15</sup> J.A. Pratt et J.E. Thomas, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1982**, 1115.

En effet, à haute température, la configuration de la double liaison C=C de l'allylstannane est transférée au produit. Cependant, en présence d'acide de Lewis et dans des conditions beaucoup plus douces, les dérivés de l'étain donnent accès efficacement aux alcools homoallyliques *syn* quelle que soit la géométrie de la double liaison. Ils sont représentatifs des allylmétaux de type II.

## II.2 Les allylmétaux de type II

Les allylmétaux de type II conduisent majoritairement aux alcools homoallyliques *syn*. La stéréosélectivité ne tient pas compte de la configuration de la double liaison de l'allylmétal. Cette fois-ci, le mécanisme met en jeu un état de transition acyclique pour lequel l'agencement des deux partenaires est déterminant. Les trialkylsilanes<sup>16</sup> (schéma 12) et les allylstannane, tous deux en présence d'acide de Lewis, appartiennent à cette famille.

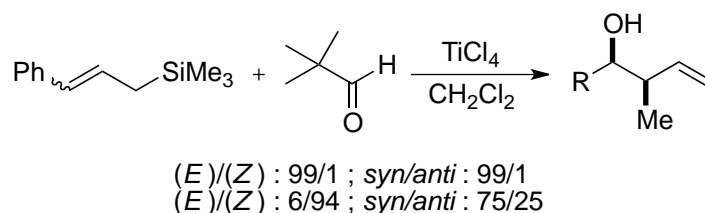


Schéma 12 : allylmétallation d'aldéhyde par l'allyltriméthylsilane en présence d'acide de Lewis

Hayashi propose un état de transition où les partenaires s'agencent de façon antipériplanaire (schéma 13). L'allylmétal peut attaquer l'électrophile par la face *Ré* ou *Si*. Les répulsions stériques déterminent la stabilité des états de transition et donc la stéréosélectivité *syn/anti*. Hayashi souligne la différence de sélectivité lorsqu'il part du (Z)-allylsilane, et stipule qu'il est nécessaire de considérer une approche synclinale du réactif organométallique.

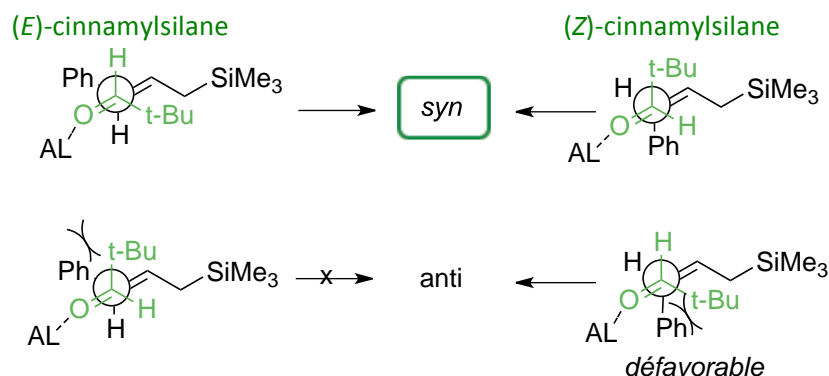


Schéma 13 : les différentes approches possibles des allylmétaux de type II

<sup>16</sup> T. Hayashi, K. Kabeta, I. Hamachi et M. Kumada, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 2865.

Plus tard, *Denmark* décrit l'allylation intramoléculaire d'un substrat chiral incorporant les fragments aldéhyde et allylstananne, et démontre que l'approche synclinale est ici plus favorable<sup>17</sup>. Dans cette étude, la réaction est conduite à partir d'un diastéréoisomère marqué au deutérium, ce qui permet de proposer un intermédiaire réactionnel, en se focalisant principalement sur l'approche de l'électrophile. Il montre que le produit proximal est obtenu majoritairement et que le métal s'oriente en *anti* par rapport à l'électrophile (schéma 14).

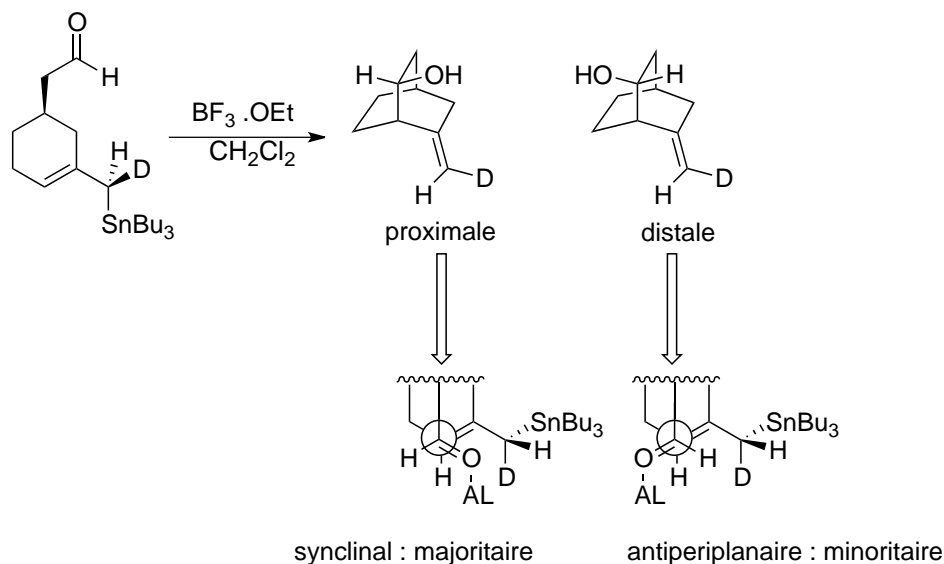


Schéma 14 : approche synclinale des réactifs selon *Denmark*

Pour ce type d'allylmétaux, il est possible d'obtenir les alcools homoallyliques *anti* lorsqu'un groupement chélatant est porté en position  $\alpha$  de la fonction aldéhyde<sup>18</sup>. La présence d'un acide de Lewis permet un contrôle conformationnel de l'aldéhyde *via* une double coordination, ce qui s'accompagne d'une organisation différente de l'état de transition (schéma 15).

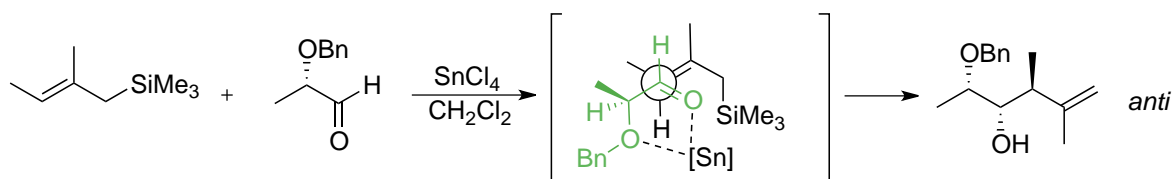


Schéma 15 : conséquence d'une chélation sur le cours stéréochimique de la réaction

<sup>17</sup> a) S.E. Denmark, N.G. Almstead, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 5130. b) S.E. Denmark, S. Hosoi, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 5133.

<sup>18</sup> K. Mikami, K. Kawamoto, T.-P. Loh, T. Nakai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 1161

## II.3 Les allylmétaux de type III

Les allylmétaux de type III donnent majoritairement les composés *anti*, quelle que soit la configuration de l'allylmétal. Pour ces métaux, il existe un équilibre métallotropique permettant à l'allylmétal d'évoluer vers l'alcène le plus stable de configuration (*E*) avant de réagir avec l'électrophile (schéma 16).

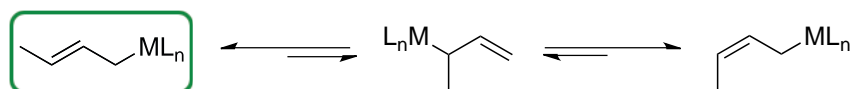


Schéma 16 : équilibre métallotropique

Le mécanisme est semblable à celui des allylmétaux de type I : un état de transition cyclique à six chaînons de type Zimmerman-Traxler (schéma 17). Cette classe d'allylmétaux concerne entre autre le zinc, le titane<sup>19</sup>, le chrome<sup>10,20</sup>, le zirconium<sup>21</sup>.

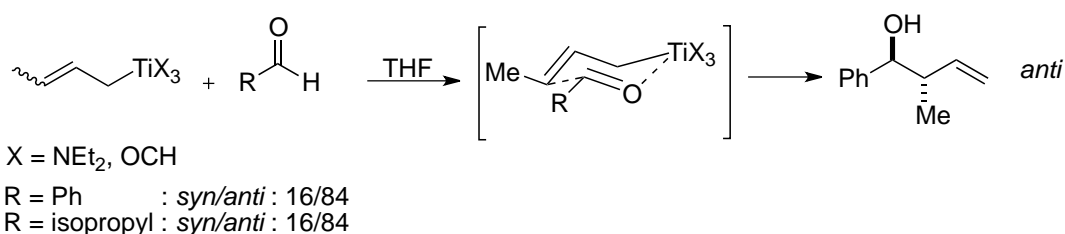


Schéma 17 : mécanisme concerté des allylmétaux de type III

## II.4 Réaction d'allylation énantiosélective

La réaction d'allylation peut être énantiosélective. Plusieurs stratégies permettent d'effectuer des réactions d'allylation asymétriques. On distingue deux types d'inductions asymétriques : soit interne, soit externe.

### II.4.1 Inductions internes

L'induction interne implique les allylmétaux énantioenrichis possédant un centre stéréogène de configuration contrôlée en position  $\alpha$  du métal, porté par des ligands chiraux<sup>22</sup> ou à proximité de la double liaison.

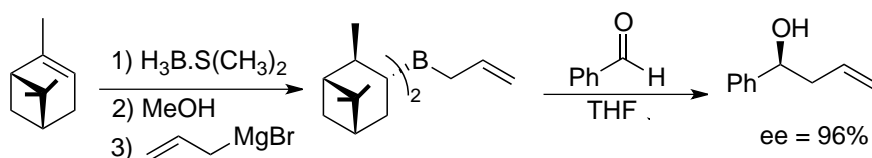


Schéma 18 : exemple d'un allylmétal chiral par un ligand dérivé du pinène

<sup>19</sup> M.T. Rutz, R. Steinbach, J. Westermann, R. Peter, B. Wenderoth, *Chem. Ber.*, **1985**, 118, 1441.

<sup>20</sup> T. Hiyama, K. Kimura, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 1037.

<sup>21</sup> Y. Yamamoto, K. Maruyama, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 2895.

<sup>22</sup> a) H. C. Brown, M.C. Desai, P.K. Jadhav, *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 5065. b) H. C. Brown, B. Singaram, *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 945. c) U. S. Racherla, H. C. Brown, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 401.

## II.4.2 Inductions externes

Alternativement, des versions énantiosélectives de la réaction d'allylmétallation d'aldéhyde impliquant des acides de Lewis chiraux, en tant qu'inducteur externe, peuvent également être mises en place. Selon cette approche, *Maruoka* a décrit une synthèse énantiosélective d'alcools homoallyliques en utilisant un complexe acide de Lewis bimétallique muni de deux unités BINOL (schéma 19)<sup>23</sup>.

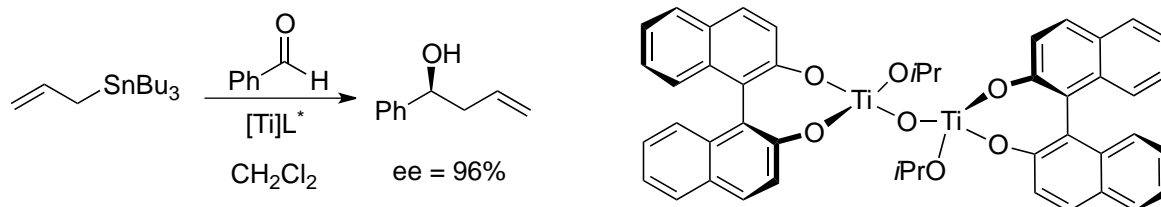


Schéma 19 : induction externe par l'utilisation d'un acide de Lewis chiral

## III Réaction d'allylation d'imines

Les amines homoallyliques chirales sont présentes dans un certain nombre de composés synthétiques et naturels biologiquement actifs tels que l'angustifoline ou encore l'éponemycine (schéma 20).

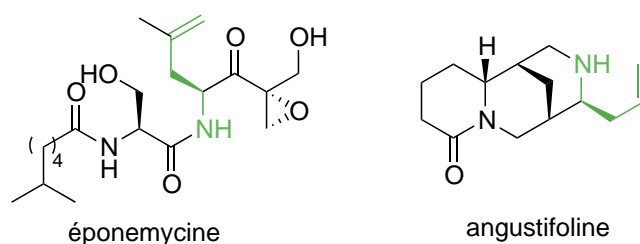


Schéma 20 : exemples de molécules naturelles comportant un motif amine homoallylique

De plus, ces amines sont intéressantes puisqu'elles offrent de larges perspectives en synthèse, notamment par fonctionnalisation de la double liaison. Elles permettent l'accès à des building-blocks multifonctionnalisés tels que des amino-alcools, des amino-acides et des composés azacycliques. Plusieurs synthèses totales de composés naturels reposent sur des amines homoallyliques, à titre d'exemples : les synthèses de l'indolizomycine, de la désoxoprosopine ou encore de l'halichlorine (schéma 21).

<sup>23</sup> H. Hanawa, D. Uruguchi, S. Konishi, T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chem. Eur. J.*, **2003**, 9, 4405. Pour un autre exemple : G.E. Keck, K.H. Tarbet, L.S. Geraci, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 8467.

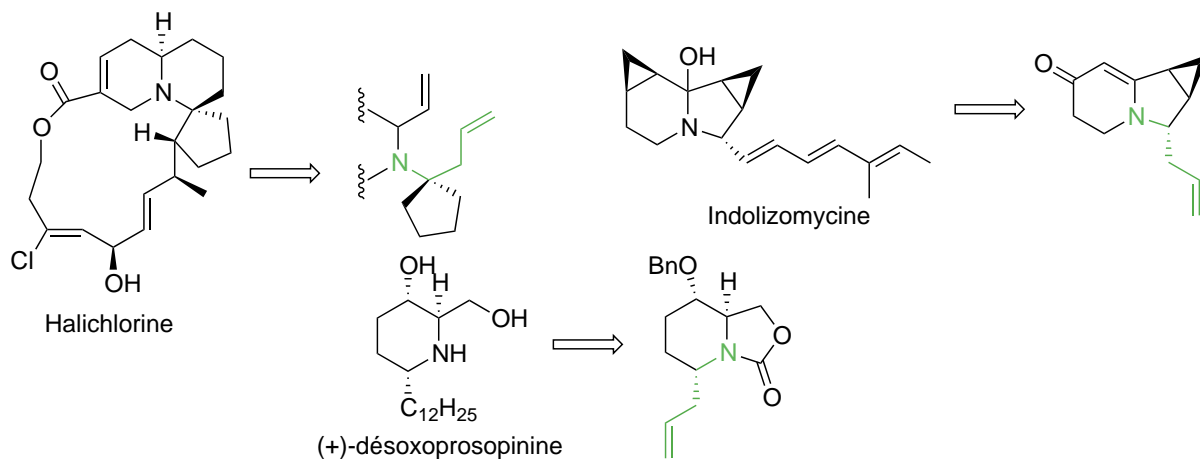


Schéma 21 : Schémas rétrosynthétiques de composés naturels

L'allylation d'imine présente quelques désavantages par rapport aux aldéhydes. Du point de vue de la réactivité, les imines sont moins électrophiles que leurs analogues carbonylés, conséquence d'une plus faible polarisation de la liaison C=N. En présence d'espèces organométalliques, des réactions parasites d'énamination peuvent être observées dans le cas des alkylimines. De surcroît, elles sont également moins stables (notamment les imines alkyles) et sont parfois difficiles à synthétiser.

### III.1 Configuration relative

Comme pour les dérivés carbonylés, le premier niveau de sélectivité dépend de la nature du métal de l'organométallique. Les allylmétaux de type II conduisent aux amines homoallyliques *syn*. Le mécanisme acyclique est vraisemblablement identique à celui des aldéhydes.

Les amines homoallyliques obtenus à partir d'allylmétaux de type I et III ont une configuration relative inversée par rapport aux aldéhydes : dans l'intermédiaire cyclique, l'interaction entre le métal et le doublet non liant de l'atome d'azote implique que les substituants de l'imine occupent préférentiellement un positionnement axial (schéma 22).

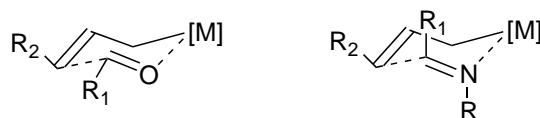


Schéma 22 : position axiale du groupement porté par l'imine

De nombreuses études portent sur la synthèse stéréocontrôlée d'amines homoallyliques chirales. L'information stéréochimique peut être transférée *via* l'usage d'auxiliaires chiraux, de réactifs organométalliques chiraux ou par catalyse asymétrique.

## III.2 Réactions énantiosélectives d'allylmétallations d'imines

### III.2.1 Induction de la stéréochimie par des allylmétaux chiraux

Les travaux de *Leighton* et son équipe portent sur l'allylsilylation d'hydrazones mettant en jeu un allylsilane dérivé de l'éphédrine<sup>24</sup>. Afin de rendre compte de la sélectivité obtenue, les auteurs proposent un état de transition impliquant un silicium hypervalent (schéma 23).

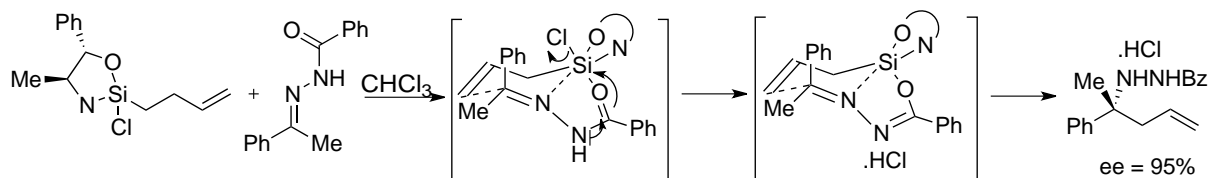


Schéma 23 : réaction énantiosélective d'allylsilylation sur une imine prochirale type hydrazone

En 1999, *Sato* propose une démarche originale d'allyltitanation<sup>25</sup>. Il obtient majoritairement des composés linéaires. Cette régiosélectivité prend son origine dans la formation d'un complexe de titane interne stabilisé par chélation (schéma 24).

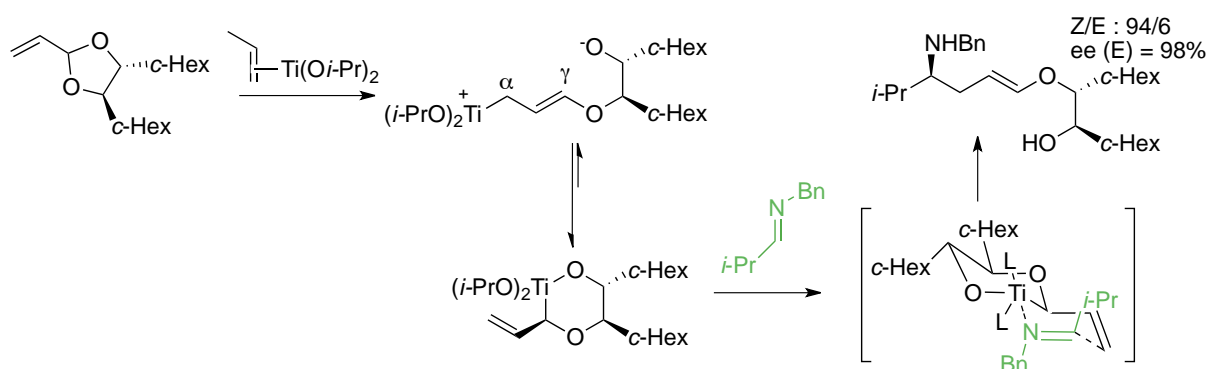


Schéma 24 : mécanisme de l'allyltitanation régiosélective et énantiosélective proposé par *Sato*

L'utilisation d'allylmétaux chiraux énantioenrichis constitue une voie élégante d'accès aux amines homoallyliques.

*Morken* et son équipe préparent, avec d'excellentes énantiosélectivités, une gamme d'allylboranes par diborylation énantiosélective d'allènes catalysée par le palladium<sup>26</sup>. Lesquels sont ensuite couplés à des imines silylées, avec un transfert de chiralité efficace. Ils accèdent *in fine* à des β-aminocétones après oxydation (schéma 25).

<sup>24</sup> R. Berger, K. Duff, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 5686.

<sup>25</sup> X. Teng, Y. Takayama, S. Okamoto, F. Sato, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 11916.

<sup>26</sup> J. D. Sieber, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 74.

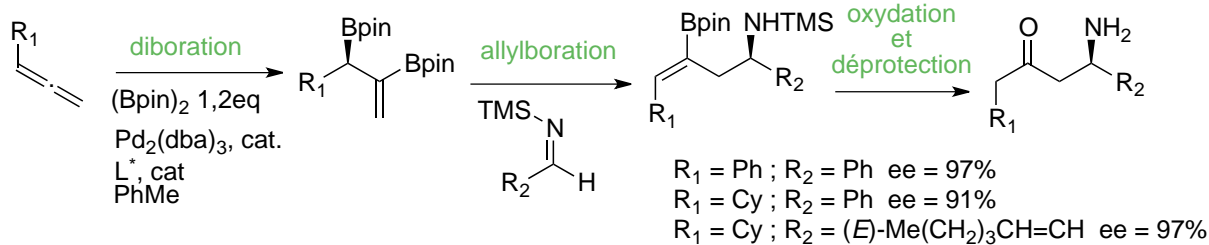


Schéma 25 : réaction d'allylboration énantiosélective

La réaction de crotylsilanes chiraux développée par *Panek* sur des *N*-sulfonylamines générées *in situ* donne des amines homoallyliques *syn*<sup>27</sup>. Les auteurs proposent un état de transition acyclique où les deux partenaires s'organisent de manière synclinale. Dans le cas représenté ci-dessous, l'attaque du nucléophile sur la face *Ré* est privilégiée.

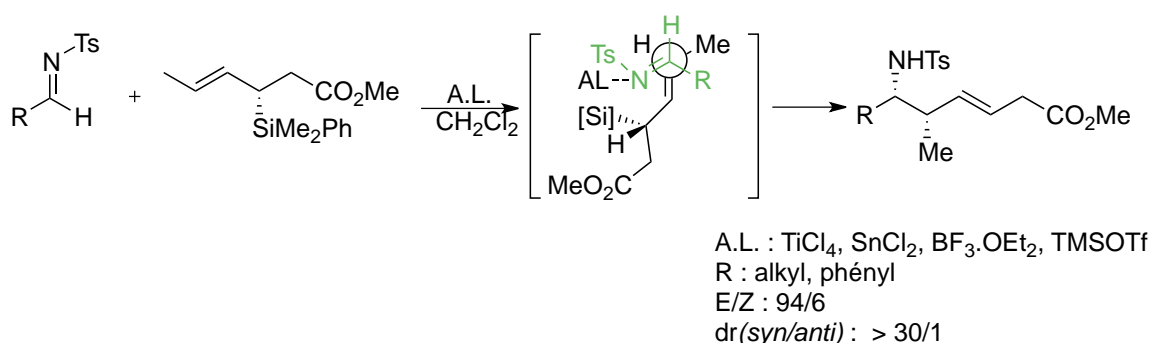


Schéma 26 : addition de crotylsilane sur des *N*-tosylimines

### III.2.2 Induction de la stéréochimie par des imines chirales

De nombreuses réactions diastéréosélectives sont réalisées à partir d'imines chirales. Plusieurs mécanismes d'allylation sont proposés, chacun d'eux dépendant de la nature des groupements portés par l'imine (taille, possible coordination) et de l'allylmétal. *Yamamoto* a étudié les différentes inductions asymétriques que peut induire une imine<sup>1</sup>. Il distingue trois modes, l'induction asymétrique-1,2, l'induction asymétrique-1,3 et l'utilisation d'auxiliaires chiraux.

Dans un premier temps, il montre que des phénomènes de chélation peuvent inverser la stéréosélectivité, notamment lorsque l'imine porte un substituant éther-oxyde en position  $\alpha$  ou  $\beta$ . L'application d'un allylmagnésien sur une imine non-racémique  $\alpha$ -alkoxylée conduit aux produits de chélation *syn* (schéma 27). D'autre part, par réaction du même allylmétal sur une imine non-racémique  $\beta$ -alkoxylée, il constate que l'induction asymétrique-1,3 prend le pas sur l'induction-1,2.

<sup>27</sup>J. V. Schaus, N. Jain, J. S. Panek, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 10263.



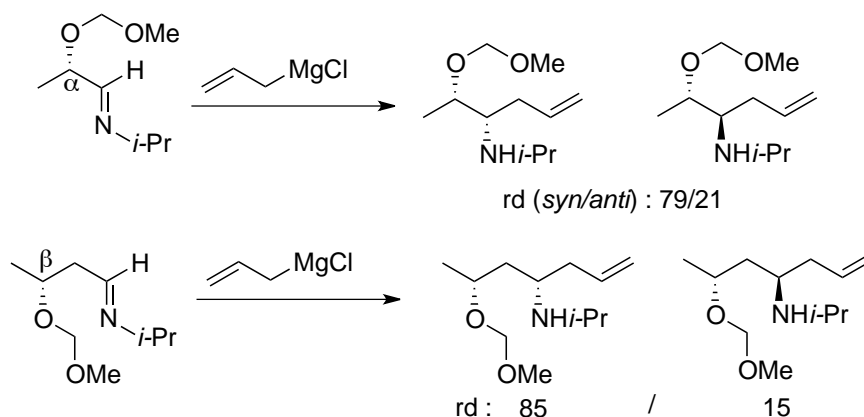


Schéma 27 : influence de la nature d'un substituant porté par une imine : obtention des composés *syn*

*Yamamoto* réalise une allylation diastéréosélective d'imines portant deux centres stéréogènes, (l'un localisé en position  $\alpha$  ou  $\beta$ , l'autre étant porté par l'auxiliaire). Dans le cas du substrat  $\beta$ , il démontre que la stéréosélectivité est principalement gouvernée par l'auxiliaire chiral. En revanche, dans le cas du substrat  $\alpha$ , la configuration du nouveau centre asymétrique est induite par le centre  $\alpha$ , quelle que soit la configuration de l'auxiliaire (schéma 28).

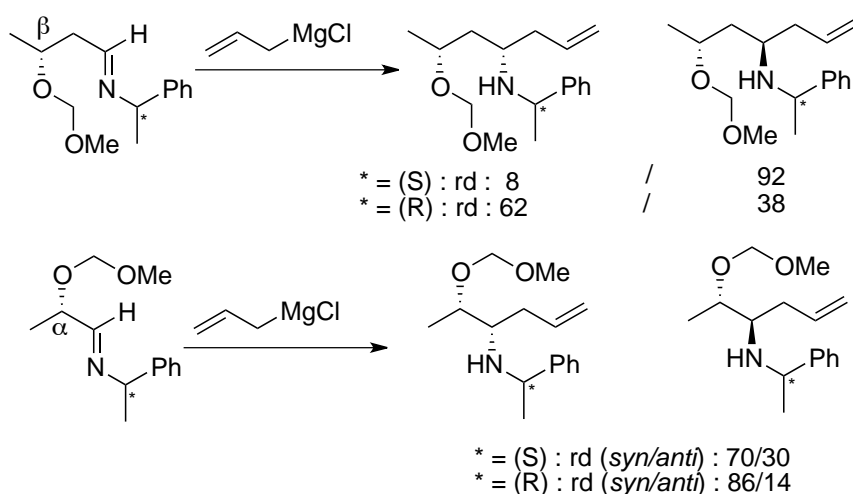


Schéma 28 : influence de la position et de la nature d'un substituant sur une imine lors d'une allylation

Plusieurs types d'auxiliaires chiraux peuvent être installés sur l'atome d'azote. Les meilleures sélectivités sont obtenues avec les imines dérivées d'aryléthylamines, d' $\alpha$ -aminoesters, de  $\beta$ -aminoalcools et de sulfonamides.

### III.2.2.1 Les aryléthylamines comme auxiliaire

Les aryléthylamines représentent certainement les plus anciens auxiliaires chiraux. La diastéréosélectivité de la réaction dépend de la nature du groupement porté par l'imine : dans des conditions identiques (solvant, température, allylmétal), deux imines aliphatique et aromatique dérivées de la phényléthylamine peuvent conduire aux amines homoallyliques avec une diastéréosélection opposée. Cette tendance est observée avec de nombreux allylmétaux tels que les allylboranes<sup>28</sup>, les allylmagnésiens, les allylzinciques ou encore les allyltitanes<sup>29</sup> (schéma 29).

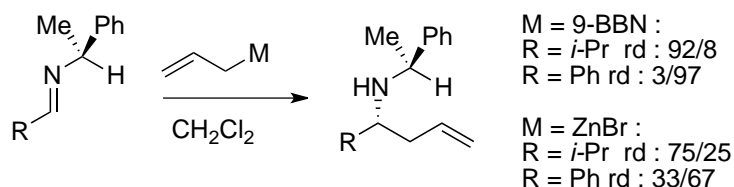


Schéma 29 : la stéréosélectivité dépend de la nature de l'imine

Il est difficile de prévoir la stéréosélectivité du produit en raison de la liberté conformationnelle de la copule chirale. Le phényle de l'auxiliaire peut subir des forces de répulsion ou d'attraction telle le  $\pi$ - $\pi$  stacking (schéma 30).

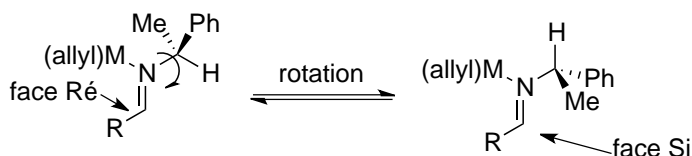


Schéma 30 : libre rotation de la copule chirale : changement de face d'attaque

Le blocage de la rotation autour de la liaison C-N permet une augmentation de la rigidité et donc d'augmenter la discrimination faciale de l'imine. Une chélation peut rigidifier l'intermédiaire réactionnel<sup>30</sup> (schéma 31). Dans cet exemple, le phényle se place préférentiellement en *anti* du groupement R.

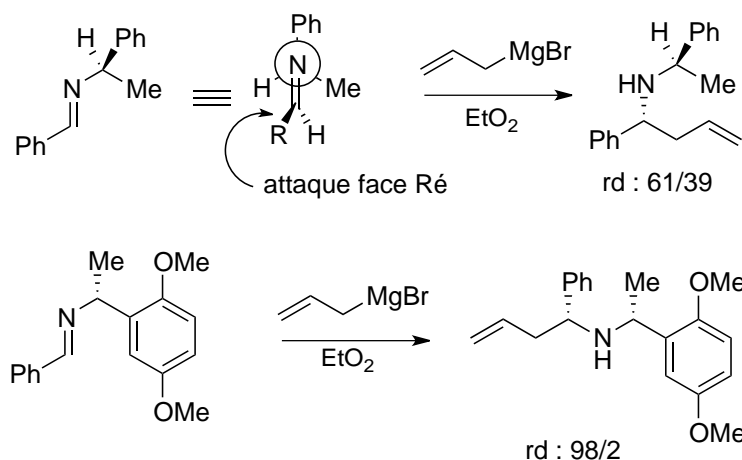


Schéma 31 : augmentation de la sélectivité par un intermédiaire plus rigide

<sup>28</sup> Y. Yamamoto, S. Nishii, K. Maruyama, T. Komatsu, W. Ito, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 7778.

<sup>29</sup> G. Alvaro, D. Savoia, *Synlett*, **2002**, 651.

<sup>30</sup> a) Y. Hashimoto, N. Kobayashi, A. Kai, K. Saigo, *Synlett*, **1995**, 961. b) T. Kohara, Y. Hashimoto, K. Saigo, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 6453

III.2.2.2 Les imines dérivés d' $\alpha$ -amino esters

L'utilisation de ces imines est limitée par la réactivité de la fonction ester vis-à-vis des organométalliques. Cette classe d'imine se prête parfaitement aux allylmétaux faiblement électropositifs (Sn, Al, Cu, Zn, Pb, Bi et B).

Cette copule chirale possède l'avantage de pouvoir se coordonner doublement à l'allylmétal, mettant en jeu les doublets libres de l'azote et de l'oxygène de la fonction ester. Cela confère une rigidité à l'intermédiaire cyclique. *Savoia* réalise l'allylméttallation d'une imine chirale aromatique en faisant varier l'allylmétal<sup>31</sup>. Les dérivés du Pb, Cu, Bi, Zn et de Al donnent majoritairement le composé (*S,S*) (schéma 32). En revanche, *Itsuno* obtient majoritairement le composé (*R,S*) lorsqu'il utilise un triallylborane<sup>32</sup>. Il propose un mécanisme cyclique chaise mono-chélaté menant ainsi au diastéréoisomère opposé.

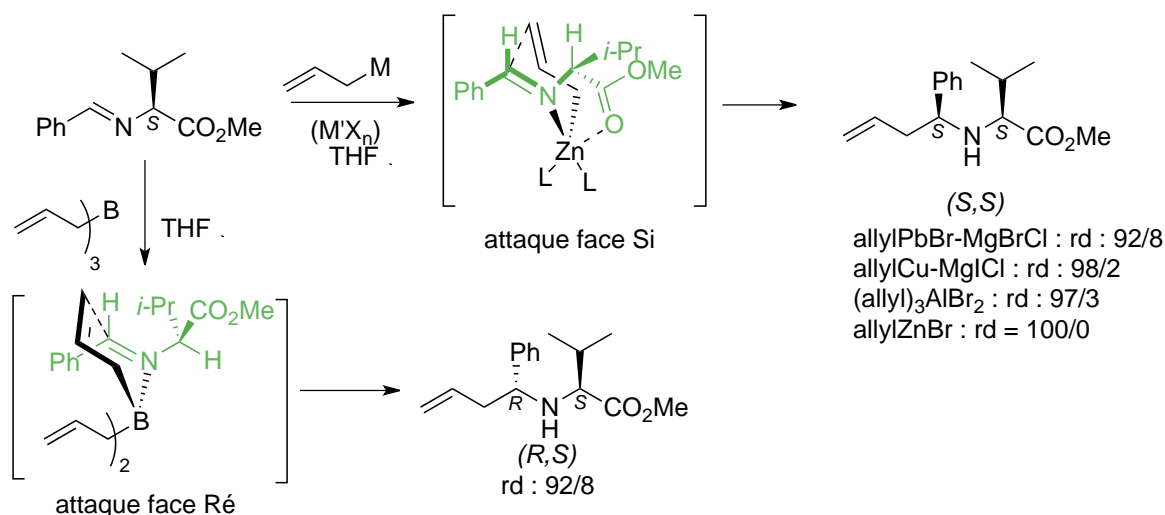


Schéma 32 : mécanisme d'allylation chélaté et non chélaté d'une imine dérivée d' $\alpha$ -amino ester

Le clivage de cet auxiliaire est relativement efficace et simple. Contrairement aux aryléthylamines, les conditions de clivage permettent de maintenir la double liaison intacte. Celui-ci est réalisé en deux temps : réduction de la fonction ester ( $\text{LiAlH}_4$ ) puis coupure oxydante du  $\beta$ -aminoalcool par l'acide périodique.

<sup>31</sup> A. Bocoum, C. Boga, D. Savoia, A. Umani-Ronchi, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 1367.

<sup>32</sup> A. A. El-Shehaw, M. A. Omara, K. Ito, S. Itsuno, *Synlett*, **1998**, 367.

### III.2.2.3 Les $\beta$ -aminoalcools comme auxiliaires chiraux

Les  $\beta$ -aminoalcools sont aisément accessibles à partir d' $\alpha$ -aminoacides naturels ou synthétiques. Le phénylglycinol<sup>33</sup> et le valinol<sup>34</sup> sont les plus largement utilisés puisqu'ils mènent aux meilleures diastéréosélectivités.

Obtenues par condensation avec un aldéhyde ou une cétone, ces imines sont en équilibre avec les deux diastéréoisomères de la forme 1,3-oxazolidine. Néanmoins, après l'ajout d'un premier équivalent d'allylmétal, un nouvel équilibre se met en place où la forme imine métallée prédomine (sous forme chélatée), qui sera ainsi l'espèce réactive pouvant réagir avec un second équivalent de l'allylmétal (schéma 33).

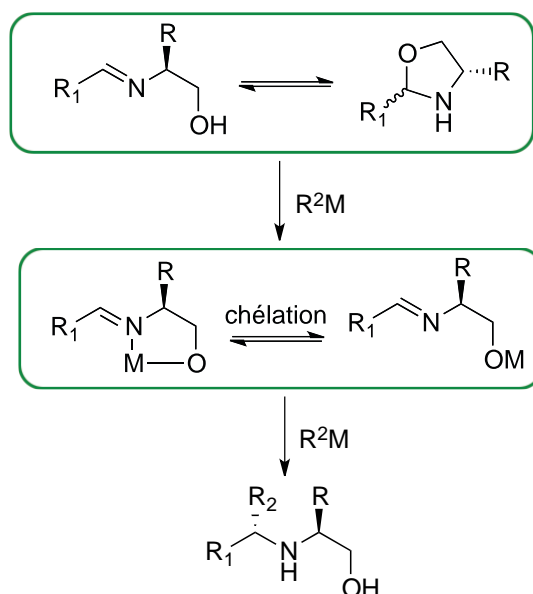


Schéma 33 : équilibre entre les différentes formes des imines  $\beta$ -aminoalcools

*Ibuka* a mis au point une allylation de type Barbier au samarium (0) d'imines dérivées du valinol. Il souligne que les plus hautes sélectivités sont obtenues lorsque l'alcool est protégé<sup>35</sup> (schéma 34).

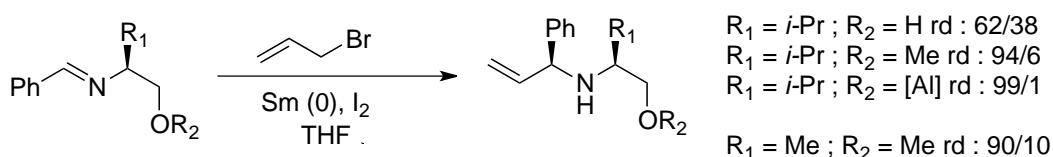


Schéma 34 : allylation de type Barbier d'imines dérivées d'aminoalcools vicinaux

<sup>33</sup> a) L.N. Pridgen, M. M. Mokhallati, M.A. McGuire, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 1275. b) D. Delorme, C. Berthelette, R. Lavoie, E. Roberts, *Tetrahedron: asymmetry*, **1998**, 9, 3963. c) C. Agami, S. Comesse, C. Kadouri-Puchot, M. Lusinchi, *Synlett*, **1999**, 1094.

<sup>34</sup> H. Takahashi, Y. Chida, T. Suzuki, H. Onishi, S. Yanaura, *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, 32, 2714.

<sup>35</sup> R. Yanada, N. Negoro, M. Okaniwa, T. Ibuka, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 13947.

Il propose une attaque du nucléophile sur la face la plus dégagée, en *anti* par rapport au groupement isopropyle (schéma 35).

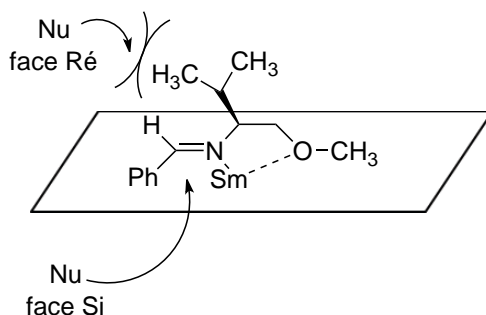


Schéma 35 : mécanisme proposé par Ibuka

Plus tard, *Ibuka* décrit une procédure utilisant  $\text{Me}_3\text{Al}$ , qui assure la déprotonation de l'alcool et la rigidification de l'auxiliaire par chélation. Il accède ainsi aux adduits avec des excès diastéréoisomériques de 98%<sup>36</sup> (schéma 34).

Une autre allylation de type Barbier à l'indium permet d'obtenir des amines homoallyliques avec de très bonnes sélectivités, allant jusqu'à 96%<sup>37</sup>. Dans cet exemple, la chélation de l'alcool libre sur le métal et l'orientation du phényle induisent une attaque du nucléophile sur la face *Ré* (schéma 36).

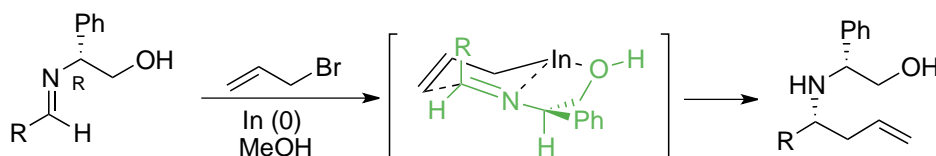


Schéma 36 : allylation de type Barbier à l'indium

### III.2.2.4 Imines dérivées du sulfinamines

Le motif sulfinamide compte parmi les fragments chiraux les plus diastérodiscriminants en synthèse asymétrique<sup>38</sup>.

Depuis 1997, ces imines sont très largement utilisées dans la réaction d'allylméttallation. Lors de l'étude de leur réactivité vis-à-vis du bromure d'allylmagnésium, *Ellman* observe la formation d'un unique diastéréoisomère<sup>39</sup>. Il propose un intermédiaire cyclique chaise chélaté de type Zimmerman-Traxler (schéma 37).

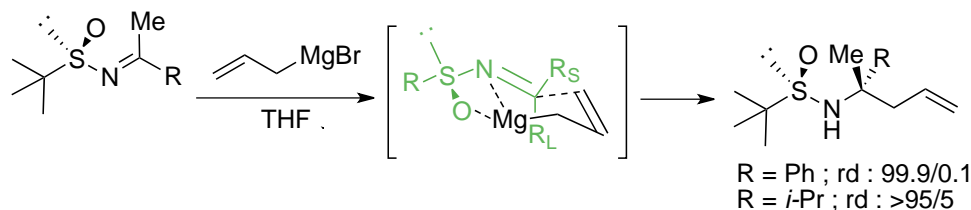


Schéma 37 : haute diastéréosélectivité des imines d'Ellman

<sup>36</sup> R. Yanada, M. Okaniwa, A. Kaieda, T. Ibuka, Y. Takemoto, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 1283.

<sup>37</sup> T. Vilaivan, C. Winotapan, V. Banphavichit, T. Shinada, Y. Ohfuné, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 3464.

<sup>38</sup> F. Ferreira, C. Botuha, F. Chemla, A. Pérez-Luna, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 1162.

<sup>39</sup> D. A. Cogan, G.-C. Liu, J. Ellman, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 8883.

Foubelo et Yus synthétisent des amines homoallyliques diastéréoenrichies par addition de bromure d'allyle assistée par l'indium sur des (*R*)-*N*-*tert*butylsulfinyl aldimes<sup>40</sup>.

Plus récemment, Yus et ses collaborateurs mettent au point une allylmétallation de ces imines par un allylindium, généré à partir d'un alcool allylique sous catalyse au palladium<sup>41</sup>. Ils expliquent la stéréochimie des amines obtenues par un intermédiaire cyclique bateau chélaté. En effet, le schéma classique de l'intermédiaire cyclique chaise présente des gênes stériques entre le méthyle de l'allylmétal de configuration absolue (*E*) et le groupement porté par l'imine (schéma 38).

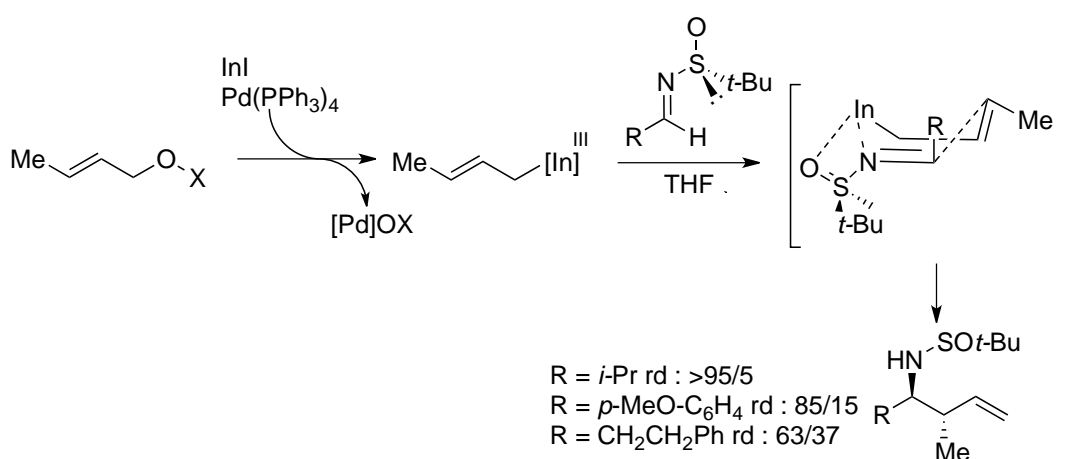


Schéma 38 : intermédiaire proposé par Yus

Grellepois et son équipe synthétisent des amines homoallyliques trifluorométhylées en partant d'hémiamines chiraux<sup>42</sup>. L'imine est générée *in situ*, ce qui requiert de doubler la quantité d'allylmétal, le premier équivalent permettant de former l'imine, le second agissant comme nucléophile. À nouveau, un intermédiaire cyclique, habituellement observé chez les allylmétaux de type I et III, est proposé pour justifier la sélectivité observée.

<sup>40</sup> F. Foubelo, M. Yus, *Tetrahedron: asymmetry*, **2004**, 15, 3823.

<sup>41</sup> O. S. RegoBarros, J. A. Sivent, F. Foubelo, M. Yus, *Chem. Com.*, **2014**, 50, 6898.

<sup>42</sup> F. Grellepois, A. Ben Jamaa, A. Gassama, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 6694.

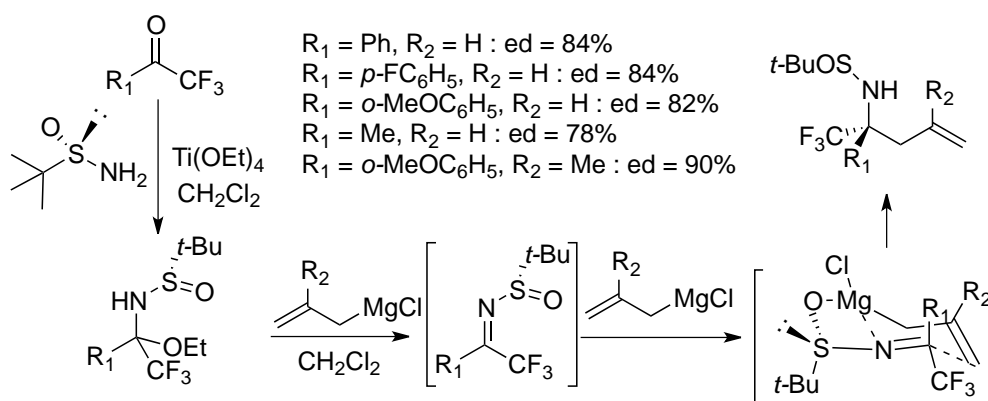


Schéma 39 : synthèse diastéréosélective d'amines homoallyliques trifluorométhylées

### III.2.3 Induction par de la catalyse asymétrique

La catalyse asymétrique constitue l'approche synthétique la plus élégante. Cependant, il existe peu d'exemple d'induction par catalyse asymétrique.

La première allylation catalytique d'imine, réalisée par *Yamamoto* en 1998, met en jeu un complexe  $\pi$ -allylpalladium dérivé du  $\beta$ -pinène, et de l'allylstannane comme source du fragment allyle<sup>43</sup>. Les rendements et la stéréosélectivité dépendent fortement de la nature de l'imine. Cette méthode permet d'atteindre des excès énantiomériques de 83%.

En 2003, ce même catalyseur est utilisé cette fois-ci sur un tétraallylsilane en présence de TBAF et de méthanol formant ainsi un système qui offre une meilleure énantiosélectivité<sup>44</sup>. L'intermédiaire catalytique est un  $\eta^1$ -allylpalladium qui se coordine à l'imine, ce qui permet le transfert (schéma 40).

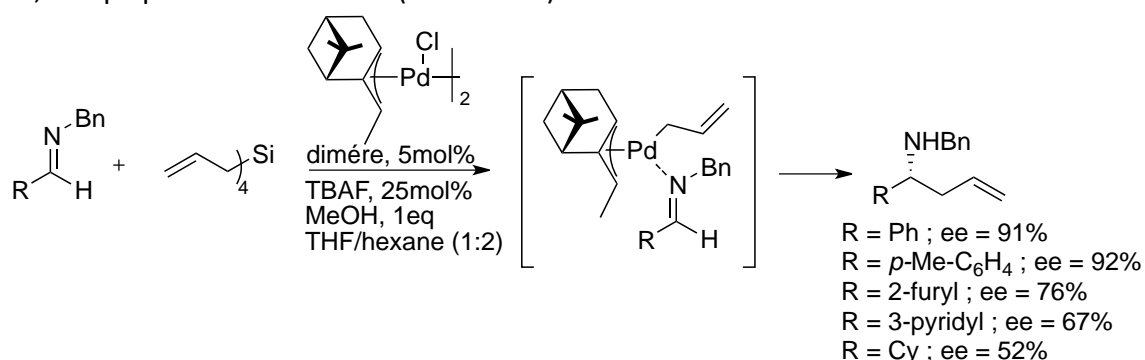
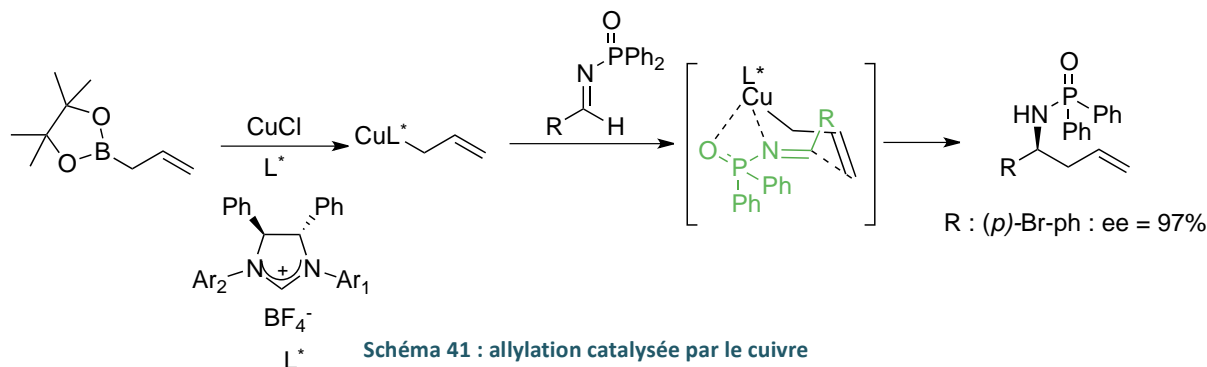


Schéma 40 : allylation asymétrique catalysée par le palladium

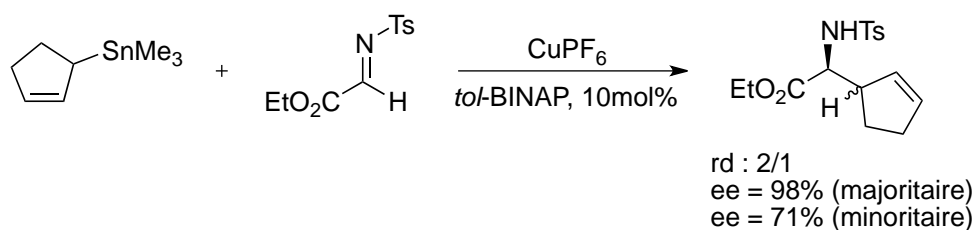
<sup>43</sup> H. Nakamura, K. Nakamura, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 4242.

<sup>44</sup> R. A. Fernande, A. Stimac, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 14133.

Hoveyda a décrit une catalyse au cuivre par un complexe NHC chiral, et utilise l'allylpinacolborane comme source de fragment allyle<sup>45</sup>. Dans ces conditions, l'espèce nucléophile est générée par transmétallation B→Cu. Selon cette approche, l'utilisation de phosphinoylimines en tant qu'accepteur d'allyle est cruciale pour obtenir de bonnes énantiosélectivités (schéma 41).



L'équipe de *Forgensen* propose un exemple rare d'allylstannane chiral, où le fragment allyle est inscrit dans un cycle, appliqué à une *N*-tosylimine<sup>46</sup>. La stéréochimie est gouvernée par le ligand chiral du cuivre. La sélectivité *syn/anti* n'est pas contrôlée (dr : 2/1). Malgré l'intervention du ligand chiral, il n'y a pas de dédoublement cinétique des énantiomères d'allylstannane, allylmétal de type II configurationnellement stable. Seul la configuration du centre asymétrique issu de l'imine est contrôlée (schéma 42).



## IV Synthèse de cycloalk-2-én-1-ylmétaux

De manière classique, les allylmétaux peuvent être préparés à partir des dérivés halogénés, acétylés, ou encore à partir d'alcools. Alternativement, la transmétallation est un moyen efficace pour accéder à certains allylmétaux. L'hydrométallation régiosélective métalo-catalysée de diènes peut également permettre l'accès aux allylmétaux. Il est possible, dans certains cas, de préparer *one-pot* l'allylmétal en présence de l'électrophile.

<sup>45</sup> E.M. Vieira, M.L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 3332.

<sup>46</sup> X. Fang, M. Johannsen, S. Yao, N. Gathergoog, R. G. Hazell, K. A. Jorgensen, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 4844.



Cette partie sera plus particulièrement dédiée à la préparation d'allylmétaux chiraux où le fragment allyle est inscrit dans une structure cyclique, plus précisément aux cycloalkyl-2-én-1-ylmétaux, qui font l'objet de ce travail de thèse et que nous appellerons cycliques dans la suite de ce mémoire (schéma 43).

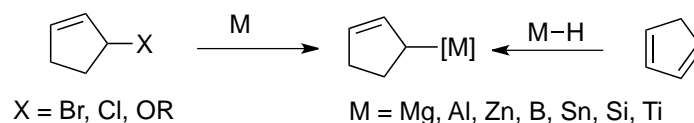


Schéma 43 : préparation des allylmétaux

## IV.1 À partir de dérivés halogénés

L'addition oxydante de métal élémentaire sur des dérivés halogénés peut être réalisée dans des conditions réactionnelles de type Barbier, c'est à dire en présence de l'électrophile. On dit aussi qu'un métal est médiateur de l'allylation (en anglais : "allylation mediated by metal"). Cette méthode est très intéressante puisqu'il n'est pas nécessaire d'isoler l'espèce métallique, parfois toxique. Les dérivés du chrome, de l'indium, de l'étain et du zinc sont souvent préparés de cette façon.

Ainsi, les allylindiums peuvent être générés en présence d'indium métallique dans un solvant polaire<sup>47</sup> (schéma 44).



Schéma 44 : allylation par l'indium

Guo synthétise des allylstannanes cycliques ( $n = 1, 2, 4$ ) à partir du précurseur bromé et de  $\text{SnCl}_2$  catalysé par le cuivre métallique dans l'eau<sup>48</sup> (schéma 45).

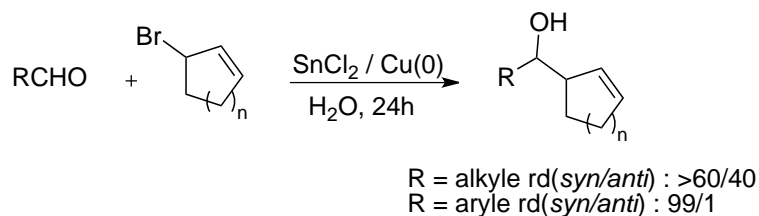


Schéma 45 : l'étain comme médiateur d'allylation d'aldéhydes

<sup>47</sup> F. A. Khan, B. Prabhudas, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 7595.

<sup>48</sup> X.-H. Tan, C.-Z. Tao, Y.-Q. Hou, L. Luo, L. Liu, Q.-X. Guo, *Chinese J. Chem.*, **2005**, 23, 237.

## IV.2 À partir de dérivés d'alcool

Associés au couplage de Tsuji-Trost, les complexes  $\pi$ -allylpalladium présentent une réactivité électrophile. Cependant, en présence de  $\text{SnCl}_2$ ,  $\text{BET}_3$ ,  $\text{Et}_2\text{Zn}$  ou des sels d'indium, un complexe allylique nucléophile est alors généré, illustrant un comportement Umpolung des complexes  $\pi$ -allylpalladium. Ces derniers pouvant être obtenus notamment à partir de plusieurs sources allyliques, un large éventail d'allylmétaux peut être préparé *via* un  $\pi$ -allylpalladium et être engagé dans une réaction d'allylmétallation.

Ainsi, des acides allylboroniques peuvent être obtenus à partir d'alcools allyliques et d'acides diboriques en présence de palladium (IV)<sup>49</sup>. Contrairement aux allylboronates, ces substrats se révèlent être plus stables à l'air, non réducteur et sans caractère acide de Lewis. Ils offrent une plus grande tolérance dans le choix des groupements fonctionnels. En présence d'aldéhydes, des alcools homoallyliques *syn* sont obtenus (schéma 46).

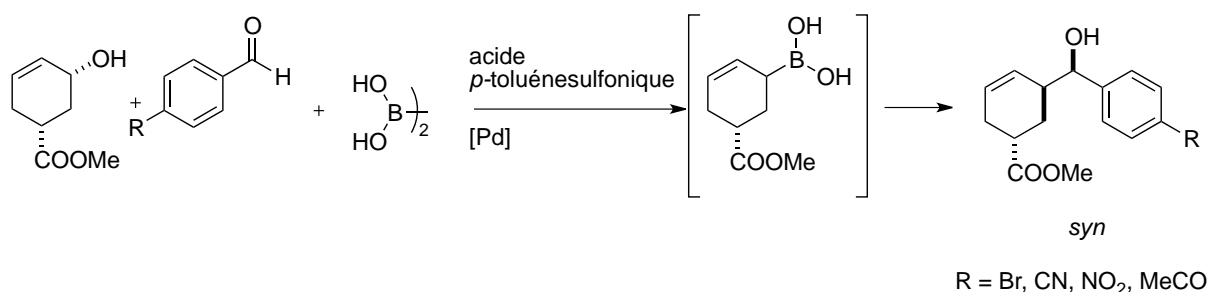


Schéma 46 : synthèse d'acide allylboronique

Selon une démarche similaire, Araki a développé une méthodologie permettant de préparer des allylindiums sous catalyse au palladium<sup>50</sup> ou au nickel<sup>51</sup>, particulièrement appliquée au cyclohexénol (schéma 47).

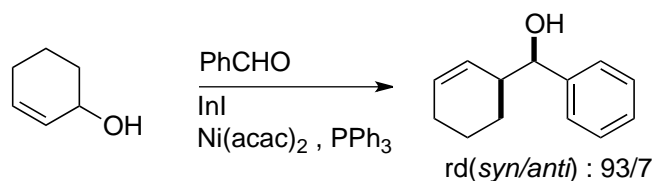


Schéma 47 : transmétallation réductrice de  $\pi$ -allylnickel

<sup>49</sup> N. Selander, S. Sebelius, C. Estay, K. J. Sazabo, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 4085.

<sup>50</sup> a) S. Araki, S. Kambe, K. Kameda, T. Hirashita, *Synthesis*, **2003**, 751. b) T. Hirashita, T. Kamei, M. Satake, T. Horie, S. Shimizu, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3779.

<sup>51</sup> T. Hirashita, S. Kambe, H. Tsuji, H. Omori, S. Araki, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 5054.

La rétroallylation est également une méthode indirecte de génération *in situ* d'allylmétaux, exploitée notamment par *Knochel* et son équipe<sup>52</sup> (schéma 48). Cette méthodologie consiste à déprotoner un alcool homoallylique encombré, puis de préparer l'alcoolate du métal dont on souhaite préparer l'allyle.

Une version plus élaborée a également été mise en œuvre, impliquant une réaction de cyclisation-fragmentation afin de synthétiser un fragment allyle substitué (schéma 48).

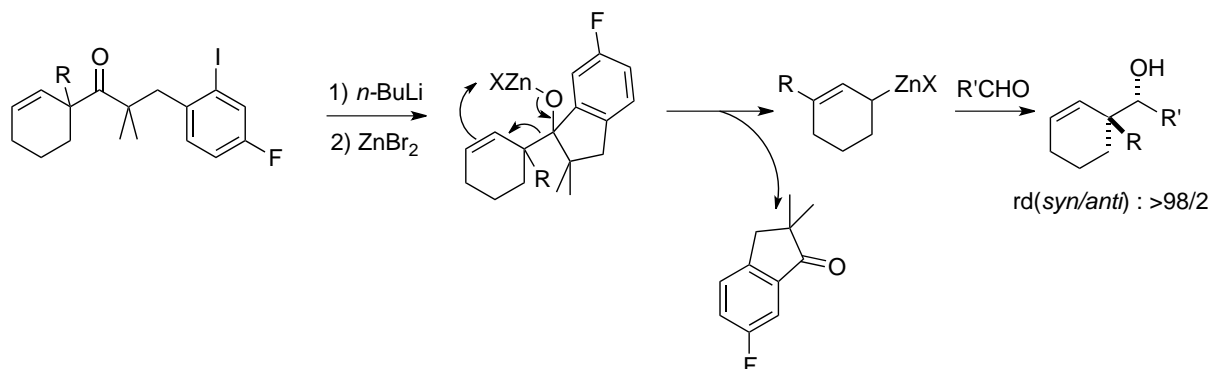


Schéma 48 : méthode de *Knochel* pour générer des allylzincs cycliques

### IV.3 À partir d'allylacétates et d'allylesters

En 2004, *Zanoni* présente la première allylation énantiosélective de composés carbonylés par un complexe  $\pi$ -allylpalladium en présence d'un ligand chiral phosphorylé<sup>53</sup>. L'électrophile est ajouté après formation de l'espèce active.

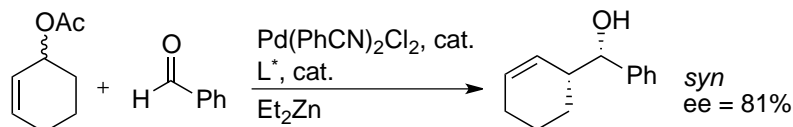


Schéma 49 : allylation asymétrique catalysée par le  $[Pd]L_n^*$

Concernant le mécanisme d'allylation, *Tamaru* suggère un intermédiaire allylzinc issu de la transmétallation  $Pd \rightarrow Zn$ <sup>54</sup> (schéma 50). La réaction d'allylation du benzaldéhyde se déroulerait selon un intermédiaire cyclique chaise à six centres.

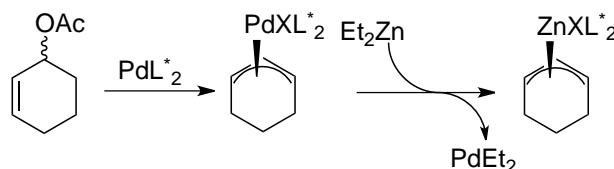


Schéma 50 : intermédiaire allylzinc

<sup>52</sup> Thèse de C. Piazza " New methods for the synthesis of organozinc and organocopperreagents" soutenue en 2002. D'autres exemples sur le même principe : a) P. Jones, P. Knochel, *Chem. Comm.*, **1998**, 2407. b) P. Jones, N. Millot, P. Knochel, *Chem. Comm.*, **1998**, 2405. c) P. Jones, P. Knochel, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 186.

<sup>53</sup> G. Zanoni, S. Gladialis, A. Marchetti, P. Piccinini, I. Tredici, G. Vidari, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, 43, 846.

<sup>54</sup> a) M. Kimura, M. Shimizu, K. Shibata, M. Tazoe, Y. Tamaru, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, 42, 3392. b) Y. Tamaru, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 576, 215. c) Y. Tamaru, A. Tanaka, K. Yasui, S. Goto, S. Tanaka, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 787. d) Y. G. Yasui, T. Yajima, Y. Taniseki, A. Fugami, Y. Tamaru, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 7619.

*Szabo* démontre que la présence de substituants électrodonneurs sur le palladium est susceptible d'impliquer un glissement d'haptacité  $\eta^3$  à  $\eta^1$  du complexe allylpalladium, lequel posséderait un caractère nucléophile<sup>55</sup> (schéma 51).

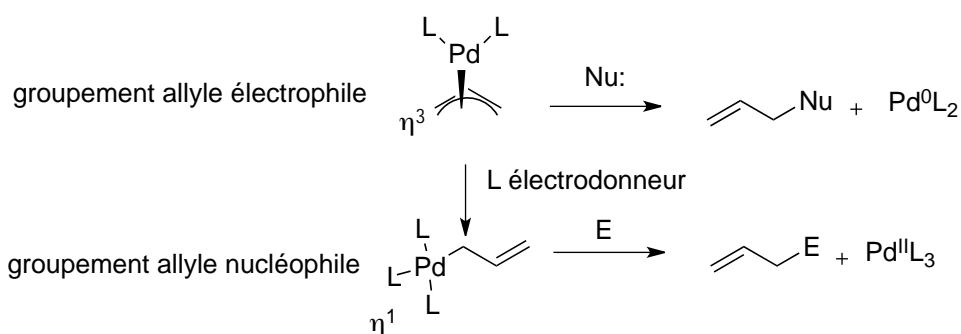


Schéma 51 : les différents états de l'allylpalladium

C'est ainsi que *Feringa* démontre qu'il n'y a pas de transmétallation Pd $\rightarrow$ Zn<sup>56</sup>. En revanche, un transfert énantiosélectif du ligand éthyle du zinc au palladium s'opère, conduisant à un complexe  $\eta^1$ -allylpalladium diastéreoenrichi lequel réagit avec l'aldéhyde selon un état de transition à 6 centres de type Traxler-Zimmerman (schéma 52).

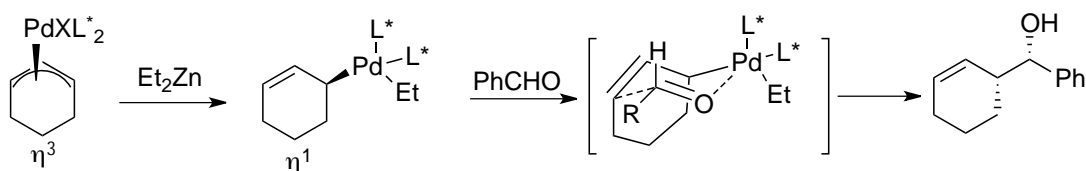


Schéma 52 : mécanisme d'allylation proposé par *Feringa*

*Sato* et *Gao* génèrent *in situ* un complexe titane(II) par réaction de deux équivalents d'isopropylmagnésien sur le Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub><sup>57</sup>. Ce complexe permet la synthèse d'allyltitane cycliques. L'addition d'une imine conduit à l'amine homoallylique *anti* (rd : 95/5), tandis que l'addition d'aldéhydes aux alcools homoallyliques *syn* (rd : >80/20) (schéma 53).

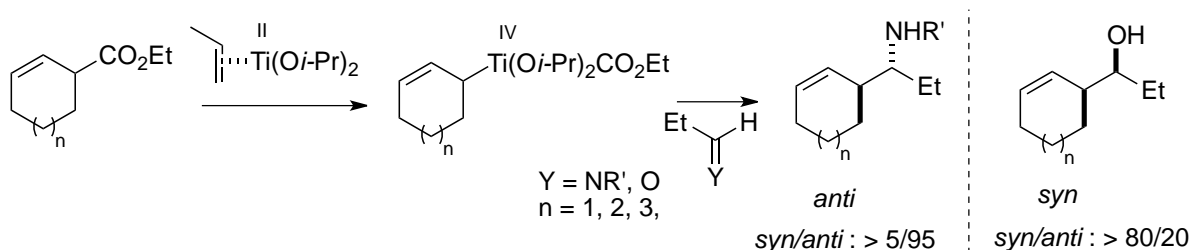


Schéma 53 : synthèse d'allyltitane

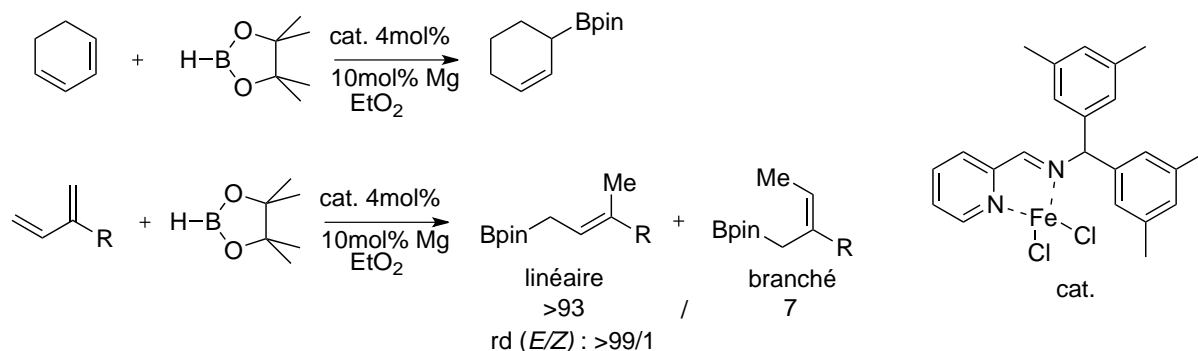
<sup>55</sup> K. J. Szabo, *Chem.-Eur. J.*, **2004**, 10, 5268.

<sup>56</sup> G. P. Howell, A. J. Minnaard, B.L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 1278.

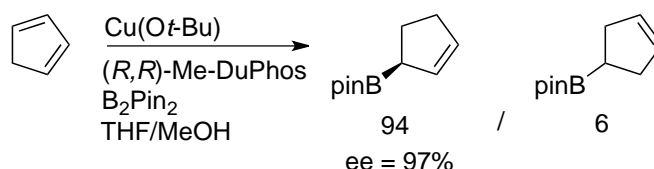
<sup>57</sup> S. Hikichi, Y. Gao, F Sato, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 2867.

## IV.4 Hydrométallation métalo-catalysée

Ritter et son équipe réalisent l'hydroboration 1,4-régiosélective de diènes (symétriques et dissymétriques) catalysée par un complexe de Fe(II) en présence d'un réducteur<sup>58</sup>. Dans le cas de diènes non-cycliques, ils obtiennent exclusivement les composés linéaires de configuration (*E*). Le cycle catalytique proposé implique un intermédiaire allylfer (schéma 54).



Tsuji<sup>59</sup> réalise également de l'hydroboration par le pinacolborane menant aux allylboranes de configuration (*E*) sous catalyse au cuivre (I) applicable aux 1,3-diènes et aux allènes. Le cycle catalytique proposé implique une première étape d'hydrocupration-1,2 régiosélective plaçant le cuivre en position terminale dans le cas des allènes et en position allylique dans le cas des diènes-1,3. L'espèce catalytique est ensuite régénérée par  $\sigma$ -métathèse avec le HBpin conduisant à l'allylborane. Ito propose une version asymétrique de cette hydroboration notamment avec un ligand chiral dérivé du DuPhos<sup>60</sup>.



Les allylsilanes peuvent également être préparés par hydrosilylation régiosélective d'1,3-diènes catalysée par le palladium<sup>61</sup>. Hayashi a décrit une version asymétrique en utilisant un ligand dérivé du Ar-MOP ((*R*)-2-(diphénylphosphino)-2'-(3,5-diméthyl-4-méthoxyphényl)-1,1'-binaphthyl)<sup>62</sup> (schéma 56).

<sup>58</sup> J. Y. Wu, B. Moreau, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 12915.

<sup>59</sup> K. Semba, M. Shinomiya, T. Fujihara, J. Terao, Y. Tsuji, *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 7125.

<sup>60</sup> Y. Sasaki, C. Zhong, M. Sawamura, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 1226.

<sup>61</sup> S. Kobayashi, K. Nishio, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 6620.

<sup>62</sup> J. W. Han, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry.*, **2002**, 13, 325.

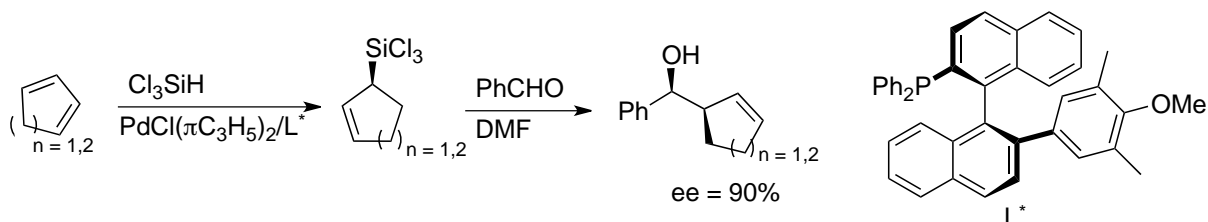


Schéma 56 : hydrosilylation énantiosélective catalysée par un palladium chiral

Selon une approche voisine, Yamamura synthétise des allylstannanes par hydrostannylation pallado-catalysée et utilise le  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  comme source d'étain<sup>63</sup>.

Moins développée que les réactions d'hydroboration, d'hydrosilylation et d'hydrostannylation, la réaction d'hydrotitanation de diène constitue également une méthode performante pour accéder à l'allylmétal.

La préparation de ces  $\eta^3$ -allyltitanes met en jeu un hydrure de Ti(III), généré *in situ* par réaction de deux équivalents d'isopropylmagnésien et de  $\text{TiCp}_2\text{Cl}_2$ <sup>64</sup>. Cette approche appliquée à des diènes cycliques-1,3 conduit majoritairement aux alcools homoallyliques de configuration relative *syn* (schéma 57).

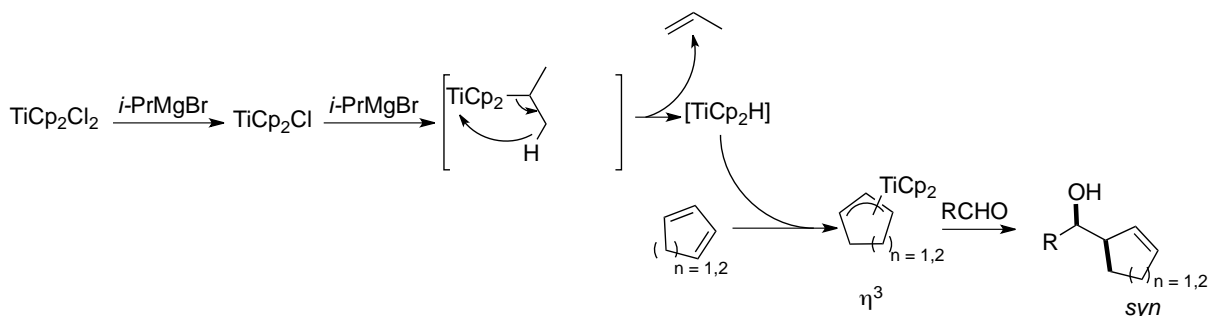


Schéma 57 : synthèse d'allyltitanes

## V Travaux du laboratoire

En 2011, le laboratoire s'est intéressé à la fonctionnalisation de pentafulvènes *via* la chimie des métaux du groupe IV, titane et zirconium, dans le cadre d'une collaboration avec un laboratoire indien. Une des pistes envisagées reposait sur la réaction d'hydrotitanation de la partie diénique endocyclique de ces structures, laquelle semblait être la plus adaptée à la conformation requise pour générer un complexe  $\eta^3$ -allyltitane.<sup>65</sup>

<sup>63</sup> H. Miyaka, K. Yamamura, *Chem. Lett.*, **1992**, 507.

<sup>64</sup> J. Szymoniak, C. Moise, "Titanium and Zirconium in Organic Synthesis", Chap 13 (Ed. : I. Marek), Wiley-WCH, Weinheim **2002**, 451.

<sup>65</sup> J. Joseph, F. Jarischik, D. Harakat, K. V. Radhakrishnan, J. -L. Vasse, J. Szymoniak, *Chem. Eur. J.*, **2014**, 20, 5433.

## V.1 Les conditions d'hydrotitanation

Appliquées aux pentafulvènes, les conditions classiques, ( $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$ , 2 *i*-PrMgX) de la réaction d'hydrotitanation se sont révélées infructueuses (schéma 58).

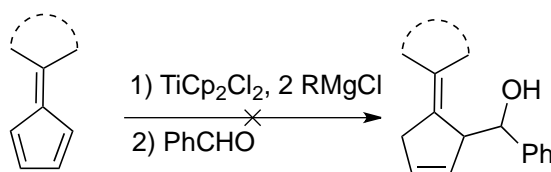


Schéma 58 : condition classique d'hydrotitanation

En revanche, des conditions alternatives, décrites par *Moïse* et *Szymoniak*, utilisant le DIBAL-H pour générer  $\text{Cp}_2\text{TiH}$ , ont permis d'accéder, après addition de benzaldéhyde, à l'alcool homoallylique sous la forme d'un unique régio- et diastéréoisomère mais néanmoins avec un rendement modeste de 34%<sup>66</sup>. Après optimisation de la structure du pentafulvène, les meilleurs résultats sont obtenus en utilisant 3 équivalents de DIBAL-H, ce qui est surprenant au vu de la stœchiométrie supposée pour la formation de l'hydruide  $\text{Cp}_2\text{TiH}$ . De plus aucune trace de réduction compétitive de benzaldéhyde n'est observée (schéma 59).

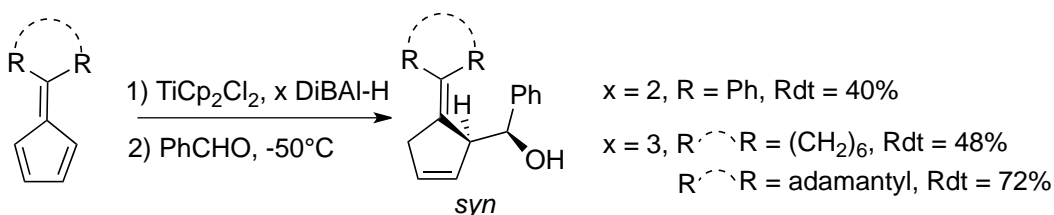


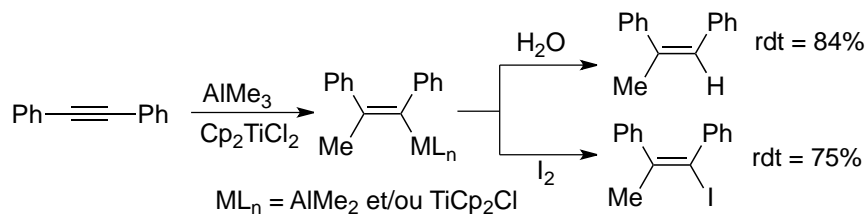
Schéma 59 : nouvelles conditions d'allymétallation

Il a été anticipé que la combinaison  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  / DIBAL-H mène à une réaction d'hydroalumination catalysée par le titane plutôt qu'une réaction d'hydrotitanation. Cette hypothèse a été vérifiée en employant une charge catalytique en titane où de bons rendements ont été obtenus et d'excellentes diastéréosélectivités ceci avec une large gamme d'aldéhydes et de cétones.

Ce système catalytique trouve vraisemblablement son origine dans la propension des métaux de la colonne IV à établir des complexes bimétalliques pontés avec l'aluminium, ce qui peut être relié avec la réaction de méthylation de *Negishi*<sup>67</sup> (schéma 60).

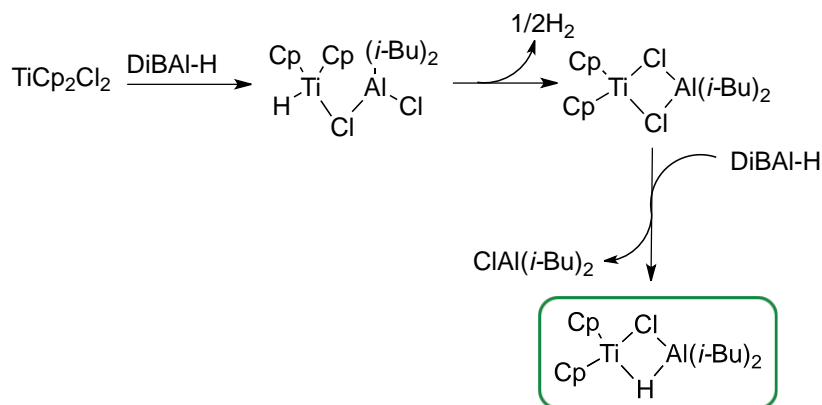
<sup>66</sup> a) N. Thery, J. Szymoniak, C. Moïse, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 3155. b) N. Thery, J. Szymoniak, C. Moïse, *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 1483.

<sup>67</sup> O. Van Horn, L. Valente, E.-I. Negishi, *J. Organomet. Chem.*, **1978**, 156, C20.



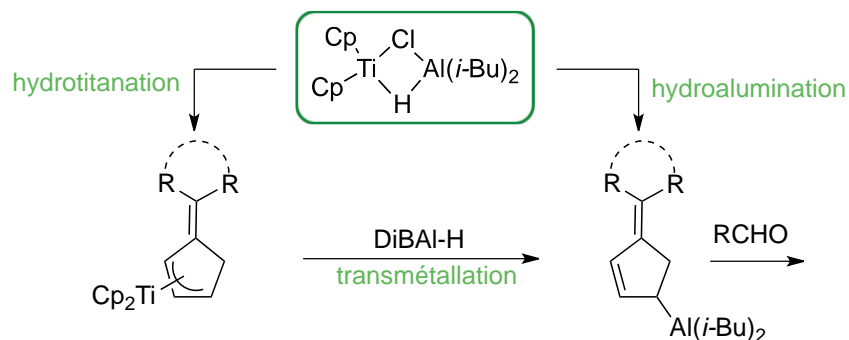
**Schéma 60 : méthylation catalysée par le titane**

Dans un premier temps, le premier équivalent de DIBAL-H réagit pour former le chlorure de titanocène III, accompagné de la formation de dihydrogène, cet intermédiaire pouvant se présenter sous une forme pontée Ti-Cl-Al. L'addition d'un second équivalent de DIBAL-H conduit à un complexe équivalent possédant un ligand hydrure. Éventuellement, un complexe équivalent, ponté par deux ligands H, peut être envisagé. Ces deux complexes pourraient agir en tant qu'espèce catalytiquement active (schéma 61).



**Schéma 61 : mécanisme plausible conduisant à un hydrure bimétallique**

Deux processus ont été postulés à partir de ce type de complexe pour la réaction globale d'hydroalumination. Soit une hydrotitanation, suivie d'une transmétallation Ti→Al ou une hydroalumination où le fragment DiBAL-H serait activé de manière coopérative par le titane (schéma 62).



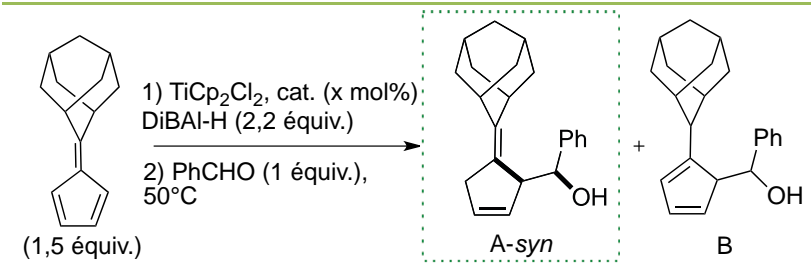
**Schéma 62 : les différentes voies d'allylmétallations possibles**



## V.2 La réaction d'hydroalumination

L'optimisation des paramètres opératoires a conduit aux conditions indiquées dans le tableau ci-après (entrée 1, tableau 1). En effet, l'absence de  $\text{TiCp}_2\text{Cl}_2$  donne uniquement le composé **B** (entrée 2, tableau 1).

Tableau 1 : conditions opératoires optimales



	$\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$ (x mol%)	A-syn (%)	B (%)
1	10	99	0
2	0	0	91

Cette méthode permet de préparer efficacement des alcools homoallyliques *syn* avec une grande sélectivité (schéma 63). Quelle que soit la nature du groupement porté par l'aldéhyde, la diastéréosélectivité est toujours supérieure à 90%, ceci avec un large panel d'aldéhydes.

L'addition de cétones présente des sélectivités plus sensibles à la nature des substituants. En effet, de bonnes sélectivités sont obtenues lorsque la différence de taille des groupements est importante.

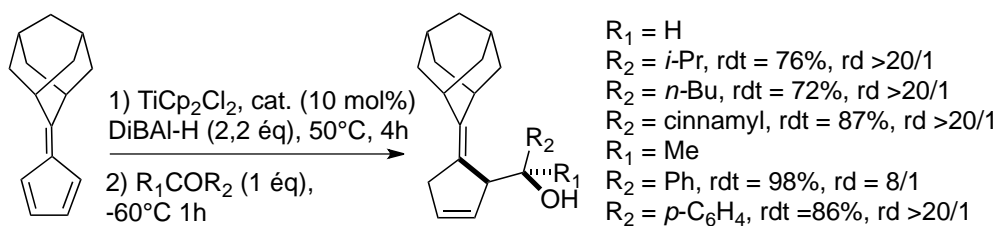


Schéma 63 : synthèses d'alcools homoallyliques diastéroatrichis

L'hydroalumination est effectuée sur d'autres diènes simples dont le cyclohexa-1,2-diène et le cycloocta-1,2-diène (schéma 64). Dans le premier cas, les excès diastéréoisomériques sont très bons mais chutent lorsque la taille du cycle augmente.

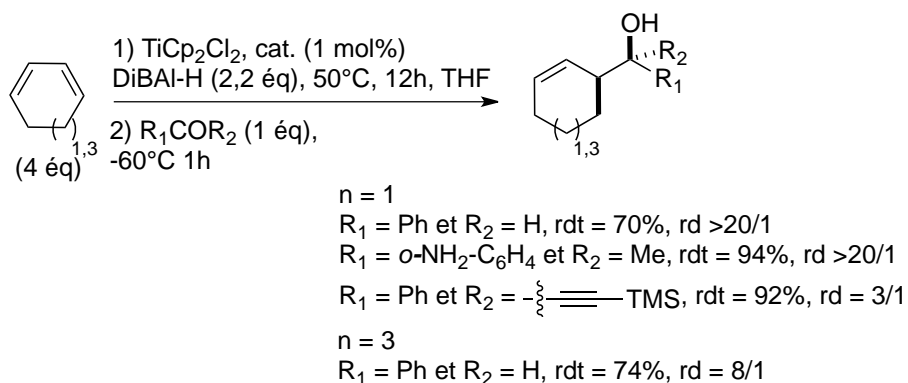


Schéma 64 : synthèse d'alcools homoallyliques diastéréoenrichis

### V.2.1 Mécanisme de synthèse de l'allylalane

Ashby propose une transmétallation de l'allyltitane par l'aluminium<sup>68</sup>. Il ne génère pas de dihydrogène lors de l'addition de l'hydrure d'aluminium sur le titane et suggère la formation d'un hydrure de titane comme espèce catalytique (schéma 65).

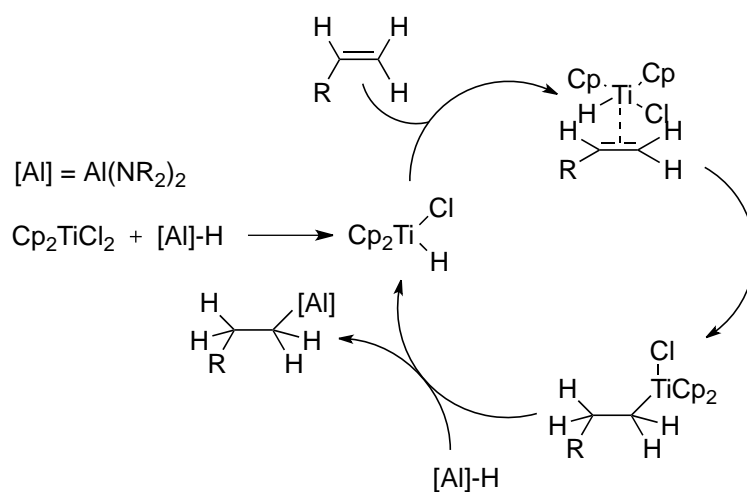


Schéma 65 : mécanisme d'hydroalumination proposé par Ashby

<sup>68</sup> E. C. Ashby, S. A. Noding, *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 4364.

Concernant le mécanisme de la méthode d'hydrométallation développée au laboratoire, l'allylalane peut être formé soit par hydroalumination directe, ou par hydrotitanation suivie de la transmétallation par l'aluminium. L'espèce allylaluminium est mise en évidence par spectrométrie de masse, seul cet allylmétal est détecté. Un cycle catalytique à deux voies est proposé (schéma 66) :

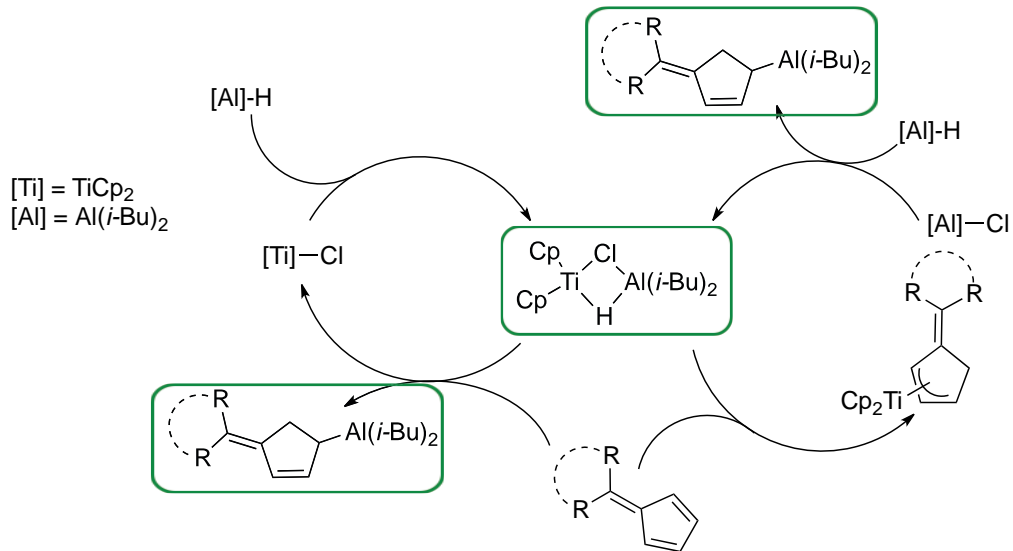


Schéma 66 : proposition de mécanisme avec régénération de l'espèce bimétallique

# *Présentation du sujet*



# Présentation de la thèse

Les allylalanes chiraux sont accessibles à partir de systèmes diéniques conjugués par hydroalumination titanocatalysée. Ils constituent un type d'agent organométallique à ce jour peu exploité en synthèse. L'objectif de ce travail consiste à étendre cette méthodologie à des diènes conjugués cycliques simples : le cyclopentadiène et le cyclohexa-1,3-diène, et d'impliquer les organométalliques générés dans la synthèse asymétrique d'amines et d'alcools homoallyliques non-racémiques.

La première partie de ce manuscrit vise à utiliser les allylalanes, obtenus par hydroalumination de diènes cycliques, en tant que précurseurs d'allylzincs (schéma 67). Ces derniers étant connus pour aisément réagir avec des imines de manière hautement sélective. Une étude des paramètres influant la stéréosélectivité est ensuite réalisée, dans l'optique de mettre en place une voie hautement diastéréosélective de synthèse d'amines homoallyliques en version asymétrique. Les amines homoallyliques constituant des briques moléculaires à fort potentiel synthétique, la méthode sera valorisée notamment par la synthèse d'hétérocycles azotés.

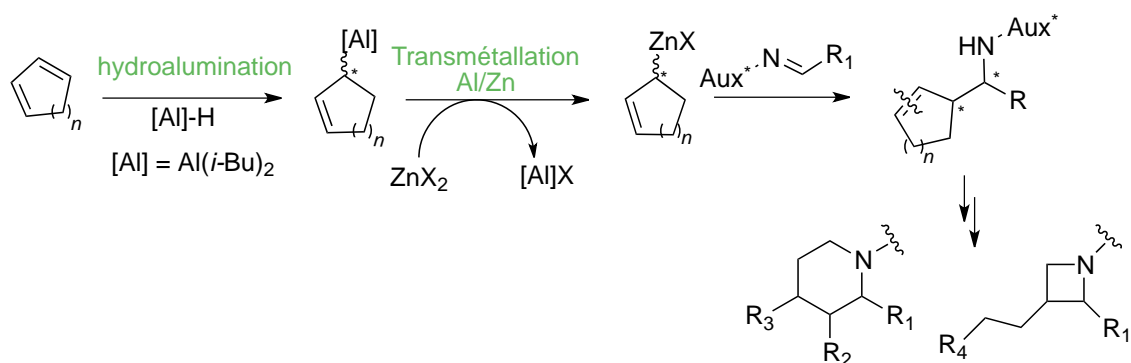


Schéma 67 : les allylalanes, des précurseurs d'allylzincs

La dernière partie ce manuscrit traite d'une méthode efficace d'allylmétallation d'imines et de dérivés carbonylés prochiraux par l'emploi direct des alanes. Cette méthode profitera de la stabilité configurationnelle de ces organométalliques afin d'en réaliser un dédoublement cinétique. Des amines et alcools homoallyliques seront obtenus avec de haut excès énantiomériques et seront exploités, entre autre, lors de la synthèse d'un composé naturel.

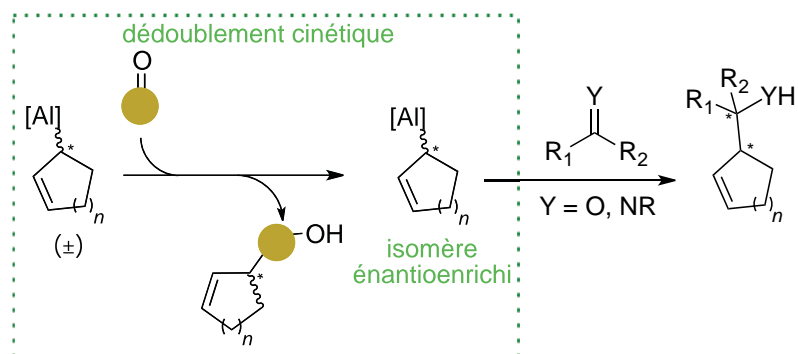


Schéma 68 : dédoublement cinétique des isomères d'alane

# Partie I

*Synthèse d'allylalanines chirales  
comme précurseurs d'allylzincs*



## Sommaire partie I

<b>I</b>	<b>Introduction .....</b>	<b>39</b>
I.1	Les allylaluminiums : partie bibliographique .....	39
I.2	Les stratégies énantiosélectives.....	41
I.2.1	Le dédoublement cinétique .....	42
I.2.2	Le dédoublement cinétique dynamique .....	42
I.2.3	Exemples de dédoublement.....	43
<b>II</b>	<b>Résultats et discussions.....</b>	<b>46</b>
II.1	Essais préliminaires : réaction d'allylation d'imines par un alane cyclique .....	46
II.1.1	Choix de l'auxiliaire .....	46
II.1.1	Essai de dédoublement de notre substrat .....	48
II.2	De l'allylalanane à l'allylzinc.....	52
II.2.1	Généralités sur les allylzincs .....	53
II.2.1.1	Réactivité.....	53
II.2.1.2	Réversibilité de la réaction d'allylation .....	54
II.2.2	Les allylalananes comme précurseurs d'allylzincs .....	55
II.2.2.1	Choix de la source de zinc .....	55
II.2.2.2	Application de la méthode : criblage d'imines .....	56
II.2.2.3	Aspect réactionnel et mécanistique.....	58
	Aspect réactionnel .....	58
	Aspect mécanistique : intermédiaires réactionnels plausibles.....	59
II.2.2.4	Essais sur un autre substrat .....	60
<b>III</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>61</b>



## Partie I

# Synthèse d'allylalanés chiraux, dérivés de structures cycliques, comme précurseurs d'allylzincs

## I Introduction

### I.1 Les allylaluminiums : partie bibliographique

De manière classique, la préparation d'allylaluminiums peut être réalisée à partir de dérivés bromés et de poudre d'aluminium. Cependant, cette méthode se révèle généralement délicate à mettre en œuvre puisqu'il est le plus souvent nécessaire d'activer le métal.

Ainsi, *Gaudemar* a développé en 1958 une méthode reposant sur l'activation de la surface de l'aluminium en utilisant une quantité catalytique de chlorure de mercure<sup>69</sup>. Dans ces conditions, le mélange équimolaire de mono- et de diallylalane est obtenu (schéma 69).

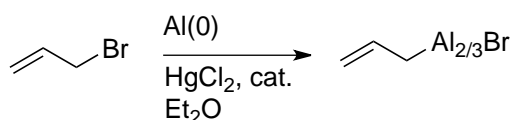


Schéma 69 : méthode développée par *Gaudemar*, activation de l'aluminium (0) par le chlorure de mercure

En 2002, *Schumann* a été en mesure d'isoler un allylaluminium possédant un ligand N,N-diméthylaminoéthanolate, ce qui lui permet d'étudier de manière plus approfondie sa structure<sup>70</sup>. Il améliore la stabilité de l'édifice par coordination intramoléculaire  $\text{N} \rightarrow \text{Al}$ . Une analyse DRX des cristaux de l'espèce dichlorure complexée et de l'allylaluminium complexé montrent dans chacun des cas que l'atome d'aluminium est tétravalent et adopte une géométrie pyramidale. L'espèce allylmétal est obtenue par une double substitution des atomes de chlore par des fragments allyles. La réactivité de ce nucléophile est ensuite évaluée sur différents substrats (schéma 70).

<sup>69</sup> M. Gaudemar, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1958**, 1475.

<sup>70</sup> H. Schumann, J. Kaufmann, S. Dechert, H. -G. Schmalz, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 3507.

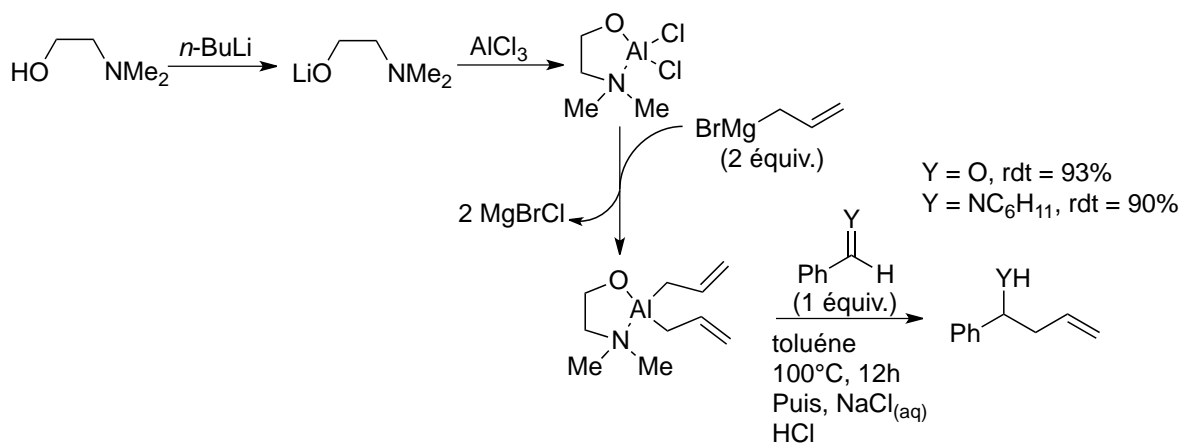


Schéma 70 : synthèse d'allylalanes stabilisés par chélation de l'aluminium

Inspirés de ses précédents travaux sur l'insertion d'aluminium sur des halogénures d'aryle<sup>71</sup>, Knochel a également mis au point une méthode de préparation d'alanes cycliques substitués<sup>72</sup>. Il décrit un protocole où l'aluminium est activé par du chlorure d'indium à 0°C pendant deux heures. La conversion en allylalanes est de l'ordre de 80% et varie selon la nature du substituant. L'ajout d'aldéhydes permet de préparer des alcools homoallyliques avec des excès diastéréoisomériques supérieurs à 95%. Cette excellente sélectivité est attribuée à l'établissement d'un état de transition cyclique chaise très organisé de type Zimmerman-Traxler (schéma 71).

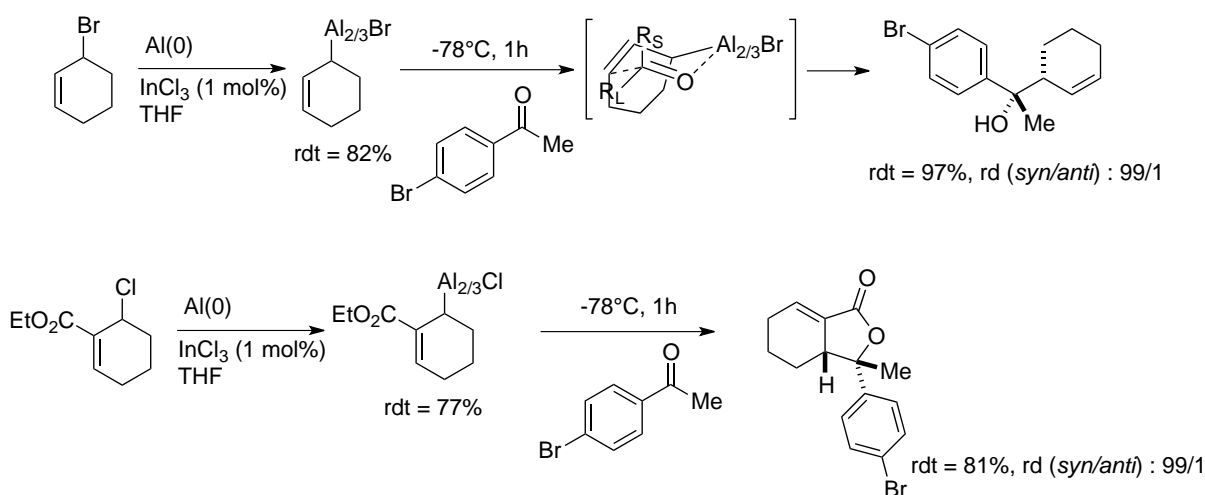


Schéma 71 : synthèses d'allylalanes par insertion d'aluminium (0) activé par l'indium

Un état de transition de type Zimmerman-Traxler étant invoqué lors des réactions mettant en jeu des allyl-aluminiums, ces organométalliques peuvent être classés parmi les allylmétaux de type I ou III. Les exemples reportés à ce jour concernent les composés cycliques ou ouverts de géométrie (*E*), il est difficile de se prononcer sur l'exacte nature de ces allylmétaux (schéma 72).

<sup>71</sup>T. D. Blümke, Y. -H. Chen, Z. Peng, P. Knochel, *Nat. Chem.*, **2010**, 2, 313.

<sup>72</sup>Z. Peng, T. D. Blümke, P. Mayer, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 8516.

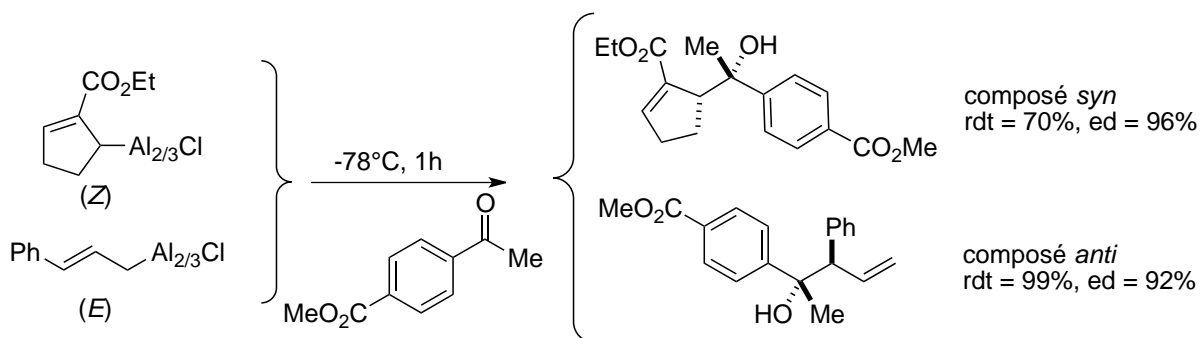


Schéma 72 : la configuration relative dépend de la géométrie de l'alone

Les travaux récents du laboratoire ainsi que ceux de *Knochel* montrent que les allylaluminiums, et plus particulièrement les dérivés cycliques, permettent de générer des alcools homoallyliques avec de bonnes sélectivités *syn/anti*, qu'il s'agisse de cétones ou d'aldéhydes, les cétones devront bien évidemment posséder des groupements de tailles suffisamment différentes. Chacune de ces méthodes présentent une limitation de substrat. En effet, il n'est pas toujours aisé d'accéder aux précurseurs halogénés ou métallés. A titre d'exemple, l'accès aux dérivés halogénés ou métallés dérivés de pentafulvènes n'ont pas de précédents dans la littérature. Ainsi, l'hydroalumination de fulvène catalysée par le titane constitue à ce jour l'unique voie de préparation de ce type d'allylmétaux.

Les travaux décrits précédemment ont été conduits uniquement en version racémique. La façon la plus simple d'induire de l'asymétrie consiste à travailler avec des électrophiles chiraux notamment des imines munies d'un auxiliaire chiral. Dans le cas particulier d'allylalanes cycliques, la chiralité intrinsèque de l'organométallique impose un mode de génération énantiosélectif où un phénomène de reconnaissance, permettant un dédoublement cinétique ou cinétique dynamique avec un électrophile chiral énantio pur, peut alors avoir lieu.

## 1.2 Les stratégies énantiosélectives

Pour orienter notre méthodologie d'hydroalumination d'1,3-diènes vers la synthèse asymétrique, la stratégie à adopter dépendra de la stabilité configurationnelle de l'allylmétal. Deux cas de figures sont possibles, soit l'allylmétal est configurationnellement stable, dans ce cas un processus de dédoublement cinétique est envisageable, soit celui-ci est labile donnant la possibilité d'un processus de dédoublement cinétique dynamique.

### I.2.1 Le dédoublement cinétique

Cette stratégie repose sur le dédoublement d'un mélange d'isomères exploitant la différence de réactivité (vitesse de réaction) des énantiomères vis-à-vis d'un composé chiral. Le dédoublement cinétique impose une stabilité configurationnelle de l'alane, c'est à dire que le centre stéréogène ne soit pas racémisable dans les conditions de l'expérience.

Ainsi, le système tend à être parfait (optimal) lorsque  $k_R$  est très supérieur à  $k_S$  ( $k_R \gg k_S$ ). Cependant, le rendement maximal théorique selon cette méthode est de 50%. D'un point de vue cinétique, à mesure que la réaction avance, l'énantioselectivité instantanée chute du fait de l'augmentation de la concentration de l'autre énantiomère.

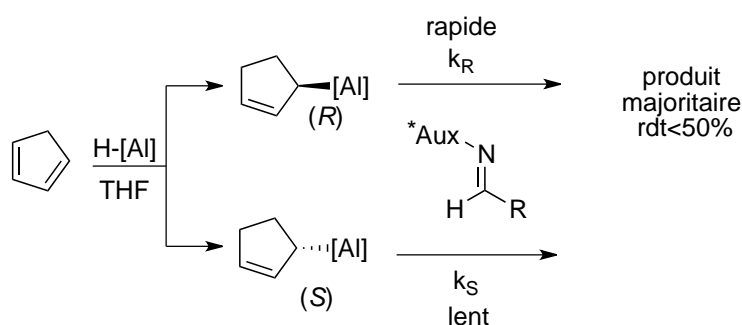


Schéma 73 : dédoublement cinétique des deux énantiomères de l'alane

Le test d'Hoffmann permet d'évaluer la stabilité configurationnelle de l'organométallique, celui-ci sera détaillé en troisième partie de ce manuscrit.

### I.2.2 Le dédoublement cinétique dynamique

Parallèlement au dédoublement cinétique simple, qui concerne les espèces configurationnellement stables ou possédant une vitesse d'équilibration lente au regard de celle de la réaction considérée, le dédoublement cinétique dynamique offre de plus intéressantes perspectives en terme de rendement isolable. Théoriquement, toute la matière peut alors être exploitée et convertie en produit.

Ce procédé intervient lorsque le substrat possède, à priori, un centre stéréogène labile (rapidement racémisable). Cette condition est nécessaire mais pas suffisante.

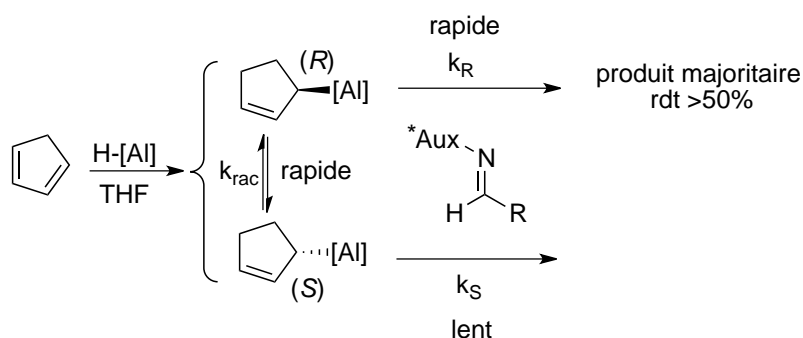


Schéma 74 : stratégie de dédoublement cinétique dynamique

Les conditions requises sont les suivantes :

- la racémisation du centre labile doit être plus rapide que la consommation du substrat ( $k_R$  &  $k_S$ ) :  $k_{rac} > k_S, k_R$
- la condition des processus cinétiques isolés doit être également vérifiée :  $k_R \gg k_S$
- les produits doivent être suffisamment stables dans les conditions de l'expérience afin de ne pas basculer dans un équilibre thermodynamique, les réactions irréversibles sont privilégiées.

Il est important de préciser que lors d'un équilibre rapide entre les deux énantiomères du substrat, la sélectivité de la réaction est déterminée uniquement par la différence d'énergie des états de transition en compétition et non plus de la barrière d'interconversion des deux énantiomères. En d'autres termes, l'espèce minoritaire dans l'équilibre peut néanmoins être consommée et conduire au produit majoritaire si l'énergie de l'état de transition est plus faible. Il s'agit du principe de Curtin-Hammett.

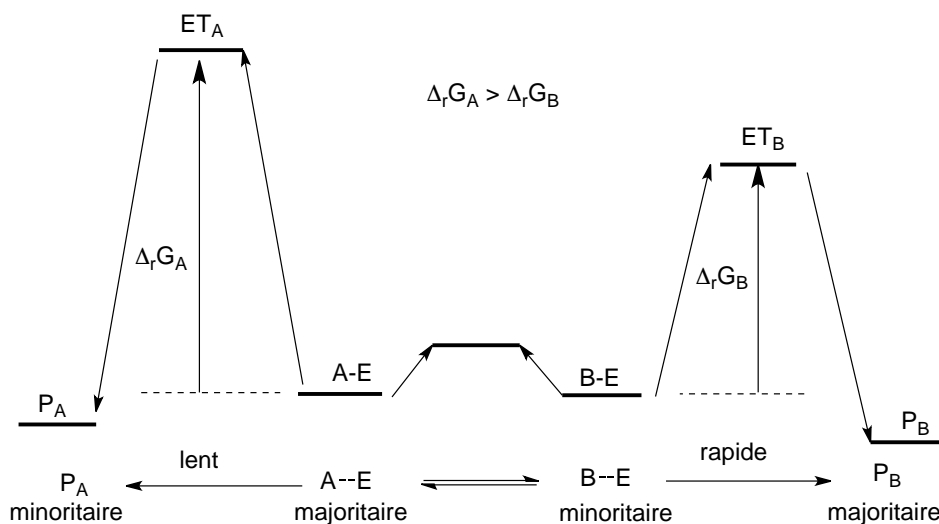


Schéma 75 : diagramme énergétique illustrant le principe de Curtin-Hammett

### I.2.3 Exemples de dédoublement

En 1977, *Brown* a mis en évidence par RMN <sup>1</sup>H l'existence d'un équilibre entre les deux formes d'un allylborane (B-2-cyclohexan-1-yl-9-BBN)<sup>73</sup>. En effet, les allylboranes de type BBN sont sujet à la borotropie à l'opposé des allylboronates qui sont configurationnellement stables. Cette propriété permet d'envisager une résolution cinétique dynamique, ce qui a été exploitée pour la synthèse énantiosélective de la (-)-salinosporamide A<sup>74</sup>.

<sup>73</sup> G. W. Kramer, H. C. Brown, *J. Org. Chem.*, **1977**, 132, 9.

<sup>74</sup> T. Ling, V. R. Marcherla, R. R. Manam, K. A. McArthur, B. C. M. Potts, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 2289.

Le produit *syn* est obtenu par l'utilisation de l'allylborane de Brown sur l'aldéhyde énantiopur. La configuration du carbone portant l'alcool n'étant pas celle désirée, celle-ci est ensuite inversée selon une séquence oxydation / réduction énantiosélective conduisant au produit souhaité (schéma 76).

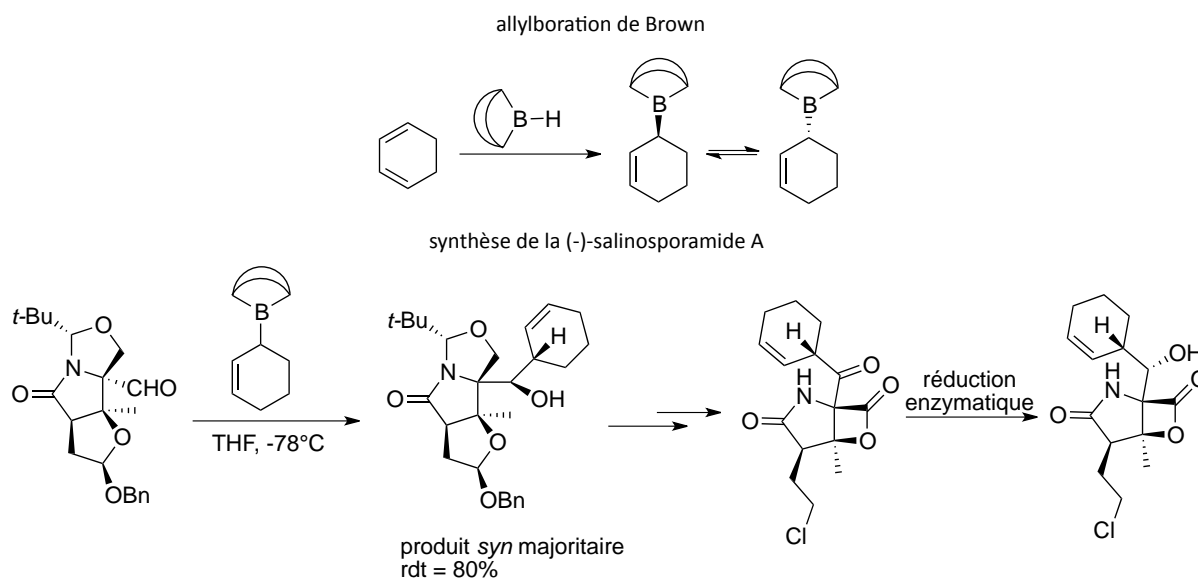
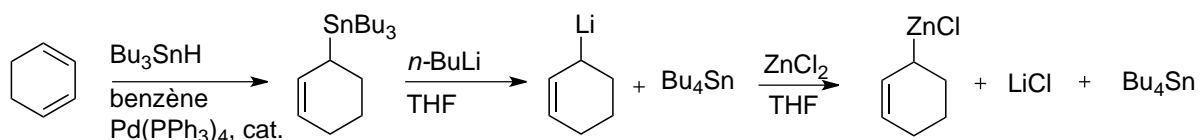


Schéma 76 : synthèse d'un produit naturel utilisant un allylborane de Brown

Corey propose une synthèse énantiosélective de la salinosporamide A en intégrant le fragment cyclohex-2-én-1-yle *via* le dérivé zincique<sup>75</sup>. Les allylzincs sont également sujets au dédoublement cinétique dynamique. Il est à noter que la synthèse de l'allylzinc est réalisée en plusieurs étapes et génère beaucoup de co-produits susceptibles de perturber la réaction d'allylation : une première étape d'hydrostannylation est réalisée afin d'obtenir l'allylstannane, subissant ensuite une transmétallation avec le *n*-butyllithium suivie de la transmétallation Li→Zn (schéma 77).

<sup>75</sup> L. R. Reddy, P. Saravanan, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 6230.

Méthode de Corey : synthèse d'allylzinc



synthèse de la (-)-salinosporamide A

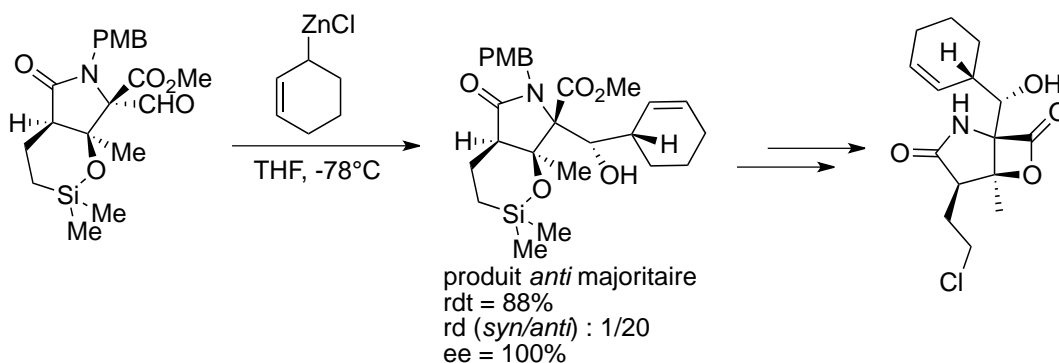


Schéma 77 : synthèse d'un composé naturel utilisant un allylzinc issu de la méthode de Corey

De même, *Pattenden* démontre, lors de la synthèse de la ( $\pm$ )-salinosporamide A que les allylzincs ne sont pas configurationnellement stables<sup>76</sup>.

Le but de cette thèse est l'évaluation du potentiel des allylalanes en synthèse asymétrique, notamment pour synthétiser des amines homoallyliques chirales énantiométriques.

L'étude vise à déterminer si les allylalanes, générés par hydroalumination d'1,3-diènes sous catalyse au titane, peuvent subir un dédoublement cinétique ou cinétique dynamique en réaction avec des imines chirales non-racémiques.

<sup>76</sup> N. P. Mulholland, G. Pattenden, I. A. S. Walters, *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, 6, 2782.

## II Résultats et discussions

### II.1 Essais préliminaires : réaction d'allylation d'imines par un alane cyclique

#### II.1.1 Choix de l'auxiliaire

Les exemples détaillés jusqu'à maintenant démontrent qu'il est fortement intéressant d'avoir des phénomènes de chélation au sein de l'intermédiaire réactionnel, cela confère une rigidité à l'intermédiaire et permet d'assurer une meilleure discrimination.

Dans un premier temps, nous avons réalisé un criblage de quelques groupements en vue d'induire une bonne diastéréosélectivité et tout en identifiant l'orientation *syn* ou *anti* promue par ces fragments.

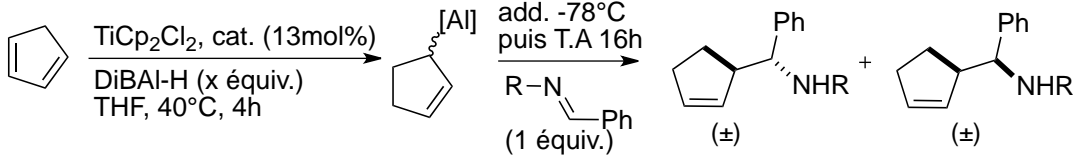
L'hydroalumination catalysée par le titane développée antérieurement au laboratoire est ici étendue à un substrat plus simple, le cyclopentadiène. Le  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  est introduit dans un Schlenk où il y est au préalable séché et placé sous atmosphère inerte. Du THF anhydre est ajouté, suivi du diène fraîchement cracké et distillé. Le DiBAL-H est introduit goutte à goutte sous une agitation vigoureuse : il s'en suit, au fur-et-à-mesure de l'addition, une évolution de la couleur allant du rouge ( $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$ ) au marron-vert accompagnée d'un léger dégagement de dihydrogène. Le milieu est ensuite chauffé à 40°C pendant 4h. A l'issue du chauffage, le milieu réactionnel est d'un vert légèrement moins foncé. Les imines, obtenues par condensation de benzaldéhyde et de l'amine protégée, sont ajoutées à basse température, puis le milieu est agité la nuit à température ambiante.





Une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium est utilisée pour hydrolyser le milieu réactionnel. Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau 2. Les ratios diastéréoisomériques sont déterminés par RMN  $^1\text{H}$ .

Tableau 2 : choix des fragments portés par l'auxiliaire chiral



	R	x (DiBAL-H)	rdt <sup>a</sup> (%)	rd ( <i>anti/syn</i> ) <sup>b</sup>	produit
1	Bn	1,6	83	>20/1	<b>1a</b>
2	CH <sub>2</sub> <i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1,6	69	10/1	<b>1b</b>
3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	2	75	7/1	<b>1c</b>
4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	2	88	10/1	<b>1d</b>
5	P(O)Ph <sub>2</sub>	1,5	68	1/19	<b>1e</b>
6	Ts	1,6	97	1/1	<b>1f</b>

<sup>a</sup> rendements isolés ; <sup>b</sup> déterminé par RMN  $^1\text{H}$

Le groupement benzyle semble être un fragment de choix puisqu'il offre une bonne diastéréosélectivité. Dans le cas du groupement *p*-méthoxybenzyle, une chute de rendement et de sélectivité est observée (entrées 1 & 2, tableau 2).

L'utilisation d'une chaîne oxygénée permet d'envisager un point d'ancrage supplémentaire pour le métal ; Les expériences 3 et 4 montrent une bonne induction diastéréosélective de ces groupements. De ces résultats, il semble que les groupements benzyle et les chaînes oxygénées soient adaptées. Ces fragments renvoient inévitablement au phénylglycinol, très présent en synthèse asymétrique. Contrairement aux dérivés benzyliques, le résidu phénylglycinol est un motif facilement clivable permettant de conserver la double liaison. Ainsi, le phénylglycinol semble être un auxiliaire de choix pour la synthèse asymétrique d'amines homoallyliques *anti*.

Dans le cas du phosphoramidate, une inversion de la diastéréosélection est observée ceci avec un excellent excès diastéréoisomérique (entrée 5, tableau 2). Cependant, l'emploi de ce type de groupement suggère la mise au point de ligands chiraux complexes tels que des dérivés du BINOL. Une méthodologie employant ses substrats sera développée lors de la partie III de ce manuscrit.

En revanche aucune sélectivité n'est observée avec l'imine N-tosylée, (entrée 6 du tableau 2).

### II.1.1 Essai de dédoublement de notre substrat

L'imine dérivée du benzaldéhyde et du (*R*)-phénylglycinol est ensuite testée sur le cyclopent-2-én-1-ylaluminium que nous noterons désormais "allylAl-C5". L'usage de cette imine implique d'investir au moins deux équivalents de l'espèce organométallique, le premier équivalent déprotone la fonction alcool.

Cet essai préliminaire conduit au composé **2a** avec un mélange de trois isomères dans un rapport 2,5/1/0,4 déterminé à partir d'une étude RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel (schéma 78).



Schéma 78 : spectre RMN <sup>1</sup>H d'un brut réactionnel

L'identification de la configuration *syn* ou *anti* de chaque isomère a été conduite. Le ratio *syn/anti* du mélange obtenu à l'issue de cet essai préliminaire est déterminé après clivage de l'auxiliaire chiral.

Cette déprotection est réalisée par l'acétate de plomb dans un mélange de dichlorométhane/méthanol et à 0°C suivie de l'addition de chlorhydrate d'hydroxylamine HCl. Un traitement du milieu par une solution de NaOH permet d'isoler l'amine dans un rapport 7.8/1. Ce résultat est ensuite croisé avec le ratio obtenu avant clivage afin d'identifier la nature *syn* ou *anti* de chaque adduit. Ainsi le diastéréoisomère minoritaires **B** est le second isomère *anti* et le diastéréoisomère **C** est un composé *syn* (schéma 79). Une tendance générale indique que les protons vinyliques du composé *anti* majoritaire possèdent des déplacements chimiques proches, à la limite de la coalescence, tandis que les signaux des noyaux H des composés minoritaires sont mieux différenciés.

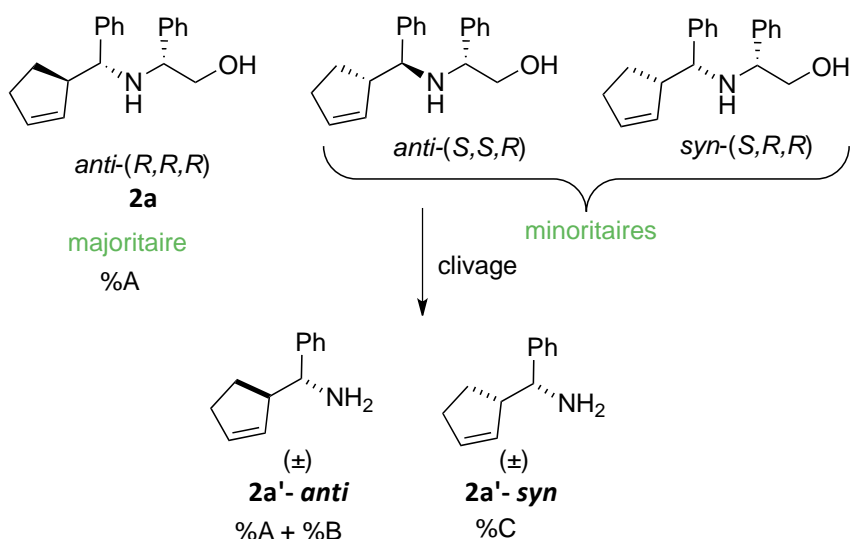


Schéma 79 : détermination de la configuration absolue des diastéréoisomères B et C

Enfin, la configuration absolue (*R,R,R*) de l'isomère majoritaire A a été déterminée par analogie avec deux composés enrichis cristallisés et soumis à une analyse DRX (tableau 5, page 57). Les composés cristallisés correspondent aux adduits issus d'imines résultant de la condensation du (*R*)-phénylglycinol et respectivement de l' $\alpha$ -méthylcinnamaldéhyde et du *para*-méthoxybenzaldéhyde (schéma 80). Les résultats indiquent que les diastéréoisomères majoritaires de ces deux exemples possèdent une configuration absolue (*R,R,R*), correspondant aux composés *anti*.

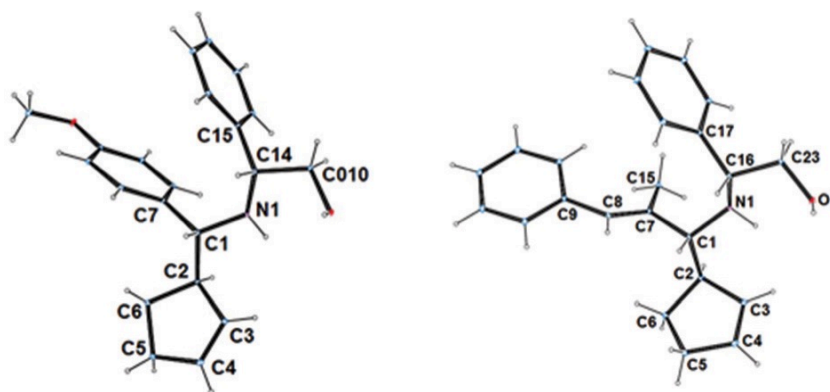
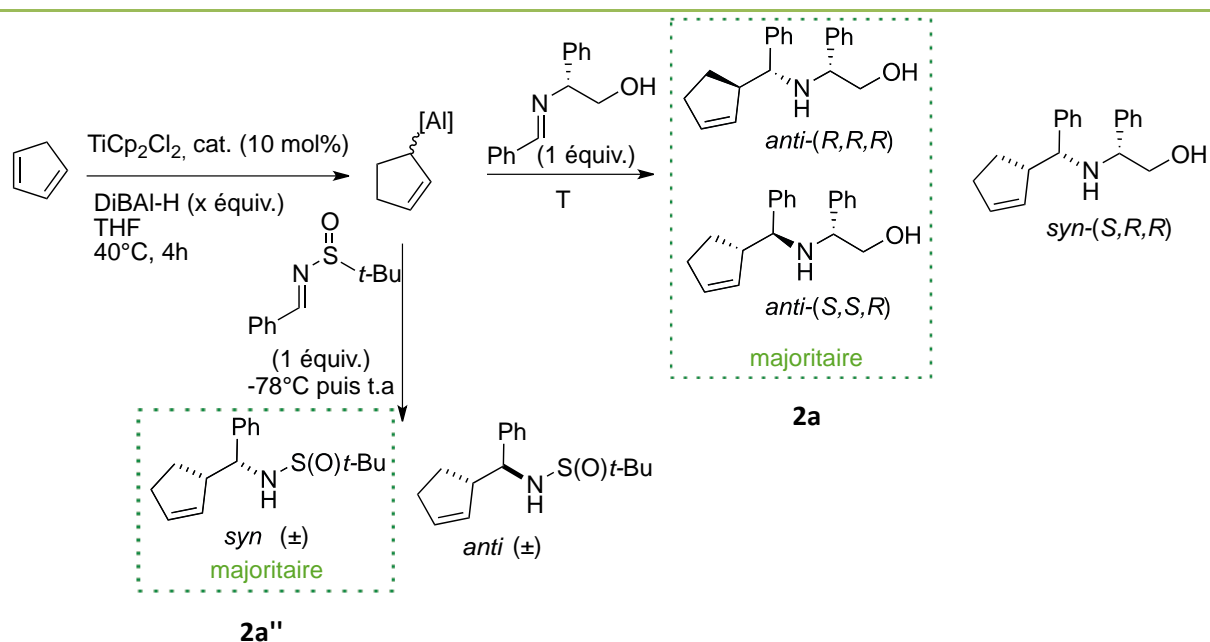


Schéma 80 : structures DRX de deux cristaux d'amines homoallyliques énantiopures

Les expériences suivantes ont été réalisées en faisant évoluer le nombre d'équivalents de l'espèce organométallique. Les résultats sont donnés dans le tableau 3. Les rapports diastéréoisomériques sont déterminés par RMN  $^1\text{H}$ .

Tableau 3 : étude de l'énantiosélectivité de l'allylAl-C5 sur des imines non-racémiques



Auxiliaire	DIBAL-H (x équiv.)	T	rd ( $anti/syn$ )	rd(majoritaire)	rd <sup>b</sup> (%)
1	2	1h à $-78^\circ\text{C}$ puis t.a <sup>a</sup>	7,8/1	71/29	69
2	3	1h à $-78^\circ\text{C}$ puis t.a <sup>a</sup>	>20/1	90/10	81 <sup>c</sup>
3	2	1h à $-78^\circ\text{C}$ puis t.a <sup>a</sup>	1/4,8	77/23	64
4	3	1h à $-78^\circ\text{C}$ puis t.a <sup>a</sup>	1/15	83/17	71

<sup>a</sup>température maintenue 16h. <sup>b</sup>rendement isolé. <sup>c</sup>rendements déterminés par RMN  $^1\text{H}$ .

L'augmentation du nombre d'équivalents d'alane augmente considérablement la sélectivité  $syn/anti$  (entrées 2 & 4, tableau 3). Concernant le phénylglycinol, la sélectivité au sein du couple  $anti$  augmente considérablement lorsque la quantité d'alane dans le milieu augmente (entrée 2, tableau 3).

Une imine munie de l'auxiliaire d'Ellman est également testée. Tout comme l'imine phosphorylée, l'imine dérivée de l'auxiliaire d'Ellman conduit au composé  $syn$  majoritaire (entrée 3, tableau 3). *A contrario*, la sélectivité au sein du couple  $syn$  se révèle être encourageante. L'emploi de cette auxiliaire chiral sera étudié plus précisément lors de la

partie III de ce manuscrit. Cette première partie portera donc sur l'utilisation du phénylgycolol.

Le couplage de l'imine dérivé du phénylgycolol et de l'allylAl-C5 présente une modeste sélectivité, insuffisante pour mener les substrats à de la synthèse asymétrique, ou implique d'investir une trop large quantité d'allylmétal.

Cette faible stéréosélectivité peut résulter d'un manque de stéréodifférenciation faciale de l'imine ceci par absence de rigidification de l'auxiliaire chiral. De même, l'agent organométallique étant introduit sous forme racémique, il est vraisemblable que les vitesses relatives réactionnelles des deux énantiomères de l'alane ne soient pas suffisamment différenciées pour assurer un dédoublement cinétique efficace.

Une évolution vers un autre métal, permettant une meilleure rigidification de l'auxiliaire ainsi qu'un dédoublement cinétique dynamique, par transmétallation de l'aluminium est envisagée pour augmenter la sélectivité de la réaction (schémas 81 & 82).

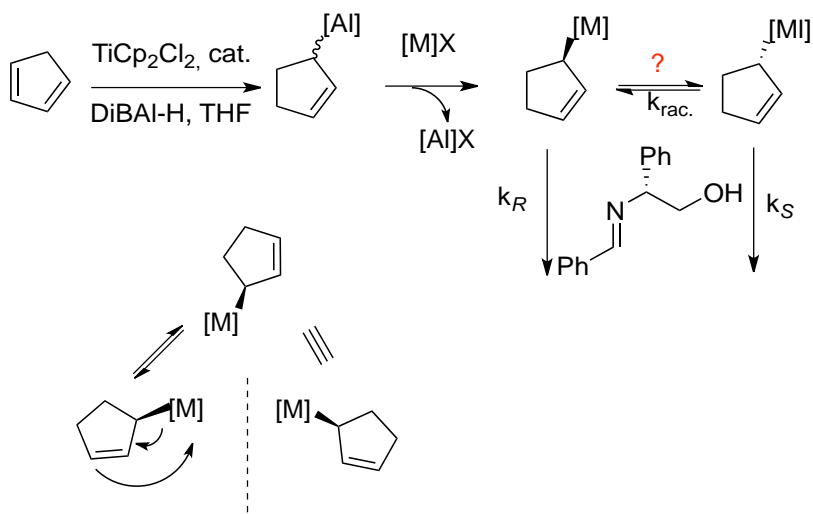


Schéma 81 : stratégie de transmétallation : les allylalanines comme précurseurs

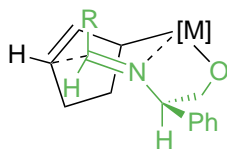


Schéma 82 : métal polycoordinant, permettant une rigidité de l'intermédiaire réactionnel

## II.2 De l'allylalane à l'allylzinc

À l'exception d'une transmétallation  $\text{Al} \rightarrow \text{B}$ <sup>77</sup>, la transmétallation de l'aluminium par un autre métal, notamment le Zn, n'est évoquée, sans être étayée, que dans un unique exemple<sup>78</sup>. En revanche, la transmétallation  $\text{B} \rightarrow \text{Zn}$  est largement documentée<sup>79</sup>.

En 2008, Reddy a décrit l'allylation hautement diastéréosélective d'imines dérivées de l'auxiliaire d'Ellman en utilisant un mélange racémique d'allylzinc en quantité stœchiométrique<sup>80</sup>. Les amines homoallyliques sont obtenues avec des excès diastéréoisomériques supérieurs à 96% et de très bons rendements (schéma 83).

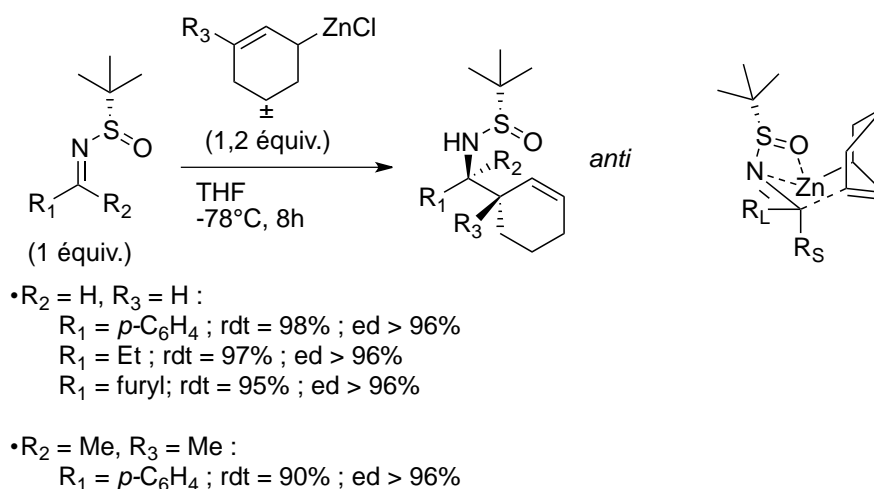


Schéma 83 : allylation diastéréosélective d'imines par des allylzincs

Ces résultats ne prennent sens uniquement en considérant un dédoublement cinétique dynamique. Le phénomène de dédoublement cinétique dynamique se montre ici efficace, la vitesse d'équilibration des énantiomères de l'allylzinc est beaucoup plus grande que la vitesse d'allylation de l'imine.

De manière surprenante, la sélectivité observée est inédite, si l'on se réfère aux précédents de la littérature. En effet, en considérant les modèles classiques proposés avec ce type d'auxiliaire, l'obtention de l'autre isomère *anti* aurait pu être anticipée. Pour rendre compte de cette sélectivité *anti*, Reddy propose un intermédiaire réactionnel cyclique *pseudo* chaise de type Zimmerman-Traxler, où le gros substituant et le groupement

<sup>77</sup> a) Y. V. Vishnevskii, L. V. Vilkov, A. N. Rykov, N. M. Karasev, Y. N. Bubnov, M. E. Gurskii, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **2005**, 54, 99. b) F. Gao, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 10961.

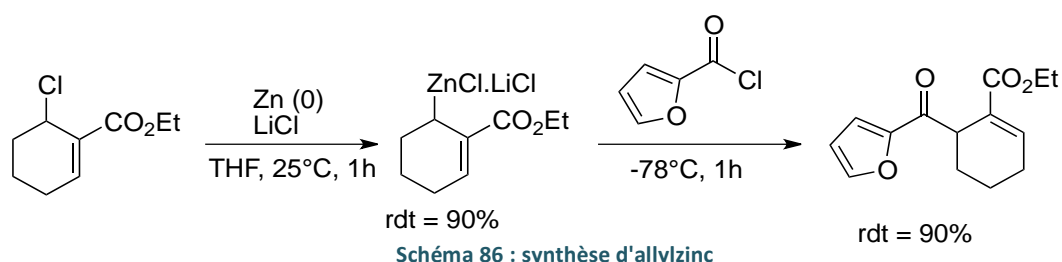
<sup>78</sup> Thèse de C. Kendell "hydrozirconation/ Zr-Zn transmetalations/ aldimine addition : one-pot synthesis of allylic, C-cyclopropylalkyl, and homoallylic amines from alkynes", soutenue en 2004.

<sup>79</sup> a) L. Micouin, M. Oestreich, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, 36, 245. b) N. Hussain, M. M. Hussain, M. Ziauddin, P. Triyawatanyu, P. J. Walsh, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 6464. c) M. L. Richmond, C. M. Sprout, C. T. Seto, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 8835. d) Z. Chai, X. -Y. Liu, J. - K. Zhang, G. Zhao, *Tetrahedron: Asymmetric*, **2007**, 18, 724. e) M. M. Hussain, P. J. Walsh, *Angew. chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 1834.

<sup>80</sup> L. R. Reddy, B. Hu, M. Prashad, K. Prasad, *Org. Lett.*, **2008**, 14, 3109.



*Knochel* a mis au point une méthode efficace de synthèse d'allylzinc<sup>83</sup>. Il constate que l'addition de chlorure de lithium au milieu permet d'éviter la formation de co-produits d'homocouplage. La réaction est rapide et peut être réalisée à température ambiante. Il obtient des cétones par addition de chlorures d'acides à basse température (schéma 86).



### II.2.1.2 Réversibilité de la réaction d'allylation

Les alcoolates de zinc homoallyliques sont sujets à la rétroallylation. La réaction d'allylation peut être réversible jusqu'à la formation du produit thermodynamiquement stable.

*Miginiac* observe, en début de réaction, que le couplage d'un allylzinc sur la pentan-3-one à température ambiante conduit tout d'abord au produit branché<sup>84</sup>. La réaction conduite à 60°C pendant deux jours aboutit à une régio-isomérisation totale du produit de couplage, il obtient le composé linéaire (schéma 87).

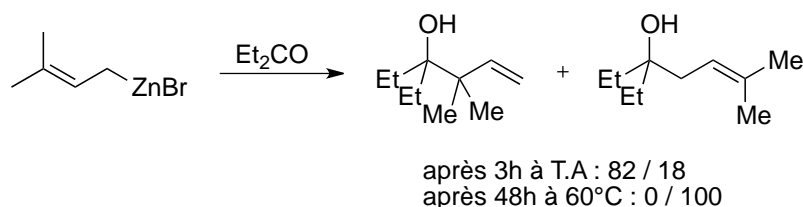


Schéma 87 : Réversibilité de la réaction d'allylation observée chez les allylzincs

Cette réversibilité a été exploitée par *Knochel* qui, à partir d'alcools homoallyliques tertiaires dispose *in situ* d'un allylzinc masqué<sup>85</sup> (schéma 88).

L'alcoolate de zinc est obtenu par traitement au butyllithium suivi de l'addition de ZnBr<sub>2</sub>. La fragmentation a lieu lors de l'addition de l'électrophile. Cette méthode est efficace puisqu'il obtient des alcools et amines homoallyliques avec de bons rendements.

<sup>83</sup> C. Sämann, P. Knochel, *Synthesis*, **2013**, 1870.

<sup>84</sup> a) F. Barbot, P. Miginiac, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 3829. b) P. Miginiac, C. Bouchoule, *Bull. Chim. Soc. Fr.*, **1968**, 4675.

<sup>85</sup> P. Jones, P. Knochel, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 186.



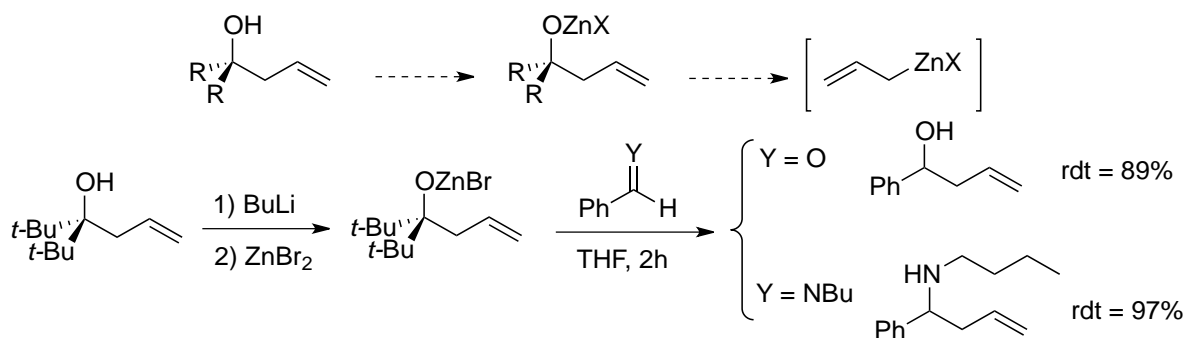


Schéma 88 : Synthèse d'allylzinc par fragmentation d'un alcoolate de zinc

## II.2.2 Les allylalanes comme précurseurs d'allylzincs

### II.2.2.1 Choix de la source de zinc

Nous avons sélectionné trois sources simples de zinc pour mettre en œuvre la transmétallation, le dichlorure de zinc, le triflate de zinc et le diéthyle zinc. La procédure consiste à générer l'allylalanane dans les mêmes conditions que précédemment, puis d'ajouter une quantité équimolaire de l'agent transmétallant (schéma 89).

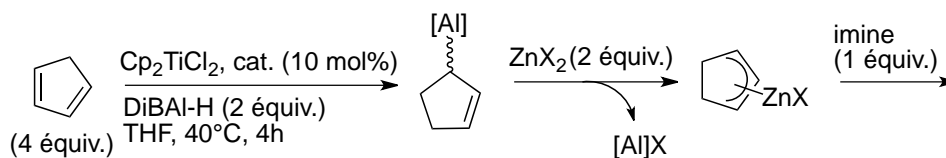


Schéma 89 : stratégie de synthèse d'allylzinc

Les essais sont inscrits dans le tableau 4.

Tableau 4 : détermination de la source de zinc

ZnX <sub>2</sub>	rdt	anti/syn	rd (anti)
1 -	69%	2,5/1	4/1
2 ZnCl <sub>2</sub>	31%	3,5/1	1,2/1
3 Zn(OTf) <sub>2</sub>	71%	7/1	3/1
4 ZnEt <sub>2</sub>	74%	22/1	16/1

L'isomère majoritairement obtenu avec le zinc est le même que celui obtenu avec l'allyl-aluminium seul.

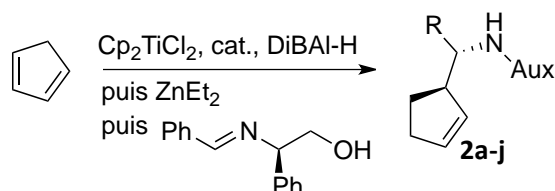
L'utilisation de  $ZnCl_2$  fait chuter le rendement et la stéréosélectivité. Une amélioration de la sélectivité *syn/anti* est observée avec le triflate de zinc mais la sélectivité au sein du couple *anti* reste inchangée. Le meilleur résultat est obtenu avec le diéthylzinc, la réaction est entièrement orientée vers la sélectivité *anti* conduisant à l'isomère (*R,R,R*).

Le ligand éthyle du zinc s'échange préférentiellement avec le fragment allylique de l'aluminium, une correspondance dans la nature des ligands alkyles sur l'aluminium favorise certainement cette tendance largement déplacée pour cette source de zinc.

#### II.2.2.2 Application de la méthode : criblage d'imines

Afin de démontrer l'efficacité de cette méthodologie, plusieurs imines issues de la condensation d'aldéhydes et du phénylglycinol sont testées (tableau 5). Une fois l'allylaluminium formé, le diéthylzinc est ajouté en quantité équimolaire par rapport au DiBAL-H. Après 45 minutes d'agitation à température ambiante, l'imine est additionnée à  $-78^\circ\text{C}$ , cette température est maintenue pendant une heure. La réaction est poursuivie 16h à température ambiante. L'hydrolyse est réalisée par une solution saturée de carbonate de sodium. Il est à noter que quelques essais utilisant l'auxiliaire d'Ellman ont été réalisés. En effet, cet auxiliaire conduit le plus souvent à d'excellentes diastéréosélectivités.

Tableau 5 : synthèses énantiosélectives d'amines homoallyliques ; exemplification de la méthodologie



	R	Auxiliaire	rd( <i>syn/anti</i> ) <sup>a</sup>	rd( <i>anti</i> ) <sup>a</sup>	rdt (%)	produit
1	Ph	( <i>R</i> )-CHPh-CH <sub>2</sub> OH	1/22	16/1	74 <sup>b</sup>	<b>2a</b>
2	Ph	( <i>S</i> )-S(O)- <i>t</i> Bu	1/14	5/1	76 <sup>b</sup>	<b>2a''</b>
3	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	( <i>R</i> )-CHPh-CH <sub>2</sub> OH	1/11	14,5/1	63 <sup>b</sup>	<b>2b</b>
4	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	( <i>R</i> )-CHPh-CH <sub>2</sub> OH	1/8	9/1	62 <sup>b</sup>	<b>2c</b>
5	4-CO <sub>2</sub> Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	( <i>R</i> )-CHPh-CH <sub>2</sub> OH	1/5,8	7,3/1	58 <sup>b</sup>	<b>2d</b>
6	3-pyridyl	( <i>R</i> )-CHPh-CH <sub>2</sub> OH	1/5,7	12/1	49 <sup>b</sup>	<b>2e</b>
7	3-pyridyl	( <i>S</i> )-S(O)- <i>t</i> Bu	1/10	5,8/1	57 <sup>c</sup>	<b>2e''</b>
8	3-furyl	( <i>R</i> )-CHPh-CH <sub>2</sub> OH	1/10	11/1	78 <sup>c</sup>	<b>2f</b>
9	( <i>E</i> )-Ph-CH=CH	( <i>R</i> )-CHPh-CH <sub>2</sub> OH	1/8	4,4/1	56 <sup>c</sup>	<b>2g</b>
10	( <i>E</i> )-Ph-CH=CH	( <i>S</i> )-S(O)- <i>t</i> Bu	1<20	1/1	51 <sup>c</sup>	<b>2g''</b>
11	( <i>E</i> )-Ph-CH=CCH <sub>3</sub>	( <i>R</i> )-CHPh-CH <sub>2</sub> OH	1/8	7,4/1	76 <sup>b</sup>	<b>2h</b>
12	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	( <i>R</i> )-CHPh-CH <sub>2</sub> OH	1/19	5/1	29 <sup>c</sup>	<b>2i</b>
13	<i>i</i> -Pr	( <i>R</i> )-CHPh-CH <sub>2</sub> OH	1/13	16/1	60 <sup>b</sup>	<b>2j</b>

<sup>a</sup> déterminé par <sup>1</sup>H RMN. <sup>b</sup> rendement de l'isomère majoritaire isolé. <sup>c</sup> rendement du mélange inséparable de l'isomère *anti*

Quelle que soit la nature de l'imine, issue du phénylglycinol ou de l'auxiliaire d'Ellman (entrées 2, 7 & 10, tableau 5), le diastéréoisomère *anti* est majoritaire.

Dans ces conditions de génération de l'allylzinc, les imines d'Ellman sont moins performantes en termes de stéréosélectivité comparativement aux imines dérivées du phénylglycinol.

Les ratios diastéréoisomériques sont bons à très bons dans le cas des imines portant un groupement aryle.

La présence d'un groupe potentiellement coordinant (O, N) influence la sélectivité de la réaction, notamment dans le cas d'un groupement pyridyle (entrée 6, tableau 5) ou ester (entrée 5, tableau 5).

La taille des groupements influence la sélectivité, plus le groupement est volumineux, meilleure est la sélectivité. C'est le cas de l'isopropyle par comparaison avec le *n*-butyle (entrées 12 vs. 13, tableau 5) et du méthylcinnamyle par comparaison avec le cinnamyle (entrées 9 vs. 11, tableau 5).

### II.2.2.3 Aspect réactionnel et mécanistique

#### Aspect réactionnel

Contrairement aux imines employées par Reddy (schéma 83, page 52), activées par l'auxiliaire d'Ellman, les imines dérivées du phénylglycinol sont moins réactives, néanmoins, des rendements s'échelonnant de 50 à 78% sont obtenus (à l'exception de l'imine portant un groupement *n*-butyle) (schéma 90).

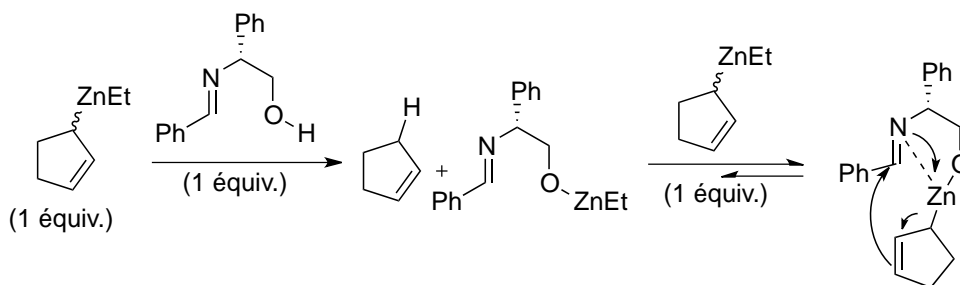


Schéma 90 : proposition d'un mécanisme de déprotonation de l'alcool libre de l'auxiliaire

Ainsi, un premier équivalent d'allylzinc est consommé pour déprotoner l'alcool libre. Le second équivalent intervient dans un échange de ligand, dont l'équilibre se déplace vers la fixation directe du groupement allyle sur l'oxygène de l'imine, la réaction est alors entropiquement favorisée. L'auxiliaire chiral agit ici comme une "pinces" chélatante du métal.

Compte tenu des stœchiométries des réactifs après déprotonation, seul un équilibre dynamique entre les formes isomériques d'allylmétal et une grande différence de cinétique  $k_R$  et  $k_S$  peuvent conduire à une telle conversion énantiosélective (schéma 91).

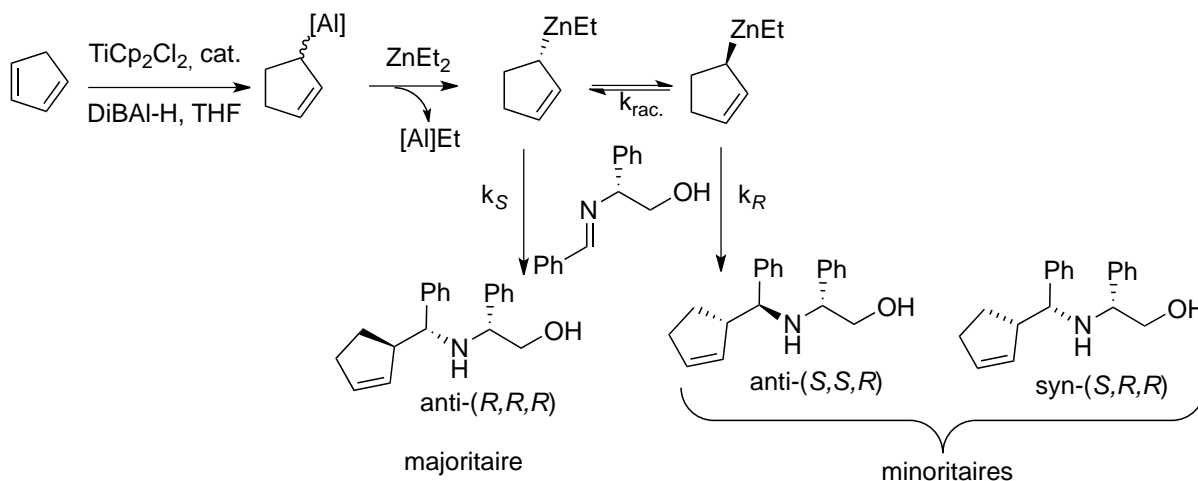


Schéma 91 : dédoublement cinétique dynamique de nos substrats par une aldimine chirale :  $k_{rac} \gg k_S$  et  $k_R < k_S$

Aspect mécanistique : intermédiaires réactionnels plausibles

Le passage par un état de transition *pseudo* chaise de type Zimmerman-Traxler rigidifié par une double coordination du zinc avec l'imine (**Inter. -I-** schéma 92) peut être proposé pour rendre compte de la formation préférentielle de l'isomère majoritaire

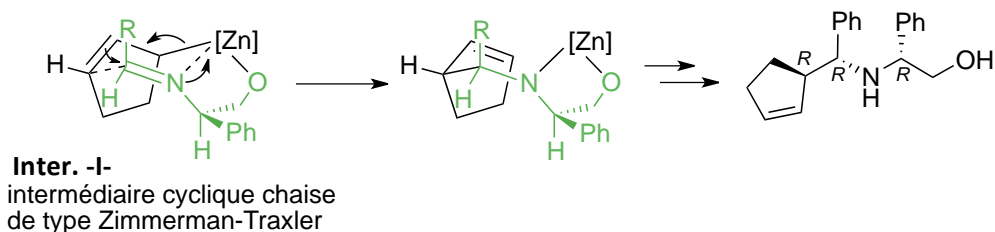


Schéma 92 : proposition de l'état de transition

Dans ce modèle, le phényle de l'auxiliaire s'oriente en *exo* de l'intermédiaire, diminuant les gênes stériques et favorisant ainsi l'accès du nucléophile sur la face *Ré* de l'imine. Cet intermédiaire met en jeu l'énantiomère (*S*) de l'allylzinc, déplaçant l'équilibre dynamique vers la consommation de cet énantiomère.

Le produit minoritaire *anti* peut être issu de deux intermédiaires réactionnels mettant en jeu l'allylzinc de configuration (*R*), le premier **Inter. -II-** de type Zimmerman-Traxler, le second **Inter. -III-** où les partenaires s'agencent de manière synclinale. Ces deux états de transition possibles conduisent tous deux au composé (*S,S,R*) (schéma 93).

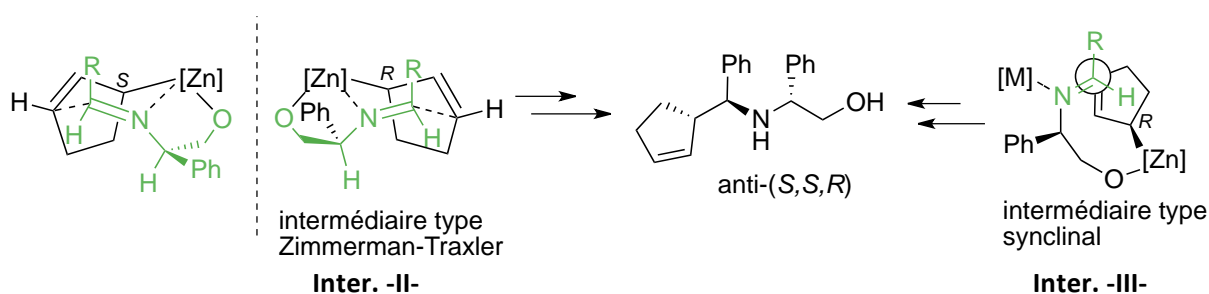


Schéma 93 : intermédiaires réactionnels conduisant au composé *anti* minoritaire

Dans les deux cas envisagés, le produit obtenu est issu de l'allylzinc de configuration absolue (*R*). L'intermédiaire cyclique **Inter. -II-** est défavorable puisque la position *endo* du phényle conduit à des encombrements stériques importants.

L'intermédiaire synclinal **Inter. -III-** positionne le phényle de l'auxiliaire vers l'extérieur de l'intermédiaire, favorisant certainement cet intermédiaire. L'attaque du nucléophile est réalisée sur la face *Si* de l'imine.

#### II.2.2.4 Essais sur un autre substrat

La méthode est étendue à un autre substrat similaire, le cyclohexa-1,3-diène. Une étude préliminaire, reproduisant à l'identique les conditions précédemment établies : génération de l'alane par hydroalumination sous catalyse au titane (10%) pendant 4h à 40°C, suivie de l'ajout de Et<sub>2</sub>Zn puis addition de l'imine. Les résultats sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6 : essais de la méthode sur un autre substrat allylzinc

Reaction scheme: Cyclohexa-1,3-diene reacts with Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub>, cat., DiBAI-H, puis ZnEt<sub>2</sub>, puis R-CH=CH-N-Aux\* to yield product 3a-c'.

auxiliaire	R	rd ( <i>syn/anti</i> ) <sup>b</sup>	rd ( <i>anti</i> ) <sup>b</sup>	rdt <sup>a</sup>	produit
1 (R)-CHPh-CH <sub>2</sub> OH	Ph	1/14	2/1	65%	<b>3a</b>
2 (R)-CHPh-CH <sub>2</sub> OH	<i>i</i> -Pr	1/10	5/1	45%	<b>3b</b>

<sup>a</sup> rendement global des isomères

Ces résultats montrent que la taille du cycle influe de manière importante sur la sélectivité de la réaction. En effet, les diastéréosélectivités au sein du couple *anti* chutent fortement comparativement à celles obtenues en série cyclopentadiène (entrées 1 & 2, tableau 6).

### III Conclusion

L'hydroalumination catalysée par le titane, récemment développée au laboratoire, a pu être étendue à d'autres substrats plus simples que les dérivés fulvéniques. Il a cependant été observé une médiocre stéréosélectivité lors de l'utilisation directe de ces alanes sur des imines non-racémiques. Néanmoins, les allylalanes peuvent être aisément transmétallés par ajout de sels de zinc, donnant accès aux allylzincs correspondants, ce qui permet un dédoublement cinétique dynamique lors de l'utilisation d'électrophiles chiraux. Ces travaux ont permis de préparer une large gamme d'amines homoallyliques *anti* avec des excès diastéréoisomériques allant jusque 94% dans le cas du cyclopentadiène. En revanche, dans le cas du cyclohex-2-én-1-ylzinc, la stéréosélectivité diffère considérablement. Deux éléments peuvent être pris en considération pour rendre compte de ces résultats :

- 1) *ce substrat est plus sensible aux espèces présentes dans le milieu réactionnel, modifiant ainsi la structure de l'espèce nucléophile, ou,*
- 2) *l'absence de reconnaissance entre l'imine et une des deux formes énantiomériques de l'alone peut être la conséquence d'une différence de cinétiques moins tranchée.*

L'étude développée dans la partie II propose une approche permettant de remédier à cette chute de sélectivité.

# *Synthèse d'allylzirconocènes*





## Sommaire partie II

<b>I</b>	<b>Introduction .....</b>	<b>64</b>
I.1	Influence de la stéréosélectivité .....	64
I.2	La chimie du zirconium .....	68
I.2.1	Généralités .....	68
	Les réactions de $\pi$ -complexation .....	69
	L'hydrozirconation .....	69
I.2.2	Les deux principaux réactifs utilisés en chimie du zirconium.....	69
I.2.2.1	Le réactif de Negishi .....	69
	Préparation et caractérisation : .....	69
	Génération d'allylzirconocène par des éthers allyliques et leurs dérivés.....	70
	Génération d'allylzirconocènes à partir d'alcènes .....	73
	Génération d'allymétaux à partir d'alcools gras insaturés.....	74
I.2.2.2	Le réactif de Schwartz.....	74
	Préparation et caractérisation .....	74
	Réactivité du Schwartz.....	75
	Génération d'allylzirconium par hydrozirconation d'allènes .....	76
	Génération d'allylzirconocène par insertion de carbénoïdes dans les vinylzirconocènes .....	77
I.2.2.3	La transmétallation du zirconium .....	78
<b>II</b>	<b>Résultats et discussion .....</b>	<b>82</b>
II.1	Hydrozirconation .....	82
II.1.1	Hydrozirconation de diènes conjugués cycliques .....	82
II.1.2	Transmétallation Zr $\rightarrow$ Zn .....	83
II.1.3	Application de la méthode .....	84
II.2	Génération d'allylzirconocène par la chimie du zirconium (+II).....	85
	Préparation des éthers allyliques.....	85
II.2.2	Méthode de <i>Taguchi-Hanzawa</i> appliquée aux éthers allyliques cycliques.....	86
II.2.3	Criblages d'imines non-racémiques sur l'allylzinc cyclique C6 .....	87
II.3	Aspect mécanistique.....	88
II.4	Applications des amines homoallyliques obtenues .....	89
II.4.1	Le clivage des auxiliaires chiraux.....	89
II.4.2	Synthèses d'hétérocycles azotés.....	90
II.4.2.1	Synthèse d'une pipéridine monosubstituée : .....	90
II.4.2.1	Synthèse d'azétidines .....	91
II.4.2.2	Synthèse d'une pipéridine disubstituée .....	92
II.4.3	Additions stéréosélectives métallocatalysées de nucléophiles .....	94
II.4.4	Synthèses de "building-blocks" polyfonctionnalisés.....	96
II.4.4.1	Synthèse d'un cyclohexane polysubstitué.....	96
II.4.4.2	Synthèses de chaînes fonctionnalisées .....	96
<b>III</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>97</b>

# Partie II

## Synthèse d'allylzirconium

---

L'objet de cette seconde partie porte essentiellement sur la compréhension des causes conduisant à la faible stéréosélectivité obtenue lors de l'application de l'allylzinc issu de l'allylAl-C6 sur des imines non-racémiques pour, à terme, disposer d'une méthode plus généralisable.

### I Introduction

La stéréosélectivité de la réaction d'allylation d'imines ou d'aldéhydes dépend bien évidemment de la nature des substrats ainsi que des conditions expérimentales, notamment de la nature du solvant. Cependant, il est fréquemment mentionné que la présence d'additifs peut fortement influencer la stéréosélectivité d'une transformation en modifiant les interactions intermoléculaires.

#### I.1 Influence de la stéréosélectivité

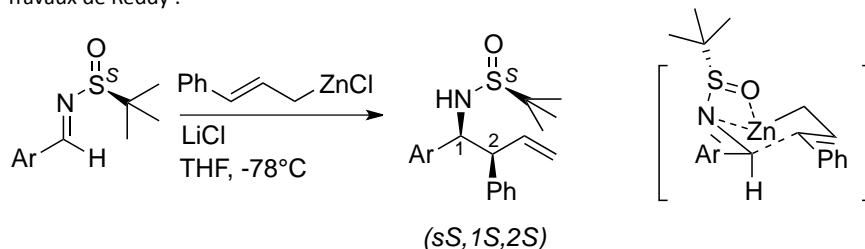
Les travaux de *Liu et al.* démontrent l'impact d'additifs et l'influence du solvant sur le cours stéréochimique de la réaction<sup>86</sup>. Au cours de cette étude, ils ré-interprètent les résultats de *Reddy*<sup>80</sup> et proposent un intermédiaire réactionnel différent de l'intermédiaire cyclique initialement proposé. À l'origine, *Reddy* propose un état de transition de type Zimmerman-Traxler où l'imine dérivée de l'auxiliaire d'Ellman adopte une conformation (Z) inhabituelle (schéma 83, page 52). Il synthétise un cinnamylzinc par la méthode de Knochel<sup>83</sup> (schéma 86, page 54), laquelle met en jeu le précurseur halogéné, de la poudre de zinc et un excès de LiCl. L'amine homoallylique *syn* est formée très majoritairement, avec un excès diastéréoisomérique allant jusque 98%.

*Liu* et son équipe affirment que la présence de chlorure de lithium génère une espèce intermédiaire différente, laquelle réagirait selon un autre mécanisme et conséquemment avec une issue stéréochimique différente. Ils réalisent l'expérience sans sel de lithium par la méthode de Barbier et constatent que l'énantiomère majoritaire du couple *syn* est l'inverse de celui obtenu par la méthode de *Reddy* (schéma 94).

---

<sup>86</sup> M. Liu, A. Shen, X.-W. Sun, F. Deng, M.-H. Xu, G.-Q. Lin, *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 8460.

Travaux de Reddy :



Travaux de Liu :

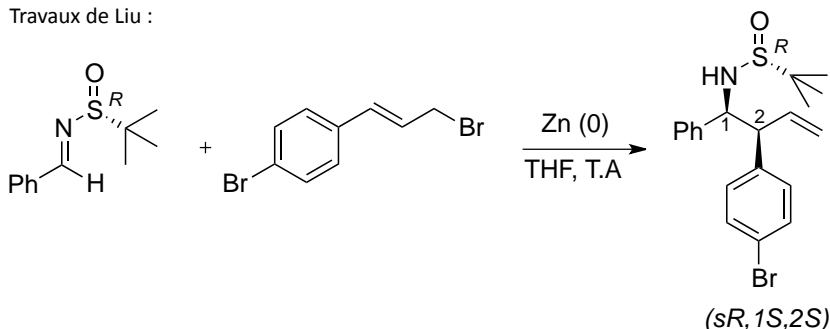


Schéma 94 : Influence d'un acide de Lewis sur la stéréochimie

En s'inspirant de travaux antérieurs, *Liu* et son équipe obtiennent les mêmes résultats que *Reddy* lorsque le solvant utilisé est un mélange HMPA/eau ou le THF en présence de LiCl<sup>87</sup> (schéma 95).

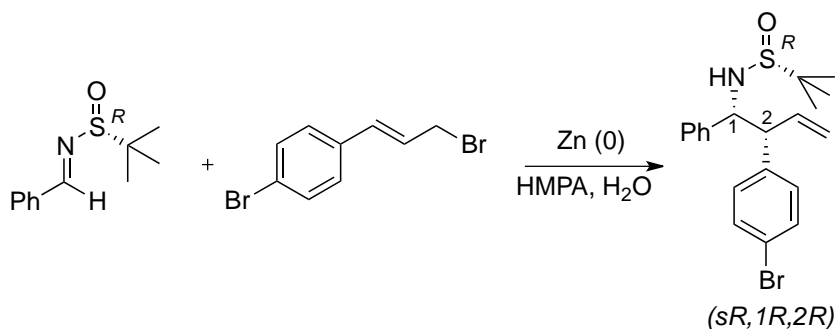


Schéma 95 : Synthèse du même énantiomère que *Reddy* lorsque l'allylation de Barbier est réalisée dans un mélange HMPA/eau

Ainsi, *Lin* propose un intermédiaire ouvert antipériplanaire afin d'expliquer ces résultats. Il indique une coordination du zinc empêchant celui-ci de se lier à l'imine.

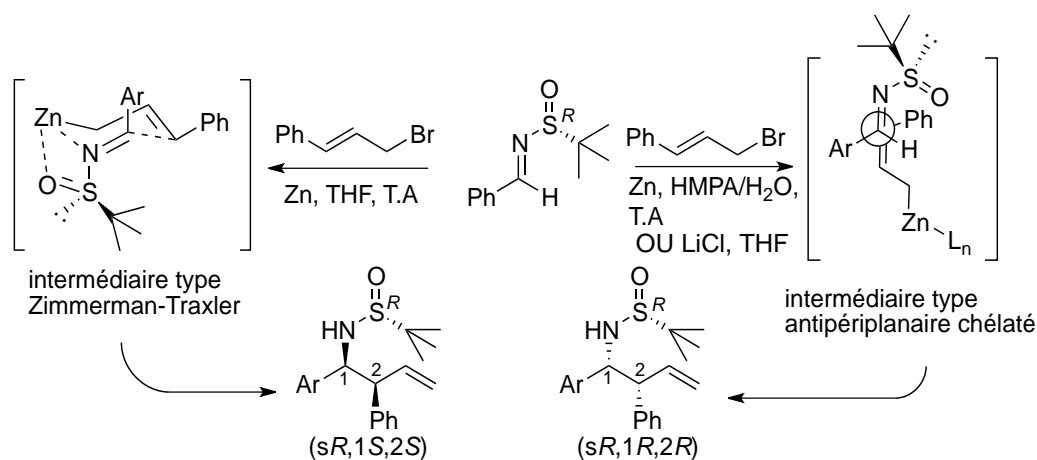
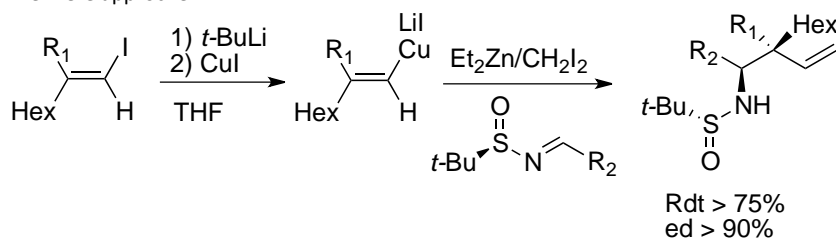


Schéma 96 : Mécanismes proposés par Lin

<sup>87</sup> a) X.- W. Sun, M.- H. Xu, G.- Q. Lin, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 4979. b) X.- W. Sun, M. Liu, G.- Q. Lin, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 1259. c) M. Liu, X.- W. Sun, M.- H. Xu, QG.- Q. Lin, *Chem. Eur. J.*, **2009**, 15, 10217.

En 2007, *Marek et Knochel* observent également une inversion de sélectivité en présence de sels métalliques<sup>88</sup>. Ils mettent au point deux méthodes de préparation d'amines homoallyliques comportant un centre stéréogène quaternaire. L'approche générale consiste à synthétiser l'allylzinc de toutes pièces *via* le passage par un vinylcuivre puis d'un traitement avec le couple diéthylzinc/ diiodométhane en présence de l'électrophile<sup>89</sup>. Ce qui différencie ces deux méthodes réside dans la nature des co-produits (LiI vs. MgX<sub>2</sub>) générés lors de la synthèse du précurseur cuivré. Ces conditions confirment les observations de *Liu* (schéma 97).

Première approche :



Seconde approche :

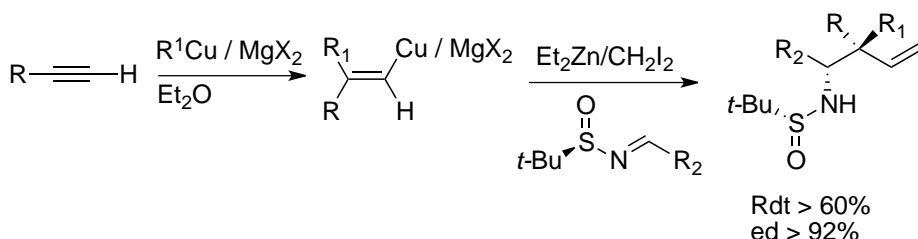


Schéma 97 : synthèse énantiosélective d'alcools homoallyliques comportant un centre quaternaire

Les deux chercheurs proposent deux intermédiaires réactionnels cycliques chaisés à six centres. Ils suggèrent l'absence de chélation dans le premier cas (voie A), avec une orientation de la liaison S=O en antipériplanaire par rapport à la liaison N-Zn. Le second intermédiaire proposé (voie B) implique à présent une coordination avec l'oxygène de l'auxiliaire, faisant intervenir un complexe bimétallique entre le zinc et le magnésium (schéma 98).

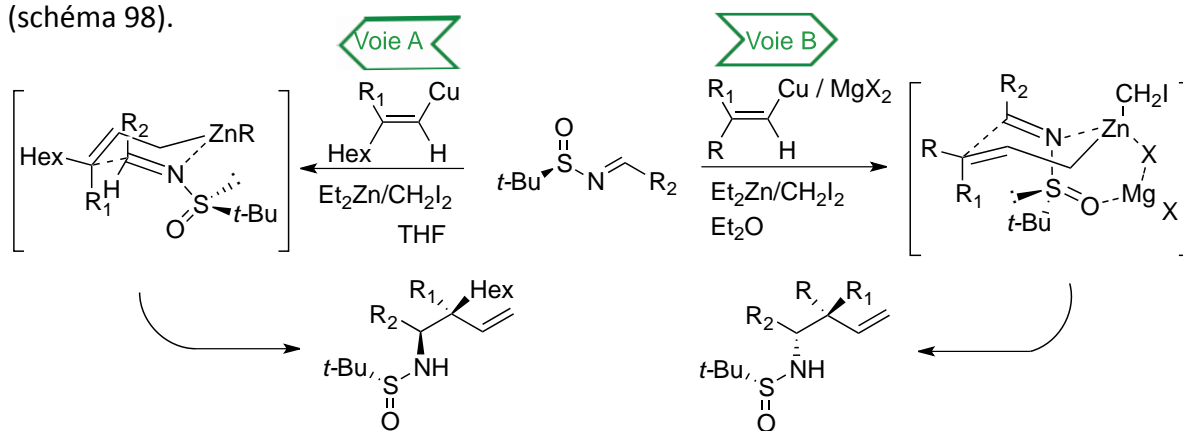


Schéma 98 : mécanismes proposés par *Marek et Knochel*

<sup>88</sup> G. Kolodney, G. Sklute, S. Perrone, P. Knochel, I. Marek, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 9291.

<sup>89</sup> G. Sklute, I. Marek, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 4642.

Cette seconde partie vise à étudier l'influence de  $\text{EtAl}(i\text{-Bu})_2$ , co-produit de l'étape de transmétallation  $\text{Al} \rightarrow \text{Zn}$ , mis en jeu lors de la première partie de ce travail. En effet, les espèces à base d'aluminium sont par nature des acides de Lewis, elles peuvent ainsi être impliquées dans le mécanisme de la réaction d'allylation d'imine.

Nous envisageons, au cours de cette partie, de générer l'allylzinc *via* une autre source organométallique permettant de s'affranchir de la co-formation d'acide de Lewis qui impacterait la stéréosélectivité de la réaction d'allylation.

Notre choix s'est porté sur l'utilisation d'allylzirconium comme précurseur de l'allylzinc afin de générer un acide de Lewis supposé plus inerte que les sels d'aluminium (schéma 99).

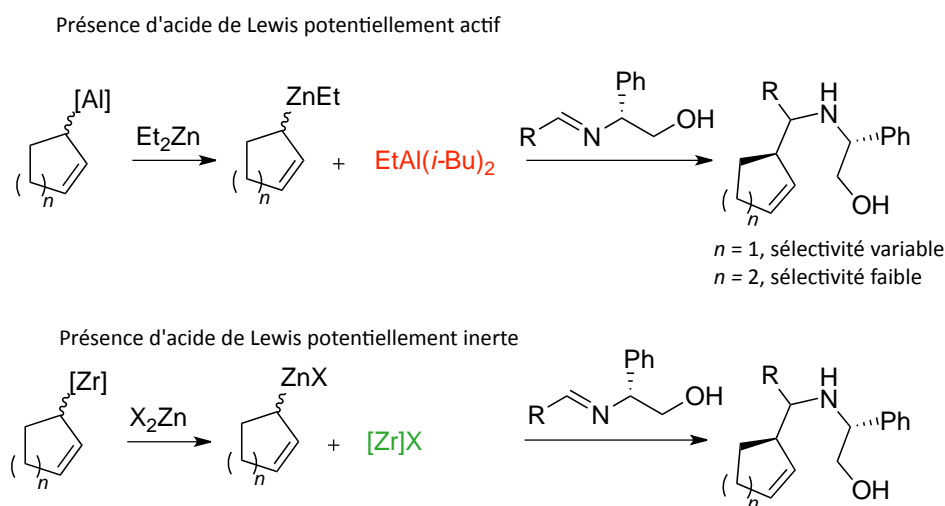


Schéma 99 : les allylzirconiums comme précurseurs d'allylzincs

## I.2 La chimie du zirconium

### I.2.1 Généralités

Le zirconium Zr est un métal de transition appartenant, avec le titane, à la colonne IV de la classification périodique. Le degré d'oxydation le plus commun du zirconium est (+IV) mais il existe également de nombreux complexes (+II). La particularité de certains complexes, tels que les complexes oléfiniques de zirconium  $\text{Cp}_2\text{Zr}$ -alcène/alcyne, est l'existence de deux formes limites se caractérisant par des degrés d'oxydation différents (+II) et (+IV) (schéma 100).

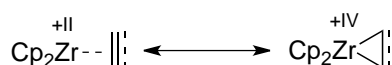


Schéma 100 : formes limites du complexe  $\text{Cp}_2\text{Zr}$ -alcène/alcyne

En effet, l'alcène se lie à l'atome de zirconium *via* son orbitale  $\pi$  en créant une liaison avec une orbitale  $d$  vide du métal. Cette liaison est également renforcée par rétrodonation des électrons du métal vers l'orbitale antiliante  $\pi^*$  de l'alcène. Cette rétrodonation s'accompagne de l'augmentation de la longueur de la liaison CC, le complexe est intermédiaire entre un système  $\pi$  et un zirconocyclopropane.

Les zirconocènes sont les complexes les plus abondamment utilisés en synthèse organique. En effet, la présence de cyclopentadiène permet de compenser la pauvreté électronique de ce métal de transition. Le dichlorure de zirconocène, un complexes à 16 électrons  $d^0$  à l'état d'oxydation (+IV), constitue la source de zirconocène la plus fréquemment utilisée et permet d'accéder à des intermédiaires organométalliques applicables en synthèse (schéma 101). L'orbitale vacante de ces complexes (orbitale  $4d$ ) est le siège de nombreuses réactions chimiques notamment avec des donneurs d'électrons.

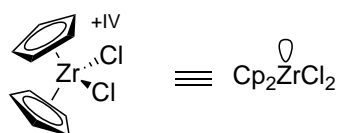


Schéma 101 : complexe de dichlorure zirconocène

La chimie des zirconocènes repose principalement sur un processus impliquant des interactions avec des systèmes  $\pi$ .

### Les réactions de $\pi$ -complexation

Les réactions de  $\pi$ -complexation sont réalisables uniquement sur les complexes  $d^2$ . Les complexes  $Cp_2Zr$ -alcènes/alcynes résultent de cette interaction, ils se présentent sous deux formes, un métallacycle (complexe  $\sigma$ ) et un complexe  $\pi$  (schéma 102).

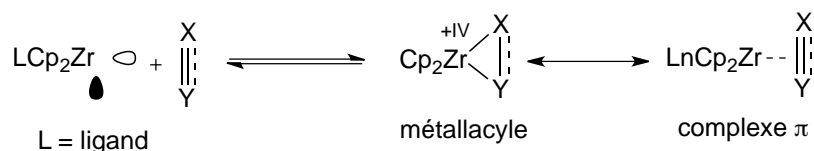


Schéma 102 : interaction avec des liaisons  $\pi$  :  $\pi$ -complexation

### L'hydrozirconation

La réaction d'hydrozirconation est une insertion de ligand insaturé dans la liaison Zr-H. Cette réaction est possible sur un certain nombre de substrats tels que des alcènes, des alcynes, des nitriles, des carbonyles etc (schéma 103).

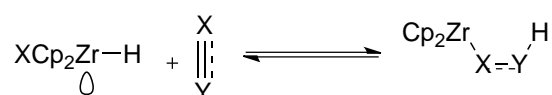


Schéma 103 : interaction avec des liaisons  $\pi$  : hydrozirconation

## 1.2.2 Les deux principaux réactifs utilisés en chimie du zirconium

### 1.2.2.1 Le réactif de Negishi

#### Préparation et caractérisation :

Développé en 1986, le complexe  $Cp_2Zr$ -Butène, dit de Negishi, est généré à partir de  $Cp_2ZrCl_2$  et de deux équivalents de  $n$ -BuLi à basse température. Le complexe intermédiaire  $Cp_2ZrBu_2$  subit une  $\beta$ -fragmentation, activée par une interaction agostique Zr-H, lorsque la température remonte, donnant ainsi le complexe  $Cp_2Zr$ -Butène (+II) (schéma 104).

Le mécanisme peut être soit concerté, impliquant une des deux chaînes butyle agissant comme une base, conduisant directement au métallacycle (schéma 104, (1)), ou selon une séquence déshydrométallation/élimination réductrice (schéma 104, (2)) menant au complexe oléfinique équivalent.

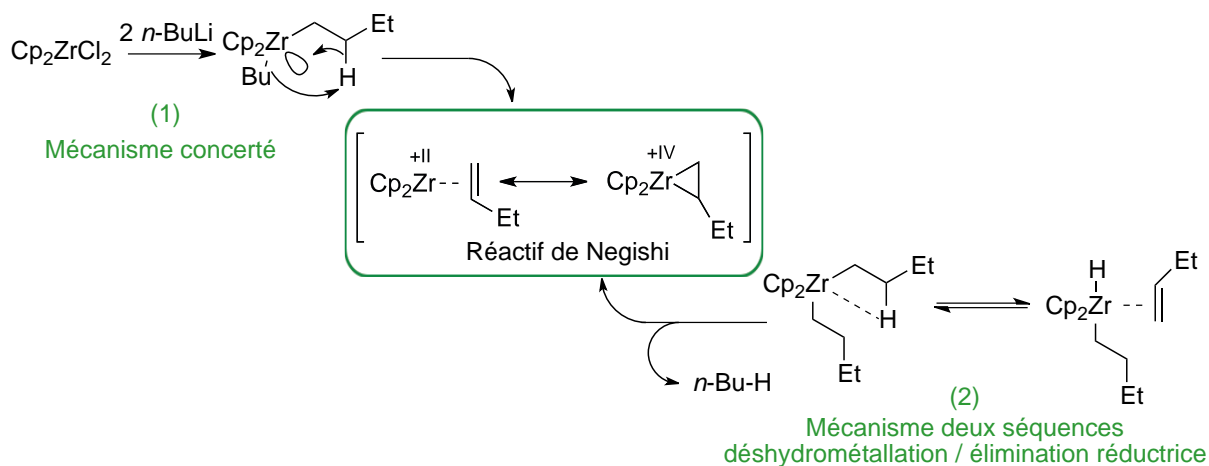


Schéma 104 : mécanisme de β-fragmentation

Ce complexe constitue, avec le complexe acétylénique développé par *Rosenthal* (schéma 105), un vecteur de l'espèce  $\text{Cp}_2\text{Zr}$ .

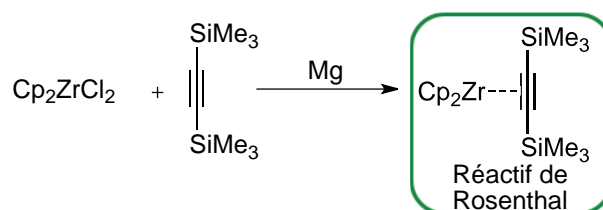


Schéma 105 : autre vecteur de l'espèce  $\text{Cp}_2\text{Zr}$

Alternativement, « $\text{Cp}_2\text{Zr}$ » peut être obtenu par réduction de  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  par le Naphthalène<sup>90</sup>, le magnésium en présence de chlorure de mercure<sup>91</sup>, ou encore de lanthanides<sup>92</sup>.

Néanmoins, le réactif de Negishi demeure l'équivalent synthétique du zirconocène le plus fréquemment utilisé pour le développement de méthodologie associant la chimie du zirconium à bas degré d'oxydation.

### Génération d'allylzirconocène par des éthers allyliques et leurs dérivés

Parmi les nombreuses applications du réactif de Negishi, la génération d'allylzirconocènes et d'espèces apparentées a fait l'objet de nombreux travaux.

La chimie du zirconocène «  $\text{Cp}_2\text{Zr}$  », appliquée aux éthers allyliques ou aux alcènes équivalents, permet de générer des allylzirconocènes. Ainsi, *Taguchi* et *Hanzawa* se sont intensément impliqués dans la synthèse de ces complexes. Leurs travaux ont débuté par des éthers allyliques simples<sup>93</sup> (schéma 106). Le mécanisme suppose un échange de ligand

<sup>90</sup> G. W. Watt, F. O. Drummond, *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 5926.

<sup>91</sup> S. Thanedar, M. F. Farona, *J. Organomet. Chem.*, **1982**, 235, 65.

<sup>92</sup> C. Denhez, S. Médégar, F. Hélicon, J.-L. Namy, J.-L. Vasse, J. Szymoniak, *Org. Lett.*, **2006**, 14, 2945.

<sup>93</sup> H. Ito, T. Taguchi, Y. Hanzawa, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 1295.



entre le réactif de Negishi et l'éther allylique menant au complexe  $\pi$  correspondant. Sous sa forme métallacycle, ce nouveau complexe subit une  $\beta$ -élimination déclenchée par une interaction Zr-O, conduisant à l'allylmétal terminal, directement dans le cas des éthers allyliques linéaires ou *via* une métallotropie dans le cas d'éthers allyliques branchés.

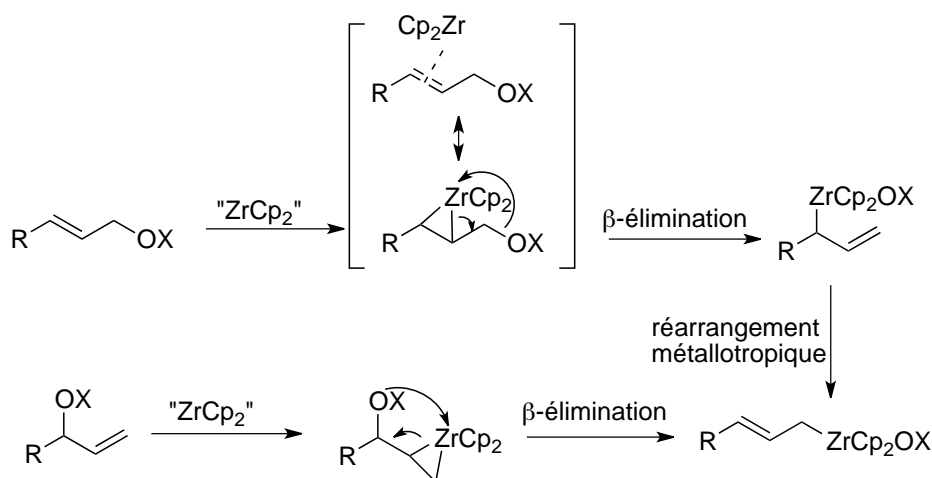


Schéma 106 : synthèse d'allylzirconocène à partir d'éthers simples

L'application de ces allylzirconiums (*E*) sur des aldéhydes conduit à des alcools homoallyliques majoritairement *anti* (schéma 107).

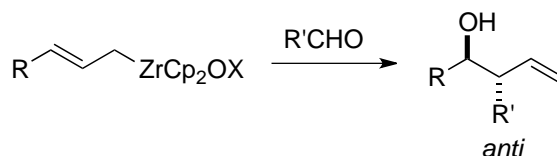


Schéma 107 : synthèse d'alcools homoallyliques *anti* par des allylzirconiums

Taguchi et Hanzawa ont étendu cette méthodologie aux acétals<sup>94</sup>. Le produit de  $\beta$ -élimination donne un énoïl de configuration (*Z*), favorisé par une interaction entre le zirconium et l'oxygène (schéma 108).

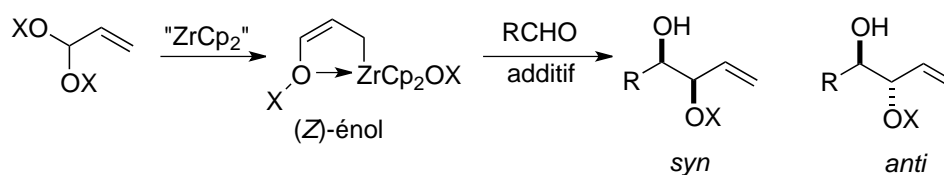


Schéma 108 : génération d'allylzirconocènes à partir du dérivé acétals

<sup>94</sup> H. Ito, T. Taguchi, Y. Hanzawa, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 51, 7873.

De plus, ils ont observé une stéréosélectivité changeante en fonction de la présence ou non d'acide de Lewis. L'usage du  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  conduit aux alcools homoallyliques *syn*, tandis que l'absence d'additif conduit majoritairement aux composés *anti* (schéma 109).

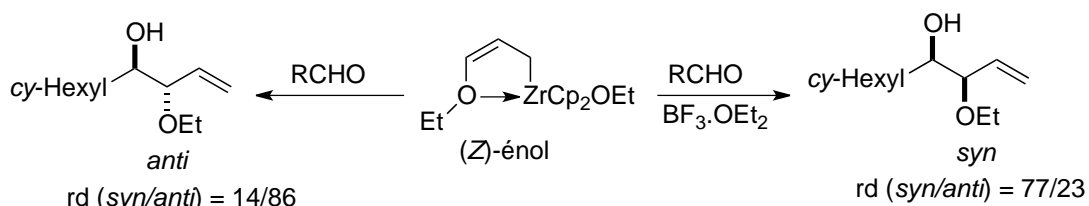


Schéma 109 : influence d'un acide de Lewis sur la stéréosélectivité

Ces mêmes chercheurs ont étendu cette approche aux orthoesters allyliques<sup>95</sup> et éthers propargyliques<sup>96</sup>. Dans ce dernier cas un mélange d'alcools propargylique et allénique est obtenu. Le mécanisme passe par un intermédiaire zirconocène allénique (schéma 110).

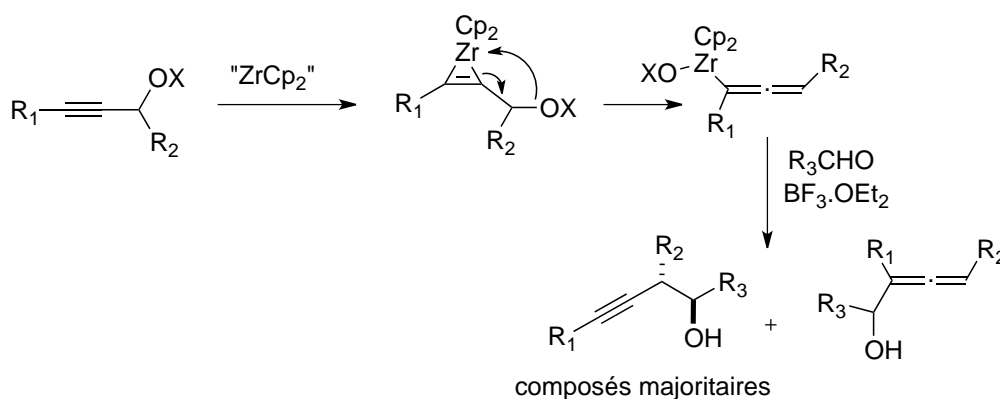


Schéma 110 : insertion d'un fragment propargylique à un aldéhyde

En 2001, Bertus et Szymoniak ont adapté ce mode de génération à la préparation régiosélective de diénylzirconocènes réagissant régio- et stéréosélectivement avec des aldéhydes<sup>97</sup> (schéma 111).

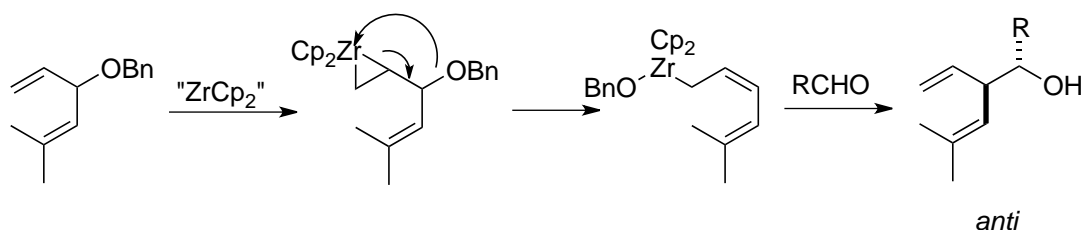


Schéma 111 : préparation régiosélective de diénylzirconocène

<sup>95</sup> H. Ito, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 33, 5829.

<sup>96</sup> H. Ito, T. Nakamura, T. Taguchi, Y. Hanzawa, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 26, 3769.

<sup>97</sup> a) P. Bertus, F. Cherouvrier, J. Szymoniak, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 1677. b) P. Bertus, L. Drouin, C. Laroche, J. Szymoniak, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 1364.

### Génération d'allylzirconocènes à partir d'alcènes

Oshima a quant à lui décrit la génération des allylzirconocènes à partir d'alcènes. Cette approche repose sur un équilibre entre le complexe Zr(+II)- $\pi$ -oléfine et une forme allylique où le zirconium porte un ligand hydrure (schéma 112).

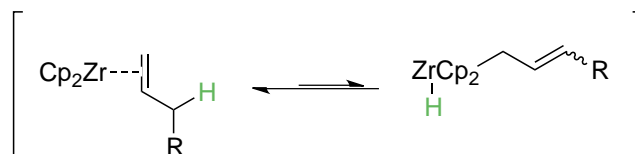


Schéma 112 : équilibre entre deux complexes de zirconium

Bien que l'équilibre soit déplacé vers le complexe de zirconium (+II)<sup>98</sup>, Oshima piège l'hydrure de zirconocène par réduction d'une cétone afin de former l'allylzirconium<sup>99</sup> (schéma 113). Ces allylmétaux sont appliqués à des aldéhydes, qui en fonction de la température du milieu, donneront des alcools homoallyliques *anti* à basse température, et *syn* à 25°C. Il justifie ce changement de stéréosélectivité par une rétro-allylation du composé *anti* vers le composé *syn*.

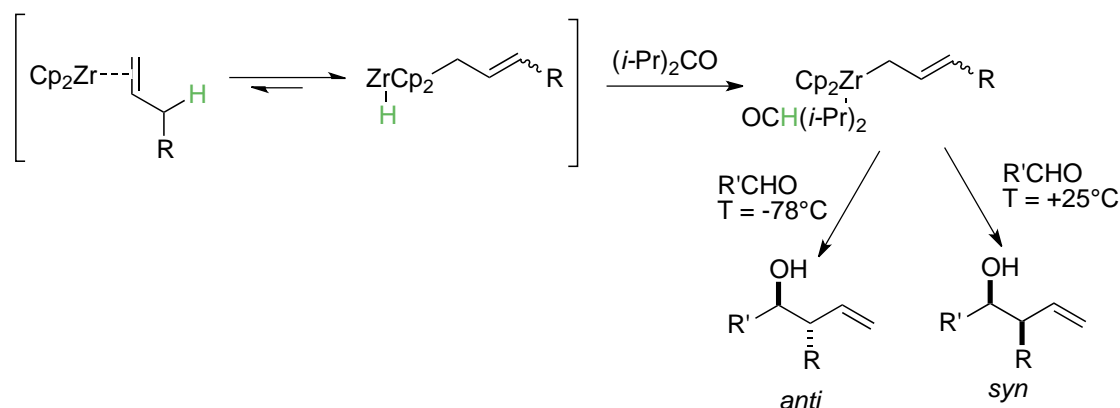


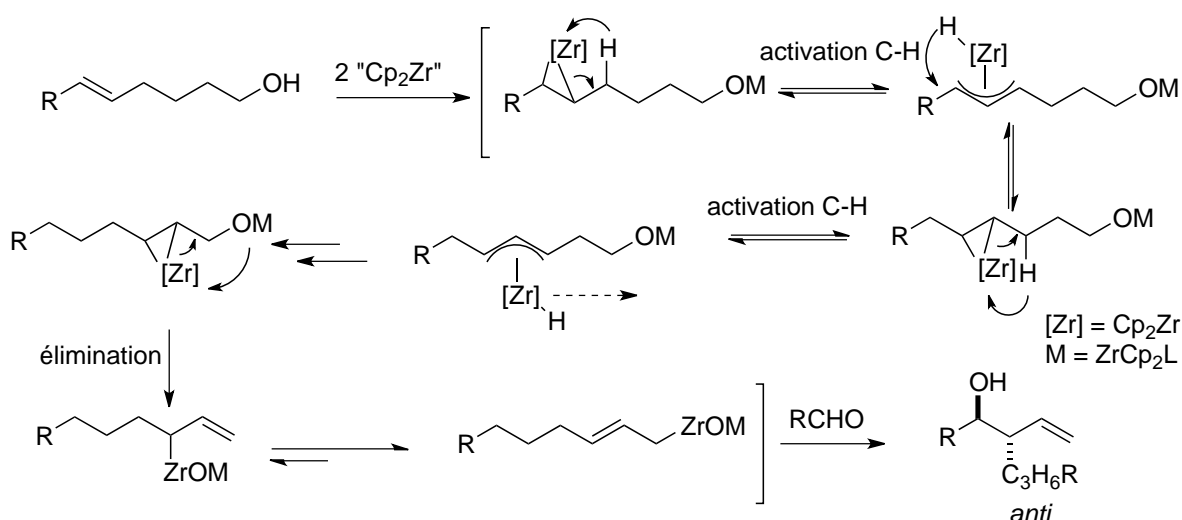
Schéma 113 : synthèse d'alcools homoallyliques dont la stéréosélectivité dépend de la température

<sup>98</sup> a) K. Fujita, H. Yorimitsu, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 12115. b) K. Fujita, H. Shinokubo, K. Oshima, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, 42, 2550. c) K. Fujita, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Chem. Rec.*, **2004**, 4, 110.

<sup>99</sup>K. Fujita, H. Yorimitsu, H. Shinokubo, K. Oshima, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 3302.

## Génération d'allylmetaux à partir d'alcools gras insaturés.

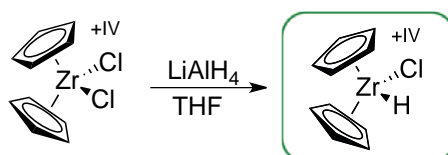
Marek et son équipe synthétisent les allylzirconocènes en partant d'alcools insaturés à longues chaînes<sup>100</sup>. Ces deux fonctions sont installées à chacune des deux extrémités de la molécule (schéma 114). Le zirconium va effectuer une promenade le long de la chaîne carbonée par activations successives de liaison C-H, jusqu'à atteindre la position  $\beta$  de l'alcool. Il s'en suit une  $\beta$ -élimination, *via* le mécanisme décrit par *Taguchi*, afin de former l'allylzirconocène.



### I.2.2.2 Le réactif de Schwartz

#### Préparation et caractérisation

La 2<sup>ème</sup> principale thématique associée au zirconium repose sur l'utilisation de l'hydruure de chlorozirconocène (schéma 115). Décrit pour la première fois en 1970 par *Wales* et *Weigold*, et communément appelé réactif de Schwartz,  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}(\text{H})$ , est synthétisé à partir du dichlorozirconocène et le  $\text{LiAlH}_4$ <sup>101</sup>. Quatre années plus tard, *Schwartz* et son équipe ont développé de nombreuses réactions d'hydrométallation<sup>102</sup>. C'est le début d'une longue série d'applications pour ce réactif.



**Schéma 115 : réactif de Schwartz**

<sup>100</sup> N. Chinkov, A. Levin, I. Marek, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 465.

<sup>101</sup> P. C. Wales, A. P. Weigold, *J. Organomet. Chem.*, **1970**, 24, 405.

<sup>102</sup> a) D. W. Hart, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 8115. b) D. W. Hart, T. F. Blackburn, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 679. c) C. A. Bertelo, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 262. d) J. A. Labinger, J. Schwartz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1976**, 15, 333.

C'est un complexe de zirconium (+IV),  $d^0$  à 16 électrons, pouvant être préparé également par d'autres réducteurs tels que le  $\text{LiAl}(\text{O}t\text{-Bu})_3\text{H}$  ou le  $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$  utilisés respectivement par *Wailes*<sup>103</sup> et *Schwartz*<sup>104</sup>. Le réactif de Schwartz peut être généré *in situ*, notamment par un traitement au DiBAL-H dans le THF<sup>105</sup>.

### Réactivité du Schwartz

Les hydrures de métaux de transition constituent des agents importants d'hydrométtallation d'alcynes et d'alcènes non-activés. La réaction d'hydrozirconation est régio- et stéréosélective (schéma 116), plaçant le zirconium sur le carbone le moins encombré selon un mode de *syn* addition et menant respectivement aux alkylzirconocènes et aux vinylzirconocènes (*E*).

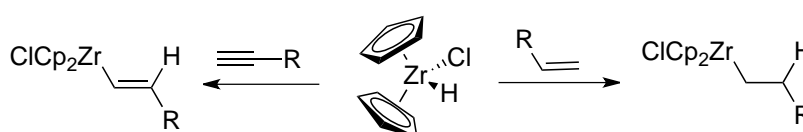


Schéma 116 : hydrozirconation d'alcyne et d'alcène

En terme de réactivité, le réactif d'hydrozirconation se révèle être plus modéré en comparaison avec l'hydroboration. En effet, l'hydroboration semble être plus efficace sur des oléfines tétrasubstituées. Cependant, la régiosélectivité de l'hydrozirconation et sa tolérance vis-à-vis d'autres fonctions est un atout majeur pour ces réactifs.

L'addition du réactif de Schwartz sur des oléfines internes conduit à des alkylzirconiums primaires (schéma 117). En effet, le zirconium migre le long de la chaîne carbonée *via* un processus d'équilibration entre les composés  $\sigma$ -alkylzirconiums et les complexes  $\pi$  correspondants, jusqu'à atteindre la position terminale la moins encombrée.

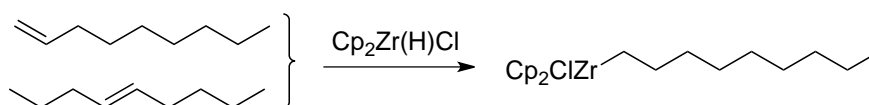


Schéma 117 : migration du zirconium au sein de la chaîne carbonée d'une oléfine interne

Dans le cas de substrat polyinsaturé, le zirconium se fixe préférentiellement sur l'alcène le plus dégagé. À titre d'exemple peut être cité un des travaux du laboratoire ; l'hydrozirconation chimiosélective de diènes aménagés suivie de la substitution du zirconium par un atome d'iode permet la synthèse de dérivés iodés<sup>106</sup>. La substitution de l'atome de zirconium par l'iode implique une inversion de polarité du carbone (schéma 118).

<sup>103</sup> P. C. Wailes, H. Weigold, *Inorg. Synth.*, **1979**, 19, 223.

<sup>104</sup> D. B. Carr, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 3521.

<sup>105</sup> Z. Huang, E. Negishi, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 3675.

<sup>106</sup> P.O Delay, T. K. Pradhan, E. Lombert, J.L. Vasse, J. Szymoniak, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 3395.

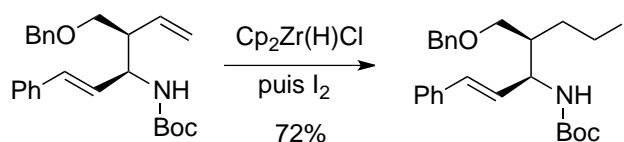


Schéma 118 : hydrozirconation régiosélective d'un diène

La réaction d'hydrozirconation peut être appliquée à différents systèmes insaturés tels que des alcènes, des alcynes, des polyènes et des composés insaturés comportant des hétéroatomes (imines, carbonyles...). L'efficacité de l'hydrozirconation d'alcènes cycliques dépend fortement de la taille et de la tension du cycle.

La réaction d'hydrozirconation peut être mise en œuvre pour la préparation directe des allylzirconocènes ou à partir des produits d'hydrozirconation.

#### Génération d'allylzirconium par hydrozirconation d'allènes

Les allylzirconocènes peuvent être préparés rapidement à partir d'allènes. *Suzuki* a mis au point une méthode de génération de ces complexes par hydrozirconation d'allènes (schéma 119)

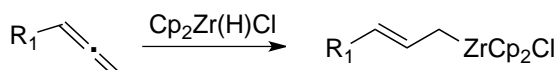


Schéma 119 : synthèse d'allylzirconocène *via* une hydrozirconation d'allènes

Il a d'abord travaillé sur des espèces bimétalliques (composé I, schéma 120) en générant des allylzirconiums à partir d'allénylstannanes<sup>107</sup>. L'ajout d'aldéhydes conduit à un alcoolate de zirconium *anti* (composé II, schéma 120)<sup>108</sup> évoluant vers le diène conjugué par élimination en présence d'un acide de Lewis.

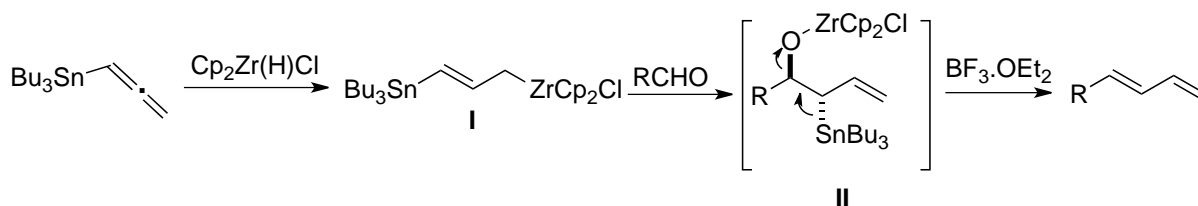


Schéma 120 : synthèse de diènes conjugués à partir l'allylzirconocène

<sup>107</sup> H. Maeta, T. Hasegawa, K. Suzuki, *Synlett*, **1993**, 5, 341.

<sup>108</sup> M. Chino, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Synlett*, **1994**, 5, 359.

## Génération d'allylzirconocène par insertion de carbénoïdes dans les vinylzirconocènes

*Whitby* propose une synthèse d'allylzirconocène par insertion d'halogénures de lithiens géminaux à des zirconocènes vinyliques<sup>109</sup> (schéma 121). Dans un premier temps, le lithien réagit avec le zirconocène pour donner un complexe ate qui évolue vers l'allylzirconocène.

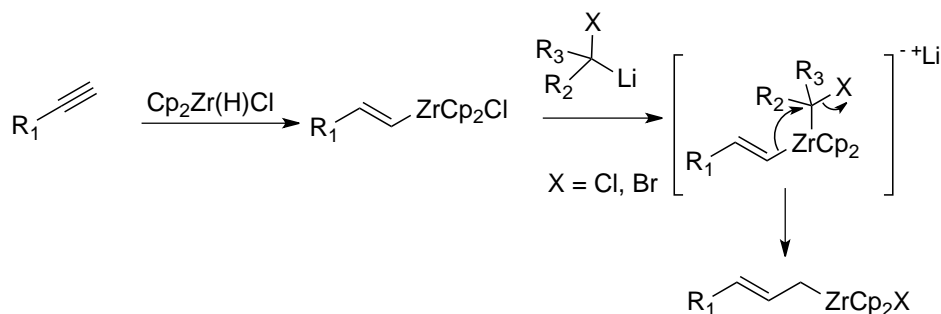


Schéma 121 : insertion de carbénoïdes dans les vinylzirconocènes

Les travaux *Whitby* ont été nombreux, chacun introduisant divers carbénoïdes tels que des *gem*-bromolithiens incorporant un groupement éther<sup>110</sup>, silylé ou encore cyclopropyle<sup>111</sup> (schéma 122).

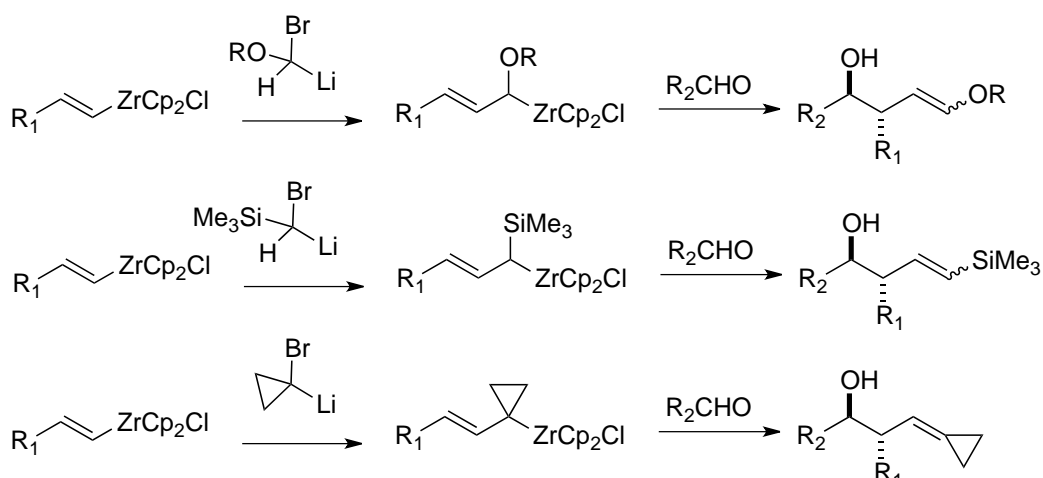


Schéma 122 : synthèses d'alcools homoallyliques par différents types de carbénoïdes

Cependant, l'utilisation des allylzirconocènes se limite aux aldéhydes et cétones. Des électrophiles moins réactifs tels que les imines se révèlent inertes vis-à-vis de ces complexes. La congestion stérique engendrée par les ligands cyclopentadiényles est en partie responsable de ce manque de réactivité. Néanmoins, un large panel de transmétalements, conduites *in situ*, a été développé afin de pallier cette limitation.

<sup>109</sup> A. N. Kasatkin, R. J. Whitby, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 9353.

<sup>110</sup> A. N. Kasatkin, R. J. Whitby, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 6211.

<sup>111</sup> E. Thomas, A. N. Kasatkin, R. J. Whitby, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 9181.

### I.2.2.3 La transmétallation du zirconium

Parmi les transmétallations du zirconium/métal décrites (Al, B, Cu, Ni, Hg, Pd, Sn, Zn)<sup>112</sup>, celles impliquant le cuivre et le zinc ont présenté de grands succès en synthèse organique.

En effet, la transmétallation par le zinc est essentiellement développée dans le cas des vinylzirconocènes. Cette transmétallation est souvent associée à une première étape d'hydrozirconation. En 1978, *Negishi* a mis en évidence un échange de ligand entre le zirconium et le zinc<sup>113</sup>. Lors d'un couplage croisé pallado-catalysé entre les vinylzirconocènes et différents halogénures, il a constaté que le ZnCl<sub>2</sub> accélérât la réaction. La transmétallation Zr→Zn a également été exploitée par *Wipf* pour préparer des vinylzincs et accéder notamment à des alcools allyliques<sup>114</sup>. Une version asymétrique permet de synthétiser des alcools allyliques énantioenrichis<sup>115</sup> (schéma 123).

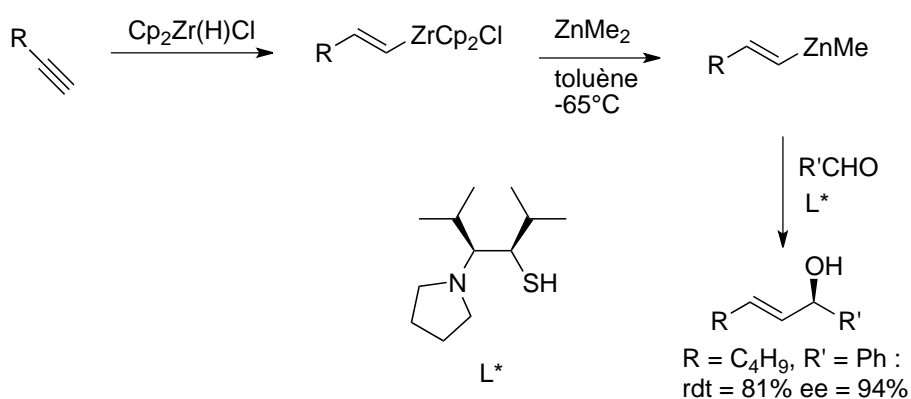


Schéma 123 : transmétallation du zirconium par le zinc, synthèses d'amines allyliques

*Wipf* propose également une synthèse originale d'amines cyclopropanées par une séquence hydrozirconation/transmétallation Zr→Zn/addition sur une imine. Il accède intermédiairement à une amine allylique<sup>116</sup>, laquelle subit une étape de cyclopropanation intramoléculaire de type Simmons-Smith (schéma 124).

<sup>112</sup> P. Wipf, H. Jahn, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 12853.

<sup>113</sup> E. Negishi, N. Okukado, A. O. King, D. E. Van Horn, B. I. Spiegel, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 2254.

<sup>114</sup> P. Wipf, W. Xu, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 5197.

<sup>115</sup> P. Wipf, N. Jayasuriya, *Chirality*, **2008**, 20, 425.

<sup>116</sup> P. Wipf, C. Kendall, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 5122.



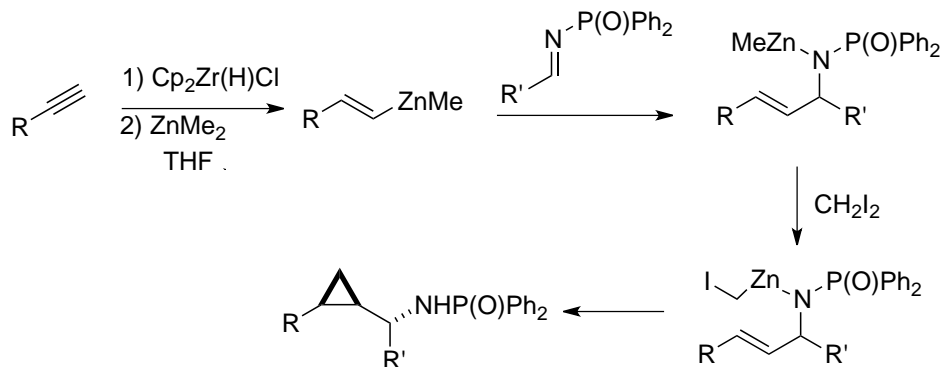
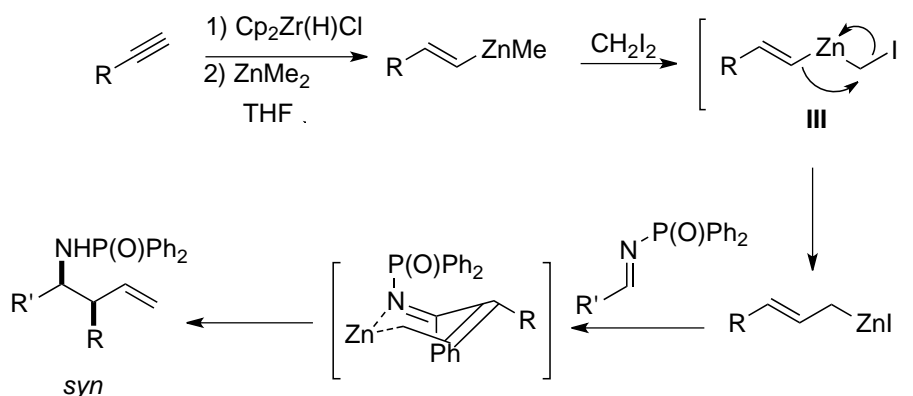
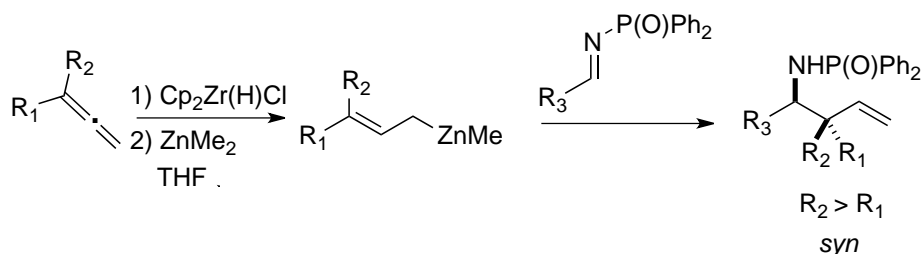


Schéma 124 : synthèse d'amines cyclopropanes

En faisant varier l'ordre d'introduction de ces mêmes réactifs, les mêmes auteurs accèdent à présent aux amines homoallyliques<sup>117</sup>. L'allylzinc est généré après un réarrangement du métal carbénoïde **III** (schéma 125). L'addition d'imines phosphorylées conduit à des amines homoallyliques *syn* selon un état de transition cyclique chaise à six centres.

Schéma 125 : synthèse d'allylzinc *via* un vinylzinc

Les allylzincs peuvent être générés *via* une séquence d'hydrozirconation d'allènes, suivie de la transmétalement par le zinc. *Wipf* isole des amines homoallyliques *syn* comportant un centre quaternaire contigu à l'azote<sup>118</sup> (schéma 126).

Schéma 126 : synthèse d'allylzinc *via* une séquence hydrozirconation d'allènes et de transmétalement

<sup>117</sup> P. Wipf, C. Kendall, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 2773.

<sup>118</sup> P. Wipf, J. G. Pierce, *Org. Lett.*, **2005**, 16, 3537.

La méthodologie hydrozirconation/transmétallation a trouvé son intérêt dans quelques applications synthétiques de composés naturels et/ou biologiquement actifs notamment la sphingosine et l'halichlorine.

*Murakami* et *Furusawa* ont utilisé la transmétallation Zr→Zn lors de la préparation de l'*erythro*- et *threo*- sphingosine, impliquant une addition hautement diastéréosélective du vinylzirconocène **IV**<sup>119</sup> (schéma 127). En effet, le choix du solvant oriente la stéréochimie relative de l'alcool homoallylique. Dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, l'alcool **V-syn** est obtenu majoritairement avec une haute diastéréosélectivité. Le produit **V-anti** est obtenu dans le THF avec une plus modeste diastéréosélectivité (12 : 1). La sélectivité est augmentée à 20 : 1 par remplacement du diéthylzinc par le ZnBr<sub>2</sub>.

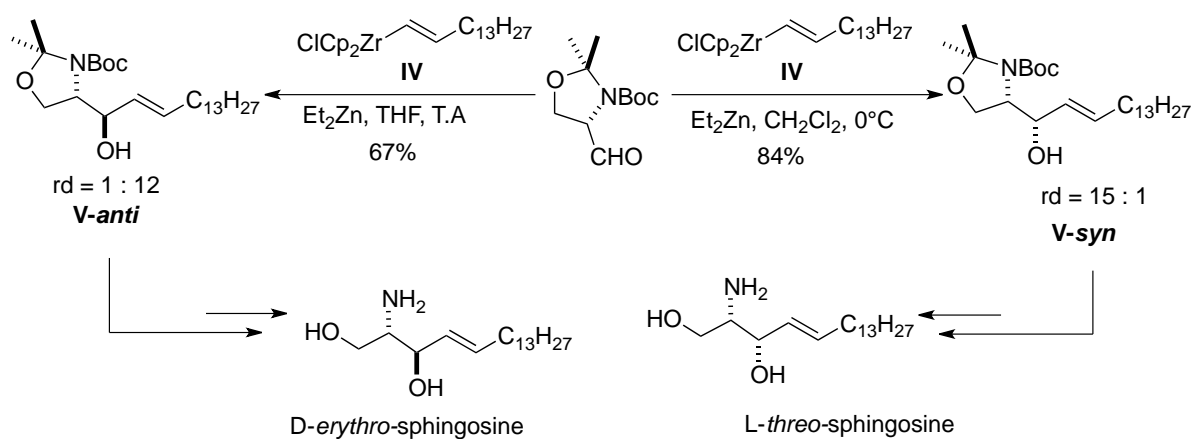


Schéma 127 : synthèse de la sphingosine

La séquence hydrozirconation/transmétallation Zr→Zn a également été exploitée par *Danishefsky* et son équipe lors de la synthèse totale de l'halichlorine, molécule présente dans une éponge marine<sup>120</sup> (schéma 128). Le composé **VI** est obtenu avec une diastéréosélectivité de 4 : 1. En l'absence de l'aminoalcool de Soai (*R*)-**VII**, l'addition n'est pas diastéréosélective.

<sup>119</sup> T. Murakami, K. Furusawa, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 9257.

<sup>120</sup> D. Trauner, J. B. Shwarz, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38, 3542.

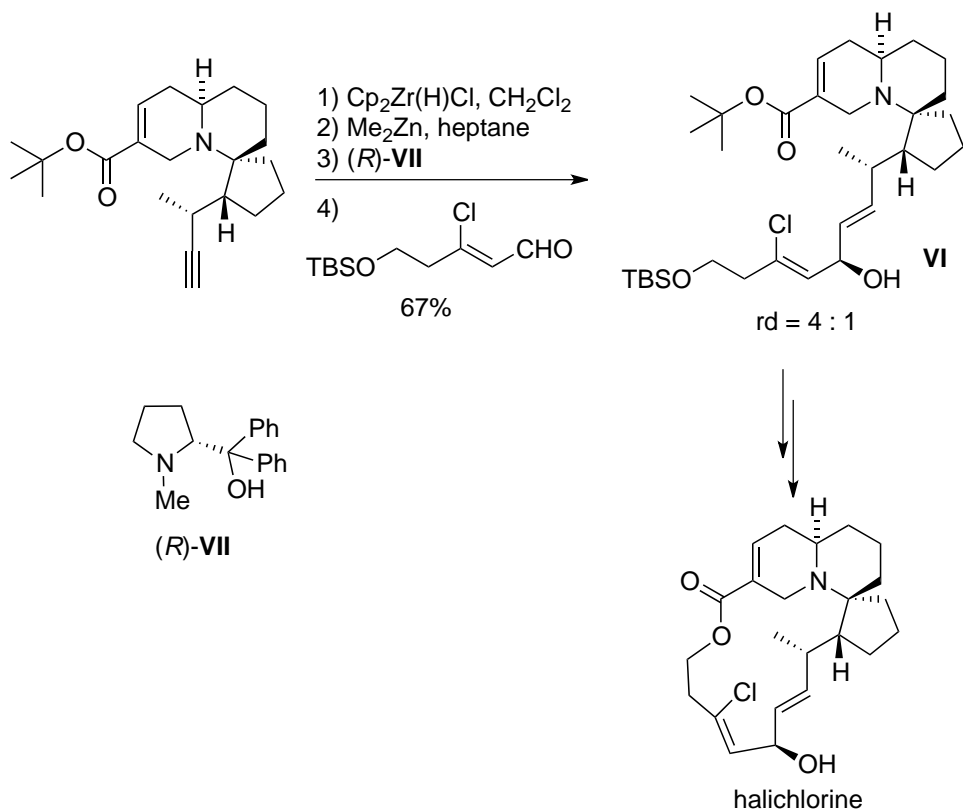


Schéma 128 : synthèse de la (+)-halichlorine par une séquence hydrozirconation/transmétallation

## II Résultats et discussion

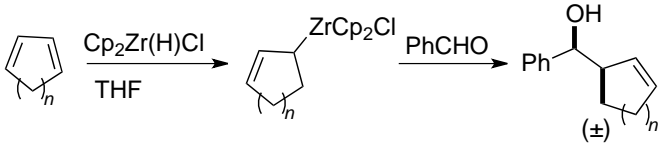
L'hydrozirconation régiosélective de diènes cycliques conjugués constitue une nouvelle approche de génération d'allylzirconocènes. Les allylboranes cycliques, synthétisés par hydroboration<sup>121</sup>, sont davantage décrits dans la littérature, tandis que l'accès aux allylzirconocènes cycliques, à notre connaissance, n'ont pas de précédents. Nous avons donc entrepris, dans un premier temps, d'étudier la faisabilité de l'hydrozirconation sur des diènes cycliques conjugués.

### II.1 Hydrozirconation

#### II.1.1 Hydrozirconation de diènes conjugués cycliques

L'hydrozirconation est conduite sur le pentadiène et le cyclohex-1,3-diène. Le réactif de Schwartz est additionné rapidement et à température ambiante à une solution de diène dans le THF afin de nous rapprocher des précédentes conditions opératoires. Dans ces conditions, l'hydruure de zirconium est consommé en 30 minutes. Il en résulte une couleur rouge intense du milieu dans le cas du cyclopentadiène et rouge clair dans le cas du cyclohexadiène. L'addition de benzaldéhyde permet de rendre compte de la régiosélectivité de la réaction. Les résultats sont indiqués dans le tableau 7.

Tableau 7 : essais d'hydrozirconation de diènes



	$n$	rdt
1	1	60%
2	2	15%

Ces deux expériences démontrent que la régiosélectivité de la réaction d'hydrozirconation dépend fortement de la taille du cycle. Cette réaction se révèle régiosélective dans le cas du cyclopentadiène. Cependant, l'allylmétallation du benzaldéhyde par l'allylzirconium-C6 est inadaptée. Les alcools homoallyliques obtenus sont de configuration *syn*, comme anticipé par les précédents de la littérature.

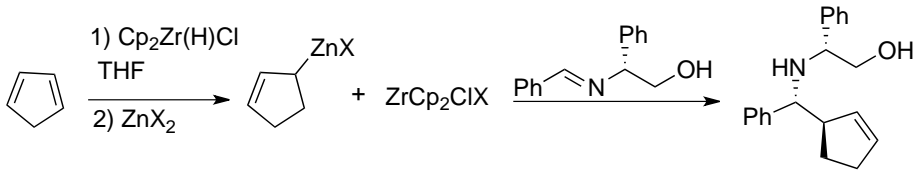
<sup>121</sup>H. C. Brown, P. K. Jadhav, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 2564.

### II.1.2 Transmétallation Zr→Zn

Afin d'étendre le panel d'électrophiles aux imines, la transmétallation Zr→Zn a été ensuite étudiée. Cette étape vise notamment à estimer l'impact du co-produit de transmétallation sur la réaction principale d'allylation d'imine.

La source de zinc a été ajoutée une fois l'hydrozirconation du cyclopentadiène achevée. Le mélange est agité deux heures à température ambiante, puis refroidi à -60°C avant d'introduire l'aldimine dérivée du (*R*)-phénylglycinol et du benzaldéhyde. Différents agents de transmétallation ont été testés, les expériences figurent dans le tableau 8. Les excès diastéréoisomériques du composé **2a** sont déterminés par RMN <sup>1</sup>H.

Tableau 8 : détermination de l'agent de transmétallation



	ZnX <sub>2</sub>	rd ( <i>anti</i> / <i>syn</i> )	rd ( <i>anti</i> )	rdt
1	ZnCl <sub>2</sub>	n.d.	n.d.	10% <sup>a</sup>
2	Zn(OTf) <sub>2</sub>	1,3 / 1	4 / 1	75% <sup>b</sup>
3	ZnEt <sub>2</sub>	<20 / 1	20 / 1	80%

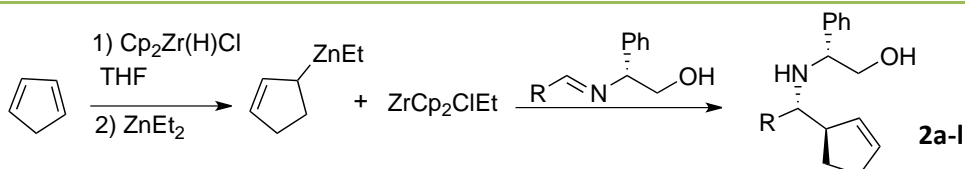
<sup>a</sup> rendement déterminé par RMN <sup>1</sup>H ; <sup>b</sup> rendement des deux isomères *syn* & *anti*

Dans ces conditions, le dichlorure de zinc ne permet pas d'obtenir un résultat satisfaisant (entrée 1, tableau 8). *A contrario*, une bonne conversion est obtenue en utilisant du triflate de zinc, mais cependant, les sélectivités *syn/anti* et au sein du couple *anti* demeurent modestes (entrée 2, tableau 8). Le diéthylzinc se révèle être l'agent de transmétallation de choix puisqu'il offre une très bonne conversion et une allylmétallation d'imine hautement diastéréosélective (entrée 3, tableau 8).

### II.1.3 Application de la méthode

Les conditions opératoires déterminées précédemment sont étendues à d'autres imines dérivées du (*R*)-phénylglycinol. Les résultats sont indiqués dans le tableau 9. Dans ce tableau figurent les résultats obtenus avec la méthode hydroalumination/transmétallation Al→Zn.

Tableau 9 : application de l'allylzinc-C5 à des aldimes diverses, en l'absence d'acide de Lewis



	R	Zr		Al	produit
		rdt (%)	rd ( <i>anti</i> )	rd ( <i>anti</i> )	
1	Ph	80	20 / 1	16 / 1	<b>2a</b>
2	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	70	20 / 1	14,5 / 1	<b>2b</b>
3	4-MeO <sub>2</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	57	20 / 1	7,3 / 1	<b>2d</b>
4	3-pyridyl	38	20 / 1	12 / 1	<b>2e</b>
5	3-furyl	61	20 / 1	11 / 1	<b>2f</b>
6	( <i>E</i> )-Ph-CH=CH	67	20 / 1	4,4 / 1	<b>2g</b>
7	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	67 <sup>a</sup>	4 / 1	5 / 1	<b>2i</b>
8	<i>i</i> -Pr	68	20 / 1	16 / 1	<b>2j</b>
9	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OBn	71 <sup>a</sup>	4,6 / 1	-	<b>2k</b>
10	2-furyl	74	14 / 1	-	<b>2l</b>

<sup>a</sup> rendement de l'ensemble des deux isomères *anti*

Cette méthode fait preuve d'une haute stéréosélectivité, puisque plusieurs substrats sont obtenus avec des excès diastéréoisomériques supérieurs à 95% et de très bons rendements (d'une moyenne de 68%, sauf pour le groupement pyridyle). Les allylations d'imines portant des groupements aryles (entrées 1, 2 & 3, tableau 9), hétéroaryles (entrées 4, 5 & 10, tableau 9), vinyle (entrée 6, tableau 9) et d'alkyle volumineux (entrée 8) sont réalisées avec de hautes diastéréosélectivités. Celle-ci chute lorsque le groupement est un alkyle peu volumineux (entrées 7 & 9, tableau 9).

L'utilisation d'un allylzirconium comme précurseur d'allylzinc permet une nette amélioration de la sélectivité au sein du couple *anti*. Les résultats des entrées 3, 4, 5 démontrent, par comparaison aux résultats obtenus avec l'aluminium, que la présence

d'une fonction potentiellement coordonnée portée par l'imine n'affecte pas la stéréosélectivité.

Afin de confirmer cette tendance, il est nécessaire d'élargir la nature du fragment allyle à l'analogue six chaînons. En effet, l'hydrozirconation n'est pas efficace sur le cyclohexa-1,3-diène. Il existe cependant une méthode alternative pour générer ces allylzirconocènes.

## II.2 Génération d'allylzirconocène par la chimie du zirconium (+II)

Cette méthode alternative de préparation d'allylzirconium repose sur le protocole décrit par *Taguchi* et *Hanzawa* impliquant un éther allylique et le réactif de Negishi<sup>122</sup> (schéma 106, page 71). La stratégie consiste formellement à insérer l'atome de zirconium. La réaction est initiée par échange de ligand entre l'éther allylique et le réactif de Negishi. Il en résulte un zirconoacyclopropane **IIIX**, lequel subit une  $\beta$ -alkoxy-élimination donnant accès à l'allylzirconocène **IX** (schéma 129).

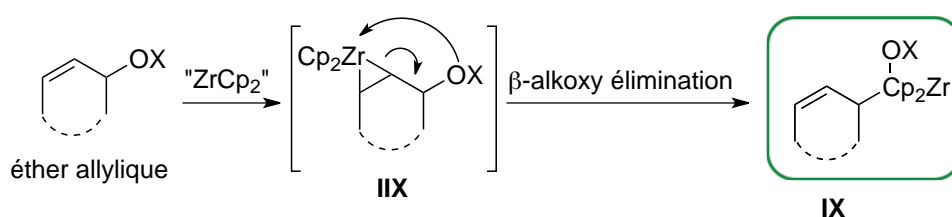


Schéma 129 : stratégie de préparation d'allylzirconium selon la méthode de *Taguchi & hanzawa*

### Préparation des éthers allyliques

Les éthers allyliques sont préparés à partir des cycloalcènes correspondants. La synthèse de ces substrats est réalisée en deux étapes. Dans une première étape, l'alcène subit une *anti* méthoxy-bromation par le NBS et le méthanol utilisé comme solvant. La seconde étape consiste en une déhydrobromation régiosélective en présence de DBU appliquée aux composés **X** et **XI**, les éthers allyliques sont obtenus avec de bons rendements (schéma 130).

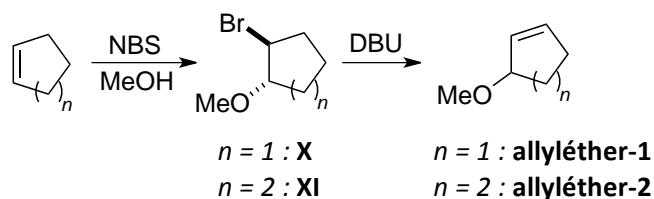


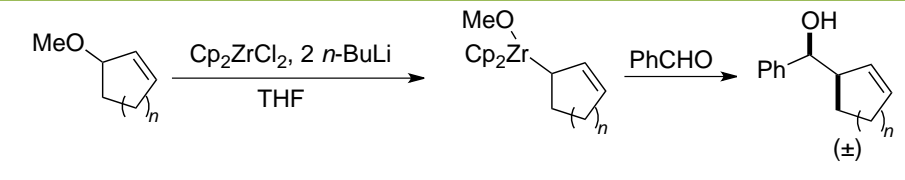
Schéma 130 : synthèse des éthers allyliques

<sup>122</sup> H. Ito, T. Nakamura, T. Taguchi, Y. Hanzawa, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 4507.

## II.2.2 Méthode de *Taguchi-Hanzawa* appliquée aux éthers allyliques cycliques

Le réactif de Negishi est préparé *in situ* à partir de  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  et de deux équivalents de *n*-BuLi, puis appliqué aux allylméthyléthers cycliques à 5 et 6 chaînons. Pour rendre compte de l'efficacité de la méthode, le benzaldéhyde est ajouté après 3h d'agitation à température ambiante. Les résultats sont indiqués dans le tableau 10.

Tableau 10 : application de la méthode de *Taguchi et Hanzawa* aux allyléthers

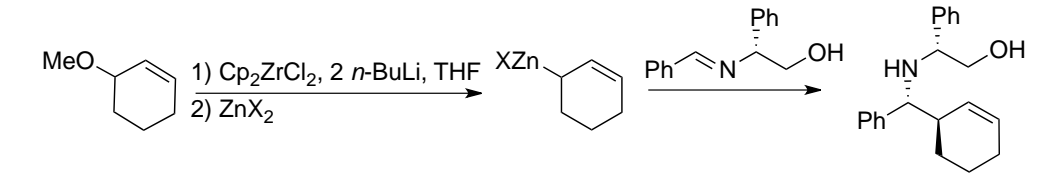


	éther allylique <i>n</i>	rdt
1	1	30%
2	2	83%

En contraste avec l'hydrozirconation, le meilleur résultat est obtenu cette fois-ci avec le substrat à six chaînons. Cette tendance a déjà pu être observée lors de la synthèse d'allyltitaniums cycliques par un complexe Ti-alcène<sup>57</sup> (schéma 53, page 26). En effet, *Gao* obtient des résultats efficaces uniquement sur les substrats cycliques supérieurs à 7 chaînons inclus.

L'étape suivante consiste à transmétaller le zirconium par le zinc. Deux sources de zinc ont été testées, les résultats sont donnés ci-après.

Tableau 11 : détermination de la source de zinc



	$\text{ZnX}_2$	rd ( <i>anti</i> )	rdt
1	$\text{ZnEt}_2$	20 / 1	26%
2	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$	20 / 1	89%

Dans les deux cas, une haute sélectivité au sein du couple *anti* est observée. La conversion se révèle être médiocre avec le diéthylzinc, tandis que le triflate donne de très bons résultats.

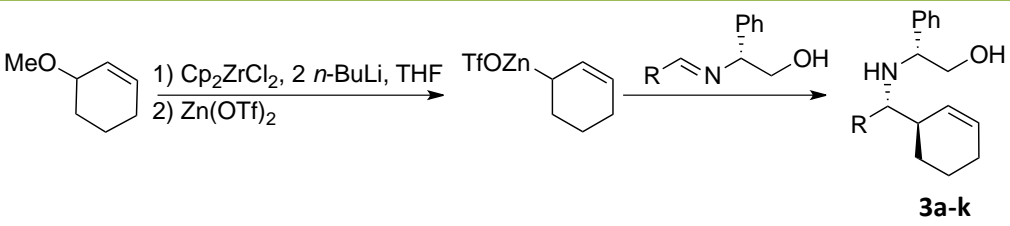
Ce dernier sera utilisé par la suite lors de l'allylation d'imine.



### II.2.3 Criblages d'imines non-racémiques sur l'allylzinc cyclique C6

Afin de compléter l'étude, la séquence est appliquée à plusieurs imines dérivées du (*R*)-phénylgycolinol. Les configurations des isomères majoritaires sont attribuées par analogie des résultats obtenus avec les analogues C5. Les résultats sont indiqués dans le tableau 12.

Tableau 12 : synthèses d'amines homoallyliques *anti*



	R	rd ( <i>anti</i> )	rdt % <sup>a</sup>	produit
1	Ph	20 / 1	89	<b>3a</b>
2	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	20 / 1	63	<b>3c</b>
3	4-MeO <sub>2</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	20 / 1	84	<b>3d</b>
4	2-furyl	12 / 1	94	<b>3e</b>
5	3-pyridyl	20 / 1	73	<b>3f</b>
6	( <i>E</i> )-Ph-CH=CH	20 / 1	77	<b>3g</b>
7	( <i>E</i> )-Ph-CH=CCH <sub>3</sub>	20 / 1	83	<b>3h</b>
8	<i>i</i> -Pr	20 / 1	79	<b>3b</b>
9	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	16 / 1	63	<b>3i</b>
10	CH <sub>2</sub> OBn	18 / 1	70	<b>3j</b>
11	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OBn	14 / 1	38	<b>3k</b>

<sup>a</sup> rendement isolé

Cette méthode permet d'incorporer un fragment cyclohex-2-èn-1-yle sur des imines avec une haute diastéréosélectivité, notamment lorsque l'imine comporte un groupement aryle (entrées 1, 2 & 3, tableau 12), hétéroaryle (entrées 4 & 5, tableau 12), vinyle (entrées 6 & 7, tableau 12) ou alkyle volumineux (entrées 8 & 10, tableau 12). Contrairement à la stratégie utilisant les allylalanines, il est désormais possible d'intégrer un substituant alkyle linéaire (entrées 9, 10 & 11, tableau 12).

## II.3 Aspect mécanistique

L'ensemble de ces résultats démontre le rôle important du co-produit de transmétallation Al→Zn sur l'induction asymétrique. L'impact est d'autant plus important sur le cyclohexa-1,3-diène. En effet, la présence de zirconocène en lieu et place de EtAl(*i*-Bu)<sub>2</sub> dans le milieu est bénéfique à la stéréosélectivité

L'allylmétallation d'imine par les allylzincs est largement décrite comme procédant par un intermédiaire type Zimmerman-Traxler, ce qui semble être également le cas pour nos substrats. En effet, l'état de transition **Int. -I-** conduit aux produits (*R,R,R*) isolés en fin de réaction. Ainsi, il est vraisemblable que la version mettant en jeu le zirconium procède selon cette voie. La voie « aluminium » conduisant à un mélange de diastéréoisomères, un autre état de transition semble entrer en compétition. Un intermédiaire cyclinal **Int. -III-** permet de rendre compte de la formation du diastéréoisomère minoritaire obtenu par la voie B (schéma 131).

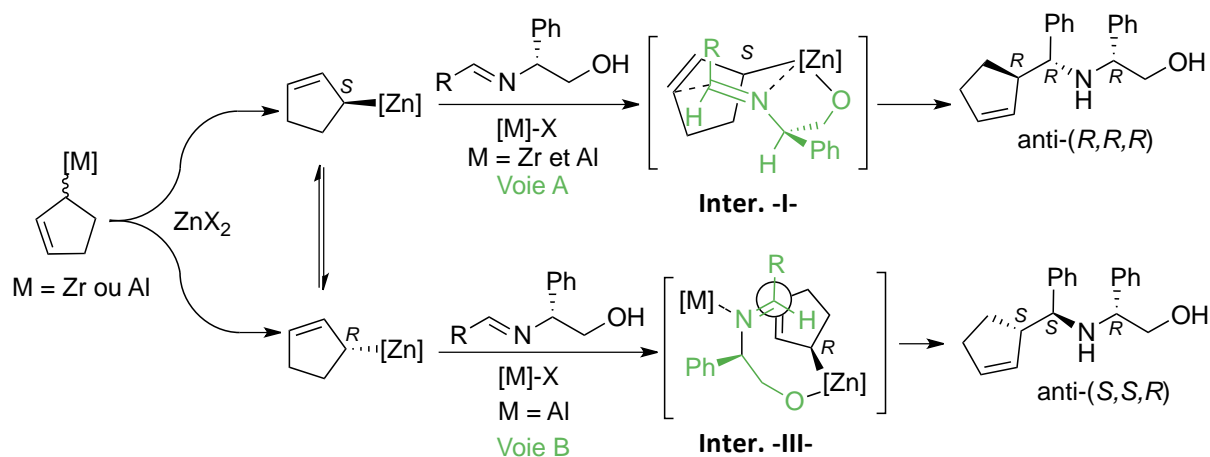


Schéma 131 : aspect mécanistique

Nous allons maintenant nous intéresser aux applications en synthèse des amines énanti enrichies obtenues selon la méthodologie décrite dans les deux parties précédentes.

## II.4 Applications des amines homoallyliques obtenues

Les amines homoallyliques ouvrent de nombreuses perspectives en synthèse, notamment par la transformation de la double liaison C=C par voie oxydante.

### II.4.1 Le clivage des auxiliaires chiraux

À l'origine, le choix des auxiliaires a été motivé par deux critères :

- 1) leur potentiel diastéréodiscriminant
- 2) leurs capacités à être clivés aisément, tout en préservant l'intégrité de la double liaison C=C.

Le clivage du groupement 2-phényléthanol peut être conduit par hydrogénolyse, mais ces conditions ne peuvent évidemment pas être mises en œuvre avec nos substrats. En revanche, la coupure du résidu phénylglycinol peut être réalisée par l'acétate de plomb<sup>123</sup> suivi par l'addition du chlorhydrate d'hydroxylamine afin de générer l'amine.

La réaction de déprotection est efficace et conduit à des rendements supérieurs à 90%. En revanche, la déprotection par le NaIO<sub>4</sub> n'est pas totale dans notre cas. Il a déjà été observé une réactivité insuffisante lors de l'emploi de cet agent oxydant<sup>124</sup>.

La copule d'Ellman se clive aisément par méthanolyse en milieu acide<sup>125</sup>. Le chlorhydrate obtenu est neutralisé par de la soude afin de générer l'amine primaire. La conversion est quantitative (schéma 132).

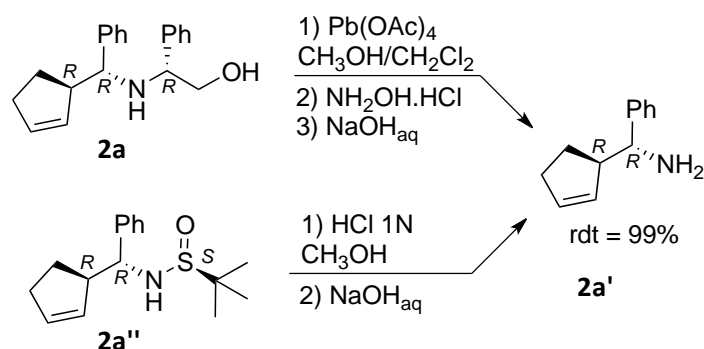


Schéma 132 : clivages des auxiliaires chiraux

<sup>123</sup> a) M.- J. Wu, L. N. Pridgen, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 1340. b) R. H. Dave, B. D. Hosangadi, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 11295. c) P.- O. Delaye, J.- L. Vasse, J. Szymoniak, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 3004.

<sup>124</sup> A. K. Awasthi, M. L. Boys, K. J. Cain-Janicki, P.- J. Colson, W. W. Doubleday, J. E. Duran, P. N. Farid, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 5387.

<sup>125</sup> a) G. Liu, D. A. Cogan and J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 9913. b) J. C. Rech, M. Yato, D. Duckett, B. Ember, P. V. LoGrasso, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 490. c) R. Almansa, D. Guijarro, M. Yus, *Tetrahedron : Asymm.*, **2008**, 19, 2484. d) S. C. Enign, E. P. Vanable, G. D. Kortman, L. J. Lee, K. L. Hull, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137, 13748. e) M. B. Tait, S. Butterworth and J. Clayden, *Org. Lett.*, **2015**, 17, 1236.

## II.4.2 Synthèses d'hétérocycles azotés

Les amines homoallyliques constituent des précurseurs de choix pour la synthèse d'hétérocycles azotés, squelettes présents dans de nombreux composés naturels et synthétiques. La coupure oxydante de la liaison C=C, suivie d'un traitement réducteur mène à un diol, qui peut être perçu comme le précurseur d'un bis-électrophile. Afin d'effectuer une cyclisation sélective, des séquences d'activation/protection sélective devront être réalisées. Ainsi, des azétidines et des pipéridines peuvent être obtenues (schéma 133). L'amine peut également provenir d'un réactif extérieur, donnant ainsi des pipéridines monosubstituées.

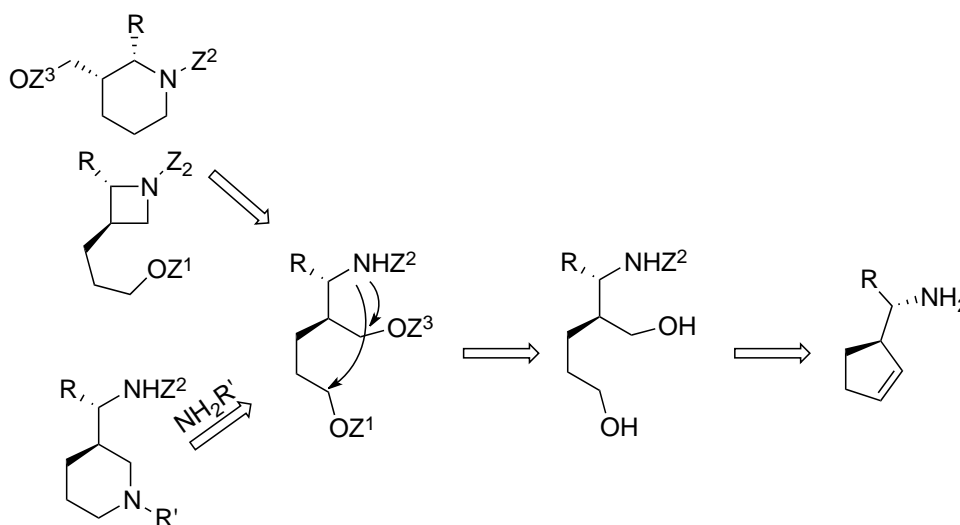


Schéma 133 : schéma de rétrosynthèse

### II.4.2.1 Synthèse d'une pipéridine monosubstituée

La coupure oxydante de la double liaison de l'amine homoallylique impose de protéger l'amine par un groupement insensible à l'oxydation. Cette coupure peut être réalisée par une ozonolyse ou par osmylation catalytique. Quelle que soit la méthode choisie, l'oxydation est suivie d'une réduction au NaBH<sub>4</sub> afin de générer le diol. Le groupement *tert*-butoxycarbonyle (Boc) est un groupement de choix pour ce genre d'opération puisqu'il tolère les milieux oxydants<sup>126</sup> et réducteurs. La pipéridine est obtenue après dimésylation du diol **5**, suivi du double déplacement par l'allylamine. La pipéridine **7** est obtenue en quatre étapes avec un rendement global de 33% (schéma 134).

<sup>126</sup> a) T. J. Donohoe, K. Blades, P. R. Moore, M. J. Waring, J. J. G. Winter, M. Helliwell, N. J. Newcombe, G. Stemp, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 7646. b) G. Benedek, M. Palkó, E. Wéber, T. A. Martinek, E. Forró, F. Fülöp, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 3724. c) Y. Ichikawa, Y. Matsuda, K. Okumura, M. Nakamura, T. Masuda, H. Kotsuki, K. Nakuno, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 2521.

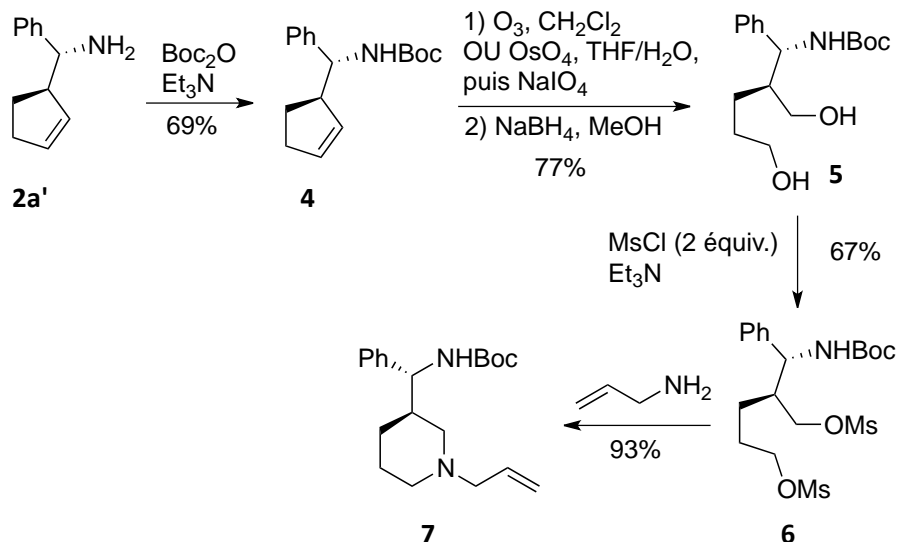


Schéma 134 : synthèse totale d'une pipéridine monosubstituée énantiomériquement enrichie

### II.4.2.1 Synthèses d'azétidines

La synthèse des azétidines **11a-b** repose sur la protection sélective du bras hydroxylé le plus long des diols **9a-b**. Un groupement suffisamment volumineux, tel que le *tert*-butyldiphénylsilane, permet de protéger sélectivement l'alcool primaire le plus dégagé. La protection de l'azote est accomplie par un groupement tosylé. La cyclisation du mésylate est promue par le NaH (schéma 135).

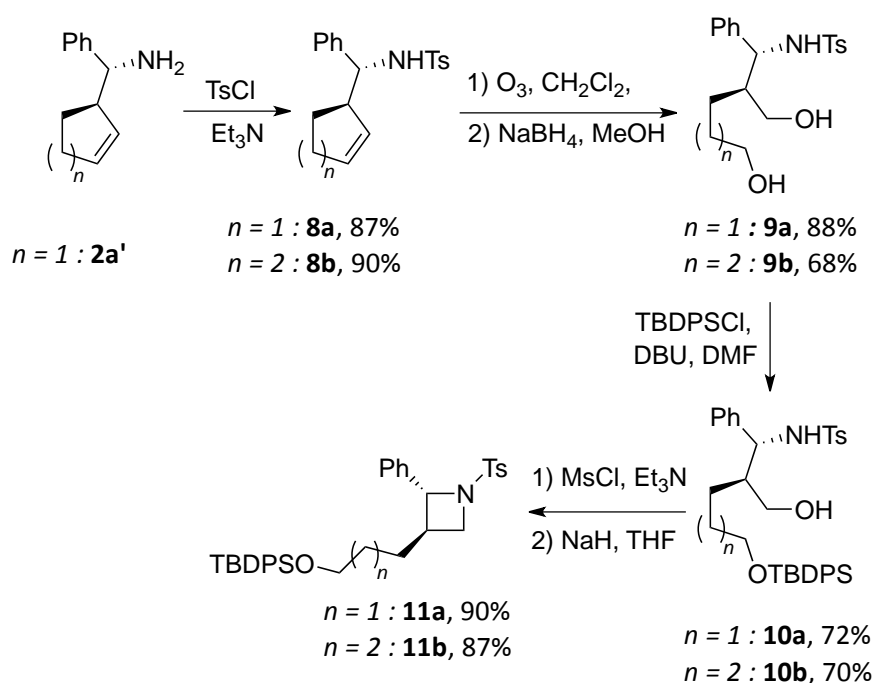


Schéma 135 : synthèses d'azétidines énantiomériquement enrichies

### II.4.2.2 Synthèse d'une pipéridine disubstituée

Afin d'obtenir uniquement la pipéridine **16**, il est à présent nécessaire de protéger sélectivement le bras hydroxylé le plus court. Il est donc *a priori* difficile de protéger sélectivement la fonction alcool désirée. Il est cependant envisageable de bénéficier de la proximité de la fonction amine pour y parvenir. L'usage du groupement benzoyle comme protection de l'amine, permet, lors de la dimésylation, la protection conjointe du bras alcool désiré sous la forme de l'oxazine **14**. L'hydrolyse de l'oxazine produit l'amine primaire, permettant l'attaque nucléophile de celle-ci sur le mésylate résiduel (schéma 136).

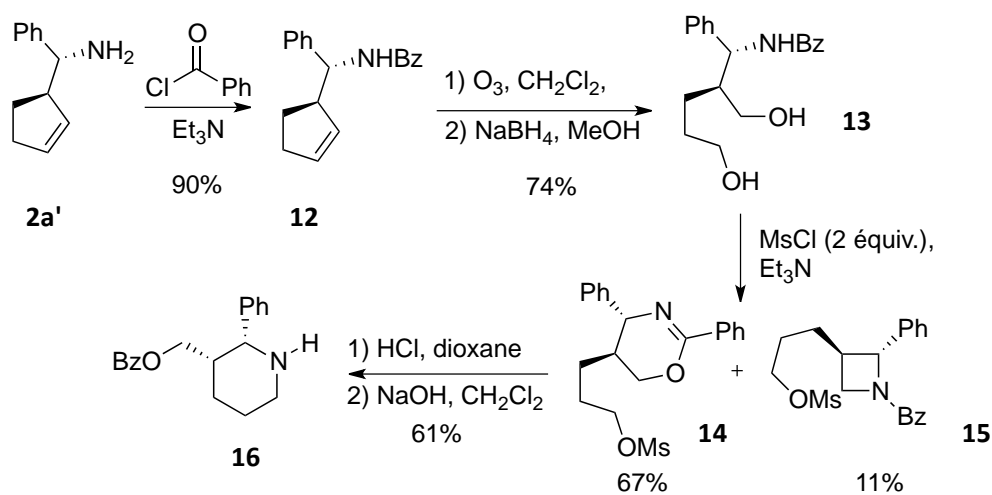


Schéma 136 : synthèse d'une pipéridine disubstituée énantioenrichie

La dimésylation du diol **13** conduit également à la benzoylazétidine **15**. Celle-ci peut être convertie en oxazine **14** selon le schéma 137, puis être engagée dans la synthèse de la pipéridine **16**.

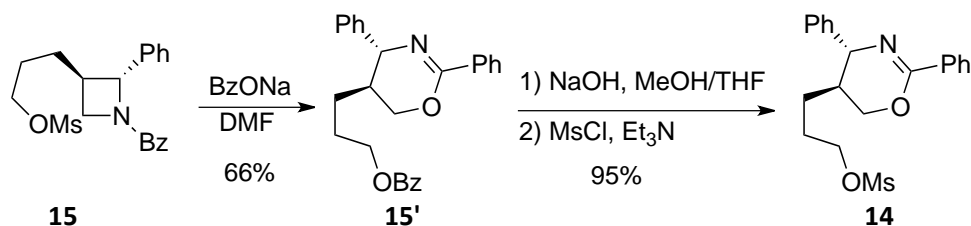


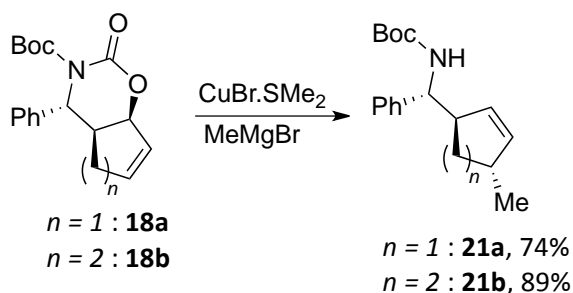
Schéma 137 : conversion de l'azétidine 15 en oxazine 14





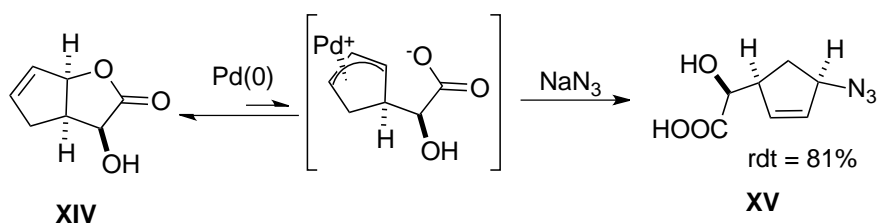


Cette méthode se révèle être efficace sur nos substrats puisque d'excellents résultats sont obtenus. En effet, l'addition est régio- et stéréosélective, elle fait également preuve de très bonnes conversions (schéma 142).



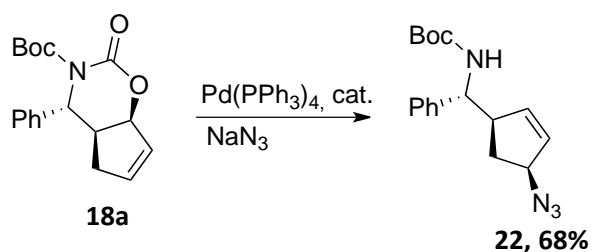
**Schéma 142 : insertion régio- et stéréosélective d'un groupement méthyle sur nos substrats**

Des réactions d'additions peuvent être effectuées par catalyse à l'aide d'un métal de transition<sup>132</sup>. Aggarwal génère un complexe  $\pi$ -allylpalladium à partir d'une lactone vinylique **XIV**. Il se crée un équilibre entre l'intermédiaire  $\pi$ -allylpalladium et la lactone. L'utilisation d'un nucléophile tel que l'azoture de sodium, conduit régiosélectivement à l'adduit **XV**. L'incorporation du nucléophile est, cette fois-ci, réalisée de façon *syn* (schéma 143).



**Schéma 143 : addition nucléophile d'azoture sur un  $\pi$ -allylpalladium issu de l'ouverture d'une lactone vinylique**

Cette méthode est efficace, à partir du substrat **18a**, le composé **22** est isolé avec un rendement de 68%, sous la forme d'un seul régio- et stéréoisomère (schéma 144). Cependant, le substrat **18b** donne un mélange de régioisomères, de l'ordre de 1/1.



**Schéma 144 : addition allylique d'un groupement azoture**

<sup>132</sup> a) V. K. Aggarwal, N. Monteiro, G. J. Tarver, S. D. Lindell, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 1192. b) V. K. Aggarwal, N. Monteiro, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1997**, 2531.

## II.4.4 Synthèses de "building-blocks" polyfonctionnalisés

### II.4.4.1 Synthèse d'un cyclohexane polysubstitué

Parallèlement, le composé **18b** peut subir une dihydroxylation totalement diastéréosélective par un traitement au tétraoxyde d'osmium en présence de NMO<sup>133</sup>. La protection du diol et le clivage du carbamate<sup>134</sup> donne accès à une cyclohexane tétrasubstituée **23'** (schéma 145).

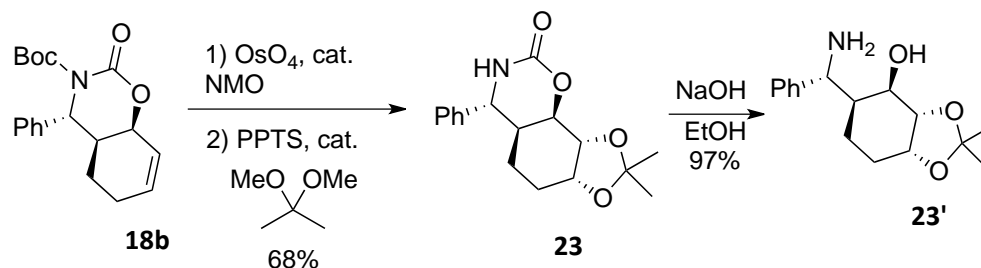


Schéma 145 : synthèse d'un cyclohexane tétrasubstitué

### II.4.4.2 Synthèses de chaînes fonctionnalisées

En effet, la possibilité de protéger orthogonalement les deux alcools pourrait être davantage exploitée. Ainsi, les composés **26** et **28** comportant des groupements fonctionnels régio-inversés ont pu être synthétisés (schéma 146).

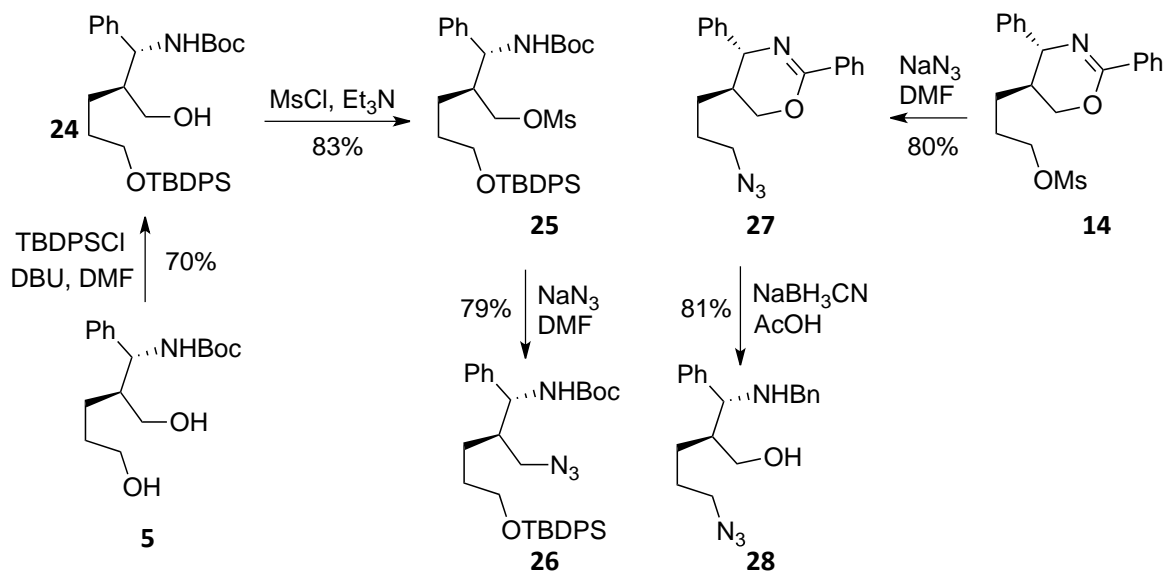


Schéma 146 : synthèse de building-blocks polyfonctionnalisés

<sup>133</sup> a) E. Vedejs, A. W. Kruger, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 4790. b) M. Ciampini, P. Perlmuttera, K. Watson, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, 18, 243. c) D. Zhang, M. J. Miller, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 755.

<sup>134</sup> a) B. Olofson, P. Somfai, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 8574. b) S. Mangelinchx, Y. Nural, H. A. Dondas, B. Denolf, R. Sillanpa, N. De Kimpe, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 4115. c) Y. M. Lee, D. J. Baek, S. Lee, D. Kim, S. Kim, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 408.

### III Conclusion

Au cours de cette partie ont été détaillées de nouvelles méthodes puissantes de génération d'allylzirconocènes cycliques à partir du diène conjugué cyclique ou de l'éther allylique correspondant. En effet, l'hydrozirconation régiosélective du pentadiène et la méthode de Taguchi-Hanzawa appliquée au 3-méthoxycyclohex-1-ène constituent des nouvelles voies efficaces de préparation d'allylzirconocènes cycliques, précurseurs d'allylzincs. Comparativement à la stratégie reposant sur l'hydroalumination de diènes conjugués, ces nouvelles stratégies permettent la synthèse d'amines homoallyliques *anti* avec de plus hautes diastéréosélectivités et, concernant le substrat à six chaînons, de meilleurs rendements. En effet, cette étude démontre que l'acide de Lewis à base d'aluminium, libéré lors de transmétallation  $Al \rightarrow Zn$ , est à l'origine de la plus faible stéréosélectivité de la réaction d'allylmétallation d'imines.

De nombreuses applications synthétiques ont pu être développées, notamment la synthèse asymétrique de pipéridines polysubstituées, d'azétidines, ainsi que des briques moléculaires polyfonctionnalisées.

*Dédoublement cinétique des  
allylalanines*



## Sommaire partie III

<b>I</b>	<b>Bibliographie .....</b>	<b>102</b>
I.1	Les allylmétaux configurationnellement stables.....	102
I.1.1	Les allylboronates.....	102
I.1.2	Les allylsilanes .....	108
I.1.3	Test de Hoffmann.....	110
I.2	Exemples de dédoublément cinétique.....	112
<b>II</b>	<b>Résultats et discussion .....</b>	<b>115</b>
II.1	Le camphre : le sélecteur chiral .....	116
II.1.1	Recherche du sélecteur chiral.....	116
II.1.2	Recherche des conditions optimales .....	118
II.2	Réaction d'allylation énantiosélective conduite par le cyclohex-2-én-1-ylaluminium .....	120
II.2.1	Étude de la stabilité configurationnelle de l'allylAl-C6.....	120
II.2.2	Phénomène de réversibilité du produit camphré <b>30</b> .....	123
II.2.1	Synthèses d'alcools homoallyliques énantioenrichis .....	125
II.2.1.1	Criblage de dérivés carbonylés.....	125
II.2.1.2	Aspect mécanistique .....	127
II.2.2	Synthèse d'amines homoallyliques énantioenrichies .....	128
II.2.2.1	Choix du groupement protecteur.....	128
II.2.2.2	Criblage d'imines prochirales .....	129
II.2.2.3	Attribution des configurations absolues .....	132
II.2.2.4	Aspect mécanistique .....	132
II.3	Réaction d'allylation énantiosélective conduite par le cyclopent-2-én-1-ylaluminium.....	133
II.3.1	Étude de la stabilité configurationnelle de l'allylAl-C5.....	133
II.3.2	Recherche des conditions optimales de dédoublément.....	134
II.3.3	Évaluation du processus synergique .....	135
II.3.4	Synthèse d'amines homoallyliques dérivées de l'auxiliaire d'Ellman.....	137
II.4	Valorisation des composés <b>30-syn</b> et <b>44i</b> .....	138
II.4.1	Transfert de chiralité du composé <b>30-syn</b> .....	138
II.4.2	Synthèse de la (+)-épilupinamine.....	139
<b>III</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>142</b>

## Partie III

# Dédoublement cinétique des allylalanines

---

Le développement de méthodes efficaces de production de composés énantiopurs à partir de composés prochiraux fait l'objet d'une forte demande, en particulier dans les domaines pharmaceutiques et agricoles. La catalyse énantiosélective constitue le moyen le plus puissant pour y parvenir. Cependant, cette approche est parfois difficile à mettre en place, certaines transformations étant substrats dépendantes.

Il existe des méthodes alternatives pour préparer des molécules énantio-enrichies à partir de substrats chiraux racémiques<sup>141</sup>. Parmi ces méthodes, se dégagent quatre concepts (schéma 147) : a) le dédoublement cinétique, b) le dédoublement cinétique/dynamique, c) la transformation asymétrique cinétique/dynamique et d) la transformation directe "énantio-convergente".

La réaction d'un réactif racémique sur un composé chiral énantiopur  $M^*$  se déroule généralement selon un processus de dédoublement cinétique. En effet, les deux énantiomères ( $S_A$  et  $S_B$ ) admettent des vitesses de réaction différentes avec le composé  $M^*$ . Ce dédoublement cinétique concerne une paire d'énantiomères configurationnellement stables. Dans le schéma 147 (a), le produit  $P_A$  est issu de l'isomère  $S_A$  pour lequel la vitesse de réaction est largement supérieure à celle de l'isomère  $S_B$ . Le rendement maximal de  $P_A$  pouvant être atteint est de 50%.

En revanche, dans le cas où les deux énantiomères sont en équilibre direct (b) ou indirect (c), cet équilibre peut être déplacé de par la réactivité privilégiée de l'un des deux énantiomères, des rendements quantitatifs sont à présent envisageables.

Le dédoublement cinétique/ dynamique (b) fait intervenir un équilibre rapide entre les deux énantiomères du mélange, au regard de la réaction avec le substrat  $M^*$ . Dans le cas où le composé énantiopur  $M^*$  est reconnu sélectivement par l'énantiomère  $S_A$  ( $K_A \gg K_B$ ), celui-ci est alors consommé préférentiellement, l'équilibre est ainsi formellement déplacé vers l'énantiomère  $S_A$ . Ce processus a été mis en œuvre lors des parties I et II de ce manuscrit.

La transformation asymétrique cinétique/dynamique (c) repose sur le passage équilibré d'un intermédiaire prochiral **I**. Cet intermédiaire subit une transformation stéréosélective dirigée par l'agent chiral **M\*** énantiorenrichi.

La conversion directe "énantio-convergente" (d) est possible lorsque les conditions suivantes sont vérifiées : l'un des énantiomères **S<sub>A</sub>** est converti préférentiellement en un produit **P<sub>A</sub>** ( $K_{AA} \gg K_{AB}$ ) et l'autre isomère **S<sub>B</sub>** est converti en ce même produit **P<sub>A</sub>** ( $K_{BA} \gg K_{BB}$ ).

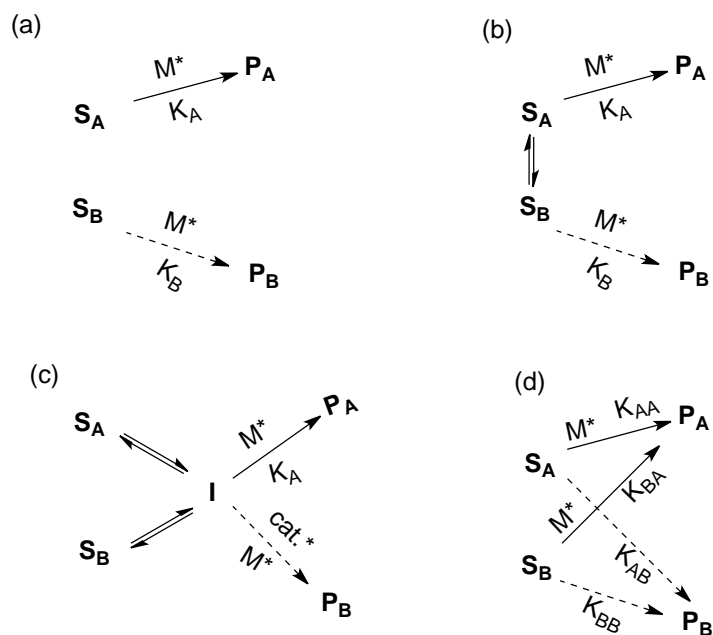


Schéma 147 : les différents modes de synthèse asymétrique partant d'un réactif racémique

Dans cette partie, nous allons uniquement évoquer les allylmétaux chiraux configurationnellement stables, il s'agit des allylmétaux de type I. En effet, l'intérêt principal de ces espèces organométalliques réside dans leur potentiel à transférer efficacement l'information chirale au produit d'allylation.

Les exemples détaillés dans la partie bibliographique qui suit portent sur les différents moyens d'instaurer de l'énantiosélectivité lors de la réaction d'allylation, soit par synthèse asymétrique d'allylmétaux chiraux, soit par l'intervention d'additifs chiraux.

Le but premier de cette dernière partie est de mettre en évidence la stabilité configurationnelle de nos allylalanines, dans l'optique de mettre en place un dédoublément cinétique.

# I Bibliographie

## I.1 Les allylmétaux configurationnellement stables

### I.1.1 Les allylboronates

La stabilité configurationnelle des allylboronates, allylmétaux de type I, a fait l'objet de nombreux travaux, notamment sur le transfert de chiralité, de l'allylmétal chiral vers l'électrophile prochiral. *Hall* et son équipe synthétisent des allylboronates chiraux énanti enrichis par addition diastéréosélective du fragment  $-CH_2TMS$  sur un vinylboronate chiral muni d'un ligand pinanediol<sup>135</sup>. La chiralité de l'allylmétal est transférée à des aldéhydes prochiraux en présence d'un acide de Lewis *via* un intermédiaire de type Zimmerman-Traxler. Les excès énantiomériques peuvent atteindre 98% avec de très bonnes sélectivités (*Z*) et (*E*) (schéma 148).

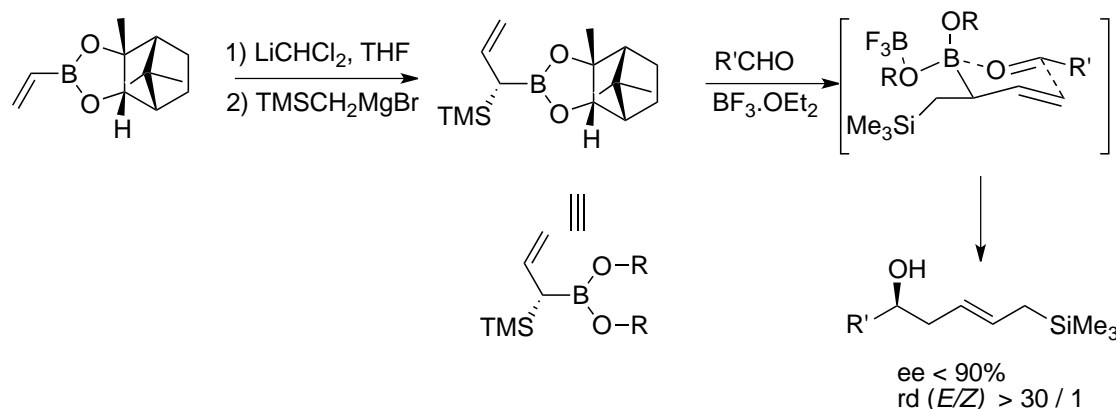


Schéma 148 : génération d'allylboronate chiral

*Aggarwal* a mis au point une méthode de synthèse asymétrique d'alcools homoallyliques permettant de contrôler la sélectivité (*Z*) et (*E*) de la double liaison  $C=C$ <sup>136</sup>. Il réalise, comme expérience témoin, l'addition de (*E*)-crotylboronates sur des aldéhydes prochiraux sans activation. Dans ces conditions, il obtient majoritairement les composés branchés *anti* de configuration (*Z*). En parallèle, il élabore des allylboronates modifiés **XVII**, plus réactifs (un ligand oxygéné du bore est substitué par un alkyle), la préparation de ces allylboronates met en jeu le complexe ate **XVI** qu'il forme *in situ* par addition de butyllithium sur le boronate. Il suppose l'existence d'un équilibre entre la forme ouverte du boronate **XVII** et le complexe ate **XVI**. L'addition de TFAA (anhydride trifluoroacétique) mène au composé **XVII**. L'addition d'aldéhydes conduit rapidement aux produits *anti* de configuration (*E*). Dans les deux conditions, un transfert parfait de la chiralité est réalisé de

<sup>135</sup> F. Peng, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 3070.

<sup>136</sup> J. L. -Y. Chen, H. K. Scott, M. J. Hesse, C. L. Willis, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 5316.



l'allylmétal au produit puisque les excès énantiomériques reflètent ceux des crotylboronates (schéma 149).

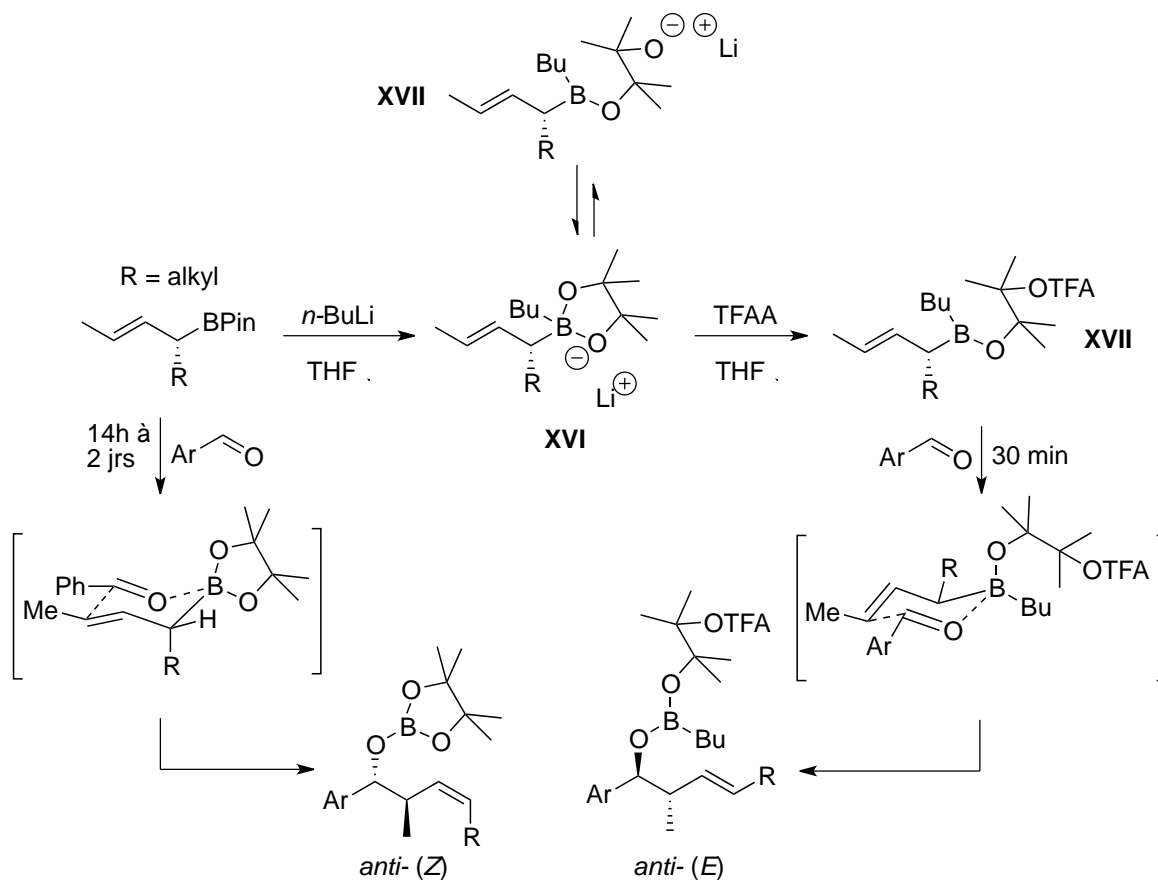


Schéma 149 : synthèse d'un crotylboronate plus réactif

La sélectivité (*Z*) et (*E*) dépend fortement de la nature du groupement porté en  $\alpha$  du bore et de la taille du ligand qu'il porte. Le plus souvent, un mélange de diastéréoisomères (*Z*) et (*E*) est observé, qui résulte de la compétition entre deux états de transition cyclique où ce substituant est localisé en axial ou en équatorial. Il semble qu'un groupement polaire favorise la formation du composé (*Z*)<sup>137</sup> (schéma 150).

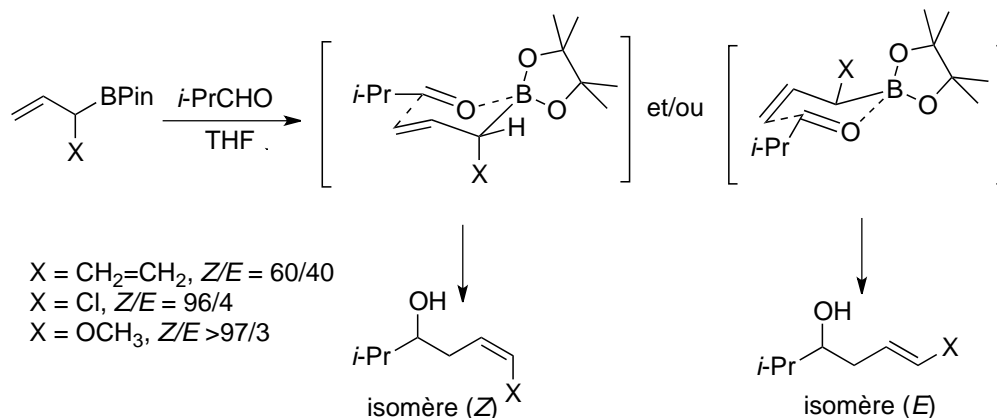


Schéma 150 : influence de la nature du groupement sur la sélectivité (*Z*)/(*E*)

<sup>137</sup> R. W. Hoffmann, J. J. Wolff, *Chem. Ber.*, **1991**, 124, 563.

*Pietruszka* isole sous forme diastéréoisomériquement pure des allylboronates dérivés de l'acide tartrique possédant un groupement polaire en position  $\alpha$  du bore en séparant les diastéréoisomères par HPLC préparative. Ces allylboronates donnent les composés (Z) avec de haut excès énantiomériques, ce qui implique une localisation axiale du fragment polaire.<sup>138</sup> (schéma 151).

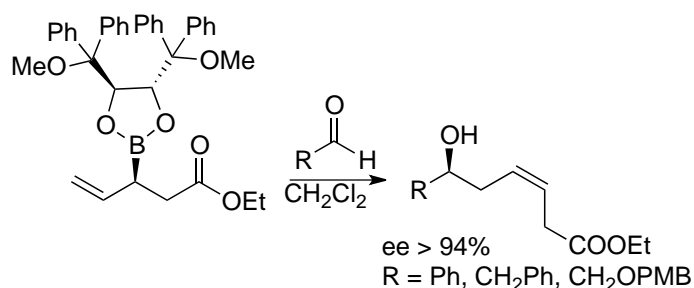


Schéma 151 : synthèse énantiosélective d'alcools homoallyliques (Z)

*Struth* met au point une méthode de synthèse d'allylboronates chiraux<sup>139</sup> peu coûteuse et peu différente de celle empruntée par *Hall* (schéma 148, page 102). Dans un premier temps, un complexe ate est formé lors de l'addition du carbenoïde  $\text{LiCHBr}_2$  sur le composé **XVIII**. L'addition de  $\text{ZnCl}_2$  produit une migration 1,2 du complexe ate, donnant l' $\alpha$ -bromoboronate **XIX**. L'allylboronate désiré est finalement obtenu par addition de bromure de vinylmagnésien (schéma 152).

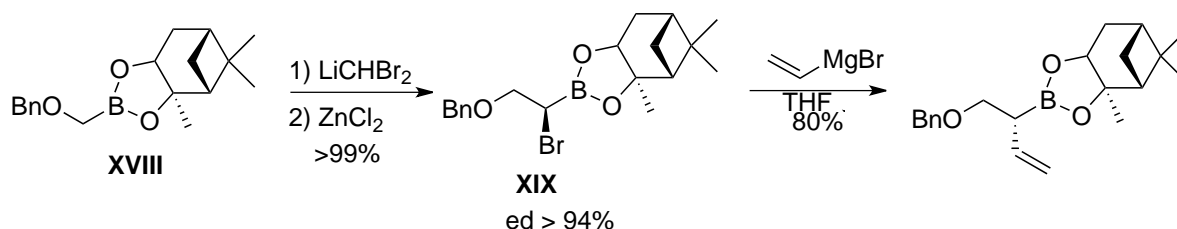


Schéma 152 : synthèse d'allylboronate chiral  $\alpha$ -substitué

Un cas particulier d'allylboranes est décrit par *Soderquist*<sup>140</sup>. En effet, les allylboranes, tels que l'allyl-BBN, sont sujets à la borotropie, contrairement aux allylboronates. *Soderquist* constate que la présence d'un groupement phényle ou TMS (triméthylsilyle) sur le BBD (borabicyclo[3.3.2]décane) empêche l'épimérisation de l'allylmétal. Les allylboranes sont générés par hydroboration diastéréosélective du cyclohexa-1,3-diène. Le borane (*R*)-H-[B(Z)] est préparé *in situ* à partir du *B*-MeO-10-Ph/TMS-9-BBD préalablement dédoublé (schéma 153).

<sup>138</sup> J. Pietruszka, N. Schöne, W. Frey, L. Grundl, *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, 5178.

<sup>139</sup> F. R. Struth, C. Hirschhäuser, *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 958.

<sup>140</sup> E. Gonzalez, L. Munoz-Hernandez, E. Alicea, B. Singaram, G. W. Kabalka, J. A. Soderquist, *Org. Lett.*, **2015**, 17, 4368.

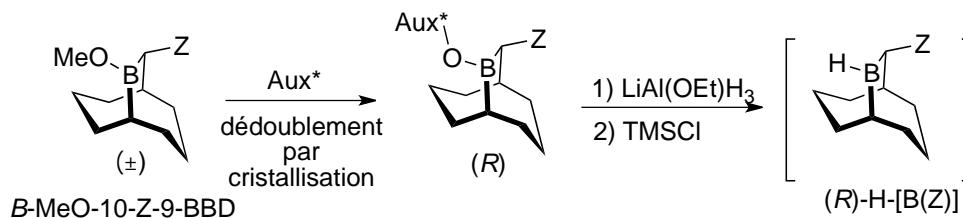


Schéma 153 : génération de l'espèce réactive H-B chirale

L'hydroboration du cyclohexa-1,3-diène par le  $(R)\text{-H-[B(Ph)]}$  conduit à un mélange de diastéréomères de l'allylborane, mais également de régioisomères. Ce mélange en présence de cétones conduit à des alcools homoallyliques fortement énantioenrichis. *Soderquist* prouve conjointement la stabilité configurationnelle et la forte différence de réactivité des deux allylboranes diastéréoisomères en laissant réagir durant 90h un mélange équimolaire d'isopropylméthylcétone et d'allylboronate : 45% de conversion au bout de 20h et seulement 57% au bout de 90h. Un seul des deux diastéréoisomères étant réactif, il réalise donc un dédoublément cinétique hautement efficace. Les conversions indiquées sur le schéma 154 sont obtenues en utilisant un mélange équimolaire de réactifs.

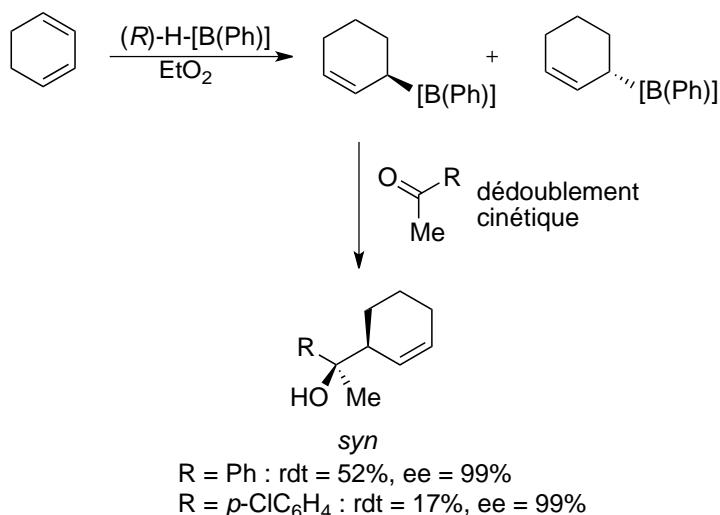


Schéma 154 : dédoublément cinétique d'allylboronates chiraux

L'hydroboration du cyclohexa-1,3-diène par le  $(R)\text{-H-[B(TMS)]}$  conduit à un seul diastéréoisomère de l'allylborane et très peu de régioisomère (93/7), conséquence des diverses interactions stériques entre le cyclohexadiène et les méthyles du TMS. L'addition d'aldéhydes conduit aux alcools homoallyliques *syn* énantioenrichis avec des excès de 96% (schéma 155).

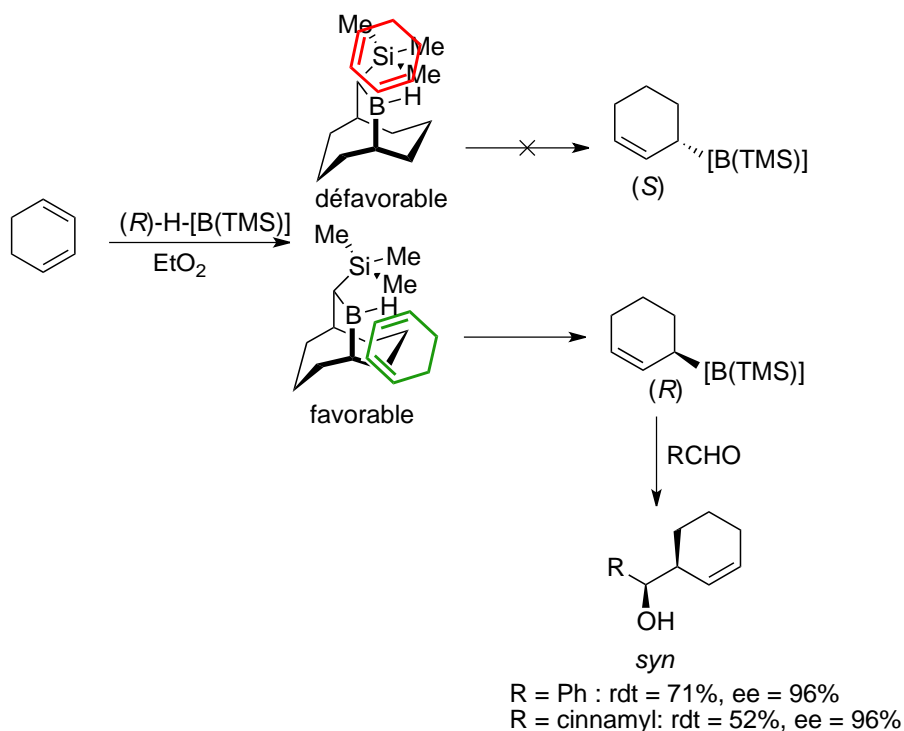


Schéma 155 : synthèse énantiosélective d'allylborane

La catalyse asymétrique est également un outil performant pour la synthèse d'allylboronates chiraux. Ito et son équipe génèrent un cyclopent-2-én-1-ylboronate à partir d'allyléther racémique par catalyse au cuivre en présence d'un ligand chiral<sup>141</sup>. La réaction étant totalement énantiosélective, les énantiomères de l'allyléther évoluent de manière énantio-convergente selon deux mécanismes distincts. Le premier est impliqué dans une *anti-S<sub>N</sub>2'*, le second dans une *syn-S<sub>N</sub>2'* conduisant *in fine* à un unique énantiomère. Ces mécanismes ont été étudiés par RMN du deutérium (schéma 156).

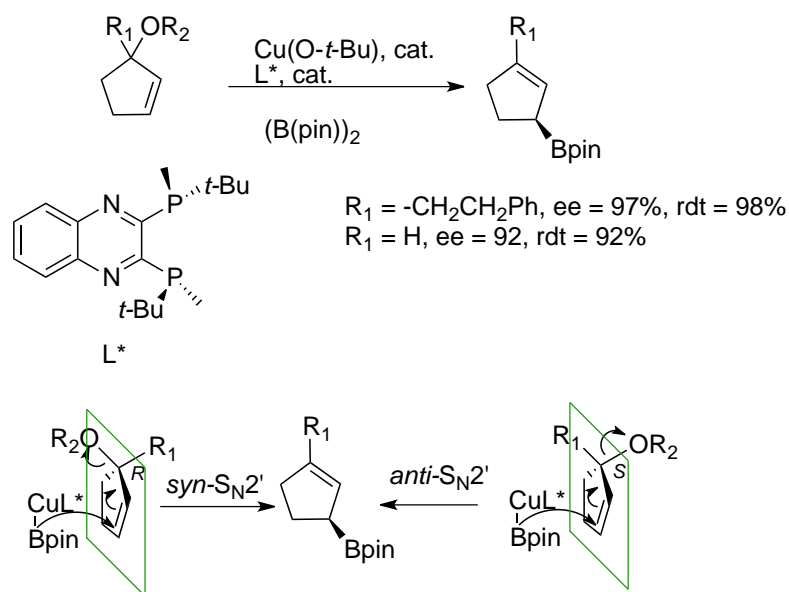


Schéma 156 : génération d'allylboronate par catalyse asymétrique au cuivre (I)

<sup>141</sup> H. Ito, S. Kunii, M. Sawamura, *Nature Chem.*, **2010**, 2, 972.

L'addition de benzaldéhyde en présence d'acide de Lewis conduit à des alcools homoallyliques énantiométriquement enrichis *syn* avec des rendements supérieurs à 80% (schéma 157).

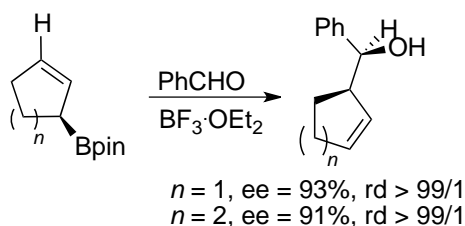


Schéma 157 : alcools homoallyliques obtenus

*Ishiyaura* et *Miyaura* ont mis au point un protocole de synthèse d'alcools homoallyliques impliquant un catalyseur à base d'aluminium porteur de ligands chiraux<sup>142</sup>. Cette méthode est réalisée en version asymétrique sur le benzaldéhyde. D'autres aldéhydes ont été testés sur des substrats racémiques. L'acide de Lewis semble se coordonner à l'oxygène du boronate, activant ainsi l'addition de l'aldéhyde. Cette addition peut être rendue énantiométriquement sélective par usage d'un ligand chiral (schéma 158).

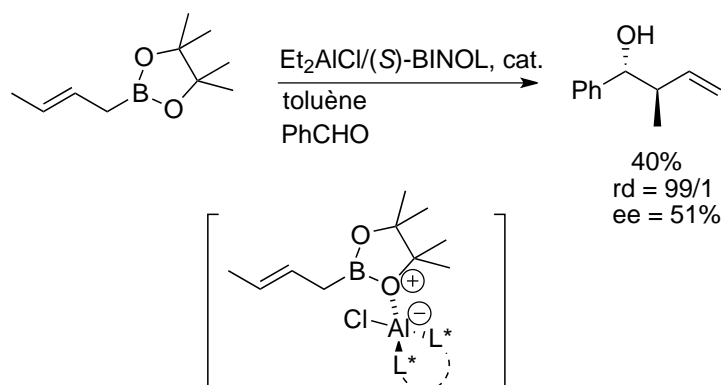


Schéma 158 : synthèse d'alcool homoallylique énantiométriquement enrichi par la présence d'acide de Lewis chiral en quantité catalytique

En parallèle, de nombreux chercheurs ont mis au point des protocoles d'activation de la réaction d'allylboration, notamment par des catalyses à base de scandium<sup>143</sup> et d'étain<sup>144</sup>.

<sup>142</sup> T. Ishiyama, T. -A. Ahiko, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 12414.

<sup>143</sup> a) H. Lachance, X. Lu, M. Gravel, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 10160. b) V. Rauniyar, D.G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 4518.

<sup>144</sup> V. Rauniyar, D. G. Hall, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 4236.

### I.1.2 Les allylsilanes

Les allylsilanes sont configurationnellement stables. Les allyl-trichlorosilanes se classent parmi les allylmétaux de type I. L'addition sur un aldéhyde ou une cétone procède *via* un intermédiaire cyclique à six centres de type Zimmerman-Traxler ainsi, la sélectivité *syn/anti* du produit dépend de la géométrie de la double liaison de l'organométallique. Par contre, les allyl-trialkyles silanes appartiennent à la famille des allylmétaux de type II, la configuration de la double liaison n'a, dans ce cas, pas d'incidence sur la sélectivité *syn/anti* du produit. Ces allylmétaux sont configurationnellement stables, cette absence de corrélation stéréochimique se justifie par un intermédiaire ouvert pour lequel la géométrie de la double liaison n'intervient pas. La synthèse d'allylsilanes a fait l'objet de nombreux travaux, notamment en synthèse asymétrique.

Hayashi a présenté plusieurs ligands chiraux dérivés du MOP permettant d'effectuer l'hydrosilylation régiosélective d'1,3-diènes sous catalyse au palladium<sup>145</sup> permettant d'atteindre des excès énantiomériques de 91 et 83 % pour respectivement le cyclopentadiène et le cyclohexa-1,3-diène<sup>146</sup> (schéma 159).

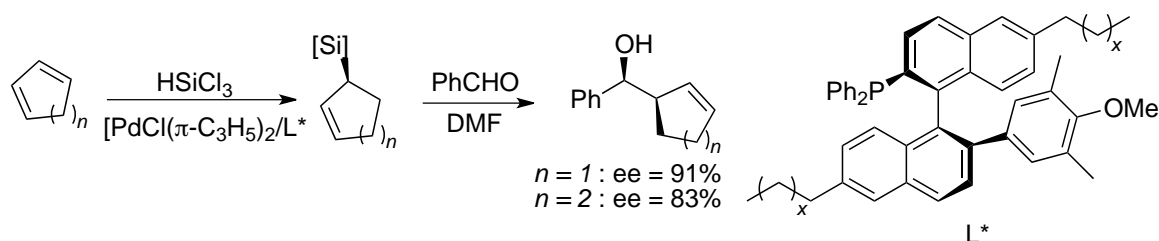


Schéma 159 : hydrosilylation asymétrique pallado-catalysée de 1,3-diènes

Li a développé une méthode énantiosélective de génération d'allylsilanes  $\alpha$ -arylé à partir d'un vinylsilane  $\gamma$ -acétylé énantipur par addition régiosélective d'acides arylboroniques sur le complexe  $\pi$ -allylpalladium avec de haut transfert de chiralité<sup>147</sup>. Les ligands utilisés sont des dérivés du 1,10-phénanthroline (schéma 160).

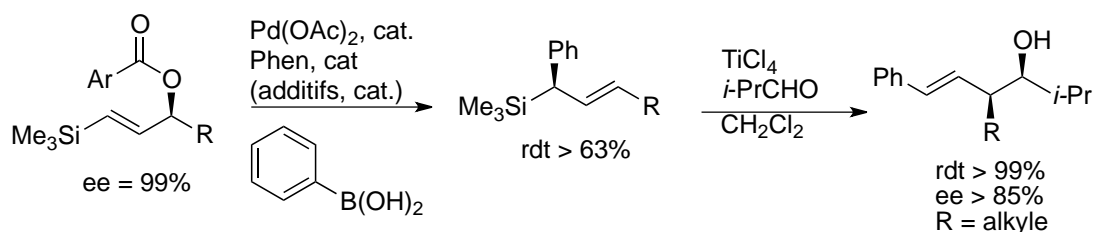


Schéma 160 : synthèse d'allylsilane par couplage pallado-catalysé entre un vinylsilane esterifié et un acide boronique

<sup>145</sup> a) H. S. Park, J. Wook Han, R. Shintani, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2013**, 24, 418. b) W. Han, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, 21, 2193.

<sup>146</sup> J. Wood Han, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, 13, 325.

<sup>147</sup> D. Li, T. Tanaka, H. Ohmiya, M. Sawamura, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 3344.

Les allylsilanes chiraux peuvent également être synthétisés par insertion catalytique dans la liaison Si-H de cupro-carbènes, générés à partir de l' $\alpha$ -diazovinylacétate. L'utilisation de ligands chiraux dérivés de Salen permet d'atteindre des excès énantiomériques de 78%<sup>148</sup> (schéma 161).

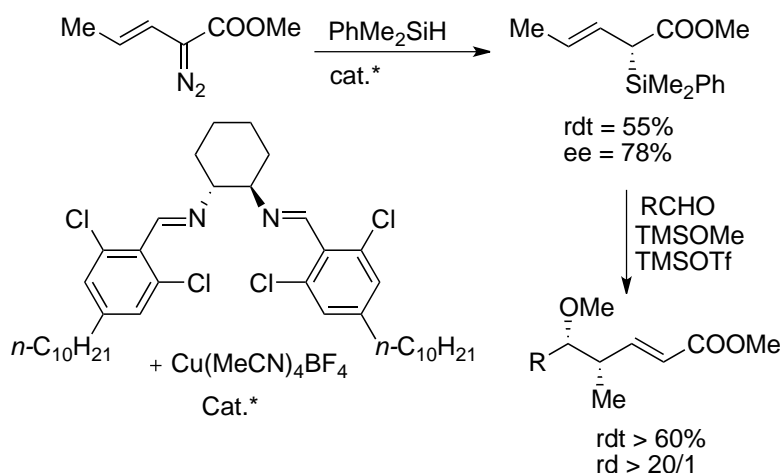


Schéma 161 : insertion Si-H sur un carbénoïde

Moberg a développé des allylbiméalliques par silaboration énantiosélective d'1,3-diènes cycliques *via* une catalyse au platine<sup>149</sup>. Le mécanisme<sup>150</sup> implique une première étape d'addition oxydante du silylboronate sur le platine. La seconde étape consiste en l'insertion du diène dans la liaison Pt-B par passage d'un complexe  $\pi$ -allyl. Le produit de silaboration est obtenu après une élimination réductrice pour former la liaison C-Si. L'addition d'aldéhydes conduit à des produits d'allylboration avec de bonnes dia- et énantiosélectivités (schéma 162).

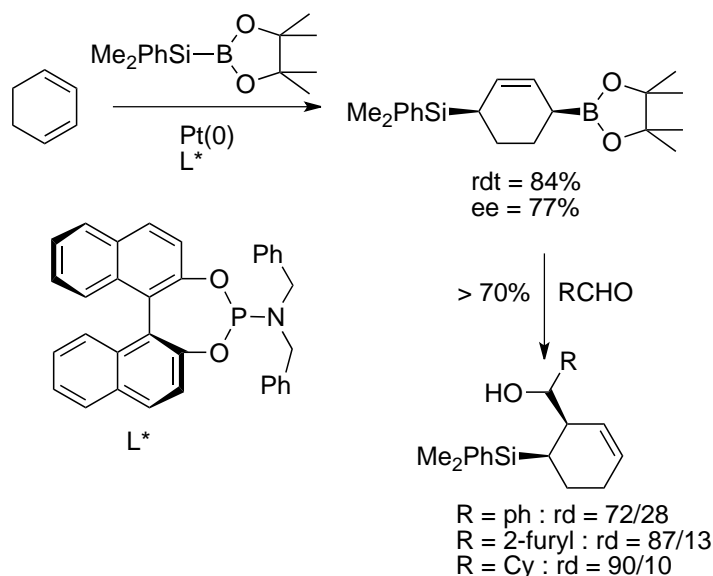


Schéma 162 : silaboration énantiosélective d'1,3-diène cyclique

<sup>148</sup> J. Wu, Y. Chen, J. S Panek, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 2112.

<sup>149</sup> M. Gerdin, M. Penhoat, R. Zalubovskis, C. Pétermann, C. Moberg, *J. Organometallic Chem.*, **2008**, 693, 3519.

<sup>150</sup> M. Suginome, H. Nakamura, T. Matsuda, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 4248.

### I.1.3 Test de Hoffmann

Le test d'Hoffmann est une modélisation permettant de rendre compte de la stabilité configurationnelle d'une espèce organométallique chirale. Ce test est basé sur le dédoublement cinétique d'un mélange racémique d'organométallique *via* l'utilisation d'un électrophile chiral. Ce test se scinde en deux expériences, la première mettant en jeu l'électrophile sous forme racémique, la seconde sous forme énantiopure<sup>151</sup> (schéma 163).

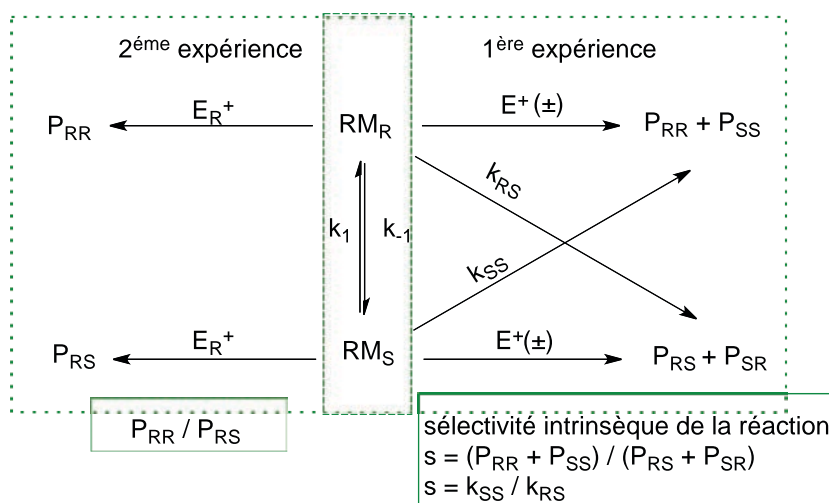


Schéma 163 : test de Hoffmann

Dans un premier temps, l'expérience est réalisée avec un équivalent d'électrophile racémique. Les deux énantiomères de l'organométallique réagissent de façon identique, chacun avec son partenaire énantiomérique électrophile privilégié, menant au même diastéréoisomère. Cette première expérience témoigne d'une reconnaissance intime des paires énantiomériques permettant d'envisager un potentiel dédoublement cinétique. Le ratio diastéréoisomérique (*s*) observé correspond à la stéréosélectivité maximale pouvant être atteinte dans les conditions de l'expérience et pour un temps donné, il est à noter que pour cette expérience, la consommation des deux énantiomères de l'organométallique et de l'électrophile évolue de manière identique.

La seconde expérience est conduite dans les mêmes conditions que la première mais cette fois-ci avec l'électrophile sous forme énantiomériquement pure. Le niveau de stabilité configurationnelle de l'organométallique, dans les conditions de l'expérience précédente (concentration des réactifs et température) et pour un temps donné, est évalué par comparaison des ratios diastéréoisomériques des deux expériences.

Si l'organométallique a une configuration stable, alors le ratio  $P_{RR} / P_{RS}$  de l'expérience 2 est proche de 50/50, ceci avec un temps réactionnel plus long.

<sup>151</sup> R. Hirsch, R. W. Hoffmann, *Chem.Ber.*, **1992**, 125, 975.



A *contrario*, si le ratio  $P_{RR} / P_{RS}$  de l'expérience 2 est identique au ratio  $s$  donné par l'expérience 1, alors l'organométallique est configurationnellement labile, un processus dynamique intervient donc pour cette expérience.

En 1998, *Hoffmann* et *Polachowski* ont testé la stabilité configurationnelle de nombreux cyclohex-2-én-1-ylmétaux, homologues de nos substrats<sup>152</sup> (schéma 164). Les allylmétaux étudiés sont les dérivés du lithium, du magnésium, du titane et du bore (boronates et boranes). Quelques résultats sont reportés dans le schéma suivant :

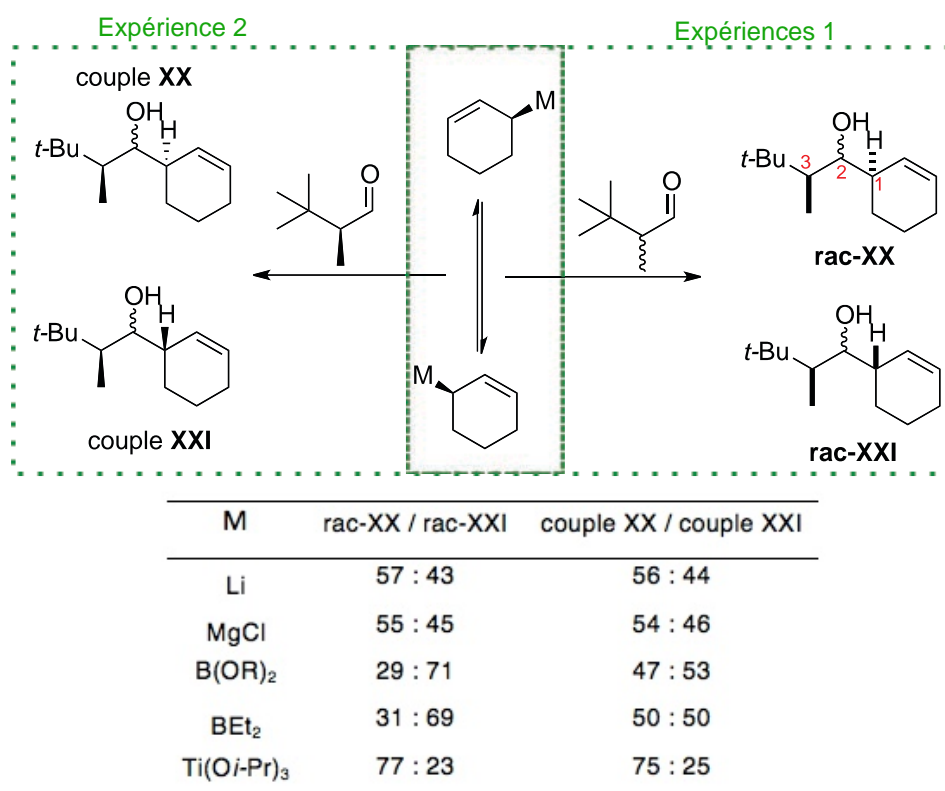


Schéma 164 : détermination de la stabilité configurationnelle de quelques allylmétaux

Les chercheurs constatent que les ratios diastéréoisomériques des expériences 1 et 2 pour le lithium, le magnésium et le titane sont identiques : ce qui plaide pour un équilibre rapide entre les formes allylmétaux et une vitesse de couplage lente. Ces réactifs sont configurationnellement mutables dans les conditions expérimentales. Il est à noter que la configuration absolue du carbone 3 (*cf* **rac-XX**) dépend du métal utilisé.

Comme attendu, les allylboronates sont configurationnellement stables : le rapport **couple XX / couple XXI** est proche de 1. En revanche, l'instabilité configurationnelle reconnue des allylboranes n'est pas démontrée dans ce test. En effet, dans ce cas précis, la vitesse de couplage avec l'aldéhyde s'avère être beaucoup plus rapide au regard de la vitesse de racémisation, ce qui conduit à un mélange équimolaire de diastéréoisomères.

<sup>152</sup> R. W. Hoffmann, A. Polachowski, *Chem. Eur. J.*, **1998**, 4, 1724.

## I.2 Exemples de dédoublement cinétique

Quintard *et al.* observent le dédoublement cinétique d'un allylstannane par le cyclohexylidène glycéraldéhyde<sup>153</sup>. Ils réalisent l'allylation, catalysée par  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , d'un aldéhyde énantiomériquement pur en utilisant un mélange racémique d'allylétain. En fin de réaction, ils isolent l'allylmétal non converti et constatent, par mesure du pouvoir rotatoire, un enrichissement énantiomérique de celui-ci (schéma 165).

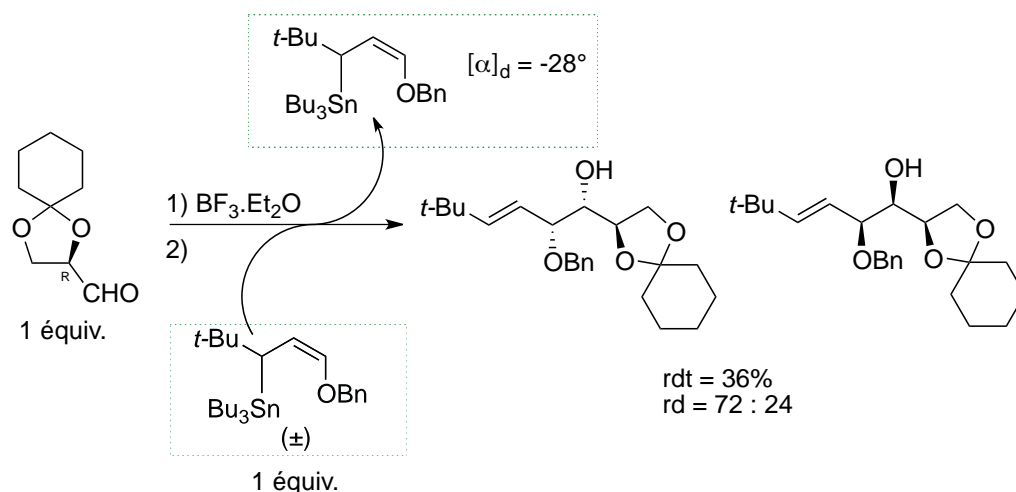


Schéma 165 : dédoublement cinétique d'un allylétain chiral

Certains propargylmétaux sont en équilibre métallotropique avec leur forme allénylmétal. Le déplacement de cet équilibre vers l'une ou l'autre des formes (allényle vs. homopropargyle alcool) dépend du métal et des substituants.

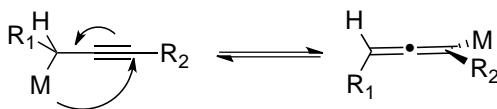


Schéma 166 : équilibre métallotropique entre un allényl et propargyl métal

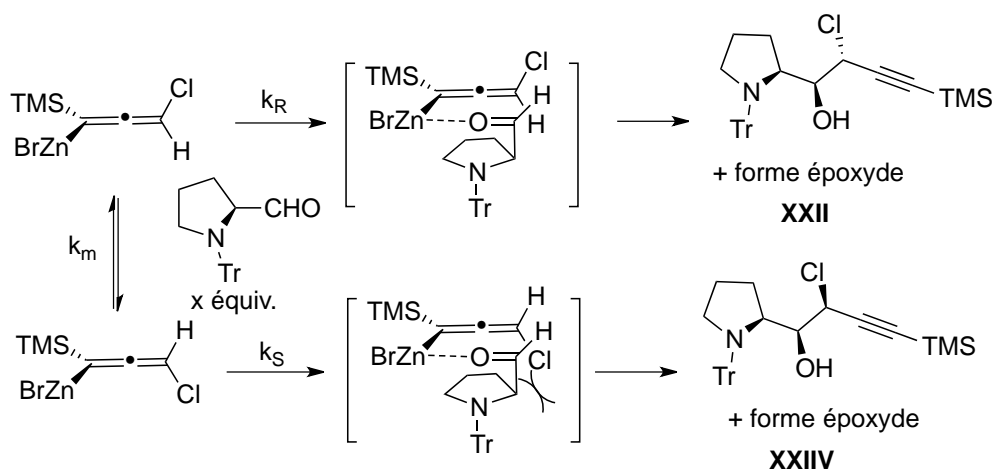
L'équipe de Chemla a effectué une étude comparative de la stabilité configurationnelle d'allényl/propargylmétaux, de lithium, de zinc et de titane<sup>154</sup>. L'analyse des produits obtenus rend compte de cet équilibre métallotropique entre les deux espèces (propargylique et allénique) de cette série d'organométalliques. La stabilité configurationnelle est démontrée par un test alternatif au test d'Hoffmann précédemment décrit. Celui-ci consiste à utiliser un électrophile énantiopur. La première expérience est conduite avec 0,1-0,2 équivalent d'électrophile afin de déterminer le ratio diastéréoisomérique obtenu pour une faible conversion. La seconde expérience est réalisée avec une plus grande quantité d'électrophile afin d'obtenir une conversion plus

<sup>153</sup> F. Fliegel, I. Beudet, J. -P. Quintard, *J. of Organometallic Chem.*, **2001**, 624, 383.

<sup>154</sup> J. Bejjani, C. Botuha, F. Chemla, F. Ferreira, S. Magnus, A. Pérez-Luna, *Organometallics*, **212**, 31, 4876.

conséquence (proche d'une conversion totale). La comparaison des deux ratios permet de donner une première information sur la stabilité configurationnelle. Si les ratios diastéréoisomériques sont identiques alors l'organométallique est configurationnellement instable. Si le ratio diastéréoisomérique de la seconde expérience tend vers un rapport 50/50 ou corrèle avec les prévisions données par les modèles mathématiques prédictifs ( $rd=f(\text{conversion})$ ), alors l'organométallique est configurationnellement stable dans les conditions de l'expérience.

En série zinc, les formes alléniques sont en équilibre. *Chemla et al.* étudient notamment la stabilité configurationnelle d'un allénylzinc dans le THF à deux températures (schéma 167). L'étude est réalisée avec le N-tritylprolinal non-racémique. À  $-80^{\circ}\text{C}$ , ils constatent que l'équilibre est très lent par rapport aux vitesses de couplage ( $k_m \ll k_R > k_S$ ). L'équipe propose deux intermédiaires réactionnels de type Chodkiewicz-Yamamoto afin d'expliquer la différence de cinétique de formation des deux diastéréoisomères. Ainsi, à cette température et pour un temps donné, l'allénylzinc se révèle être configurationnellement stable. En revanche, ils constatent une racémisation partielle à plus haute température. En outre, le ratio diastéréoisomérique **XXII/XXIIV** obtenu à  $-20^{\circ}\text{C}$ , ceci pour une conversion totale, ne correspond pas au modèle mathématique d'Hoffmann ; le résultat s'écarte du ratio théorique de 50/50, ce qui peut être attribué à l'instabilité configurationnelle de l'allénylzinc dans ses conditions.



x équiv.	T ( $^{\circ}\text{C}$ )	t (h)	conversion	rd ( <b>XXII/XXIIV</b> )
0,2	-80	2	20%	90 : 10
1,50	-80	7	80%	66 : 34
1,30	-20	1	100%	63 : 37

Schéma 167 : détermination de la stabilité configurationnelle d'allénylzinc selon la température et le temps de réaction

L'étude a été poursuivie par le dédoublement cinétique de ce même allénylzinc dans l'optique de déterminer la durée pendant laquelle cette espèce est configurationnellement stable à  $-80^{\circ}\text{C}$  dans le THF (schéma 168). Après addition de deux équivalents de *N*-tritylprolinal, un second électrophile, le cyclohexanecarboxaldéhyde, est ajouté afin de capter l'organométallique restant, et former ainsi la chlorohydrine **XXIV**. L'organométallique étant stable à  $-80^{\circ}\text{C}$ , l'augmentation du temps de réaction permet une augmentation de la conversion en l'espèce majoritaire **XXII**, et donc un enrichissement du milieu réactionnel en l'énantiomère de l'allénylzinc le moins reconnu par le sélecteur. En début de réaction, l'énantiomère le mieux reconnu est consommé plus rapidement que l'autre par le sélecteur, cependant, à mesure de sa consommation, le second énantiomère se trouve en concentration plus élevée. Ainsi, le taux de formation du composé **XXIV** augmente avec l'avancement de la réaction. Ce qui se traduit par un abaissement de l'excès diastéréoisomérique instantané de la chlorohydrine avec l'avancement de la réaction. Les auteurs en déduisent que l'allénylzinc est configurationnellement stable pour une durée d'environ 3h30 à cette température.

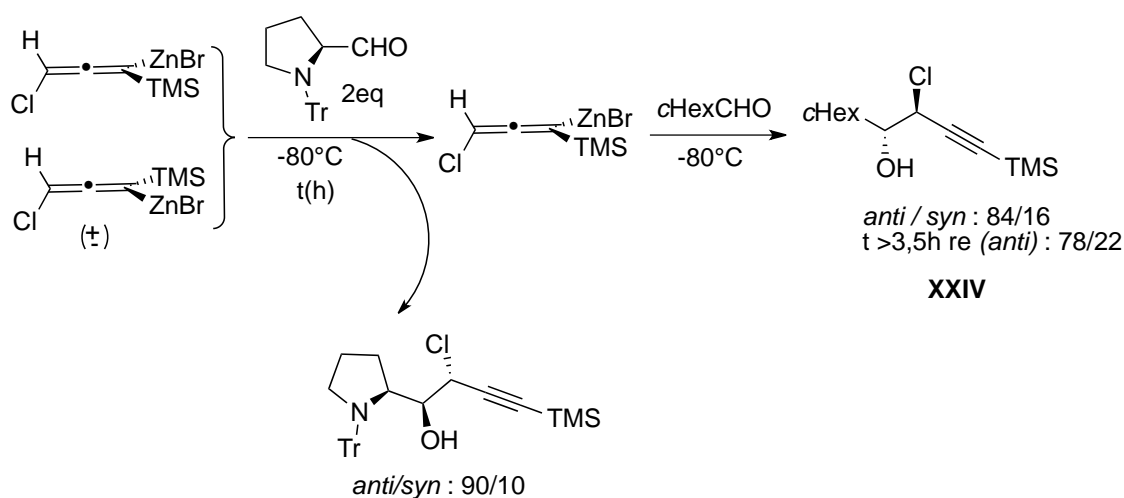


Schéma 168 : dédoublement cinétique d'allénylzinc

## II Résultats et discussion

Lors de la première partie de ce mémoire, nous avons constaté que le couplage direct entre l'allylAl-C5 (cyclopent-2-én-1-ylaluminium) et l'aldimine, issue de la condensation du benzaldéhyde et du (*R*)-phénylglycinol, est moyennement diastéréosélectif (rd : 2,5/1). Nous pouvons postuler que cette modeste sélectivité reflète une relative stabilité configurationnelle des énantiomères de l'allylaluminium, lesquels réagissent avec une différence de cinétique insuffisante pour assurer une stéréosélectivité satisfaisante ( $k_R > k_S$ ), la métallotropie entre les deux énantiomères de l'alane demeurant lente par rapport aux vitesses de couplage  $k_m \ll k_S > k_R$  (schéma 169).

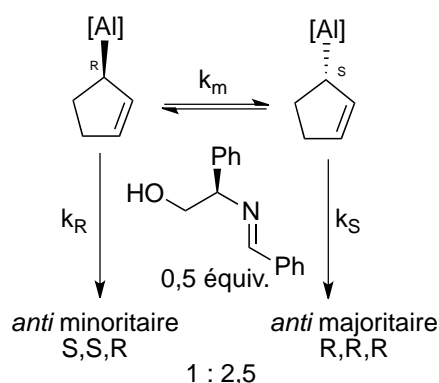


Schéma 169 : rappel expérimental, partie I  
essais préliminaires

Ainsi, dans l'hypothèse où les allylalanes seraient configurationnellement stables, l'étude a consisté à identifier un électrophile capable de discriminer efficacement les deux énantiomères de l'allylalane. L'objectif, à terme, de cette étude vise à engager un allylalane préalablement énantiomériquement enrichi dans une réaction avec un électrophile prochiral, aldéhyde ou imine. Dans cette optique, les conditions idéales de dédoublément cinétique impliquent d'engager deux équivalents d'allylalanes et un équivalent de sélecteur chiral (schéma 170).

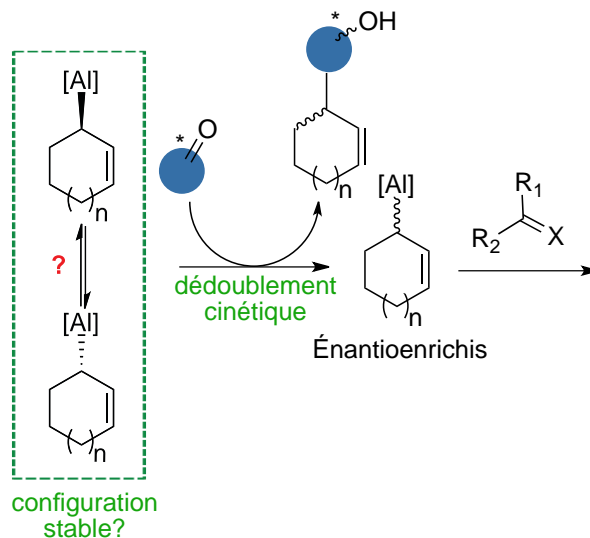


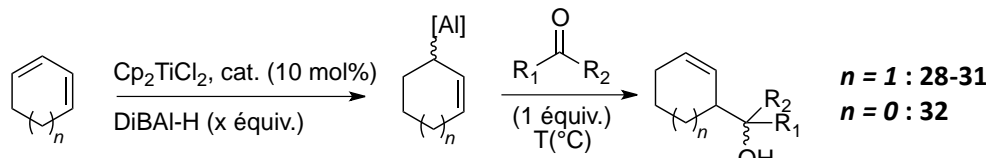
Schéma 170 : stratégie de dédoublément cinétique des allylalanes

## II.1 Le camphre : le sélecteur chiral

### II.1.1 Recherche du sélecteur chiral

Les essais de dédoublement cinétique de nos allylalanés ont été réalisés avec des électrophiles chiraux (cétones et aldéhyde). Les électrophiles sont additionnés à  $-50^{\circ}\text{C}$ , puis le milieu est agité à température ambiante. Les résultats sont reportés dans le tableau suivant.

Tableau 13 : recherche du sélecteur chiral



$n$	électrophile	T ( $^{\circ}\text{C}$ )	x équiv.	rdt <sup>a</sup> (%)	rd <sup>b</sup>	produit
1	(+)-fenchone	$-50 \rightarrow \text{t.a}$	2	<10	nd	<b>28</b>
2	(-)-menthone	$-50 \rightarrow \text{t.a}$	2	76	1,8/1	<b>29</b>
3	(+)-camphre	$-50 \rightarrow \text{t.a}$	2	62	2/1	<b>30</b>
4	N-(tosyl)-D-prolinal	$-50 \rightarrow \text{t.a}$	2	98	0,8/1	<b>31</b>
5	(+)-camphre	$-50 \rightarrow \text{t.a}$	3	60	20/1	<b>30</b>
6	( $\pm$ )-camphre	$-50 \rightarrow \text{t.a}$	2	80	20/1	<b>30</b>
7	(+)-camphre	$-50 \rightarrow \text{t.a}$	2	58	1,3/1	<b>32</b>
8	( $\pm$ )-camphre	$-50 \rightarrow \text{t.a}$	2	71	7,8/1	<b>32</b>

<sup>a</sup> rendement isolé. <sup>b</sup> déterminé par RMN  $^1\text{H}$

Malgré une faible conversion de la (+)-fenchone (entrée 1, tableau 13), les alcools homoallyliques issus de l'allylation de la (-)-menthone, du (+)-camphre et du N-(tosyl)-D-prolinal sont obtenus quantitativement (entrées 2 à 4, tableau 13). Dans ces trois derniers cas, le couplage n'est pas diastéréosélectif. A ce stade, il est essentiel de connaître la relation de diastéréoisomérisation entre les espèces formées **29** et **30**. Nous avons alors procédé à une simple hydrogénation catalytique de ces deux substrats. Or un seul isomère est obtenu dans les deux cas, respectivement **30-A** et **29-A** (schéma 171). Cela implique que les diastéréoisomères obtenus sont *syn* et *anti* et non pas des couples de diastéréoisomères *syn* comme nous aurions pu l'anticiper au vue de l'excellente diastéréosélectivité *syn* obtenue avec des électrophiles prochiraux.

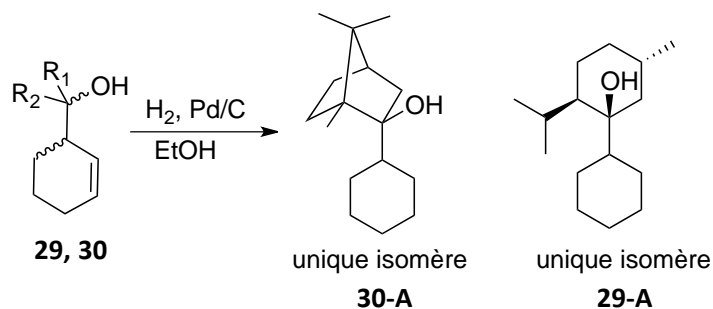


Schéma 171 : hydrogénation catalytique des composés 28 et 29 : détermination de la configuration du centre asymétrique porté par le groupement carbonyle

Ces résultats témoignent de l'excellente discrimination faciale du carbonyle.

Seule la configuration absolue du carbone asymétrique porté par le fragment cyclohexényle diffère pour ces couples de diastéréoisomères. Cela laisse supposer une évolution divergente des deux énantiomères de l'allylalané, l'un conduirait au composé *syn* et l'autre au composé *anti*.

Afin d'évaluer un potentiel dédoublémentation cinétique, la réaction a été conduite avec trois équivalents d'alane, il en résulte une remarquable augmentation de la sélectivité *syn/anti* (entrée 5, tableau 13). Pour confirmer cette observation, la réaction d'allylation d'un équivalent de camphre racémique conduit à la même stéréosélectivité, et au même diastéréoisomère. Ces résultats démontrent une parfaite reconnaissance intime entre les paires énantiomériques des réactifs. Le schéma suivant illustre la sélectivité obtenue à l'issue de l'expérience 6 du tableau 13 (schéma 172).

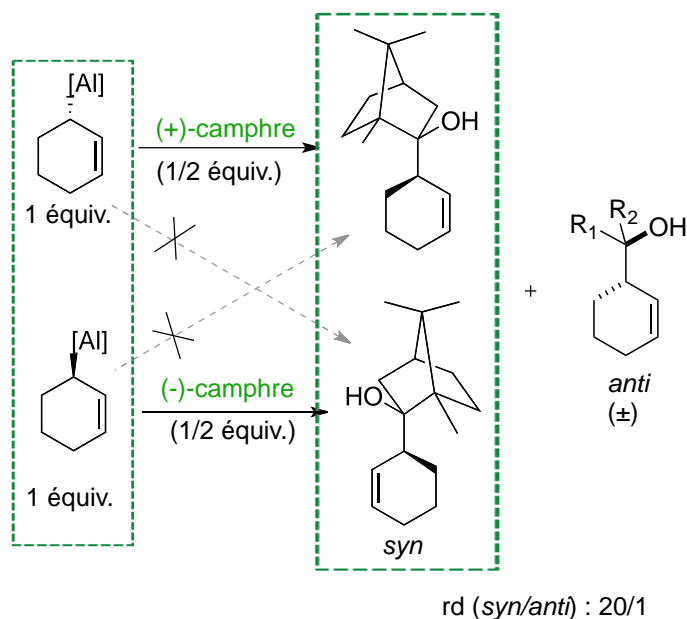


Schéma 172 : schématisation de l'expérience 6, tableau 13

Afin d'accéder à un composé cristallisable, le diastéréoisomère majoritaire issu de la réaction entre le (+)-camphre et l'allylAl-C6 (entrée 5, tableau 13), a été dérivatisé par dihydroxylation diastéréosélective de la double liaison suivie d'une bis-estérification sélective. L'analyse DRX du composé **30-BB**, permet de caractériser la structure de l'adduit **30-syn**, et plus particulièrement la configuration absolue des deux centres stéréogènes créés lors de l'étape d'allylation (schéma 173).

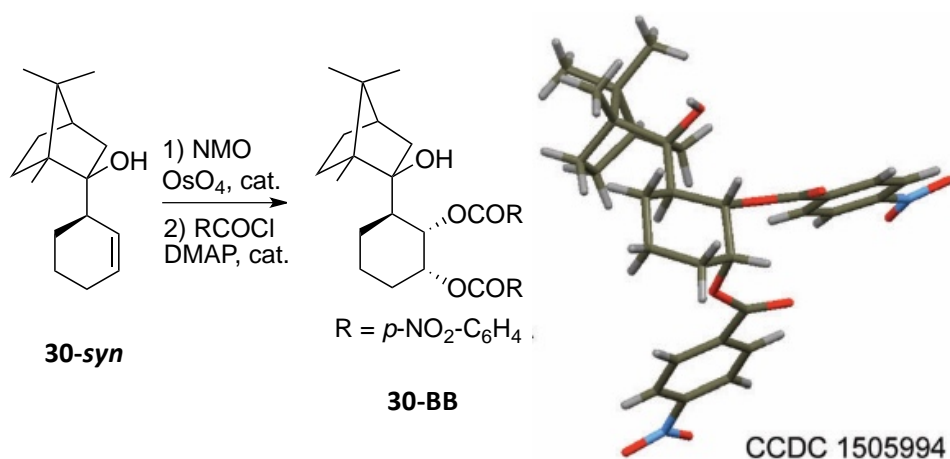


Schéma 173 : caractérisation du composé majoritaire de l'expérience 5, tableau 13

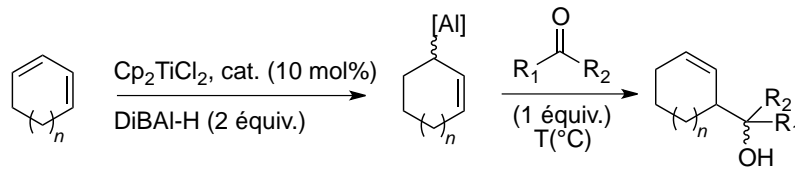
Ces résultats nous confortent dans la possibilité de réaliser un dédoublement cinétique efficace avec l'allylAl-C6. En revanche, les résultats obtenus avec l'allylAl-C5 sont peu encourageants (entrées 7 & 8, tableau 13).

### II.1.2 Recherche des conditions optimales

Suite à ces résultats, nous avons entrepris une optimisation des conditions opératoires afin de tendre vers un dédoublement optimal (2 équivalents d'alane pour 1 équivalent de sélecteur chiral). La température d'addition du piège chiral a essentiellement été le facteur étudié. (tableau 14).



Tableau 14 : variation de la température de réaction



	<i>n</i>	électrophile	T(°C)	rdt <sup>a</sup> (%)	rd	produit
1	1	(+)-camphre	-20	82	20/1	<b>30</b>
2	1	(+)-camphre	-30	89	20/1	<b>30</b>
3	1	(-)-menthone	-20	69	2,1/1	<b>29</b>
4	0	(±)-camphre	-20	71	7,8/1	<b>32</b>
5	0	(+)-camphre	-20	68	2,2/1	<b>32</b>
6	0	(+)-camphre	-30	60	3,2/1	<b>32</b>
7	0	(+)-camphre	-40	57 <sup>b</sup>	2,3/1	<b>32</b>

<sup>a</sup> rendement isolé, <sup>b</sup> rendement déterminé par RMN <sup>1</sup>H

Concernant l'allylAl-C6, la diminution de la température augmente considérablement la diastéréosélectivité : un équivalent de (+)-camphre réagit préférentiellement avec un des énantiomère de l'allylène (entrée 1 & 2, tableau 14). En revanche, la diminution de la température ne s'accompagne pas d'une augmentation de la diastéréosélectivité dans le cas de la (-)-menthone (entrée 3, tableau 14). Une légère augmentation de sélectivité est observée à -30°C lors de l'allylation du (+)-camphre par l'allylAl-C5 (entrée 6, tableau 14), mais celle-ci demeure insuffisante.

Les meilleures conditions pour réaliser le dédoublement cinétique sont les suivantes : utilisation d'une forme énantiopure du camphre en tant que sélecteur chiral dans un rapport 1/2 par rapport au mélange racémique de l'allylAl-C6 à -30°C.

## II.2 Réaction d'allylation énantiosélective conduite par le cyclohex-2-én-1-ylaluminium

### II.2.1 Étude de la stabilité configurationnelle de l'allylAl-C6

Les conditions opératoires étant établies, il reste à déterminer la stabilité configurationnelle de l'allylAl-C6.

Cette étude repose sur le test d'Hoffmann, pour lequel deux expériences suffisent à évaluer la stabilité configurationnelle de l'agent métallique dans les conditions de l'expérience (schéma 174).

La première expérience met en jeu le mélange racémique de l'alane et un excès de camphre racémique. L'analyse RMN du proton révèle la présence d'un diastéréoisomère très majoritaire rd : 99/1 et d'une conversion de 91% .

La seconde expérience est conduite dans les mêmes conditions que la précédente, cependant, un excès de (+)-camphre est cette fois-ci additionné. L'interprétation du spectre RMN du proton révèle un ratio diastéréoisomérique de 63/37 et une conversion incomplète de 77%.

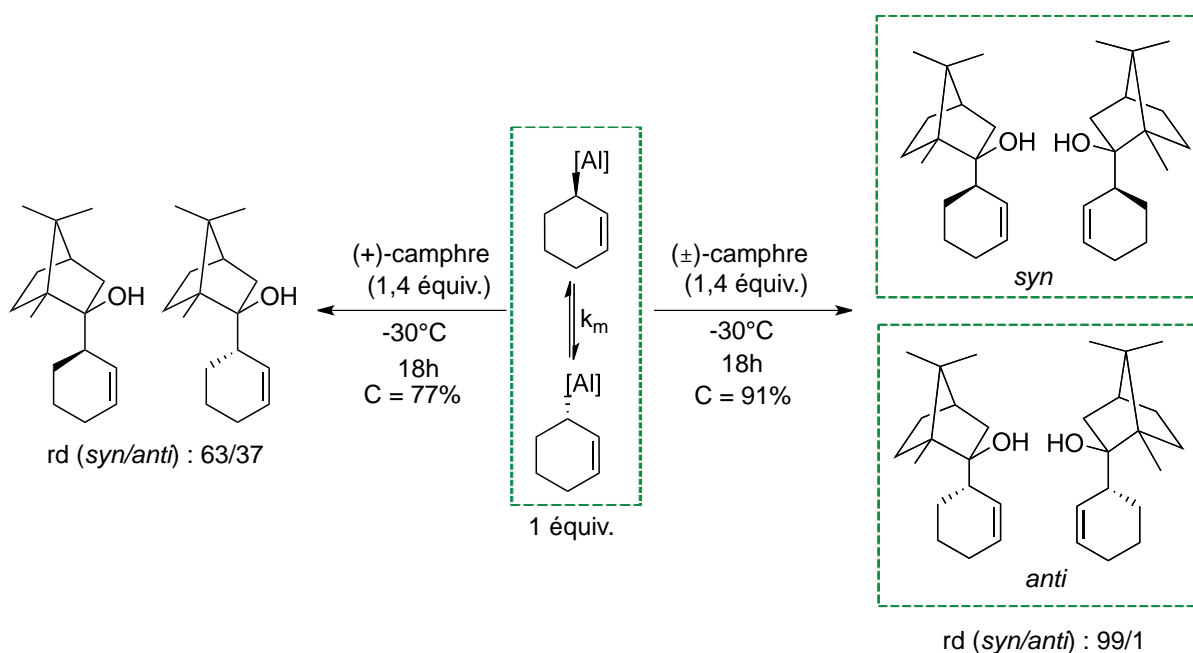


Schéma 174 : étude de la stabilité configurationnelle du cyclohex-2-én-1-ylaluminium

À l'issue de l'expérience 1, nous pouvons rationaliser les résultats obtenus (schéma 175). Les quantités de réactifs étant égales durant tout le cours de la réaction, nous pouvons déduire de cette expérience que la vitesse de formation des composés *syn* est 99 fois supérieure à celle des composés *anti*, soit  $k_{(S+)} = 99k_{(R+)}$ .

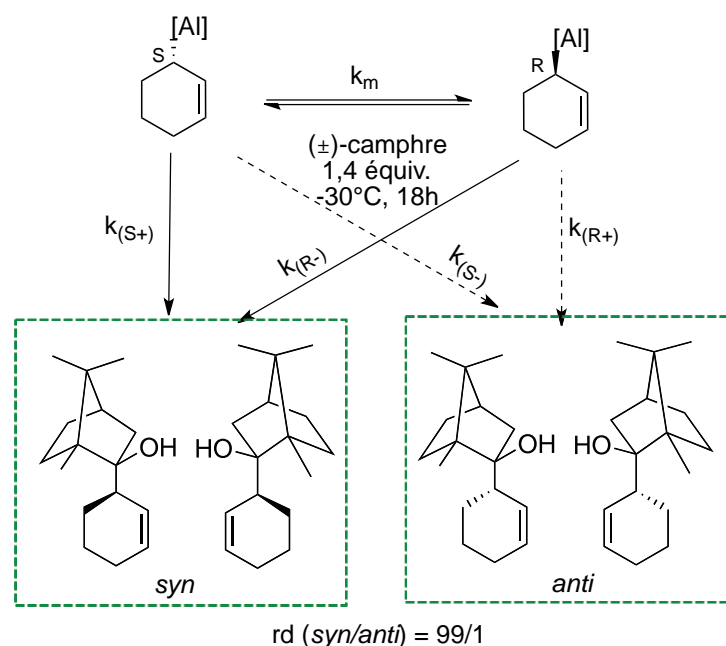


Schéma 175 : schématisation de l'expérience 1

Le test d'Hoffmann préconise une conversion *quasi*-totale lors de l'expérience 2. Or, malgré le large excès de (+)-camphre, la conversion ne dépasse pas 80%. Cependant, la différence notable de ces deux ratios étaye l'hypothèse de la stabilité configurationnelle de cet alane dans les conditions opératoires.

En effet, puisque  $k_{(S+)} = 99k_{(R+)}$ , et si l'alane est configurationnellement stable dans les conditions opératoires, alors tout l'alane (S) initialement présent est converti. Si 77% d'alane est converti lors de l'expérience 2, alors le ratio 63/37 correspond à 49% de *syn* et 28% d'*anti*.

À ce stade, nous pouvons postuler que les 49% du diastéréoisomère *syn* sont issus de l'alane (S) et les 28% du diastéréoisomère *anti* proviennent de l'alane (R). Ces proportions concordent avec les proportions théoriquement calculées (schéma 176). La plus faible conversion de l'alane (R) peut être expliquée par une très faible cinétique à basse température.

Cependant, nous pouvons justifier de la stabilité configurationnelle de cet allylaluminium dans les conditions opératoires puisque tout l'alane (S) est consommé  $k_m \ll k_{(S+)} \text{ et } k_{(R+)} \gg k_m$ .

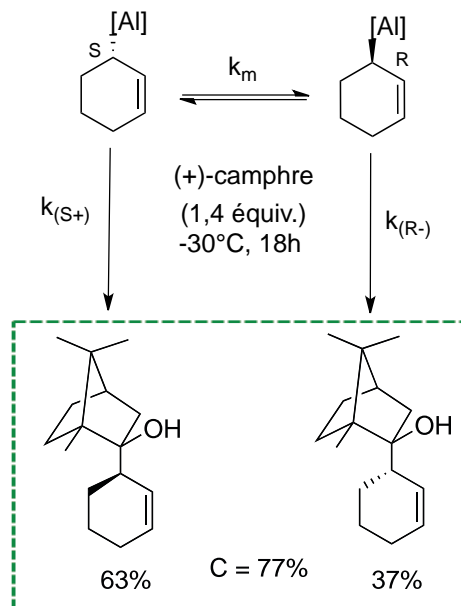


Schéma 176 : schématisation de l'expérience 2

Pour confirmer la stabilité configurationnelle de l'allylAl-C6, nous avons réalisé le test d'Hoffmann à 0°C, afin d'accélérer efficacement la réaction d'addition.

Les conditions opératoires des expériences 1 et 2 sont reproduites à l'identique hormis la température (schéma 177).

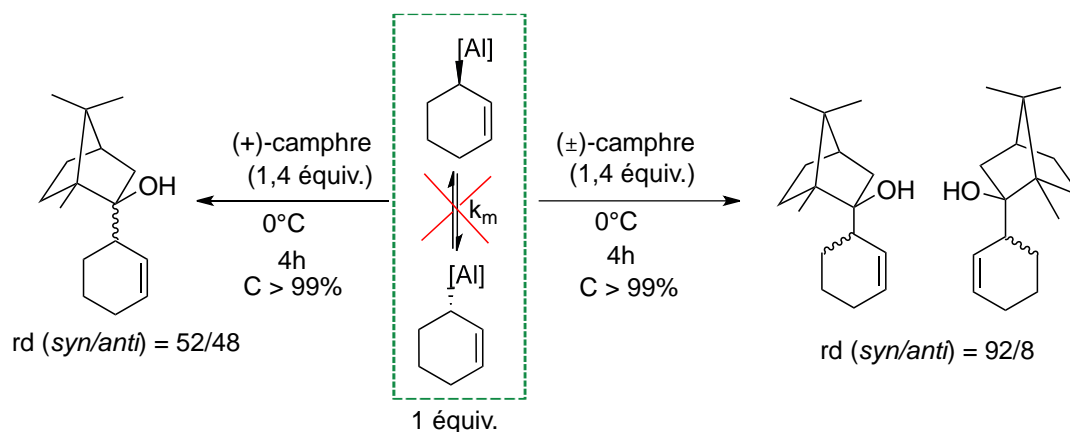


Schéma 177 : test d'Hoffmann réalisé à 0°C

Nous constatons que les ratios diastéréoisomériques sont significativement différents. L'expérience 2 conduit à un ratio qui tend vers un mélange 50/50. D'après ce test, nous pouvons affirmer que cet alane est stable à 0°C, et par voie de conséquence à -30°C. La stabilité est confirmée même après 18h d'agitation à 0°C puisqu'un mélange d'isomère est obtenu à 50/50.

Ainsi, il est possible de piéger sélectivement et efficacement un énantiomère par le (+)-camphre<sup>155</sup>, tout en préservant l'intégrité configurationnelle du second énantiomère, alors disponible dans le milieu réactionnel pour réagir avec un électrophile prochiral.

### II.2.2 Phénomène de réversibilité du produit camphré 30

En 2004, *Loh* a décrit le transfert énantiosélectif d'un fragment crotyle sur des aldéhydes (schéma 178). Ce transfert s'effectue à partir de l'alcool homoallylique **XXV** dérivé du camphre catalysé par l'acide camphorsulfonique<sup>156</sup>. Le composé **XXV** est obtenu par addition de crotylmagnésien sur le camphre menant à un mélange d'isomères *syn* et *anti*. L'addition sur l'aldéhyde procède selon un réarrangement sigmatropique [3,3]. Considérant les deux états de transition possibles, il apparaît qu'un des deux intermédiaires diastéréoisomères est moins favorable. Ainsi, *Loh* obtient, par dédoublment cinétique, les composés (*Z*) très majoritairement avec de très bons excès énantiomériques. Cette méthode est cependant limitée aux aldéhydes non-aromatiques.

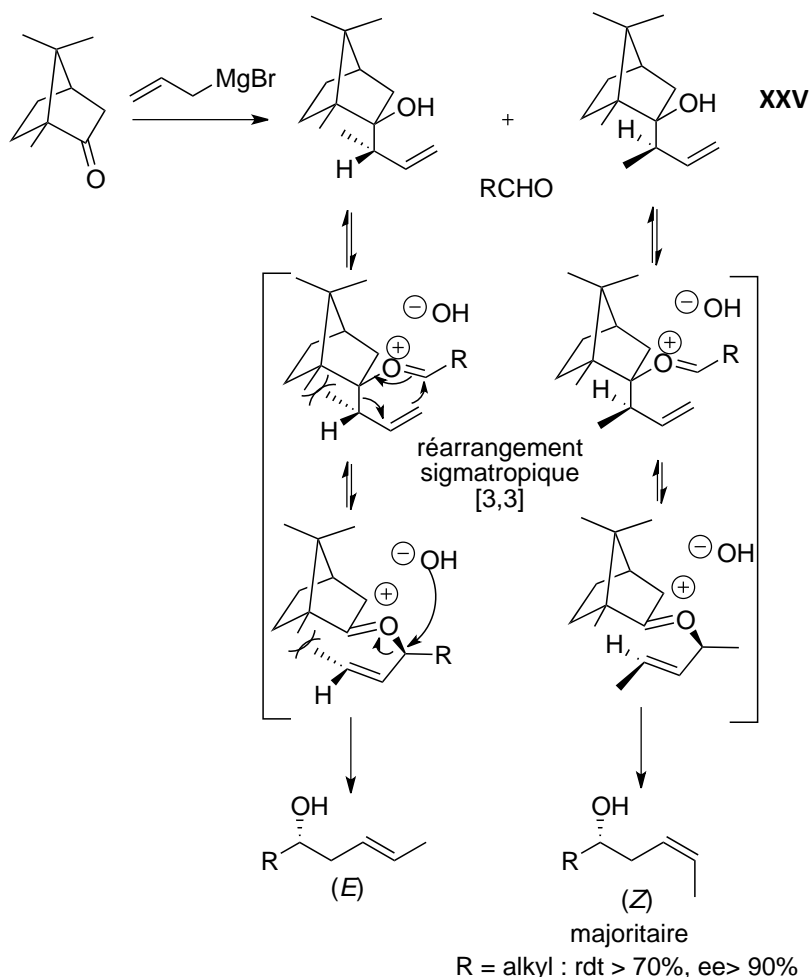


Schéma 178 : transfert énantiosélectif de fragment crotyle

<sup>155</sup> Le (+)-camphre est naturellement produit par le *Laurus camphorica* et de nombreuses espèces tel que *lavandula latifolia* (13%). Face à l'aspect économique du camphre, composant de la cellulose, de nombreux procédés de synthèse ont vu le jour, débutant à partir de 1858, dont le précurseur est souvent le pinène. Le (+)-camphre a un coût moyen de 7€/g. Le (-)-camphre a un coût moyen de 145€ les 5 grammes.

<sup>156</sup> C. -L. K. Lee, C. -H. A. Lee, K. -T. Tan, T. -P. Loh, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 1281.

Il est important d'éliminer l'hypothèse d'un transfert de fragment cycloalk-2-én-1-yle porté par le composé **30** sur un aldéhyde ou une imine. En effet, ce transfert pourrait impacter la stéréosélectivité globale de la réaction d'allylmétallation d'électrophile si l'alane piégé devenait à nouveau disponible dans la réaction principale.

Deux expériences sont réalisées dans le but de mettre en évidence la présence de transferts dans les conditions opératoires (schéma 179). En effet, les essais doivent être réalisés à la fois sur le composé majoritaire **30-syn** et **30-anti** susceptible de se former lors de l'enrichissement de l'alane.

Afin de générer uniquement le composé *syn*, un excès de ( $\pm$ )-camphre est additionné à une solution d'alane. Après 4h d'agitation à 0°C, le benzaldéhyde est additionné. Après 18h d'agitation, aucune trace du produit d'allylation du benzaldéhyde n'est observée. Cette première expérience indique donc que le produit **30-syn** ne transfère pas de fragment allyle.

Une seconde expérience est réalisée en présence d'un excès de (+)-camphre, l'adduit **30-anti** est alors généré en plus du composé *syn*. À nouveau, le produit d'allylation du benzaldéhyde est totalement absent du brut réactionnel.

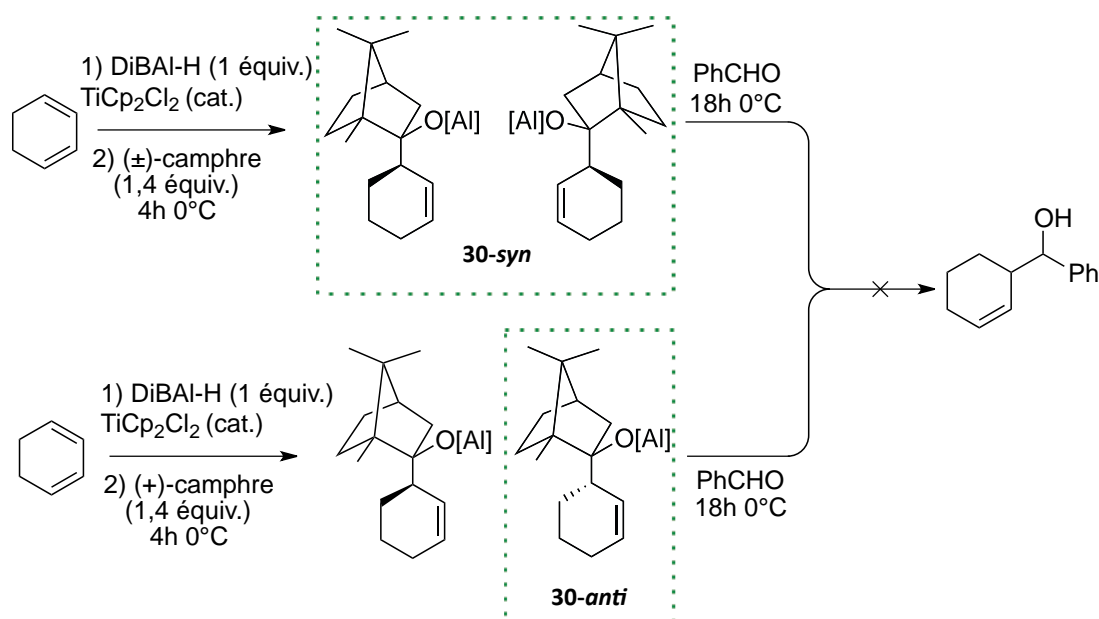


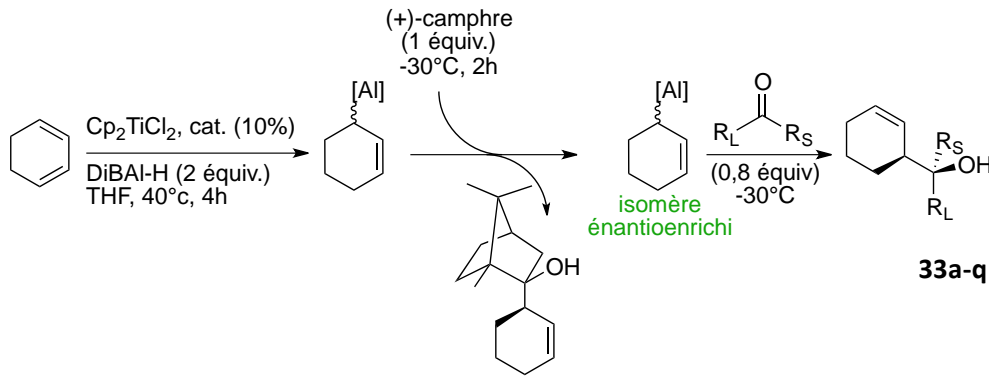
Schéma 179 : mise en évidence d'un transfert de groupement allyle éventuel

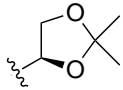
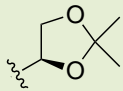
## II.2.1 Synthèses d'alcools homoallyliques énantiométriques

## II.2.1.1 Criblage de dérivés carbonylés

Les conditions opératoires établies et la stabilité configurationnelle confirmée, l'allylalané énantiométrique, préservé dans le milieu, est ensuite engagé dans l'allylmétallation d'aldéhydes et de cétones prochirales. Les différents résultats sont reportés dans le tableau suivant.

Tableau 15 : couplage de l'alané énantiométrique avec aldéhydes et cétones



	R <sub>L</sub>	R <sub>S</sub>	rd (syn/anti) <sup>a</sup>	ee (syn) <sup>b</sup> (%)	rdt <sup>c</sup> (%)	produit
1	Ph <sup>d</sup>	H	98/2	87	65	<b>33a</b>
2	Ph	H	98/2	89	85	<b>33a</b>
3	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	96/4	84	89	<b>33b</b>
4	3,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	94/6	87	55	<b>33c</b>
5	6-Br-pipéronyl	H	97/3	84	82	<b>33d</b>
6	4-MeCO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	95/5	87	75	<b>33e</b>
7	3-pyridyl	H	>98/2	88	50	<b>33f</b>
8	3-furyl	H	>98/2	87	83	<b>33g</b>
9	2-indolyl	H	>98/2	84	64	<b>33h</b>
10	(E)-styryl	H	>98/2	87	80	<b>33i</b>
11	CH(Ph) <sub>2</sub>	H	>98/2	82	58	<b>33j</b>
12	TBSO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	>98/2	89	66	<b>33k</b>
13		H	n.d	rd <sup>f</sup> = 93/7	52	<b>33l</b>
14 <sup>e</sup>		H	n.d	rd <sup>f</sup> = 6/94	50	<b>33m</b>
15	2-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	>98/2	86	58	<b>33n</b>
16	α-tétralone		>98/2	86	53	<b>33p</b>
17	Ph	C≡CCH <sub>2</sub> OTr	88/12	86	55	<b>33q</b>

<sup>a</sup> déterminé par RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> déterminé par HPLC en phase chirale. <sup>c</sup> rendement isolé. <sup>d</sup> addition du (+)-camphre à -20°C. <sup>e</sup> expérience réalisée avec le (-)-camphre comme sélecteur chiral. <sup>f</sup> ratios diastéréoisomériques déterminés par RMN <sup>1</sup>H.

La sélectivité *syn/anti* est déterminée par analyse RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel. Les excès énantiomériques sont mesurés par HPLC en utilisant une phase stationnaire chirale après une chromatographie sur gel de silice. La configuration absolue des alcools homoallyliques obtenus est assignée par analogie avec le composé **33a**, complètement caractérisé dans la littérature<sup>140, 146</sup>.

Les expériences 1 et 2 (tableau 15) montrent une nette amélioration de la conversion à plus basse température. Les alcools homoallyliques contenant un groupement aromatique (entrées 1 à 6, tableau 15), hétéroaromatique (entrées 7 à 9, tableau 15), vinylique (entrée 10, tableau 15) ou un groupement alkyle (entrées 11 et 12, tableau 15) sont obtenus avec de très bonnes sélectivités *syn/anti* et énantiosélectivités (ee allant jusque 89%).

De plus, lorsque l'acétonide glycéraldéhyde énantipur est utilisé comme électrophile, les configurations des nouveaux centres asymétriques sont subordonnées uniquement par la configuration de l'alone (entrée 13 et 14, tableau 15). En effet, la stéréosélectivité est opposée lors du passage du (+) au (-)-camphre sans qu'un effet match ou mismatch notable ne soit mesuré. Cette tendance a également été observée par *Marshall* lorsqu'il additionne un aldéhyde chiral sur les isomères d'un allylétain énantioenrichis<sup>157</sup> (schéma 180).

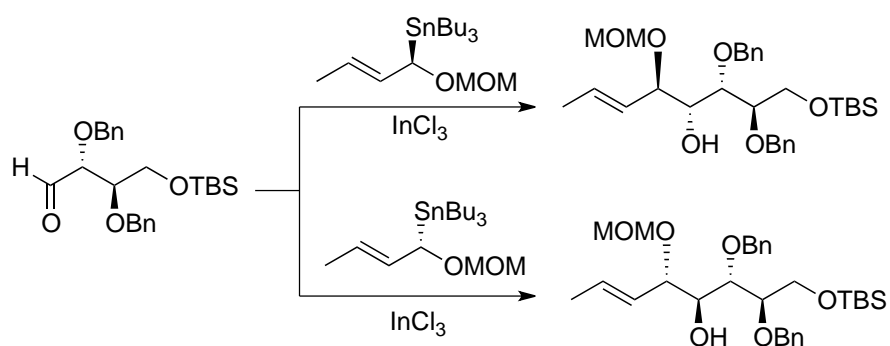


Schéma 180 : stéréosélectivité de l'allylmétallation d'un aldéhyde chiral imposé par la configuration de l'allylstannane

La méthode est également appliquée à des cétones ayant des substituants de différentes tailles. Les alcools tertiaires homoallyliques **33n-q** sont obtenus avec des excès énantiomériques identiques, avec cependant, une baisse de sélectivité *syn/anti* constatée lorsque la taille du groupement  $R_5$  augmente (entrée 17, tableau 15).

<sup>157</sup> J. A. Marshall, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 8153.



## II.2.1.2 Aspect mécanistique

La non-réversibilité de la réaction d'allylation à partir du dérivé du camphre ayant été démontrée, le transfert du fragment allyle selon l'approche décrite par Loh peut être écartée.

La formation du composé **30** peut résulter de la réaction entre l'énantiomère (*S*) de l'allylaluminium et le (+)-camphre procédant selon un intermédiaire cyclique de type Zimmerman-Traxler où le fragment camphre est localisé en position *pseudo*-équatoriale **Inter.-IV-** (schéma 181).

En effet, l'addition nucléophile hautement diastéréosélective sur le (+)-camphre s'explique par l'attaque exclusive de l'énantiomère (*S*) de l'alane sur la face *endo* de la cétone. Cette *endo*-sélectivité, caractéristique du camphre, a fait l'objet de nombreux travaux<sup>158</sup>.

Le second électrophile est additionné après un temps de dédoublement de 2h à -30°C et conduit, selon un état de transition cyclique **Inter.-V-**, aux alcools homoallyliques *syn* énantioenrichis correspondants.

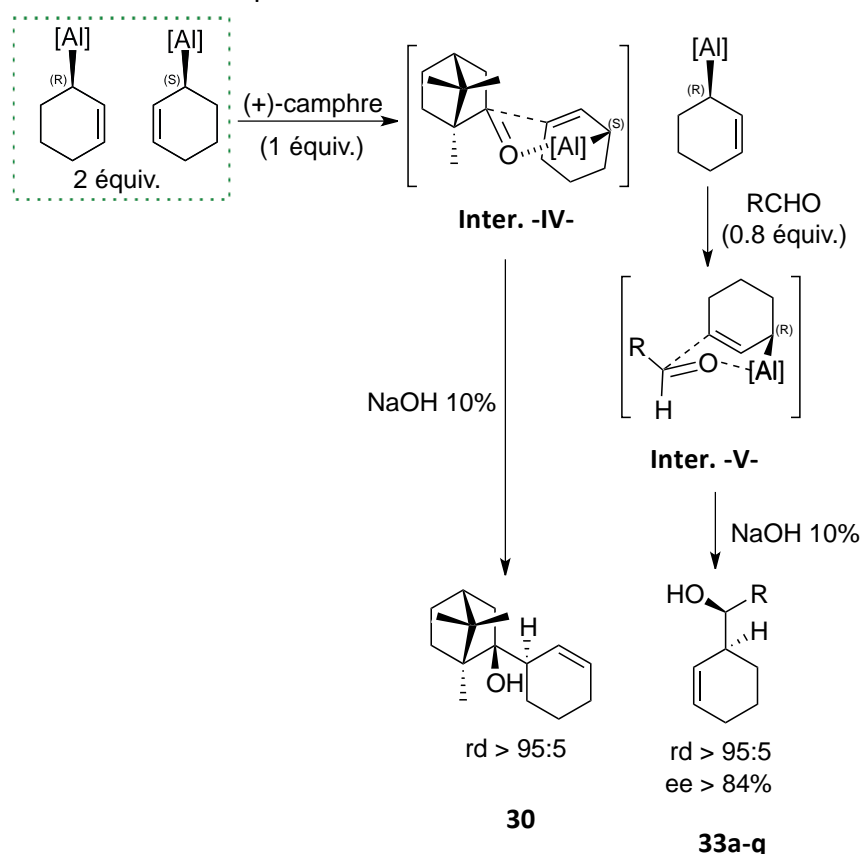


Schéma 181 : intermédiaires réactionnels cycliques

<sup>158</sup> a) B. Schmidt, L. Staude, *J. Organomet. Chem.*, **2006**, 691, 5218. b) D. J. Dixon, R. A. J. Horan, N. J. T. Monck, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 4423. c) S. Sezer, Y. Gümrü'kçü, E. Sahin, C. Tanyeli, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, 19, 2705. d) C.-L. K. Lee, C.-H. A. Lee, K.-T. Tan, T.-P. Loh, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 1281. e) W. H. Bunnelle, M. A. Rafferty, S. L. Hodges, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 1603.

## II.2.2 Synthèse d'amines homoallyliques énantiométriques

### II.2.2.1 Choix du groupement protecteur

Nous avons étendu la gamme d'électrophiles aux imines prochirales. La diastéréosélectivité dépend de la nature du groupement porté par l'atome d'azote de l'imine. En effet, nous avons remarqué précédemment que l'allylmétallation des *N*-benzylimines menait aux adduits *anti* tandis que les imines dérivées de la *tert*-butylsulfonamide (tableau 3, page 50) ou du phosphoramidate (tableau 2, page 47) conduisaient aux composés *syn* majoritairement.

Une étude visant à déterminer l'influence du groupement porté par l'azote sur le cours stéréochimique de la réaction est tout d'abord entreprise, avec une volonté de favoriser le produit *syn*, cette sélectivité étant inédite.

Les résultats obtenus avec ces imines sont indiqués dans le tableau ci-dessous. Les excès diastéréoisomériques sont déterminés par analyse RMN  $^1\text{H}$ .

Tableau 16 : recherche du groupement protecteur et des conditions opératoires

	GP	x équiv.	rdt <sup>a</sup> (%)	rd ( <i>anti</i> / <i>syn</i> )	rd ( <i>syn</i> ) <sup>c</sup>	produit
1	PMB	1.1	77	20/ >1	-	<b>34</b>
2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	2	78	9/1	-	<b>35</b>
3	Ts	1.1	75	1/2.5	-	<b>36</b>
4	P(O)(OEt) <sub>2</sub>	1.1	88	>1/20	-	<b>37</b>
5	P(O)Ph <sub>2</sub>	1.1	53 <sup>b</sup>	>1/20	-	<b>38</b>
6	P(O)Ph <sub>2</sub>	1.5	80	>1/20	-	<b>38</b>
7	(±)-S(O)-Tol	1.1	15 <sup>b</sup>	n.d	n.d	<b>39</b>
8	(±)-S(O)-Tol	1.5	52	1/16	89/11	<b>39</b>
9	(±)-S(O)-Tol	2	90	1/16	88/12	<b>39</b>
10	(±)-S(O)- <i>t</i> Bu	2	86	>1/20	87/13	<b>40</b>
11	( <i>R</i> )-S(O)- <i>t</i> Bu	2	80	>1/20	54/46	<b>40</b>

<sup>a</sup> rendement isolé. <sup>b</sup> rendement déterminé par RMN  $^1\text{H}$ . <sup>c</sup> ratio *syn* déterminé par RMN  $^1\text{H}$ .

Les groupements PMB (entrée 1, tableau 16) et méthoxyéthyle (entrée 2, tableau 16) conduisent, comme attendu, aux amines homoallyliques *anti*.

L'imine *N*-Ts est convertie efficacement en l'amine homoallylique correspondante, mais se présente sous forme de mélange d'isomères (entrée 3, tableau 16).

Les imines dérivées du phosphoramidate sont ensuite testées. Les amines homoallyliques sont isolées avec de hauts rendements. Le composé *syn* est obtenu très majoritairement (entrées 4 à 6, tableau 16). L'augmentation de la quantité d'alane permet une meilleure conversion en amine dérivée du diphenylphosphinique (entrées 5 et 6, tableau 16).

Dans le cas des sulfinamides, plusieurs aspects sont à considérer. Premièrement, deux équivalents d'alane sont nécessaires pour atteindre une conversion totale, l'un étant présumé coordonné à l'auxiliaire (entrées 7-9, tableau 16). Deuxièmement, la taille du groupement porté par le soufre influe sur la stéréosélectivité. Dans notre cas, le groupement *tert*-butyle offre une meilleure diastéréosélectivité *syn/anti* (entrées 10 et 11, tableau 16). Cependant, l'usage de l'auxiliaire d'Ellman n'apporte pas de bonne sélectivité au sein du couple *syn* ( $rd(syn)$  : 54/46), seul un modeste dédoublement cinétique est observé. Cela implique une faible reconnaissance des énantiomères de l'allylAl-C6 par l'imine chirale. Il est donc impératif d'enrichir préalablement le milieu réactionnel en un énantiomère de l'alane pour envisager d'exploiter ces substrats en synthèse asymétrique.

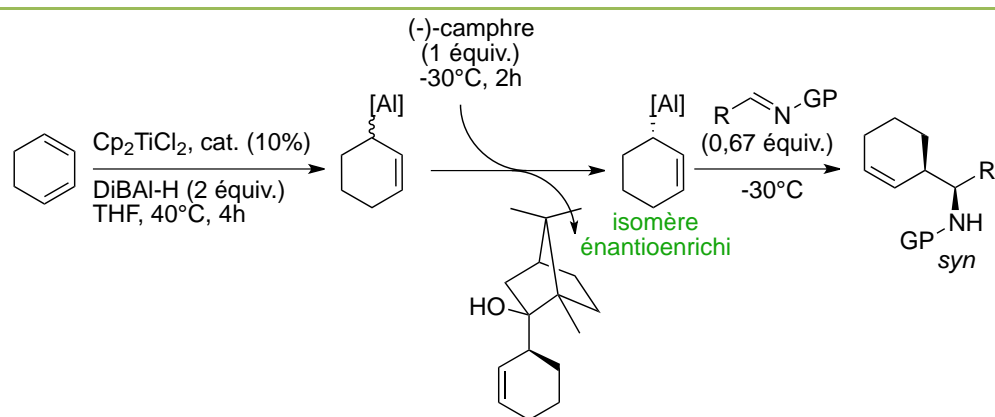
Pour la synthèse d'amines homoallyliques, nous allons retenir les conditions de l'expérience 6 du tableau précédent.

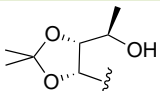
D'après ces résultats, nous pouvons en déduire que deux équivalents d'alane sont également requis dans le mécanisme de l'allylmétallation d'imine phosphorylée, mais à la différence de l'auxiliaire d'Ellman, cette coordination activatrice semble réversible, ainsi l'alane demeure disponible et n'exerce qu'une activité catalytique. En effet, la quasi équimolarité des réactifs de l'expérience 5 (tableau 16) conduit tout de même à une conversion de 53% (rendement isolé) et l'augmentation du nombre d'équivalent à 1,5 donne l'amine homoallylique avec un rendement de 80%.

#### II.2.2.2 Criblage d'imines prochirales

Les conditions étant déterminées, un criblage d'imines est ensuite réalisé sur l'allylalané préalablement énantiomériquement enrichi par le camphre non-racémique. Une première expérience est réalisée en absence de sélecteur chiral permettant d'accéder aux amines racémiques sur lesquelles les conditions de séparation HPLC sont établies. Puis, une seconde expérience est effectuée avec le camphre non-racémique afin de piéger la moitié d'un énantiomère de l'alane. L'excès énantiomérique est ensuite mesuré par HPLC en phase chirale.

Tableau 17 : criblage d'imines sur l'alane préalablement enrichi



	GP	R	rd ( <i>syn/anti</i> ) <sup>b</sup>	ee ( <i>syn</i> )	rdt <sup>a</sup> (%)	produit
1	P(O)(OEt) <sub>2</sub>	Ph	95/ >5	65%	56	<b>37</b>
2	P(O)Ph <sub>2</sub>	Ph	95/ >5	93%	71	<b>38a</b>
3	P(O)Ph <sub>2</sub>	2-furyl	95/ >5	98%	58	<b>38b</b>
4	P(O)Ph <sub>2</sub>	2-thiophenyl	95/ >5	97%	61	<b>38c</b>
5	P(O)Ph <sub>2</sub>	( <i>E</i> )-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -CH=CH	95/ >5	94%	51	<b>38d</b>
6	P(O)Ph <sub>2</sub>	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	95/ >5	99%	41	<b>38e</b>
7	P(O)Ph <sub>2</sub>	<i>i</i> -Pr	n.d	n.d	n.d	<b>38f</b>
8	( <i>R</i> )-S(O) <i>t</i> -Bu	Ph	95/ >5	rd : 95/ >5 <sup>b</sup>	78	<b>40a</b>
9 <sup>c</sup>	( <i>R</i> )-S(O) <i>t</i> -Bu	Ph	5,7/1	rd : 5/ <95 <sup>b</sup>	70 <sup>d</sup>	<b>40a'</b>
10	( <i>R</i> )-S(O) <i>t</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	95/ >5	rd : 95/ >5 <sup>b</sup>	38	<b>40b</b>
11	( <i>R</i> )-S(O) <i>t</i> -Bu		>90/10	>90/10	46	<b>40c</b>

<sup>a</sup> rendement produit isolée. <sup>b</sup> déterminé par RMN <sup>1</sup>H. <sup>c</sup> expérience conduite avec le (+)-camphre. <sup>d</sup> rendement RMN <sup>1</sup>H.

L'imine phosphoramidate dérivé du benzaldéhyde donne l'amine homoallylique correspondante avec un excès énantiomérique décevant (entrée 1, tableau 17) par rapport à l'imine dérivé du diphenylphosphinamide (entrée 2, tableau 17). En revanche, les imines dérivées de l'amine diphenylphosphinique permettent d'accéder aux amines homoallyliques comportant un groupement aromatique (entrée 2, tableau 17), hétéroaromatique (entrées 3 et 4, tableau 17), vinylique (entrée 5, tableau 17) et alkyle linéaire (entrée 6, tableau 17) avec de très bonnes diastéréosélectivités et énantiosélectivités (ee allant jusque 98%) et de hautes conversions. L'allylmétallation de l'imine *iso*-propyle conduit essentiellement à l'énamine correspondant (entrée 7, tableau 17). Il est à noter que l'excès diastéréoisomérique *syn/anti* de l'adduit dérivé du bornéol issu des bruts réactionnels est supérieur à un ratio de 95/5.

Les imines dérivés du sulfinamide constituent une alternative permettant de compléter la série d'amines homoallyliques. L'imine issue de la condensation du benzaldéhyde et de l'auxiliaire d'Ellman de configuration (*R*) a fait l'objet de deux expériences afin d'identifier la combinaison camphre/auxiliaire d'Ellman offrant les meilleures sélectivités (entrées 8 & 9, tableau 17). Il apparaît que toutes deux permettent d'accéder à des amines homoallyliques énantioenrichies ( $ed > 90\%$ ). Cependant, le (-)-camphre associé à l'imine (*R*) permet une haute sélectivité *syn/anti* ( $ed > 90\%$ ). Dans ces conditions, l'imine *iso*-propyle est stéréosélectivement convertie en amine correspondante (entrée 10, tableau 17). Enfin, la glycosylamine, dérivée du 5-désoxyribose, est également testée et conduit à un mélange d'isomères en proportion 9/1/0,6 qu'il demeure difficile à identifier.

D'après ces résultats, les excès énantiomériques obtenus peuvent atteindre 98%, malgré le plus faible excès énantiomérique de l'alone obtenu après enrichissement ( $ee = 86\%$ ). Compte tenu de l'irréversibilité de l'adduit **30** (schéma 179, page 124), *trois origines peuvent être postulées* :

- 1) soit le produit est enrichi lors de la purification, par cristallisation partielle
- 2) soit cette hausse d'énantiosélectivité est due à un processus d'amplification
- 3) soit un phénomène d'autocatalyse intervient

La déprotection de l'amine homoallylique **38a** issue du brut réactionnel de l'expérience 2 (tableau 17) révèle à la même énantiosélectivité qu'après purification (schéma 182). Ce qui exclut la cristallisation partielle.

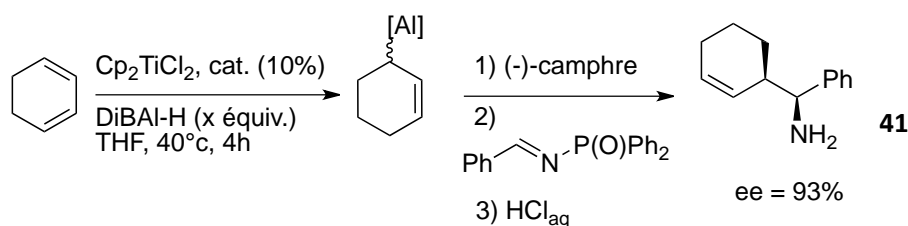


Schéma 182 : mesure de l'excès énantiomérique avant et après purification sur gel de silice

Ainsi, il est probable que la haute énantiosélectivité des composés **38a-e** soit la conséquence d'un processus d'amplification ou d'autocatalyse, le produit coopèrerait à sa propre formation, favorisant l'énantiosélectivité de la réaction de couplage.

### II.2.2.3 Attribution des configurations absolues

Les configurations absolues des adduits **38a** et **40a** sont attribuées à partir de l'amine homoallylique primaire **41** obtenue après traitement des composés en conditions acides. L'amine primaire **41** est ensuite convertie en composé **42**, composé référencé dans la littérature<sup>159</sup>, celui-ci est obtenu par une séquence d'acylation/ hydrogénation (schéma 183). Par conséquent, la configuration absolue du composé **41** est (*R,S*). Les configurations absolues des autres composés sont attribuées par analogie.

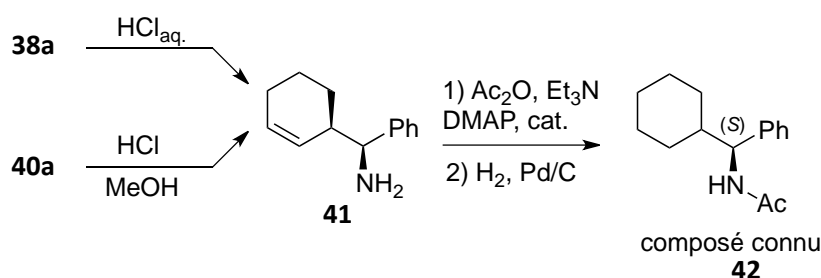


Schéma 183 : identification des centres asymétriques des composés **38a** et **40a**

### II.2.2.4 Aspect mécanistique

La sélectivité *anti* observée avec la *N*-alkylimine (entrées 1 & 2, tableau 16) peut être rationalisée par un état de transition de type Zimmerman-Traxler **Inter.-VI-** (schéma 184).

La sélectivité *syn* obtenue avec les imines dérivées du sulfinamide et du phosphynamide provient d'un arrangement différent entre les deux partenaires. De plus, les phénomènes de complexation alane/imine X=O doivent être pris en compte dans l'écriture des états de transition possibles. Des états de transitions cycliques *pseudo* chélatés **Inter.-VII-** et **Inter.-IIX-**, résultant de la coordination de l'aluminium et de la liaison X=O, peuvent être considérés pour rendre compte de cette sélectivité. Dans ces modèles, le substituant de l'imine adopte une position équatoriale. Alternativement, une organisation antipériplanaire des deux partenaires **Inter.-IX-** peut également être envisagée pour mener aux amines homoallyliques *syn*.

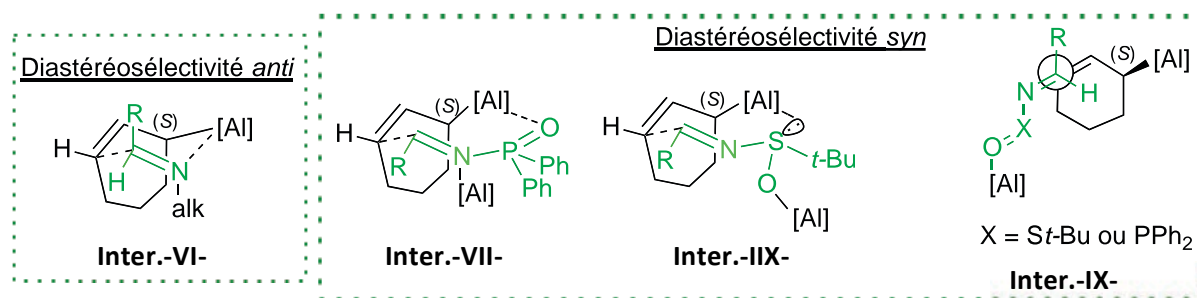


Schéma 184 : intermédiaires réactionnels

<sup>159</sup> (*S*)-**42**, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -75 (c 2.14, EtOH, ee = 80%), M. Hasegawa, D. Taniyama, K. Tomioka, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 10153.

## II.3 Réaction d'allylation énantiosélective conduite par le cyclopent-2-én-1-ylaluminium

Le dédoublément cinétique de l'allylAl-C5 par le camphre n'est pas aussi spectaculaire que son homologue à six centres, dans nos conditions expérimentales. Cependant, cette dernière partie vise à apporter les conditions requises pour exploiter cet alane dans une voie d'accès directe aux amines homoallyliques diastéréoenrichies de configuration *syn*.

### II.3.1 Étude de la stabilité configurationnelle de l'allylAl-C5

Cette partie débute par une étude de la stabilité configurationnelle de l'allylAl-C5. Le test d'Hoffmann est à nouveau réalisé. Ainsi, deux couples d'expériences ont été menées pour mettre en évidence cette stabilité à  $-30^{\circ}\text{C}$  et à  $0^{\circ}\text{C}$  (schéma 185). Les expériences 1 (camphre racémique) menées à  $-30^{\circ}\text{C}$  et  $0^{\circ}\text{C}$  conduisent à des ratios diastéréoisomériques respectivement de 84/16 et 77/23. Malgré un temps de réaction relativement long (20h), l'ensemble des expériences se résulte à des conversions n'excédant pas 65%. Lors des expériences 2, en présence d'alane racémique et du (+)-camphre, les amines homoallyliques présentent des ratios diastéréoisomériques proche de 50/50 avec des conversions du même ordre de grandeur.

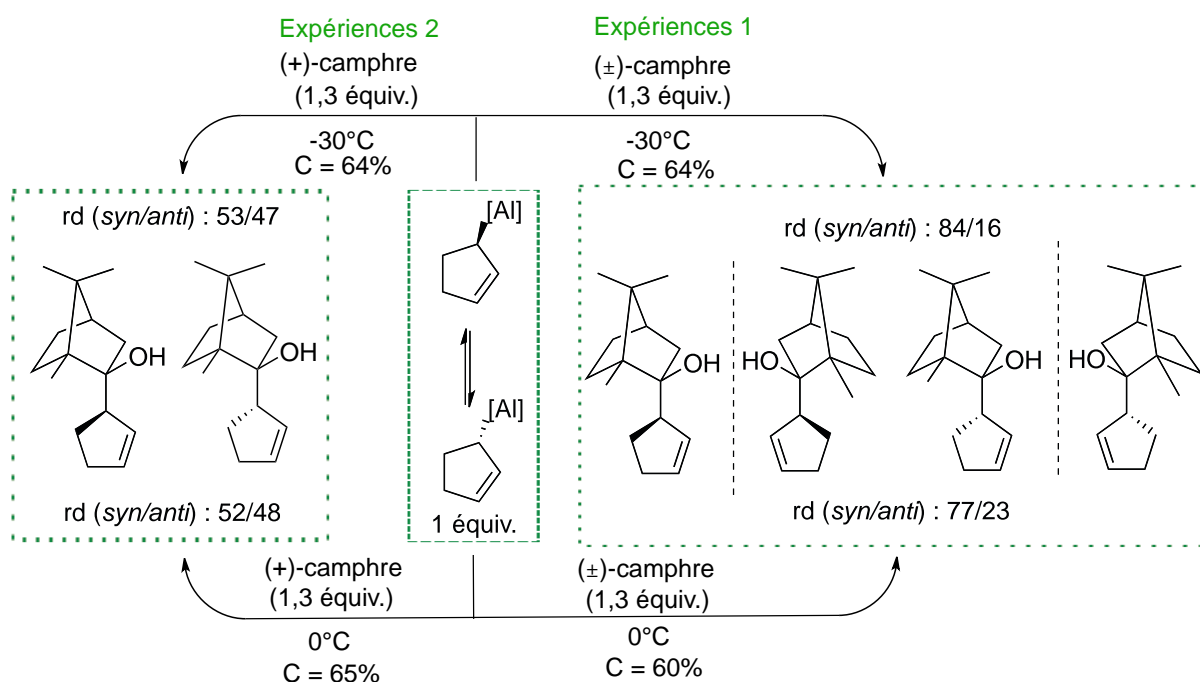


Schéma 185 : étude de la stabilité configurationnelle de l'allylAl-C5

La forte déviation des ratios diastéréoisomériques entre les expériences 1 et 2 témoignent de la stabilité configurationnelle de cet alane dans les conditions expérimentales.

### II.3.2 Recherche des conditions optimales de dédoublement

L'allylmétallation de l'imine obtenue par condensation du benzaldéhyde et du (*R*)-sulfinamide par l'allylAl-C5 conduit à l'amine homoallylique *syn* correspondant avec une sélectivité *syn/anti* de 4,8/1 (tableau 3, entrée 3, page 50), et une diastéréosélectivité de 77/23 pour les isomères *syn*. Cette sélectivité plus importante au sein du couple *syn* que celle précédemment obtenue avec l'homologue en C6, traduit une meilleure discrimination cinétique des deux énantiomères de l'alone par l'imine d'Ellman. Un dédoublement biaisé peut alors être envisagé par l'emploi d'un alane préalablement enrichi par le camphre et d'une forme non-racémique de l'imine dérivée du *tert*-butylsulfonamide.

La première étape consiste à déterminer la quantité optimale de sélecteur permettant le meilleur enrichissement. Pour une quantité d'alone fixe, la variation de celle du (-)-camphre conduit à différents ratios diastéréoisomériques. Les excès énantiomériques de l'alcool homoallylique **43** reflète les excès énantiomériques de l'alone après enrichissement du (-)-camphre.

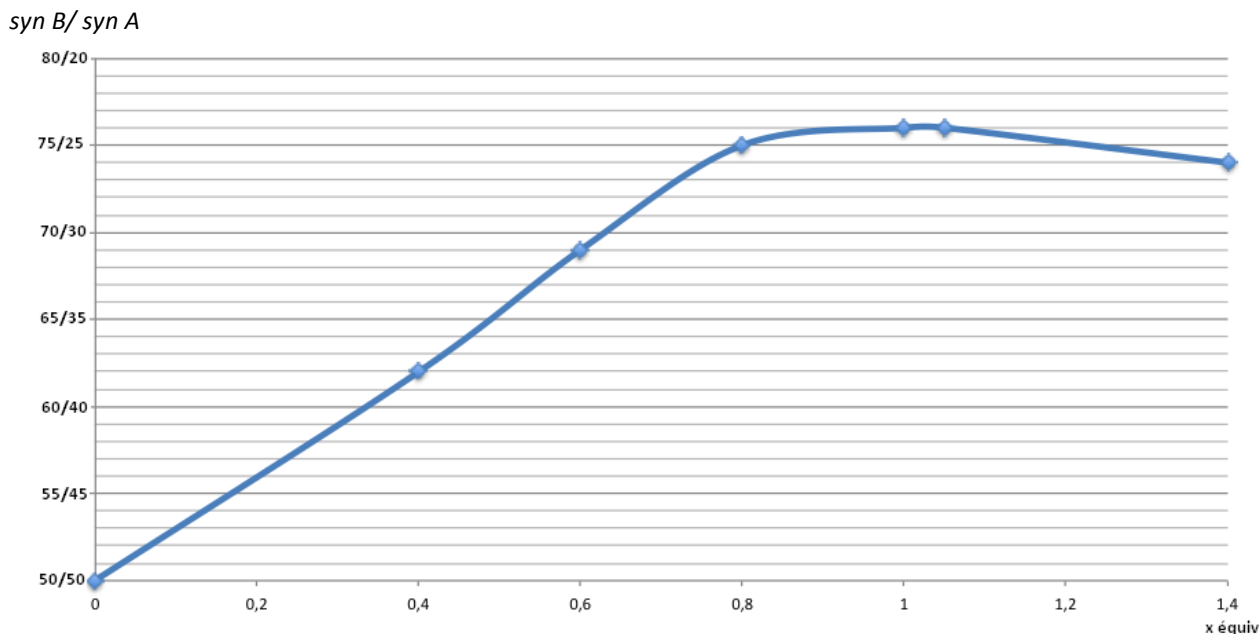
Tableau 18 : évolution de l'excès énantiomérique de l'alone C5 en fonction de la quantité de camphre non-racémique

	x équiv.	<i>syn B</i> / <i>syn A</i> <sup>a</sup>	ee[Al(S)] <sup>a</sup>
1	0	50/50	0%
2	0,4	38/62	24%
3	0,6	31/69	38%
4	0,8	25/75	50%
5	1,0	24/76	52%
6	1,05	24/76	52%
7	1,40	26/74	48%

<sup>a</sup> le rd et l'ee[Al(S)] sont attribués par mesure HPLC en phase chirale du composé 43.



Le tracé de la courbe ( $\text{syn } B/\text{syn } A$ ) =  $f(x \text{ équiv.})$  permet de rendre compte de l'augmentation linéaire de l'enrichissement en un isomère d'alane entre 0 et 0,8 équivalent de (-)-camphre et une stabilité de celui-ci au delà de 0,8 équivalent (graphique 1).



Graphique 1 : rd(syn/anti) = f(x équiv.)

Ainsi, nous fixerons la quantité de camphre non-racémique à 0,8 équivalent par rapport à la quantité de DiBAL-H, afin de limiter la quantité d'alane à utiliser.

### II.3.3 Évaluation du processus synergique

Lors de l'allylmétallation de l'imine dérivée du (*R*)-*tert*-butylsulfonamide et du benzaldéhyde, par le mélange racémique de l'allylAl-C5, les deux énantiomères d'organométallique ne réagissent pas avec la même cinétique (tableau 3, entrées 3 & 4, page 50). Il est postulé que l'un donne majoritairement un isomère *syn* et l'autre conduit à l'autre isomère *syn* (rd(*syn*) : 77/23), ainsi qu'à un isomère *anti*. Afin d'obtenir une sélectivité maximale, un processus synergique, combinant deux dédoublements cinétiques, doit être appliqué. Deux expériences sont alors nécessaires, l'une réalisée avec le (+)-camphre et l'autre avec le (-)-camphre, l'imine chirale étant toujours de configuration (*R*) (schéma 186). Lorsque le (-)-camphre est employé comme sélecteur chiral, l'amine homoallylique correspondante est obtenue avec un rendement de 79% accompagnée d'une pureté diastéréoisomérique élevée. Ce résultat contraste avec celui obtenu par l'emploi du (+)-camphre où une modeste conversion (rdt = 40%) et une faible stéréosélectivité ed(*syn/anti*) = 26% sont observés.

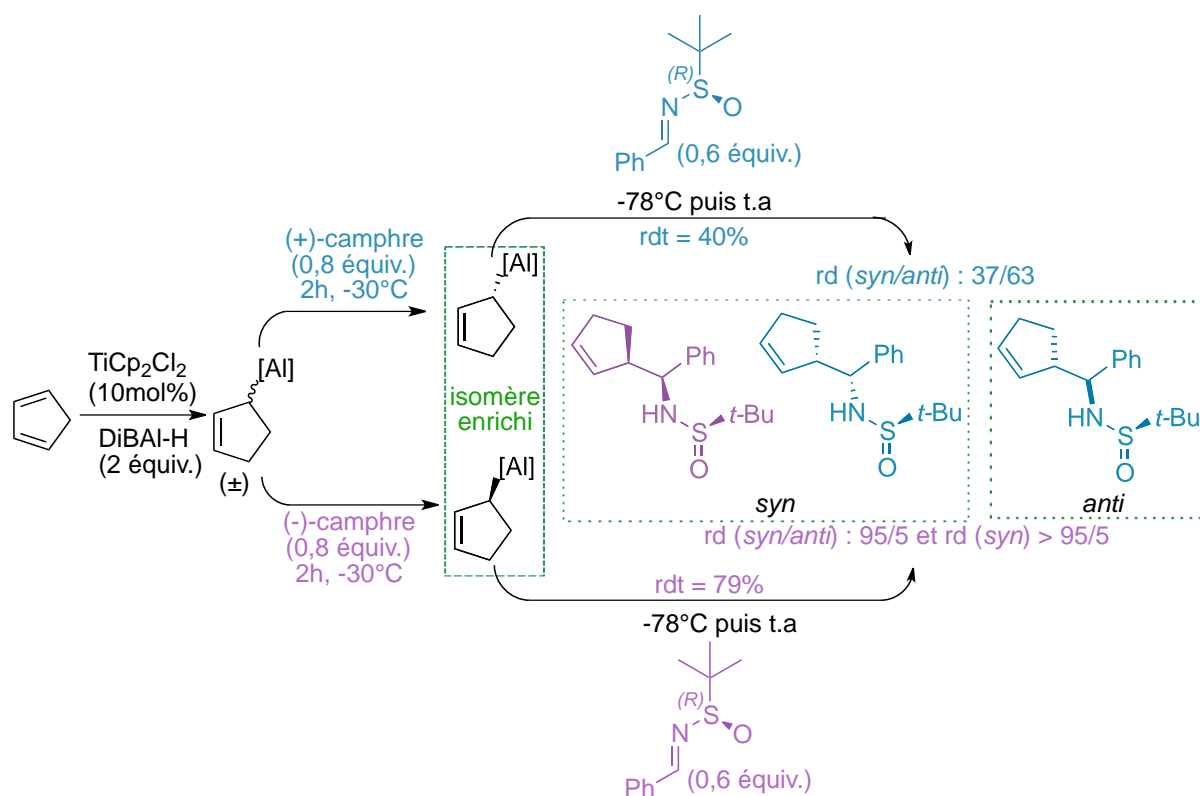


Schéma 186 : détermination de la nature du camphre pour obtenir un dédoublement biaisé optimal de l'alane restant

La configuration absolue de l'adduit **44a** est identifiée à partir de l'amine homoallylique primaire **45** obtenue après traitement des composés en conditions acides. L'amine primaire **45** est ensuite convertie en composé **46**, composé référencé dans la littérature<sup>159</sup>, celui-ci est obtenu après une séquence d'acylation/ hydrogénation (schéma 187). Le composé **45** étant un diastéréoisomère *syn*, sa configuration absolue est alors (*R,S*).

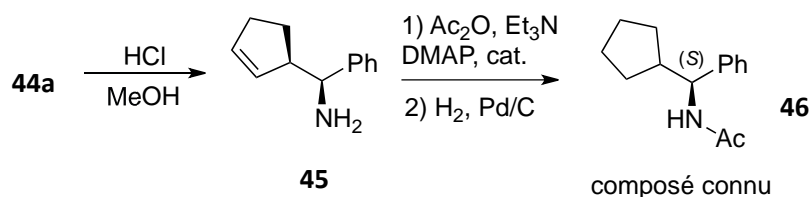


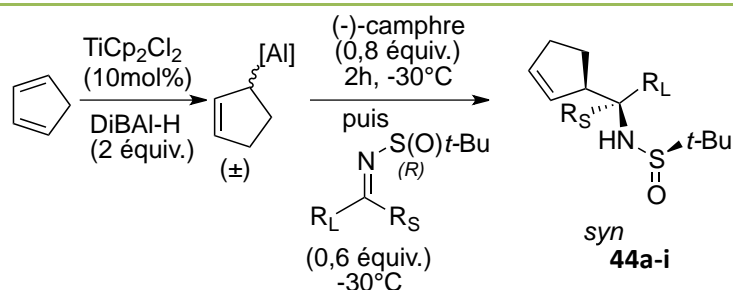
Schéma 187 : détermination de la configuration absolue du composé **44a**

<sup>159</sup>(*S*)-**46**,  $[\alpha]_D = -118$  (c 2, EtOH, ee = 99%), M. Hasegawa, D. Taniyama, K. Tomioka, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 10153.

### II.3.4 Synthèse d'amines homoallyliques dérivées de l'auxiliaire d'Ellman

Une série d'imines dérivées du (*R*)-tert-butylsulfinamide est testée afin de synthétiser les amines correspondantes *syn* (tableau 19). Le (-)-camphre est employé comme sélecteur chiral, l'imine non-racémique est ensuite additionnée. Les excès diastéréoisomériques sont mesurés par RMN  $^1\text{H}$ .

Tableau 19 : synthèses d'amines homoallyliques *syn*, diastéréoenrichies



	R <sub>L</sub>	R <sub>S</sub>	rd( <i>syn/anti</i> ) <sup>a</sup>	rd( <i>syn</i> ) <sup>a</sup>	rdt(%) <sup>b</sup>	produit
1	Ph	H	95/5	>95/5	79	<b>44a</b>
2	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	90/10	96/4	57	<b>44b</b>
3	4-CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	96/4	95/5	57	<b>44c</b>
4	2-furyl	H	>95/5	95/5	86	<b>44d</b>
5	( <i>E</i> )-Ph-CH=CCH <sub>3</sub>	H	94/6	>95/5	56	<b>44e</b>
6	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	90/10	>95/5	60	<b>44f</b>
7	<i>i</i> -Pr	H	93/7	>95/5	50	<b>44g</b>
8	BnO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	88/12	>95/5	53	<b>44h</b>
9	Br-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	93/7	97/3	52	<b>44i</b>
10	1,2,3,4-tétrahydro-naphtalén-1-yl		>95/5	>95/5	43	<b>44j</b>

<sup>a</sup> déterminé par RMN  $^1\text{H}$  ; <sup>b</sup> rendement isolé ; les configurations absolues sont attribuées par analogie du composé **44a**

Les amines homoallyliques incorporant un fragment aryle (entrées 1 à 3, tableau 19), hétéroaryle (entrée 4, tableau 19), vinylique (entrée 5), ou un fragment alkyle (entrées 6 à 9, tableau 19) peuvent être préparées sous forme diastéréoisomériquement pure avec de bonnes conversions. De plus, une cétimine, dérivée de l' $\alpha$ -tétalone a également été testée. L'amine homoallylique correspondante est isolée sous la forme d'un seul isomère, mais avec un rendement plus modeste (entrée 10, tableau 19).

## II.4 Valorisation des composés **30-syn** et **44i**

### II.4.1 Transfert de chiralité du composé **30-syn**

Au cours du processus de dédoublement, un énantiomère de l'alone est piégé par le camphre, conduisant à un dérivé de l'isobornéol. Nous avons souhaité pouvoir valoriser ce composé dia- et énantioenrichi.

Ce composé se caractérise par une fonction alcool tertiaire et une double liaison C=C en position homoallylique, ce type de composé est sujet à de la rétroallylation. De par sa structure cyclique, la configuration de la double liaison C=C est (Z), ce qui est un élément essentiel dans le couplage pallado-catalysée d'aryles halogénés, décrit par *Oshima*<sup>160</sup> que nous avons voulu appliquer au substrat **30-syn**. Cette méthodologie consiste à réaliser une étape de rétroallylation d'alcoolate de palladium. Celle-ci conduit, avec transfert de chiralité, à un complexe  $\sigma$ -allylpalladium, qui subit ensuite une élimination réductrice avec rétention de configuration (schéma 188).

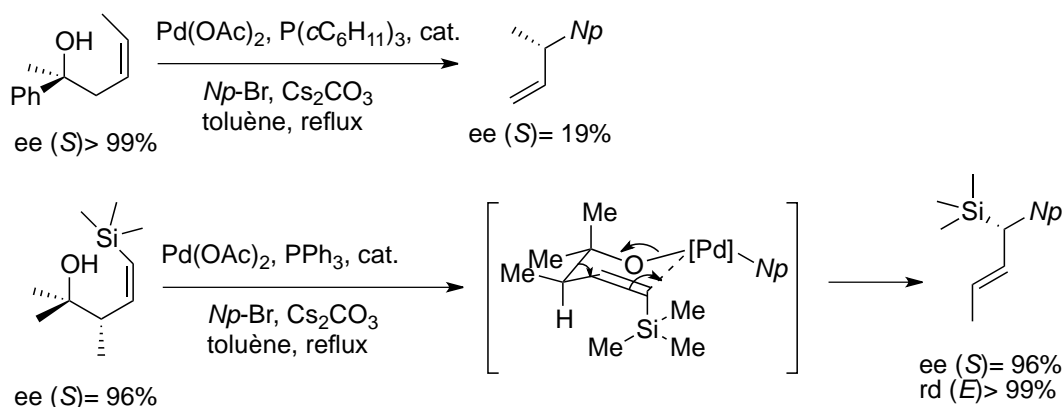


Schéma 188 : rétroallylation décrite par *Oshima* ; similitude du squelette avec celui du substrat **30-syn**

<sup>160</sup> a) S. Hayashi, K. Hirano, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 2210. b) M. Iwasaki, S. Hayashi, K. Hirano, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 4463. c) S. Hayashi, K. Hirano, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 12650. d) R. Wakabayashi, D. Fujino, S. Hayashi, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 4337.

Ce couplage est réalisé en présence de Pd(OAc)<sub>2</sub>, P(Tol)<sub>3</sub> et de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (schéma 189). Le transfert se révèle être énantiosélectif puisque les substrats **47**<sup>161</sup>, **48** et **49** sont obtenus avec des excès énantiomériques proches de celle du précurseur **30-syn**. Le composé **50** est obtenu après réduction de l'adduit **49**.

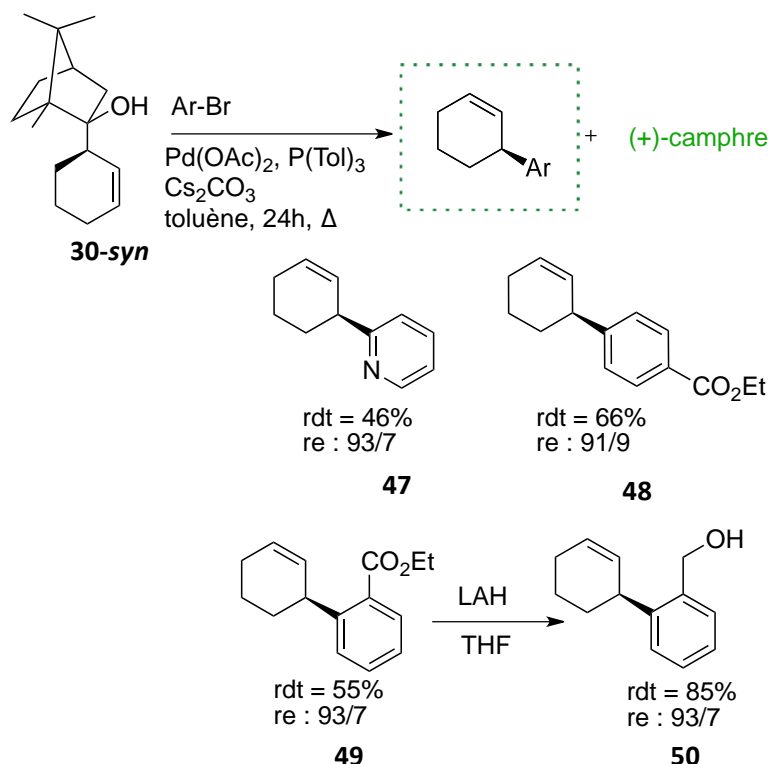


Schéma 189 : transfert de chiralité du dérivé camphré 30-syn

Le camphre faisant partie des produits de couplage, le sélecteur chiral est régénéré et pourrait être recyclé.

#### II.4.2 Synthèse de la (+)-épilupinamine

La lupine est un alcaloïde quinolizidinique présent dans de nombreuses plantes du genre *Lupinus*. Le squelette "lupine" s'inscrit dans quelques composés biologiquement actifs<sup>120 & 162</sup>. Sparator *et al.* ont travaillé sur des dérivés du *N*-(-)-lupinyle en partant de la lupinine synthétique et racémique<sup>163</sup>. Nous proposons la synthèse totale de l'(+)-épilupinamine.

<sup>161</sup> J. D. Cuthbertson, D. W. C. MacMillan, *Nature*, **2015**, 519, 74.

<sup>162</sup> J. P. Michael, C. M. Jungmann, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 10211.

<sup>163</sup> C. Rusconi, N. Vaiana, M. Casagrande, N. Basilio, S. Parapini, D. Taramelli, S. Romeo, A. Sparatore, *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, 20, 5980.

Le schéma rétrosynthétique suivant illustre les étapes clés permettant d'accéder à l'(+)-épilupinamine en partant de l'amine homoallylique **XXVIII** porteuse d'un bras muni d'un groupement partant en bout de chaîne. Cet adduit **XXVIII** conduit au composé **XXVII** par une séquence déprotection/cyclisation. La coupure oxydante de la double liaison est ensuite requise pour générer le composé **XXVI**. La protection de l'amine doit être accomplie par un groupement résistant aux milieux oxydants, et facilement clivable pour réaliser une seconde cyclisation régiosélective (schéma 190).

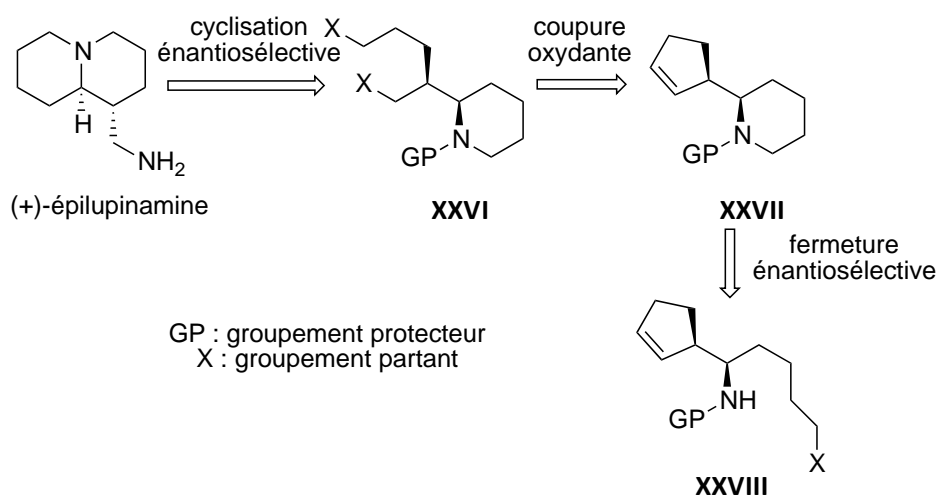


Schéma 190 : schéma rétrosynthétique

Le composé **44i** possède une chaîne alkyle porteuse d'un brome en position terminale. Le clivage de l'auxiliaire d'Ellman par méthanolyse en conditions acide suivi d'un traitement à la soude mène au composé **51**. La protection de la pipéridine est réalisée par un groupement CBz, résistant aux oxydations et aisément clivable (schéma 191).

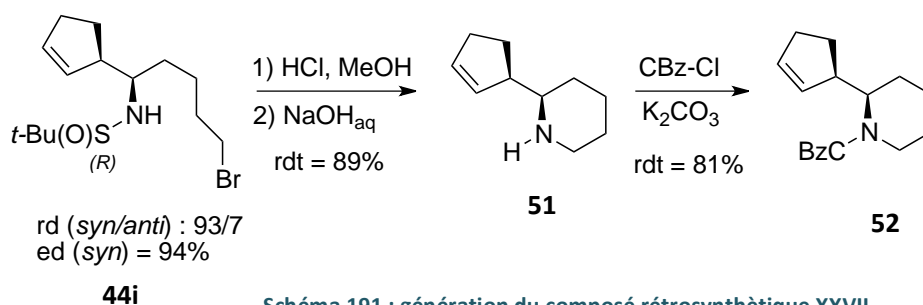


Schéma 191 : génération du composé rétrosynthétique XXVII

La double liaison du composé **52** subit une coupure oxydante catalysée par  $\text{OsO}_4$  suivie d'une réduction des fonctions aldéhydes par le  $\text{NaBH}_4$ <sup>164</sup>. Le diol **53** est ainsi obtenu. La dimésylation des fonctions alcools permet d'introduire le groupement partant nécessaire pour la seconde cyclisation. Celle-ci à lieu après la régénération de la pipéridine par hydrogénation catalytique et se révèle être régiosélective<sup>165</sup>. La quinolizine **54** est obtenue avec un rendement de 72% sur ces 2 étapes (schéma 192).

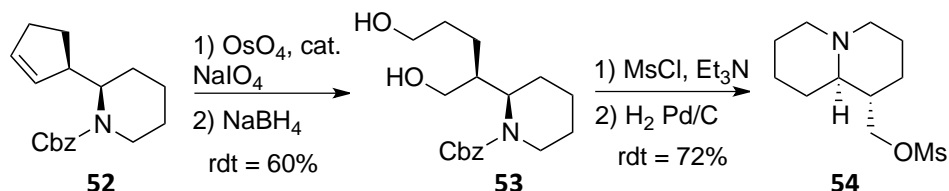


Schéma 192 : génération de l'épilupinine mésylé

La substitution du mésylate par un azoture conduit au produit **55**. L'épilupinamine est finalement obtenue après réduction de l'azide par le  $\text{LiAlH}_4$  avec un excès diastéréoisomérique de 94% (schéma 193).

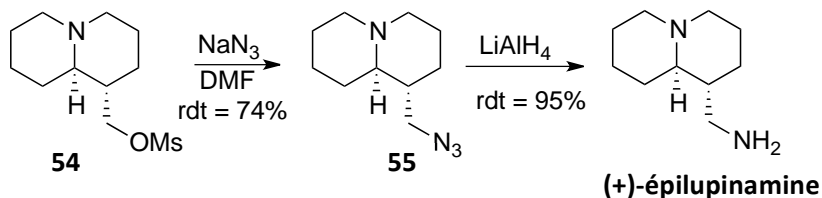


Schéma 193 : dernières étapes synthétiques : génération de l'(+)-épilupinamine

<sup>164</sup> a) J. Zhou, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 12220. b) P. Celestini, B. Danieli, Gi. Lesma, A. Sacchetti, A. Silvani, D. Passarella, A. Viridis, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 1367.

<sup>165</sup> a) N. B. Kondekar, P. Kumar, *Synthesis*, **2010**, 3105. b) P. H. Huy, A. M. P. Koskinen, *Org. Lett.*, **2013**, 15, 5178. c) K. Tatsuta, H. Takahashi, Y. Amemiya, M. Kinoshita, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 4096. d) S. Ledoux, E. Marchalant, J.-P. Célrier, G. Lhommet, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 5397. e) M. M. Matin, T. Sharma, S. G. Sabharwal, D. D. Dhavale, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 1702. f) A. Münch, B. Wendt, M. Christmann, *Synlett*, **2004**, 2751.

### III Conclusion

Le dédoublement cinétique des isomères du cyclohex-2-én-1-ylaluminium par le camphre a pu être réalisé avec succès, l'isomère enrichi est investi dans la synthèse d'une série d'amines homoallyliques diversement substituées de configuration *syn*, inédites dans la littérature, et dans la synthèse d'alcools homoallyliques.

Dans les mêmes conditions, l'allylAl-C5 n'a pu être efficacement dédoublé, ce qui impose l'emploi d'un électrophile chiral afin de compléter le dédoublement cinétique amorcé par le camphre. Une combinaison synergique de deux dédoublements cinétiques, (-)-camphre puis imine dérivée du (*R*)-butylsulfonamide, permet d'obtenir les amines homoallyliques avec un haut degré de diastéréosélective. Le mécanisme emprunte probablement un intermédiaire cyclique chélaté ou ouvert pour lequel les partenaires s'agencent de façon antipériplanaire.

Cette étude est supportée par la démonstration de la stabilité configurationnelle de ces organométalliques.



## *Conclusion générale*



# Conclusion générale

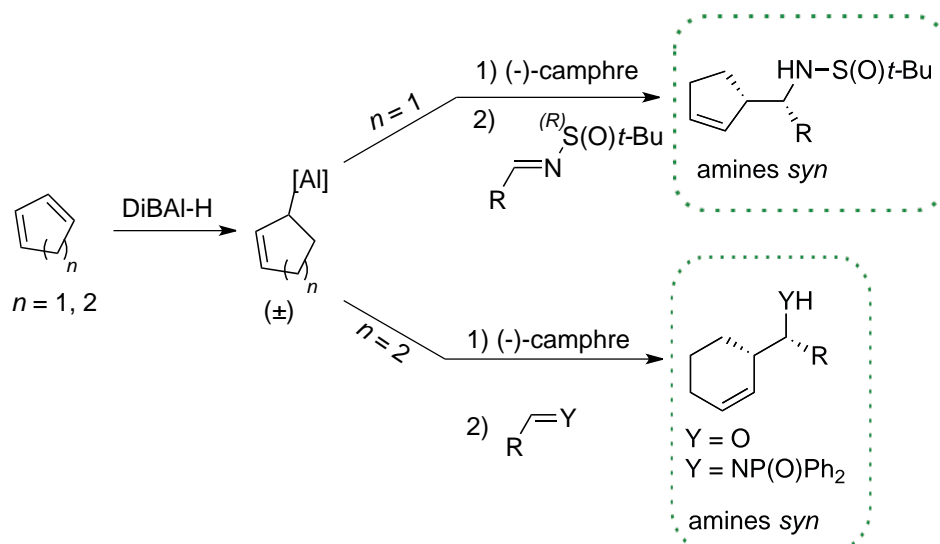
---

Les allylaluminiums générés par hydroalumination de diènes conjugués catalysée par le titane se révèlent être des agents organométalliques performants dans la synthèse asymétrique d'alcools et d'amines homoallyliques. Les méthodologies développées dans ce manuscrit reposent sur l'emploi d'allylalanes dit cycliques. Selon la stéréochimie *syn* ou *anti* de l'amine homoallylique désirée, ces présents travaux détaillent les différentes procédures mises en œuvre pour les générer efficacement.

Une étude reposant sur le test d'Hoffmann a démontré la stabilité configurationnelle des allylalanes cycliques, dans les conditions expérimentales de génération de ces espèces organométalliques. Cette stabilité configurationnelle couplée à un dédoublement cinétique efficace par le camphre permet de disposer *in situ* des espèces organométalliques de façon non-racémique. Il est néanmoins nécessaire de distinguer le comportement des deux allylaluminiums, allylAl-C6 et allylAl-C5, vis-à-vis de cette étape de dédoublement

Dans le cas du cyclohex-2-én-1-ylaluminium, le dédoublement cinétique des énantiomères par du camphre énantio pur s'est révélé hautement efficace, autorisant un couplage subséquent direct avec des imines phosphorylées ou de dérivés carbonylés (aldéhydes et cétones) pour accéder respectivement aux amines et alcools homoallyliques *syn*.

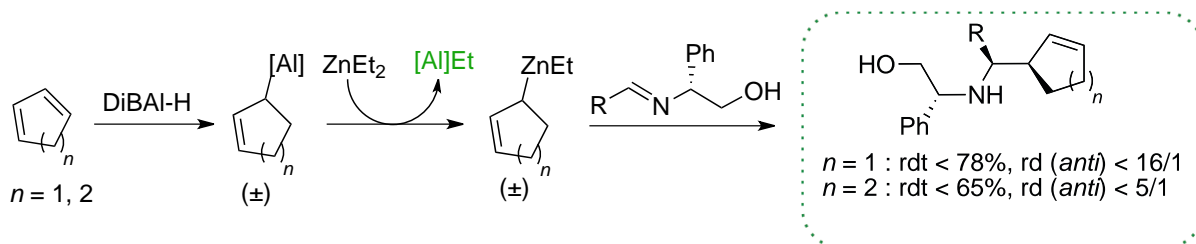
Par contre, le dédoublement cinétique du mélange racémique de cyclopent-2-én-1-ylaluminium s'est montré moins efficace, un ratio 75/25 d'énantiomères est obtenu dans ces conditions. Cependant, l'espèce organométallique est significativement enrichie, et peut être engagée dans une seconde étape de dédoublement par l'utilisation d'une imine portant un auxiliaire chiral. Ces deux dédoublements opérant en synergie, les amines homoallyliques correspondantes sont obtenues avec de bonnes diastéréosélectivités. Cette diastéréosélectivité singulière est attribuée au mode de coordination de l'aluminium qui diffère en fonction de la nature du substituant porté par l'atome d'azote.

Schéma 194 : synthèse d'amines homoallyliques *syn*

En parallèle, l'accès aux amines homoallyliques *anti*, a été rendu possible en utilisant les allylzinciques correspondants. Ces composés étant sujets à un équilibre métallotropique rapide, ils se révèlent configurationnellement mutables et peuvent réagir avec des imines portant un auxiliaire chiral selon un processus de dédoublement cinétique dynamique.

Ainsi, à partir de cyclopent-2-én-1-ylaluminium et Et<sub>2</sub>Zn, un accès efficace à l'allylzinc par transmétallation Al → Zn est possible. Ce dernier peut être engagé dans une réaction de couplage avec des imines dérivées du phénylglycinol, le cyclopent-2-én-1-ylzinc permet d'obtenir des amines homoallyliques *anti* avec de bonnes diastéréosélectivités.

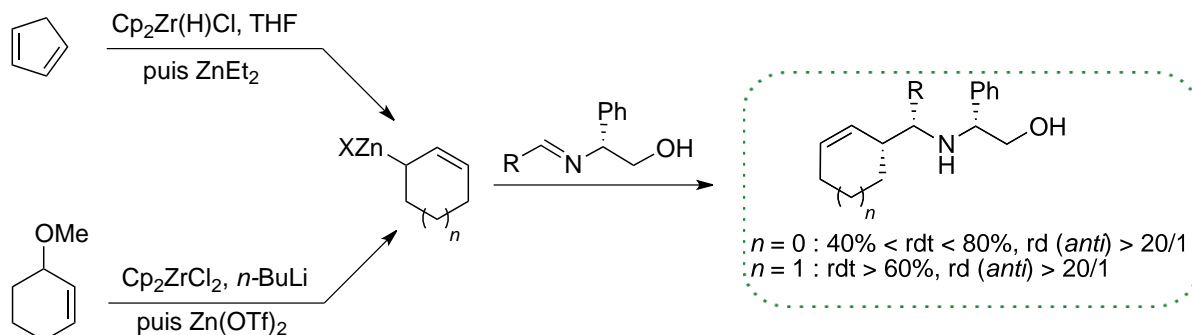
À nouveau une distinction doit être effectuée entre les deux allylaluminiums, allylAl-C6 et allylAl-C5. En effet, le couplage impliquant le cyclohex-2-én-1-ylzinc s'est révélé moins stéréosélectif. Une étude plus approfondie a mis en lumière l'impact de EtAl(*i*-Bu)<sub>2</sub>, co-produit de transmétallation Al → Zn, sur le cours stéréochimique de la réaction de couplage.

Schéma 195 : transmétallation Al/Zn ; synthèse d'amines homoallyliques *anti*

Afin de générer un acide de Lewis plus inerte, nous avons opté pour l'utilisation de zirconocènes en tant que vecteurs des motifs cycloalkylényle. Les deux allylzirconocènes admettent chacun un mode de génération privilégié, l'allylZr-C5 est obtenu par hydrozirconation du cyclopentadiène tandis que l'allylZr-C6 est préparé à partir de l'éther allylique correspondant selon le protocole décrit par Taguchi et Hanzawa.

Ces allylzirconocènes sont ensuite engagés dans une transmétallation  $Zr \rightarrow Zn$  préalable à l'addition des imines dérivées du phénylglycinol. *In fine*, les deux séries d'amines homoallyliques *anti* sont obtenues de manière hautement diastéréosélective

### Hydrozircononation



### Méthode de Taguchi-Hanzawa

Schéma 196 : transmétallation Zr/Zn ; synthèse d'amines homoallyliques *anti*

Ces méthodologies de préparation d'amines homoallyliques sont illustrées par des applications en synthèse. La synthèse asymétrique d'hétérocycles azotés y est prépondérante, des pipéridines mono- et disubstituées en positions variées ont pu être préparées efficacement. Les allylcarbammates ont permis l'addition de fragments méthyle ou azoture sur le cycloalkylényle, et ont été le précurseur d'un triol.

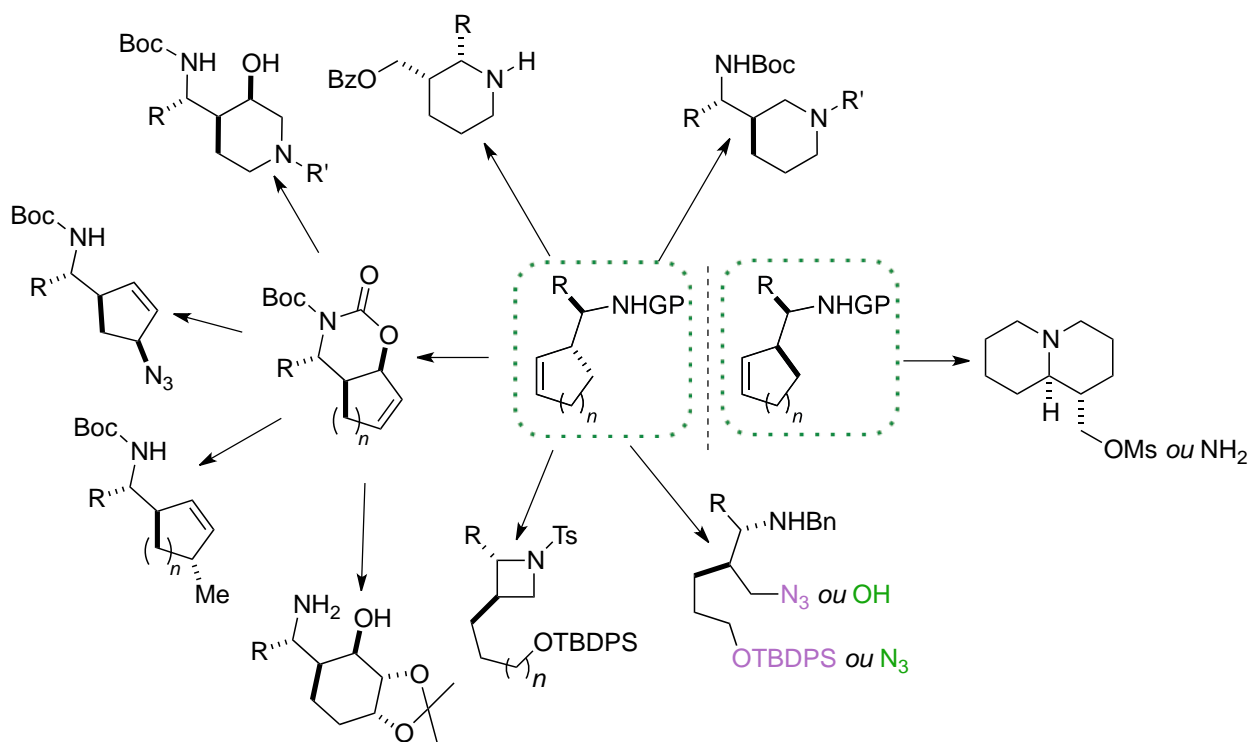


Schéma 197 : applications des amines homoallyliques abordées

Le choix de focaliser la stratégie aux amines homoallyliques *syn* se justifiait par la rareté de ces composés dans la littérature. Quelques travaux ont été entrepris sur la synthèse d'amines *anti* par l'utilisation d'imines dérivée de la *para*-méthoxybenzylamine ; cependant, l'usage de l'alane non-racémique a conduit à de faibles énantiosélectivités et une hétérosion du ratio *syn/anti* de l'adduit dérivé du bornéol.

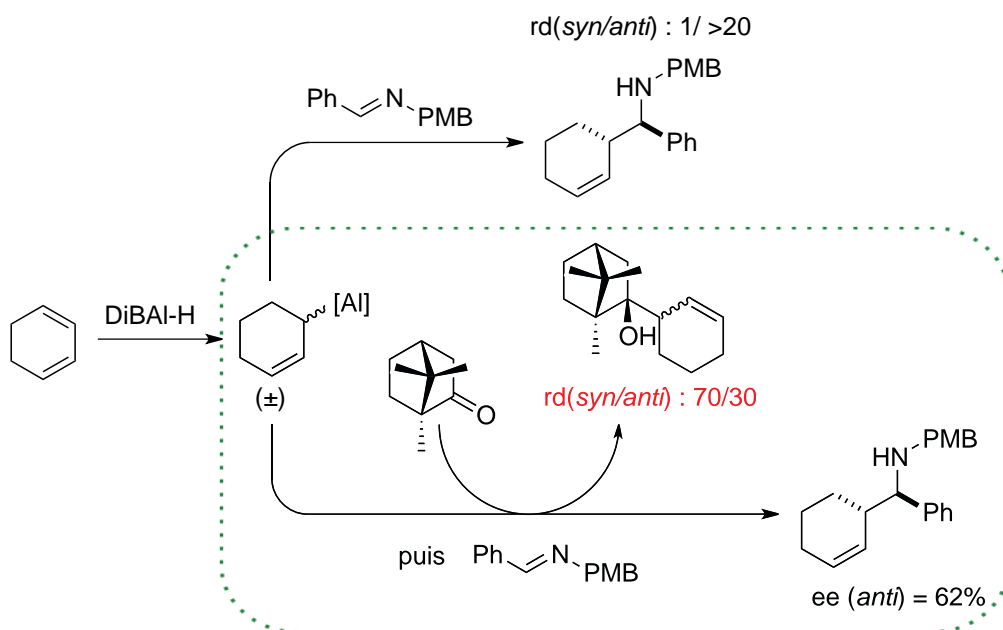


Schéma 198 : première tentative de synthèse de l'isomère *anti* par l'emploi direct de l'alane

Les allylaluminiums cycliques se sont révélés être des composés modèles simples, pouvant être dédoublés en présence d'un sélecteur chiral disponible commercialement. Il serait intéressant d'étudier la possibilité d'étendre cette approche à d'autres allylmétaux de type I, si possible linéaires. De même, le dédoublement d'énolates chiraux pourrait également être étudié.

# *Experimental part*



All reactions involving organometallics were conducted under an atmosphere of argon.

$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded in  $\text{CDCl}_3$ , on a Bruker AC-250, coupling constant ( $J$ ) values are reported in Hz.

Mass spectra were recorded on a Micromass Q-TOF micro MS spectrometer.

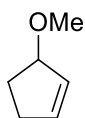
X-ray diffraction measurement was performed on a Bruker D8 Venture diffractometer equipped with a kappa goniometer and a PHOTON100 CMOS detector and using  $\text{Cu K}\alpha$  radiation (from a microsource tube with multi-layer mirror focalizing opticals). Data were collected using Bruker Apex2 software, on the full sphere, with omega and phi scans,  $1^\circ/\text{frame}$ , 25 s/frame, with the detector placed at 35mm. The sample temperature was maintained at 100K using a Cryostream700 (Oxford Cryosystems).

## General procedure for the preparation of allylic ether-1 and -2

To a solution of NBS (20 g, 112 mmol) in MeOH (500 mL) was added the cycloalkene (120 mmol) at 0 °C. The resulting solution was stirred at rt for 12 h. The solvent was removed under reduced pressure. Ether (100 mL) was added and the solid was filtered off. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was distilled under high vacuum ( $E_{b,0.8}$  45-60°C) to give the corresponding bromoether.

A mixture of bromoether (50 mmol) and DBU (9.1 g, 60 mmol) was stirred at 50°C for 1 h. The allylic ether was distilled from the reaction mixture at reduced pressure (100 mm Hg) by progressively warming from 50 to 100 °C.

### 3-Methoxycyclopent-1-ene 3 (allylic ether-1)



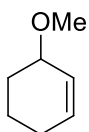
Colorless liquid

Yield = 59%

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.71-1.86 (m, 1 H), 2.05-2.36 (m, 2 H), 2.42-2.59 (m, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 4.48 (dddq,  $J = 7.2, 3.5, 2.5, 1.2$  Hz, 1 H), 5.90 (dq,  $J = 5.7, 2.1$  Hz, 1 H), 6.04 (dtd,  $J = 5.7, 2.3, 1.1$  Hz, 1 H)

$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 29.2, 31.0, 55.8, 86.0, 130.3, 135.8

### 3-Methoxycyclohex-1-ene 4 (allylic ether-2)



Colorless liquid

Yield = 68%

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.51-1.86 (m, 4 H), 1.94-2.08 (m, 2 H), 3.37 (s, 3 H), 3.75 (m, 1 H), 5.78 (m, 1 H), 5.86 (ddt,  $J = 10.4, 3.4, 1.8$  Hz, 1 H)

$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 18.9, 25.0, 27.6, 53.4, 55.4, 73.8, 92.7, 127.2, 130.5



### **Representative procedure for the synthesis of Imines derived from sulfinamide and aromatic aldehydes<sup>166</sup>**

To a solution of and  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  (0.83 mL, 4 mmol) and aldehyde (2.1 mmol) in THF (5 mL) was added *tert*-butylsulfinamide (242 mg, 2 mmol). The resulting mixture was stirred overnight. Brine (5 mL) was added and the stirring was continued for 15 min. The mixture was stirred over celite® and the filtrate was washed with brine. The aqueous layer was extracted with AcOEt (2 x 5 mL), the organic phases were combined, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrated and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel to give the corresponding imine.

### **Representative procedure for the synthesis of Imines derived from *tert*-butylsulfinamide and aliphatic aldehydes<sup>167</sup>**

To a solution of aldehyde (2 mmol) and *tert*-butylsulfinamide (242 mg, 2 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) was added anhydrous  $\text{CuSO}_4$  (0.64 g, 4 mmol). The resulting mixture was stirred overnight. Brine (5 mL) was added and the stirring was continued for 15 min. The mixture was stirred over celite® and the filtrate was washed with brine. The aqueous layer was extracted with AcOEt (2 x 5 mL), the organic phases were combined, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrated and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/AcOEt to give the corresponding imine.

### **Representative procedure for the synthesis of Imines derived from diphenylphosphinic amide and aliphatic aldehydes<sup>168</sup>**

To a suspension of diphenylphosphinic amide (542 mg, 2 mmol) and freshly prepared *p*-tolylsulfinic acid (468 mg, 3 mmol) in dry  $\text{Et}_2\text{O}$  (15 mL), was added freshly distilled aldehyde (3 mmol). The resulting mixture was stirred for 15 h under  $\text{N}_2$ . The solid was collected by filtration and washed with  $\text{Et}_2\text{O}$ . To a suspension of the solid in  $\text{Et}_2\text{O}$  (15 mL) was added an aqueous solution of  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (10%, 10 mL), and the mixture was stirred until the

---

<sup>166</sup> Y. Bolshan, R. A. Batey *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1481.

<sup>167</sup> N. Veerasamy, E. C. Carlson, N. D. Collett, M. Saha, R. G. Carter *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4779.

<sup>168</sup> a) L. Jiang, P. Cao, M. Wang, B. Chen, B. Wang, J. Liao *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 13854. b) D. L. Silverio, S. Torker, T. Pilyugina, E. M. Vieira, M. L. Snapper, F. Haeffner, A. H. Hoveyda *Nature*, **2013**, *494*, 216.

solid disappears (ca 1 h to 12 h). The organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the corresponding imine which was used in the next step without purification.

### Compounds from parts I & II

#### Synthesis of *syn* homoallylic amines involving directly alane : procedure A

To a solution of  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (25 mg, 0.1 mmol) and freshly cracked cyclopentadiene (0.4 mL) in THF (10 mL) was added dropwise a solution of DIBAL-H (1 M in THF, 1.2 mmol, 1.2 mL) at rt. The resulting solution was stirred for 4h at 40°C. The mixture was cooled down to -78°C, and a solution of imine (1 mmol) in THF (2 mL) was slowly added. After 2 h of stirring at -78°C, the solution was slowly warmed to rt, then the reaction was quenched by carefully adding a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL). The aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 10 mL), the organic phases were combined, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a mixture of petroleum ether and AcOEt to give the corresponding homoallylic amine.

#### Generation of allylzinc from alane applied to the synthesis of *anti* homoallylic amines : procedure B

To a solution of  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (60 mg, 0.24 mmol) and freshly cracked cyclopentadiene (0.5 mL) in THF (10 mL) was added dropwise a solution of DIBAL-H (1 M in THF, 2.4 mL, 2.4 mmol) at rt, then the resulting solution was stirred for 4h at 40°C. The mixture was cooled down to 0°C then, a solution of  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (1 M in hexanes, 2,4 mL, 2.4 mmol) was added. The stirring was continued for 1h at rt, then cooled down to -78°C, and a solution of imine (1 mmol) in THF (2 mL) was slowly added. After 2 h of stirring at -78°C, the solution was slowly warmed to rt, then the reaction was quenched by carefully adding a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL). The aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 10 mL), the organic phases were combined, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The

residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a mixture of petroleum ether and AcOEt to give the corresponding homoallylic amine.

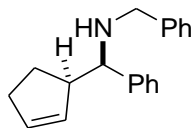
#### Synthesis of *syn* homoallylic amines involving hydrozirconation: procedure C

To a solution of freshly distilled cyclopentadiene in THF (0.2 mL), was added  $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$  (257.5 mg, 1 mmol) in one portion. The reaction mixture was stirred until complete dissolution (ca. 30-45 min). The deep red solution was cooled to 0 °C, and a solution of  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (1 M in hexanes, 1 mL) was slowly added. The solution was stirred at room temperature for 2 h, then cooled to -60 °C. A solution of imine (0.4 mmol) in THF (0.5 mL) was added ; the stirring was continued at -60 °C for 1 h, then the mixture was slowly warmed to room temperature over 2 h. The reaction was quenched by adding a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (2 mL), and the resulting biphasic mixture was vigorously stirred for 1 h. The aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 × 2 mL). The organic phases were combined, dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a mixture of petroleum ether and AcOEt to give the corresponding homoallylic amine.

#### Synthesis of *syn* homoallylic amines involving Negishi reagent: procedure D

To a solution of allylic ether (1 mmol) and  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  (322 mg, 1.02 mmol) in THF (8 mL) was added dropwise a solution of *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 0.8 mL, 2 mmol) at 0 °C. The resulting solution was stirred at room temperature for 3 h, then  $\text{Zn(OTf)}_2$  (363 mg, 1 mmol) was added in one portion. The mixture was stirred at room temperature for 1 h then cooled to -40 °C. A solution of imine (0.4 mmol) in THF (0.5 mL) was added, and the mixture was stirred at -40 °C for 1 h, then slowly warmed to room temperature over 2 h. A saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL) was added, and the heterogeneous mixture was vigorously stirred for 30 min. The aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 × 5 mL), the organic phases were combined, dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a mixture of petroleum ether and AcOEt to give the corresponding homoallylic amine.

**(RS)-N-Benzyl-1-[(RS)-cyclopent-2-en-1-yl]-1-phenylmethanamine (1a)**



Obtained according to the procedure A.

Colorless oil

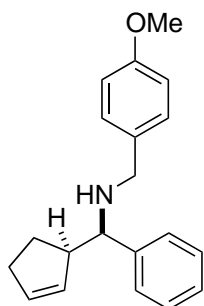
Yield = 83%

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.39 (ddd, *J* = 13.0, 8.7, 6.5 Hz, 1 H), 1.51-1.65 (m, 2 H), 1.97-2.20 (m, 2 H), 2.84 (m, 1 H), 3.03-3.56 (m, 2 H), 3.33 (d, *J* = 13.2 Hz, 1 H), 3.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 3.52 (d, *J* = 13.3 Hz, 1 H), 5.67 (ddd, *J* = 5.7, 3.8, 1.8 Hz, 1 H), 5.73 (dq, *J* = 5.7, 2.0 Hz, 1 H), 7.10-7.20 (m, 10 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 27.2, 31.9, 51.3, 52.9, 66.8, 126.7, 126.8, 127.7, 128.10, 128.15, 128.20, 131.8, 132.7, 140.8, 143.2

HRMS-ESI : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N : 264.1747 ; found : 264.1742

**(R)-1-((R)-cyclopent-2-en-1-yl)-N-(4-methoxybenzyl)-1-phenylmethanamine (1b)**



Obtained according to the procedure A.

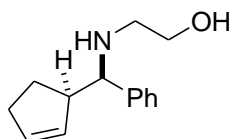
Colorless oil

Yield = 69%

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.44-1.59 (m, 1 H), 1.60-1.79 (m, 2 H), 2.14-2.29 (m, 2 H), 2.96 (m, 1 H), 3.40 (d, *J* = 13.0 Hz, 1 H), 3.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 3.59 (d, *J* = 13.0 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 5.80 (m, 1 H), 5.83-5.89 (m, 1 H), 6.83 (d, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 7.17 (d, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 7.22-7.39 (m, 5 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 27.3, 32.0, 50.8, 52.9, 55.3, 66.8, 113.7, 126.8, 127.8, 128.2, 129.3, 131.9, 132.7, 133.0, 143.4, 158.5

### 2-(((*RS*)-((*RS*)-Cyclopent-2-en-1-yl)(phenyl)methyl)amino)ethanol (**1c**)



Obtained according to the procedure A.

Colorless oil

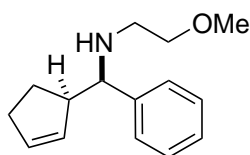
Yield = 74%

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.42 (m, 1 H), 1.66 (dtd,  $J = 14.0, 8.4, 5.8$  Hz, 1 H), 2.10-2.40 (m, 2 H), 2.45-2.51 (m, 2 H), 2.54 (m, 2 H), 2.92 (m, 1 H), 3.37 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 3.40-3.56 (m, 2 H), 5.74-5.82 (m, 2 H), 7.14-7.24 (m, 5 H)

$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 27.2, 31.8, 48.7, 52.6, 60.8, 67.3, 126.9, 127.4, 128.2, 131.5, 132.9, 142.8

**HRMS-ESI** :  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}$  : 218.1539 ; found : 218.1541

### *N*-(((*R*)-((*R*)-cyclopent-2-en-1-yl)(phenyl)methyl)-2-methoxyethanamine (**1d**)



Obtained according to the procedure A.

Colorless oil

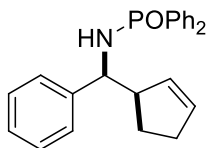
Yield = 88%

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.49 (m, 1 H), 1.71 (dtd,  $J = 13.9, 8.3, 5.9$  Hz, 1 H), 1.88 (m, 1 H), 2.21 (m, 2 H), 2.56 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2 H), 2.98 (m, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 3.39-3.47 (m, 3 H), 5.77-5.97 (m, 2 H), 7.19-7.39 (m, 5 H)

$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 27.1, 31.8, 47.2, 52.9, 58.7, 67.9, 72.1, 126.8, 127.8, 128.1, 132.0, 132.7, 143.3

**HRMS-ESI** :  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}$  : 232.1701 ; found : 232.1708

**N-[(RS)-[(SR)-Cyclopent-2-en-1-yl](phenyl)methyl]-P,P-diphenylphosphinic amide (1e)**



Obtained according to the procedure A.

Yield = 53%

White solid

mp 170°C

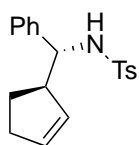
<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.82 (dd, *J* = 12.2, 7.9 Hz, 2 H), 7.65 (dd, *J* = 12.0, 7.9 Hz, 2 H), 7.47-7.34 (m, 6 H), 7.28-7.19 (m, 3 H), 7.08 (dd, *J* = 7.3, 2.2 Hz, 2 H), 5.74 (m, 1 H), 5.29 (m, 1 H), 4.00 (*ps* q, *J* = 9.4 Hz, 1 H), 3.40 (dd, *J* = 9.6, 6.8 Hz, 1 H), 3.12 (m, 1 H), 2.30-2.23 (m, 2 H), 2.13-1.89 (m, 2 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 143.3 (d, *J* = 3.4 Hz), 133.2 (d, *J* = 128.7 Hz), 132.9, 132.6 (d, *J* = 9.6 Hz), 131.8 (d, *J* = 128.2 Hz), 131.8 (d, *J* = 9.7 Hz), 131.7 (d, *J* = 2.3 Hz), 131.45 (d, *J* = 2.5 Hz), 131.40, 128.3 (d, *J* = 12.4 Hz), 128.1, 128.0 (d, *J* = 12.3 Hz), 126.9, 126.8, 59.5 (d, *J* = 1.5 Hz), 54.3 (d, *J* = 5.2 Hz), 31.8, 27.0

<sup>31</sup>P NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 22.5

HRMS-ESI : *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>NOPNa : 396.1493 ; found : 396.1486

**N-[(R)-[(R)-Cyclopent-2-en-1-yl](phenyl)methyl]-4-methylbenzenesulfonamide (1f)**



Obtained according to the procedure A.

Yield = 97% (mixture of isomers)

Colorless oil

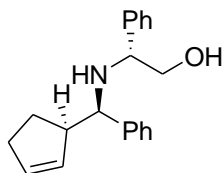
anti isomer :

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.52 (m, 1 H), 1.82 (m, 1 H), 2.15-2.40 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 3.05 (m, 1 H), 4.30 (dd, *J* = 7.8, 6.7 Hz, 1 H), 5.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.59 (m, 1 H), 5.86 (m, 1 H), 6.96-7.13 (m, 7 H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 21.8, 26.7, 32.2, 52.5, 61.5, 126.4, 126.7, 128.0, 129.0, 129.2, 134.8, 137.7, 140.4, 142.6

HRMS-ESI : *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>SNa : 350.1191 ; found : 350.1199

**(R)-2-[(R)-[(R)-cyclopent-2-enyl](phenyl)methylamino]-2-phenylethanol (2a)**



Obtained according to the procedure C.

Yield = 80%

White solid

mp 93°C

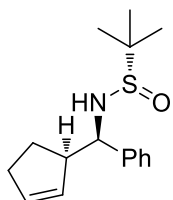
$[\alpha]_D = +19.6$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.64 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 2.24-2.42 (m, 2 H), 2.55 (br s, 2 H), 3.11 (m, 1 H), 3.60 (dd,  $J = 10.3, 4.9$  Hz, 1 H), 3.66 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 3.77 (t,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 3.84 (dd,  $J = 10.2, 4.5$  Hz, 1 H), 5.91 (m, 1 H), 5.97 (m, 1 H), 7.19-7.36 (m, 10 H)

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 27.3, 32.0, 52.6, 61.0, 64.4, 65.1, 126.9, 127.1, 127.3, 128.2, 128.4, 133.0, 141.9, 142.9

**HRMS-ESI** :  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO : 294.1858 ; found : 294.1853

**(S)-N-[(R)-[(R)-cyclopent-2-en-1-yl](phenyl)methyl]-2-methylpropane-2-sulfinamide (2a'')**



Obtained according to the procedure B.

Yield = 76%

Colorless oil

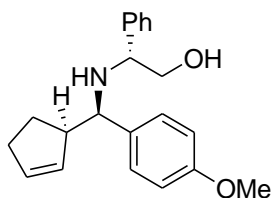
$[\alpha]_D = +211$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.12 (s, 9 H), 1.68 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 2.12-2.36 (m, 2 H), 3.05 (m, 1 H), 3.48 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1 H), 4.26 (dd,  $J = 5.7, 3.8$  Hz, 1 H), 5.61 (dq,  $J = 5.7, 1.9$  Hz, 1 H), 5.84 (dq,  $J = 5.7, 2.1$  Hz, 1 H), 7.13-7.27 (m, 5 H)

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 22.6, 26.7, 32.1, 53.1, 55.6, 62.4, 127.1, 127.4, 128.1, 129.4, 134.8, 142.1

**HRMS-ESI** :  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NNaOS : 300.1398 ; found : 300.1401

**(R)-2-[(R)-[(R)-Cyclopent-2-enyl](4-methoxyphenyl)methylamino]-2-phenylethanol (2b)**



Obtained according to the procedure C.

Yield = 70%

White solid

mp 68°C

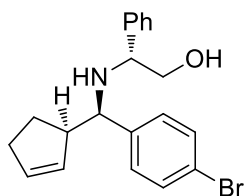
$[\alpha]_D = +17.3$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.54 (m, 1 H), 1.76 (m, 1 H), 1.96-2.64 (m, 4 H), 3.01 (m, 1 H), 3.47-3.54 (m, 2 H), 3.68 (t,  $J = 4.6$  Hz, 1 H), 3.72-3.77 (m, 4 H), 5.82 (dq,  $J = 5.7, 2.0$  Hz, 1 H), 5.89 (dq,  $J = 5.7, 1.9$  Hz, 1 H), 6.79 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 7.05 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 7.14-7.25 (m, 5 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 27.2, 31.9, 52.6, 55.1, 60.8, 64.3, 64.4, 113.5, 113.6, 127.1, 127.2, 127.3, 128.25, 128.35; 131.8, 132.8, 135.1, 142.0, 158.4

HRMS-ESI :  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>Na : 294.1858 ; found : 294.1853

**(R)-2-[(R)-[(R)-Cyclopent-2-enyl](4-bromophenyl)methylamino]-2-phenylethanol (2c)**



Obtained according to the procedure B.

Yield = 62%

Yellow oil

$[\alpha]_D = +14.9$  (c 0.8, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

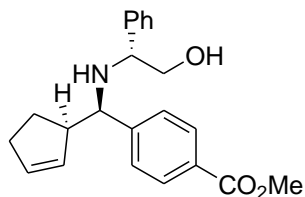
<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.54 (m, 1 H), 1.78 (m, 1 H), 2.12-2.32 (m, 4 H), 2.99 (m, 1 H), 3.51-3.57 (m, 2 H), 3.64-3.76 (m, 2 H), 5.84 (s, 2 H), 7.00 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.34 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.12-7.24 (m, 5 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 27.1, 32.1, 52.6, 61.6, 64.8, 65.0, 120.6, 127.2, 127.4, 128.5, 129.2, 131.2, 131.3, 133.3, 141.69, 142.3

HRMS-ESI :  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>BrNO : 372.0963 ; found : 372.0964



**Methyl-4-[(R)-[(R)-cyclopent-2-enyl][(R)-2-hydroxy-1-phenylethylamino]methyl]benzoate (2d)**



Obtained according to the procedure C.

Yield = 57%

White solid

mp 59°C

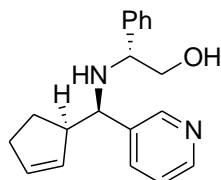
$[\alpha]_D = +37$  (c 0.4, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.57 (m, 1 H), 1.77 (m, 1 H), 2.68 (br s, 1 H), 3.03 (m, 1 H), 3.55 (dd,  $J = 10.0, 5.3$  Hz, 1 H), 3.64-3.69 (m, 2 H), 3.75 (dd,  $J = 10.1, 4.4$  Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 5.84 (m, 2 H), 7.11-7.22 (m, 7 H), 7.90 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 27.0, 32.0, 52.0, 52.5, 61.8, 65.0, 65.2, 127.1, 127.4, 128.4, 128.7, 129.4, 131.1, 133.3, 141.5, 148.4, 166.9

HRMS-ESI :  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub> : 352.1913 ; found : 352.1911

**(R)-2-[(R)-[(R)-Cyclopent-2-enyl](pyridin-3-yl)methylamino]-2-phenylethanol (2e)**



Obtained according to the procedure B.

Yield = 49%

Yellow oil

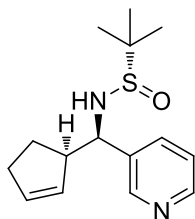
$[\alpha]_D = +54.8$  (c 0.25, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.56 (m, 1 H), 1.79 (m, 1 H), 2.23 (td,  $J = 7.0, 1.8$  Hz, 2 H), 2.34 (br s, 2 H), 3.06 (m, 1 H), 3.57-3.63 (m, 2 H), 3.70-3.77 (m, 2 H), 5.85 (m, 2 H), 7.07-7.20 (m, 7 H), 7.43 (dt,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1 H), 8.36 (m, 2 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 26.9, 32.0, 52.4, 62.7, 63.4, 65.6, 123.0, 127.3, 127.4, 128.4, 131.0, 133.6, 134.8, 138.7, 141.3, 148.1, 149.4

HRMS-ESI :  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O : 295.1810 ; found : 295.1804

**(S)-N-[(R)-[(R)-cyclopent-2-en-1-yl](pyridin-3-yl)methyl]-2-methylpropane-2-sulfinamide (2e'')**



Obtained according to the procedure B.

Yield = 57%

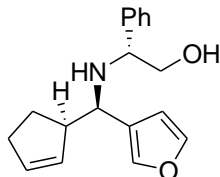
Colorless oil

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.21 (s, 9 H), 1.78 (m, 1 H), 1.95 (m, 1 H), 2.29 (m, 2 H), 3.14 (m, 1 H), 3.61 (m, 1 H), 4.41 (dd, *J* = 4.7, 3.8 Hz, 1 H), 5.66 (m, 1 H), 5.95 (m, 1 H), 7.27 (dd, *J* = 7.3, 4.9 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 8.52-8.58 (m, 2 H)

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 22.5, 26.3, 32.0, 52.8, 55.7, 60.1, 123.0, 128.6, 134.9, 135.4, 137.2, 148.5, 149.1

**HRMS-ESI** : *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>NaOS : 301.1351 ; found : 301.1343

**(R)-2-[(R)-[(R)-cyclopent-2-enyl](furan-3-yl)methylamino]-2-phenylethanol (2f)**



Obtained according to the procedure C.

Yield = 61%

Yellow oil

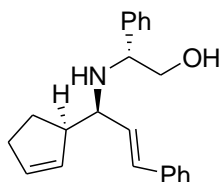
[α]<sub>D</sub> = +41.4 (*c* 0.45, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.58 (m, 1 H), 1.86 (m, 1 H), 2.26 (m, 2 H), 2.36 (br s, 2 H), 3.03 (m, 1 H), 3.51 (dd, *J* = 10.7, 6.2 Hz, 1 H), 3.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 3.71 (dd, *J* = 10.7, 4.6 Hz, 1 H), 3.80 (dd, *J* = 6.1, 4.6 Hz, 1 H), 5.81 (m, 2 H), 6.17 (s, 1 H), 7.18-7.30 (m, 7 H)

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 26.5, 31.9, 51.2, 56.0, 61.3, 65.1, 109.0, 127.1, 127.3, 128.3, 128.4, 131.6, 132.7, 139.5, 141.6, 142.8

**HRMS-ESI** : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub> : 284.1651 ; found : 284.1642

**(R)-2-[(S,E)-1-[(R)-Cyclopent-2-enyl]-3-phenylallylamino]-2-phenylethanol (2g)**



Obtained according to the procedure C.

Yield = 67%

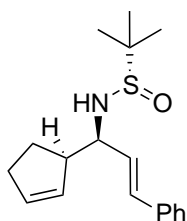
Yellow oil

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.74 (m, 1 H), 1.95 (m, 1 H), 2.24-2.37 (m, 2 H), 2.54 (br s, 2 H), 2.94 (m, 1 H), 3.23 (dd, *J* = 7.8, 6.6 Hz, 1 H), 3.52 (dd, *J* = 10.5, 6.7 Hz, 1 H), 3.72 (dd, *J* = 10.6, 4.6 Hz, 1 H), 3.87 (dd, *J* = 6.7, 4.7 Hz, 1 H), 5.76-5.91 (m, 3 H), 6.36 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H), 7.17-7.32 (m, 10 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 26.0, 32.2, 50.6, 61.3, 63.0, 65.4, 126.2, 127.2 (2C), 127.3, 128.4, 128.5, 130.8, 131.3, 131.7, 132.9, 137.0, 142.1

HRMS-ESI : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>NO : 320.2014 ; found : 320.2014

**(S)-N-[(S,E)-1-[(R)-cyclopent-2-en-1-yl]-3-phenylallyl]-2-methylpropane-2-sulfinamide (2g'')**



Obtained according to the procedure B.

Combined yield of *anti* isomers : 51%

Less polar diastereomer : Yellow oil ; [α]<sub>D</sub> = +95.7 (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.23 (s, 9 H), 1.73 (m, 1 H), 2.01 (m, 1 H), 2.34 (m, 2 H), 3.12 (m, 1 H), 3.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 3.90 (m, 1 H), 5.71 (dq, *J* = 5.6, 2.1 Hz, 1 H), 5.89 (dq, *J* = 5.6, 2.1 Hz, 1 H), 6.23 (dd, *J* = 15.9, 7.1 Hz, 1 H), 6.63 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H), 7.21-7.40 (m, 10 H)

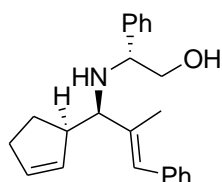
<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 22.6, 25.9, 32.3, 51.1, 56.1, 62.2, 126.5, 127.5, 128.4, 130.0, 130.4, 131.5, 133.9, 136.7

More polar diastereomer : Yellow oil

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.23 (s, 9 H), 1.80 (m, 1 H), 2.01 (m, 1 H), 2.27-2.42 (m, 2 H), 3.04 (m, 1 H), 3.33 (d, *J* = 3.8 Hz, 1 H), 3.96 (m, 1 H), 5.71 (dq, *J* = 5.7, 2.0 Hz, 1 H), 5.91 (dq, *J* = 5.7, 2.1 Hz, 1 H), 6.07 (dd, *J* = 15.8, 7.3 Hz, 1 H), 6.57 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H), 7.20-7.39 (m, 10 H)

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 22.6, 25.8, 32.2, 55.6, 60.9, 126.4, 127.5, 128.5, 129.5, 129.7, 131.9, 134.4, 136.7

**(R)-2-[(R,E)-1-[(R)-Cyclopent-2-enyl]-2-methyl-3-phenylallylamino]-2-phenylethanol (2h)**



Obtained according to the procedure B.

Yield = 76%

White solid

mp 52°C

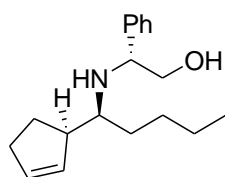
$[\alpha]_D = -42.7$  (c 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.55 (d,  $J = 1.1$  Hz, 3 H), 1.60 (m, 1 H), 1.87 (m, 1 H), 2.26 (m, 1 H), 2.41 (m, 1 H), 2.80 (m, 1 H), 3.01 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 3.55 (dd,  $J = 11.8, 7.4$  Hz, 1 H), 3.72 (t,  $J = 4.6$  Hz, 1 H), 3.76 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1 H), 5.87 (dq,  $J = 5.7, 2.0$  Hz, 1 H), 6.03 (dq,  $J = 5.7, 2.0$  Hz, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 7.10 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 7.19-7.33 (m, 8 H)

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 12.9, 27.2, 31.9, 49.3, 61.7, 64.9, 71.4, 126.2, 127.30, 127.35, 128.0, 128.3, 128.4, 128.9, 132.40, 132.45, 137.6, 138.5, 142.5

HRMS-ESI :  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}$  : 334.2171 ; found : 334.2173

**(R)-2-[(S)-1-[(R)-Cyclopent-2-enyl]pentylamino]-2-phenylethanol (2i)**



Obtained according to the procedure C.

Yield = 67% (combined *anti* isomers)

Colorless oil

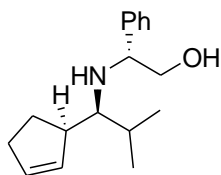
Major isomer :

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.78 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H), 1.01-1.31 (m, 7 H), 1.67 (m, 1H), 1.93 (m, 1 H), 2.22-2.53 (m, 4 H), 3.00 (m, 1 H), 3.47 (dd,  $J = 10.2, 8.9$  Hz, 1 H), 3.66 (dd,  $J = 10.5, 4.6$  Hz, 1 H), 3.87 (dd,  $J = 8.5, 4.5$  Hz, 1 H), 5.60 (m, 1 H), 5.79 (m, 1 H), 7.25-7.36 (m, 5 H)

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.9, 22.7, 24.9, 28.2, 31.4, 32.3, 48.8, 57.8, 62.0, 66.5, 127.2, 127.4, 128.5, 131.8, 132.2, 141.7

**HRMS-ESI** :  $m/z$   $[M+H]^+$  calcd for  $C_{18}H_{28}NO$  : 274.2171 ; found : 274.2162

**(R)-2-[(S)-1-[(R)-Cyclopent-2-enyl]-2-methylpropylamino]-2-phenylethanol (2j)**



Obtained according to the procedure C.

Yield = 68%

Colorless oil

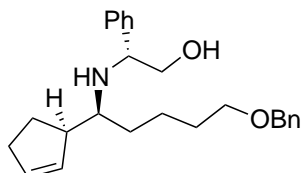
$[\alpha]_D = +18.8$  (c 1,  $CH_2Cl_2$ )

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 0.68 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 0.82 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H), 1.55 (m, 1 H), 1.71 (m, 1 H), 2.00 (m, 1 H), 2.21-2.47 (m, 3 H), 2.91 (m, 1 H), 3.53 (dd,  $J = 10.5, 8.2$  Hz, 1 H), 3.66 (dd,  $J = 10.5, 4.7$  Hz, 1 H), 3.83 (dd,  $J = 8.1, 4.7$  Hz, 1 H), 5.82 (dq,  $J = 5.7, 2.1$  Hz, 1 H), 5.88 (dq,  $J = 5.7, 1.9$  Hz, 1 H), 7.22-7.34 (m, 5 H)

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 17.7, 19.7, 28.5, 31.0, 31.9, 48.7, 63.6, 64.4, 66.4, 127.4, 127.5, 128.3, 131.8, 133.0, 141.9

**HRMS-ESI** :  $m/z$   $[M+H]^+$  calcd for  $C_{17}H_{26}NO$  : 260.2014 ; found : 260.2006

**(R)-2-[(S)-5-(benzyloxy)-1-[(R)-cyclopent-2-en-1-yl]pentyl]amino)-2-phenylethanol (2k)**



Obtained according to the procedure C.

Yield = 71% (combined yield of *anti* isomers)

Colorless yellow oil

$[\alpha]_D = -16$  (c 1,  $CH_2Cl_2$ )

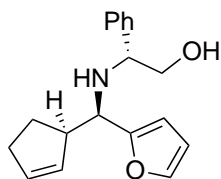
Major isomer :

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 7.40-7.19 (m, 10H), 5.73 (dq,  $J = 9.8, 3.2$  Hz, 1H), 5.52 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.86 (dd,  $J = 9.2, 4.5$  Hz, 1H), 3.64 (dd,  $J = 10.6, 4.5$  Hz, 1H), 2.75 (q,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 2.75 (q,  $J = 5.2$  Hz, 1 H), 2.60 (br. s, 1 H), 2.52-2.40 (m, 1 H), 2.04-1.92 (m, 2 H), 1.89-1.26 (m, 5 H)

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 141.1, 138.3, 128.9, 128.6, 128.5, 128.2, 127.45, 127.40, 127.3, 127.2, 72.8, 70.5, 66.8, 61.9, 58.3, 36.4, 25.3, 24.4, 22.2

**HRMS-ESI** :  $m/z$   $[M+H]^+$  calcd for  $C_{23}H_{30}NO_2$  : 352.2277 ; found : 352.2284

**(R)-2-((R)-[(R)-Cyclopent-2-enyl](furan-2-yl)methylamino)-2- phenylethanol (2I)**



*Obtained according to the procedure C.*

Yield = 74%

Yellow oil

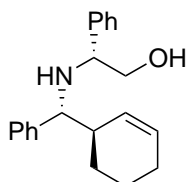
$[\alpha]_D = +64.8$  (c 1.4,  $CH_2Cl_2$ )

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 7.29-7.15 (m, 6 H), 6.18 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1 H), 5.99 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1 H), 5.90-5.79 (m, 2 H), 3.75–3.66 (m, 2 H), 3.51 (dd,  $J = 12.1, 7.3$  Hz, 1 H), 3.62 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 3.10-2.97 (m, 1 H), 2.37-2.15 (m, 4 H), 1.97-1.74 (m, 1 H), 1.62-1.48 (m, 1 H)

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 156.0, 151.6, 141.3, 132.9, 131.6, 128.3, 127.2, 127.0, 109.7, 106.8, 65.0, 61.7, 58.9, 50.5, 32.0, 26.9

**HRMS-ESI** :  $m/z$   $[M+Na]^+$  calcd for  $C_{18}H_{21}NO_2Na$ : 306.1470; found : 306.1460

**(R)-2-((R)-[(R)-Cyclohex-2-en-1-yl](phenyl)methylamino)-2- phenylethanol (3a)**



*Obtained according to the procedure D.*

Yield = 89%

Pale yellow oil

mp 79 °C

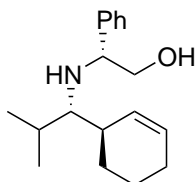
$[\alpha]_D = +5.3$  (c 1,  $CH_2Cl_2$ )

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 7.28-7.06 (m, 10 H), 5.99 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1 H), 5.79 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1 H), 3.77 (dd,  $J = 10.3, 4.5$  Hz, 1 H), 3.68 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1 H), 3.57-3.51 (m, 2 H), 2.46-2.40 (m, 1 H), 2.01-1.89 (m, 2 H), 1.71-1.60 (m, 1 H), 1.50-1.36 (m, 2 H), 1.27-1.15 (m, 1 H)

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 142.7, 141.9, 129.0, 128.5, 128.4, 128.2, 127.2, 126.9, 65.3, 64.6, 61.2, 41.8, 26.6, 25.3, 21.5

**HRMS-ESI** :  $m/z$   $[M+H]^+$  calcd for  $C_{20}H_{26}NO$  : 308.2014 ; found : 308.2008

**(R)-2-(((S)-1-[(R)-Cyclohex-2-en-1-yl]-2-methylpropyl)amino)-2-phenylethanol (3b)**



Obtained according to the procedure D.

Yield = 79%

Colorless oil

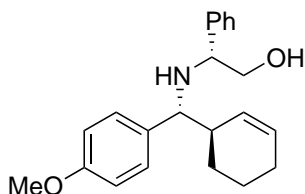
$[\alpha]_D = +38$  (c 0.9, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.36-7.263 (m, 5 H), 5.80-5.63 (m, 2 H), 3.85 (dd,  $J = 8.5, 4.7$  Hz, 1 H), 3.66 (dd,  $J = 10.6, 4.6$  Hz, 1 H), 3.54 (dd,  $J = 10.6, 8.5$  Hz, 1 H), 2.45-2.35 (m, 1 H), 2.22 (t,  $J = 4.6$  Hz, 1 H), 2.05-1.98 (m, 2 H), 1.82-1.65 (m, 3 H), 1.57-1.45 (m, 2 H), 0.80 (d,  $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.74 (d,  $J = 6.9$ Hz, 3H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 141.4, 130.1, 128.3, 127.9, 127.5, 127.4, 66.6, 65.8, 63.3, 38.0, 30.5, 27.1, 25.3, 22.4, 20.5, 18.7

HRMS-ESI :  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>NO : 274.2171 ; found : 274.2176

**(R)-2-(((R)-[(R)-Cyclohex-2-en-1-yl](4-methoxyphenyl)-methyl)amino)-2-phenylethanol (3c)**



Obtained according to the procedure D.

Yield = 63%

Pale yellow oil

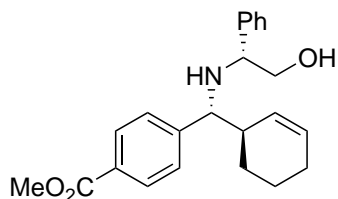
$[\alpha]_D = +1$  (c 0.8, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.30-7.12 (m, 5 H), 7.03 (d,  $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.79 (d,  $J = 8.6$ Hz, 2 H), 5.98 (dq,  $J = 10.2, 2.1$  Hz, 1 H), 5.78 (dq,  $J = 9.6, 3.1$  Hz, 1 H), 3.80-3.74 (m, 4 H), 3.68 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 3.54 (dd,  $J = 10.3, 5.1$  Hz, 1 H), 3.48 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 2.47-2.28 (br m, 3 H), 2.00-1.90 (m, 2 H), 1.70-1.59 (m, 1 H), 1.52-1.38 (m, 2 H), 1.26-1.16 (m, 1 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 158.5, 141.8, 134.7, 128.9, 128.7, 128.3, 127.3, 127.2, 113.5, 64.6, 64.5, 61.1, 55.2, 41.7, 26.5, 25.3, 21.4

HRMS-ESI :  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub> : 338.2120 ; found : 338.2122

**Methyl 4-((R)-[(R)-Cyclohex-2-en-1-yl]{{(R)-2-hydroxy-1-phenylethyl}amino}methyl) benzoate (3d)**



Obtained according to the procedure D.

Yield = 84%

White solid

mp 108 °C

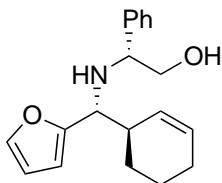
$[\alpha]_D = +5.1$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.28-7.07 (m, 8 H), 7.90 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 5.92 (d, *J* = 10.2 Hz, 1 H), 5.84-5.76 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.76 (dd, *J* = 10.1, 4.1 Hz, 1 H), 3.67 (dd, *J* = 5.3, 4.2 Hz, 1 H), 3.63-3.55 (m, 2 H), 2.49-2.33 (m, 2 H), 2.00-1.90 (m, 2 H), 1.71-1.36 (m, 5 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 21.4, 25.2, 26.4, 41.7, 52.0, 62.0, 65.0, 65.4, 127.2, 127.4, 127.8, 127.9, 128.3, 128.4, 128.7, 129.4, 129.4, 141.4, 148.4, 166.9

HRMS-ESI : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub> : 366.2069 ; found : 366.2060

**(R)-2-(((R)-[(R)-Cyclohex-2-en-1-yl]{{furan-2-yl}methyl}amino)-2-phenylethanol (3e)**



Obtained according to the procedure D.

Yield = 94%

Yellow oil

$[\alpha]_D = +21.8$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

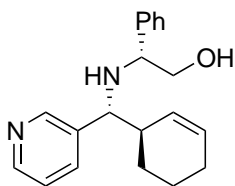
<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.27-7.15 (m, 6 H), 6.18 (t, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 5.98 (d, *J* = 3.1 Hz, 1 H), 5.91 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 5.78 (dq, *J* = 10.1, 1.8 Hz, 1 H), 3.75-3.67 (m, 2 H), 3.58-3.50 (m, 2 H), 2.54-2.44 (m, 1 H), 2.32 (br. s, 2 H), 2.02-1.92 (m, 2 H), 1.74-1.63 (m, 1 H), 1.58-1.40 (m, 2 H), 1.35-1.20 (m, 1 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 155.4, 141.6, 141.2, 129.0, 128.4, 128.3, 127.2, 127.0, 109.6, 107.2, 65.1, 61.9, 59.2, 39.9, 26.1, 25.2, 21.4

HRMS-ESI : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub> : 298.1807 ; found : 298.1798



**(R)-2-(((R)-[(R)-Cyclohex-2-en-1-yl](pyridin-3-yl)methyl)amino)-2-phenylethanol (3f)**



Obtained according to the procedure D.

Yield = 73%

White solid

mp 99 °C

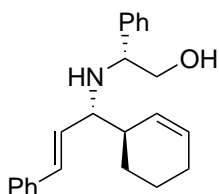
$[\alpha] = +10.5$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 8.41-8.34 (m, 2 H), 7.44 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7.22-7.08 (m, 6 H), 5.90 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1 H), 5.85-5.77 (m, 1 H), 3.78-3.71 (m, 2 H), 3.65-3.56 (m, 2 H), 2.66 (br s, 2 H), 2.53-2.42 (m, 1 H), 2.01-1.90 (m, 2 H), 1.72-1.60 (m, 1 H), 1.55-1.41 (m, 2 H), 1.26-1.11 (m, 2 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 149.3, 148.1, 140.9, 138.2, 134.9, 129.8, 128.4, 127.4, 127.3, 123.0, 65.6, 63.6, 63.0, 41.5, 26.2, 25.2, 21.3

HRMS-ESI :  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O : 309.1967 ; found : 309.1953

**(R)-2-(((S,E)-1-[(R)-Cyclohex-2-en-1-yl]-3-phenylallyl)amino)-2-phenylethanol (3g)**



Obtained according to the procedure D.

Yield = 77%

Pale yellow oil

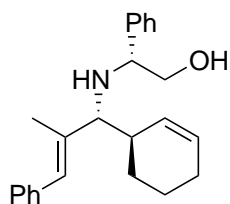
$[\alpha]_D = +39.5$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.33-7.11 (m, 10 H), 6.36 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1 H), 5.92 (dd,  $J = 15.9$ , 8.1 Hz, 1 H), 5.66-5.84 (m, 2 H), 3.87 (dd,  $J = 6.8$ , 4.6 Hz, 1 H), 3.73 (dd,  $J = 10.7$ , 4.6 Hz, 1 H), 3.54 (dd,  $J = 10.6$ , 6.9 Hz, 1 H), 3.20 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1 H), 2.36 (br. s, 1 H), 2.03-1.95 (m, 2 H), 1.83-1.72 (m, 1 H), 1.58-1.35 (m, 1 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 141.9, 137.0, 131.4, 130.9, 129.0, 128.5, 128.4, 127.3, 127.23, 127.18, 126.2, 65.6, 63.0, 62.3, 39.8, 25.35, 25.30, 21.6

**HRMS-ESI** :  $m/z$   $[M+H]^+$  calcd for  $C_{24}H_{30}NO$  : 348.2327 ; found : 348.2312

**(R)-2-(((R,E)-1-[(R)-Cyclohex-2-en-1-yl]-2-methyl-3-phenyl-allyl)amino)-2-phenylethanol (3h)**



*Obtained according to the procedure D.*

Yield = 83%

Pale yellow solid

mp 70 °C

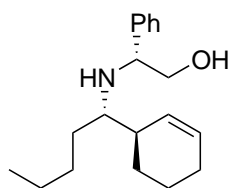
$[\alpha]_D = -49.8$  (c 1,  $CH_2Cl_2$ )

$^1H$  NMR (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 7.42-7.04 (m, 10 H), 6.29 (s, 1 H), 6.10 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 5.81 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1 H), 3.82-3.67 (m, 2 H), 3.57 (dd,  $J = 11.5, 7.7$  Hz, 1 H), 2.99 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1 H), 2.19-1.96 (m, 3 H), 1.77-1.66 (m, 1 H), 1.62-1.24 (m, 8 H)

$^{13}C$  NMR (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 142.3, 137.8, 137.5, 128.85, 128.81, 128.6, 128.4, 128.3, 127.9, 127.3, 127.2, 126.1, 71.0, 64.9, 63.9, 38.1, 26.6, 25.3, 21.2, 12.6

**HRMS-ESI** :  $m/z$   $[M+H]^+$  calcd for  $C_{24}H_{30}NO$  : 348.2327 ; found : 348.2336

**(R)-2-(((S)-1-[(R)-Cyclohex-2-en-1-yl]pentyl)amino)-2-phenylethanol (3i)**



*Obtained according to the procedure D.*

Yield = 63%

Pale yellow oil

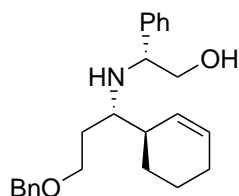
$[\alpha]_D = -54.6$  (c 0.6,  $CH_2Cl_2$ )

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.42-7.22 (m, 5 H), 5.79-5.69 (m, 1 H), 5.36 (d, *J* = 9.9 Hz, 1 H), 3.89 (dd, *J* = 8.9, 4.5 Hz, 1 H), 3.68 (dd, *J* = 10.7, 4.5 Hz, 1 H), 3.56 (dd, *J* = 10.5, 9.1 Hz, 1 H), 2.90 (br s, 2 H), 2.54-2.36 (m, 2 H), 2.02-1.94 (m, 2 H), 1.84-1.74 (m, 2 H), 1.63-0.99 (m, 10 H), 0.79 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H)

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 140.6, 129.5, 128.7, 128.5, 127.6, 127.3, 66.5, 62.0, 58.3, 37.4, 60.6, 28.7, 25.5, 23.6, 22.6, 22.2, 13.9

**HRMS-ESI** : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>NO : 288.2327 ; found : 288.2321

**(*R*)-2-({(*R*)-2-(Benzyloxy)-1-[(*R*)-cyclohex-2-en-1-yl]}ethyl)amino- 2-phenylethanol (3j)**



*Obtained according to the procedure D.*

Yield = 70%

Colorless yellow oil

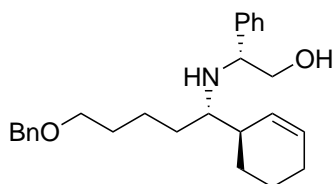
[α]<sub>D</sub> = -16 (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.40-7.19 (m, 10 H), 5.73 (dq, *J* = 9.8, 3.2 Hz, 1 H), 5.52 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 4.32 (s, 2 H), 3.86 (dd, *J* = 9.2, 4.5 Hz, 1 H), 3.64 (dd, *J* = 10.6, 4.5 Hz, 1 H), 2.75 (q, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 2.75 (q, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 2.60 (br. s, 1 H), 2.52-2.40 (m, 1 H), 2.04-1.92 (m, 2 H), 1.89-1.26 (m, 5 H)

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 141.1, 138.3, 128.9, 128.6, 128.5, 128.2, 127.45, 127.40, 127.3, 127.2, 72.8, 70.5, 66.8, 61.9, 58.3, 36.4, 25.3, 24.4, 22.2

**HRMS-ESI** : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>2</sub> : 352.2277 ; found : 352.2284

**(R)-2-((S)-5-(Benzyloxy)-1-[(R)-cyclohex-2-en-1-yl]pentyl)-amino)-2-phenylethanol (3k)**



Obtained according to the procedure D.

Yield = 38%

Yellow oil

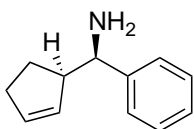
$[\alpha]_D = -28.3$  (c 0.6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.36-7.23 (m, 10 H), 5.77-5.67 (m, 1 H), 5.34 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1 H), 4.46 (s, 2 H), 3.85 (dd,  $J = 8.8, 4.4$  Hz, 1 H), 3.49 (dd,  $J = 10.4, 9.0$  Hz, 1 H), 3.65 (dd,  $J = 10.5, 4.5$  Hz, 1 H), 3.36 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2 H), 2.50-2.26 (m, 4 H), 2.03-1.94 (m, 2 H), 1.84-1.74 (m, 2 H), 1.60-1.16 (m, 8 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 141.2, 138.6, 129.7, 128.5, 128.3, 127.50, 127.45, 127.40, 127.3, 72.8, 70.1, 61.7, 58.0, 37.3, 30.8, 29.6, 25.5, 23.4, 23.2, 22.2

HRMS-ESI :  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>2</sub> : 394.2746 ; found : 394.2733

**(R)-[(R)-Cyclopent-2-enyl](phenyl)methanamine (2a')**



To a solution of **2a** (273 mg, 1 mmol) in a 1 : 1 mixture of MeOH /CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), was added Pb(OAc)<sub>4</sub> (555 mg, 1.25 mmol) in one portion at 0°C. The resulting mixture was stirred for 30 min then NH<sub>2</sub>OH·HCl (690 mg, 10 mmol) was added. The stirring was continued for 1 h at room temperature. The solvents were removed under reduced pressure. The white solid was washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) and filtered off. The filtrate was washed with an aqueous solution of NaOH (1 M, 3 x 5 mL). The organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give the title compound which was used in the next step without purification.

Yield = 99%

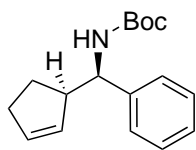
Pale yellow oil

$[\alpha]_D = +119$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.55 (m, 1 H), 1.80 (m, 1 H), 2.17-2.38 (m, 2 H), 2.30 (m, 1 H), 3.75 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1 H), 5.80 (m, 1 H), 5.88 (m, 1 H), 7.23-7.33 (m, 5 H)

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 27.1, 32.1, 53.7, 60.5, 126.70, 126.75, 128.2, 131.2, 133.2, 145.7

***Tert*-Butyl (*R*)-((*R*)-cyclopent-2-enyl)(phenyl)methylcarbamate (**4**)**



To a solution of the above primary amine (173 mg, 1 mmol) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.14 mL, 1 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL), was added  $\text{Boc}_2\text{O}$  (218 mg, 1 mmol). The resulting mixture was stirred for 4 h at room temperature. The crude mixture was concentrated to dryness and purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a mixture of petroleum ether and  $\text{AcOEt}$  to give **4**.

Yield = 69% from **2a**.

White solid

mp 99 °C

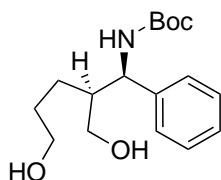
$[\alpha]_{\text{D}}$  = +145 (*c* 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.27 (br s, 1.5 H), 1.42 (s, 7.5 H), 1.01-1.31 (m, 7 H), 1.69 (m, 1 H), 1.98 (m, 1 H), 2.21-2.45 (m, 2 H), 3.14 (m, 1 H), 4.40-5.00 (m, 2 H), 5.53 (m, 1 H), 5.90 (m, 1 H), 5.79 (m, 1 H), 7.19-7.34 (m, 5 H)

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 27.0, 28.3, 32.3, 51.9, 57.7, 79.3, 126.1, 126.7, 128.2, 129.4, 134.5, 142.6, 155.5

**HRMS-ESI** :  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{Na}$  : 296.1626 ; found : 296.1620

### **Tert-Butyl (1*R*,2*S*)-5-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-1-phenylpentylcarbamate (5)**



O<sub>3</sub> was bubbled through a solution of **4** (355 mg, 1.3 mmol) in a 1 : 1 mixture of MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) until a blue color persists. The solution was stirred for 30 min, then degassed with a flow of N<sub>2</sub>. A solution of NaBH<sub>4</sub> (195 mg, 5.2 mmol) in MeOH (10 mL) was added and the resulting mixture was stirred for 30 min. Water (10 mL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) were added. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), the organic phases were combined, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give the corresponding diol which was used in the next step without purification.

Yield = 77%

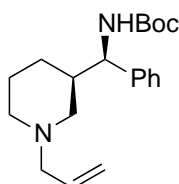
Yellow oil

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.42 (s, 9 H), 1.54-1.69 (m, 4 H), 3.18 (br s, 2 H), 3.50-3.69 (br m, 4 H), 4.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 5.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.24-7.36 (m, 5 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 24.8, 28.8, 30.5, 45.9, 57.4, 60.8, 63.0, 80.2, 127.1, 127.7, 129.1, 142.1, 157.0

HRMS-ESI : *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>Na : 332.1838 ; found : 332.1845

### **Tert-Butyl (*R*)-[(*R*)-1-allylpiperidin-3-yl](phenyl)methylcarbamate (7)**



To a solution of the crude diol **5** (116 mg, 0.37 mmol) and Et<sub>3</sub>N (0.14 mL, 1 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) was slowly added MsCl (0.06 mL, 0.86 mmol) at 0°C. The resulting mixture was stirred for 2 h at room temperature, then water (5 mL) was added. The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Allylamine (1 mL, 13 mmol) was added then the mixture was heated to reflux overnight. The excess of amine was removed under reduced pressure.

The residue was diluted in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) washed with a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of petroleum ether and AcOEt to give **7**.

Yield = 62%

Yellow oil

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +23.4 (c 0.6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.22-1.60 (m, 13 H), 1.75-1.89 (m, 3 H), 2.72 (d, *J* = 11.1 Hz, 1 H), 2.85-2.99 (m, 3 H), 4.44 (br. t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 4.99-5.13 (m, 3 H), 5.81 (ddt, *J* = 16.8, 10.1, 6.6 Hz, 1 H), 7.11-7.27 (m, 5 H)

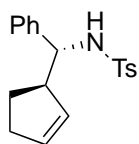
<sup>13</sup>C NMR (63MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 24.8, 28.3, 41.9, 53.8, 56.8, 58.4, 62.2, 79.3, 117.8, 126.8, 128.5, 135.1, 141.6, 155.3

HRMS-ESI : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : 331.2386 ; found : 331.2382

#### ***N*-[*(R)*-[*(R)*-Cycloalkyl-2-en-1-yl](phenyl)methyl]-4-methylbenzenesulfonamide (8a and 8b)**

To a solution of the primary amine **2a'** (173 mg, 1 mmol) and Et<sub>3</sub>N (0.14 mL, 1 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), was added TsCl (190 mg, 1 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. Water (5 mL) was added, and the organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a mixture of petroleum ether and AcOEt to give the title compound.

**N-[(R)-[(R)-Cyclopent-2-en-1-yl](phenyl)methyl]-4-methylbenzenesulfonamide (8a)**



Yield = 87%

White solid

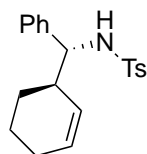
$[\alpha]_D = +114$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.52 (m, 1 H), 1.82 (m, 1 H), 2.15-2.40 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 3.05 (m, 1 H), 4.30 (dd, *J* = 7.8, 6.7 Hz, 1 H), 5.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.59 (m, 1 H), 5.86 (m, 1 H), 6.96-7.13 (m, 7 H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 21.8, 26.7, 32.2, 52.5, 61.5, 126.4, 126.7, 128.0, 129.0, 129.2, 134.8, 137.7, 140.4, 142.6

HRMS-ESI : *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>SNa : 350.1191 ; found : 350.1199

**N-[(R)-[(R)-Cyclohex-2-en-1-yl](phenyl)methyl]-4-methylbenzenesulfonamide (8b)**



Yield = 90%

White solid

mp 104°C

$[\alpha]_D = +69.9$  (c 3, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.10-1.28 (m, 1 H), 1.29-1.49 (m, 2 H), 1.56-1.74 (m, 1 H), 1.93 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.43 (m, 1 H), 4.19 (dd, *J* = 8.8, 7.1 Hz, 1 H), 5.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 5.72 (m, 1 H), 5.81 (m, 1 H), 6.94-7.13 (m, 7 H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 21.41, 21.44, 25.1, 26.8, 41.9, 62.1, 125.9, 126.7, 126.9, 127.0, 128.1, 129.1, 130.8, 137.7, 140.1, 142.7

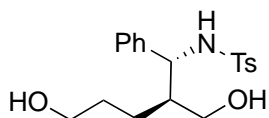
HRMS-ESI : *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>SNa : 364.1347 ; found : 364.1357



**General ozonolysis applied to the synthesis of *N*-[(1*R*,2*S*)-5-Hydroxy-2-(hydroxymethyl)-1-phenylalkyl]-4-methylbenzenesulfonamide (9a-b)**

O<sub>3</sub> was bubbled through a solution of **8a-b** (1.3 mmol) in a 1 : 1 mixture of MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) until a blue color persists. The solution was stirred for 30 min, then, degassed with a flow of N<sub>2</sub>. A solution of NaBH<sub>4</sub> (5.2 mmol) in MeOH (10 mL) was added and the resulting mixture was stirred for 30 min. Water (10 mL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) were added. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), the organic phases were combined, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give the corresponding diol which was used in the next step without purification.

***N*-[(1*R*,2*S*)-5-Hydroxy-2-(hydroxymethyl)-1-phenylpentyl]-4-methylbenzenesulfonamide (9a)**



Yield = 88%

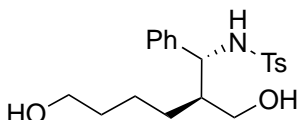
Colorless oil

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.25-1.72 (m, 5 H), 2.29 (s, 3 H), 3.05 (br. s, 1 H), 3.46-3.61 (m, 3 H), 3.76 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 4.43 (ps. t, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 6.66 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 6.98-7.08 (m, 7 H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 21.3, 24.5, 29.7, 45.4, 60.4, 60.9, 62.4, 126.80, 126.85, 128.0, 129.0, 137.5, 139.8, 142.6

HRMS-ESI : *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>SNa : 386.1402 ; found : 386.1408

***N*-[(1*R*,2*S*)-5-Hydroxy-2-(hydroxymethyl)-1-phenylhexyl]-4-methylbenzenesulfonamide (9b)**



Yield = 68%

Colorless oil

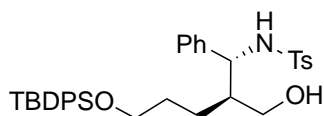
<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.89 (m, 2 H), 1.20-1.50 (m, 5 H), 2.02 (br s, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.83 (br s, 1 H), 3.45-3.68 (m, 3 H), 3.83 (d, *J* = 10.1 Hz, 1 H), 4.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 6.89-7.16 (m, 7 H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 21.4, 23.1, 27.7, 32.4, 45.7, 60.4, 61.3, 62.3, 126.8, 127.0, 127.04, 128.2, 129.2, 137.6, 140.2, 142.9

***N*-[(1*R*,2*S*)-5-[(*Tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-2-(hydroxymethyl)-1-phenylalkyl]-4-methylbenzenesulfonamide (10a-b)**

To a solution of the crude diol obtained from **9a-b** (0.7 mmol) and DBU (0.9 mmol) in DMF (3.2 mL) was added TBDPSCI (0.7 mmol) at -30°C. The reaction mixture was stirred at -30°C for 30 min, then 1 h at room temperature. Water (10 mL) was added and the mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). The organic phases were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of petroleum ether and AcOEt to give the title compound.

***N*-[(1*R*,2*S*)-5-[(*Tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]-2-(hydroxymethyl)-1-phenylpentyl]-4-methylbenzenesulfonamide (10a)**



Yield = 72%

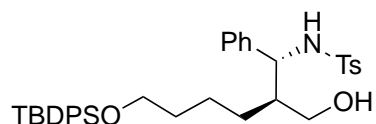
Colorless oil

[α]<sub>D</sub> = +22.3 (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.15 (s, 9 H), 1.20-1.51 (m, 5 H), 1.63 (br. s, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 3.34-3.43 (m, 3 H), 3.56 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H), 4.64 (t, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 6.72 (d, *J* = 6.7 Hz, 1 H), 7.08-7.12 (m, 7 H), 7.33-7.44 (m, 6 H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 4 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 19.1, 21.3, 24.6, 26.9, 30.0, 45.5, 60.5, 62.5, 63.6, 126.7, 126.9, 127.7, 127.8, 128.0, 129.1, 129.9, 130.0, 132.2, 132.4, 135.6, 135.7, 138.3, 140.2, 142.6.

***N*-[*(1R,2S)*-5-[(*Tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-(hydroxymethyl)-1-phenylpentyl]-4-methylbenzenesulfonamide (**10b**)**



Yield = 70%

Colorless oil

$[\alpha]_D = +30.2$  (*c* 2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.04-1.12 (m, 2 H), 1.15 (s, 9 H), 1.22-1.43 (m, 4 H), 1.58 (m, 1 H), 1.94 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 3.35 (dd, *J* = 10.9, 3.9 Hz, 1 H), 3.46 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 3.56 (d, *J* = 10.7 Hz, 1 H), 4.63 (t, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 6.79 (d, *J* = 6.7 Hz, 1 H), 7.04-7.17 (m, 7 H), 7.30-7.44 (m, 6 H), 7.52-7.67 (m, 6 H)

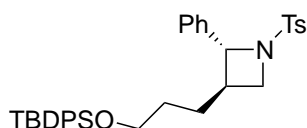
<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 19.2, 21.5, 23.2, 27.0, 28.3, 32.5, 45.8, 60.6, 62.4, 63.6, 126.8, 126.9, 127.0, 127.8, 127.9, 128.1, 129.3, 130.0, 130.1, 132.3, 132.5, 135.7, 135.8, 138.4, 140.5, 142.7

***(2R,3R)*-3-(3-[(*Tert*-butyldiphenylsilyloxy)alkyl]-2-phenyl-1-tosylazetidine (**11a-b**)**

To a solution of **10a-b** (0.37 mmol) and Et<sub>3</sub>N (95 mL, 0.6 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) was added MsCl (35 mL, 0.48 mmol) at 0°C. The resulting mixture was stirred for 3 h at room temperature, then water (2 mL) was added.

The organic layer was washed with water (2 x 2 mL) dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. THF (3 mL) and NaH (20 mg, 0.83 mmol) were added and the resulting mixture was stirred for 1 h at room temperature under Ar. Water (2 mL) was carefully added. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 2 mL). The organic phases were combined, washed with brine (5 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of petroleum ether and AcOEt to give **11a-b**.

**(2*R*,3*R*)-3-(3-[(*Tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]propyl)-2-phenyl-1-tosylazetidine (11a)**



Yield = 90%

Pale yellow oil

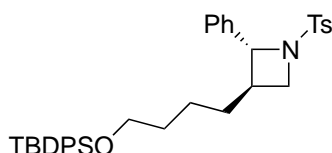
$[\alpha]_D = +1.2$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.02 (s, 9 H), 1.37-1.46 (m, 2 H), 1.66 (m, 1H), 1.83 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1 H), 2.21 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 3.11-3.26 (m, 3 H), 3.86 (dd,  $J = 13.2, 2.1$  Hz, 1 H), 5.43 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1 H), 7.02 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 7.13-7.41 (m, 15 H), 7.57 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2 H)

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 19.1, 21.1, 21.4, 24.5, 26.8, 41.8, 42.6, 57.9, 65.2, 127.1, 127.3, 127.5, 127.6, 128.0, 129.0, 129.6, 129.7, 133.3, 133.4, 135.4, 135.5, 137.1, 137.7, 142.3

**HRMS-ESI** :  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>35</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>3</sub>SSiNa : 606.2474 ; found : 606.2479

**(2*R*,3*R*)-3-(3-[(*Tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]butyl)-2-phenyl-1-tosylazetidine (11b)**



Yield = 87%

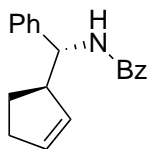
Pale yellow oil

$[\alpha]_D = +21.6$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.07 (s, 9 H), 1.14-1.46 (m, 3 H), 1.62-1.86 (m, 2 H), 1.87-2.13 (m, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 3.08-3.24 (m, 1 H), 3.25-3.44 (m, 2 H), 3.66-3.81 (m, 1 H), 5.56 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1 H), 7.15 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2 H), 7.23-7.54 (m, 13 H), 7.63 (m, 2 H), 7.72 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2 H)

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 21.5, 25.6, 25.8, 26.9, 28.9, 44.8, 46.0, 60.9, 65.3, 68.0, 126.8, 127.3, 127.7, 127.8, 128.9, 129.5, 129.7, 133.3, 133.7, 135.5, 137.0, 139.3, 142.8

**HRMS-ESI** :  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>36</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>3</sub>SSiNa : 620.2572 ; found : 620.2578

***N*-[(*R*)-[(*R*)-Cyclopent-2-enyl](phenyl)methyl]benzamide (**12**)**

To a solution of the primary amine **2a'** (173 mg, 1 mmol) and Et<sub>3</sub>N (0.14 mL, 1 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), was added benzoylchloride (0.12 mL, 1 mmol). The resulting mixture was stirred for 2 h at room temperature, then water (5 mL) was added. The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of petroleum ether and AcOEt to give **12**.

Yield = 90%

White solid

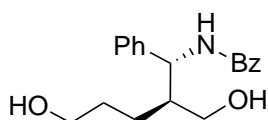
mp 137°C

[α]<sub>D</sub> = +116 (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.90 (m, 1 H), 2.26 (m, 2 H), 2.44-2.67 (m, 2 H), 3.52 (m, 1 H), 5.40 (dd, *J* = 8.7, 5.2 Hz, 1 H), 5.80 (dq, *J* = 5.7, 2.1 Hz, 1 H), 6.18 (dq, *J* = 5.7, 2.1 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 7.38-7.70 (m, 8 H), 7.94 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 2 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 27.1, 32.5, 51.5, 56.5, 126.3, 126.8, 126.9, 128.4, 128.5, 129.4, 131.4, 134.5, 135.0, 141.8, 166.8

HRMS-ESI : *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NONa: 300.1364 ; found : 300.1367

***N*-[(1*R*,2*S*)-5-Hydroxy-2-(hydroxymethyl)-1-phenylpentyl]benzamide (**13**)**

O<sub>3</sub> was bubbled through a solution of **12** (360 mg, 1.3 mmol) in a 1 : 1 mixture of MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) until a blue color persists. The solution was stirred for 30 min, then, degassed with a flow of N<sub>2</sub>. A solution of NaBH<sub>4</sub> (195 mg, 5.2 mmol) in MeOH (10 mL) was added and the resulting mixture was stirred for 30 min. Water (10 mL) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) were added. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL), the organic phases were combined, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give the corresponding diol which was used in the next step without purification.

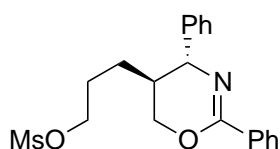
Yield = 74%

Colorless oil

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.37-1.74 (m, 5 H), 2.89 (br s, 1 H), 4.18 (br s, 1 H), 3.34-3.62 (m, 4 H), 5.17 (dd,  $J = 7.5, 5.8$  Hz, 1 H), 7.14-7.42 (m, 8 H), 7.72 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 7.95 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H)

$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 25.0, 29.9, 44.6, 56.9, 60.7, 62.4, 126.4, 126.9, 127.1, 128.5, 131.5, 134.0, 141.4, 167.4

### 3-[(4*R*,5*S*)-2,4-Diphenyl-5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazin-5-yl]propyl methanesulfonate (**14**)



To a solution of the crude diol **13** (200 mg, 0.64 mmol) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.23 mL, 1.65 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) was added  $\text{MsCl}$  (0.12 mL, 1.53 mmol) at room temperature. The resulting solution was stirred overnight at room temperature, then, water (5 mL) was added. The organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (eluting with a mixture of petroleum ether and  $\text{AcOEt}$ ) to give **14** and **15**.

Yield = 67%

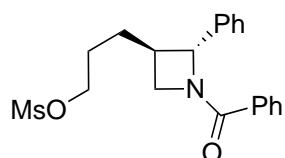
Yellow oil

$[\alpha]_{\text{D}} = +11.8$  ( $c$  1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.40-1.92 (m, 5 H), 2.92 (s, 3 H), 4.04 (dd,  $J = 10.6, 7.5$  Hz, 1 H), 4.10-4.22 (m, 2 H), 4.32 (dd,  $J = 10.9, 3.6$  Hz, 1 H), 4.44 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1 H), 7.23-7.45 (m, 5 H), 8.00 (dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz, 2 H)

$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 25.8, 26.5, 37.2, 38.2, 61.2, 66.2, 69.4, 127.1, 127.2, 127.4, 128.0, 128.4, 130.6, 133.3, 143.3, 155.3

### 3-[(2*R*,3*R*)-1-Benzoyl-2-phenylazetidin-3-yl]propyl methanesulfonate (**15**)



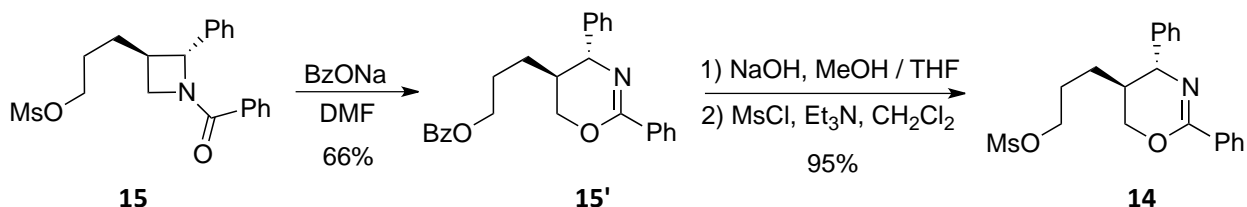
Yield = 11%

Colorless oil

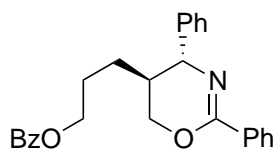
$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.66-1.93 (m, 4 H), 2.37 (m, 1 H), 2.94 (s, 3 H), 3.59-3.69 (m, 2 H), 4.21 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1 H), 5.48 (dd,  $J = 9.1, 6.4$  Hz, 1 H), 7.28-7.53 (m, 8 H), 7.81 (dd,  $J = 8.3, 1.5$  Hz, 2 H)

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 25.1, 26.3, 37.4, 43.8, 45.8, 55.2, 69.4, 126.4, 126.9, 127.7, 128.7, 128.9, 131.7, 134.0, 140.0, 166.8

**Conversion of 3-[(2*R*,3*R*)-1-Benzoyl-2-phenylazetid-3-yl]propyl methanesulfonate (**15**) into (**14**)**



**3-[(4*R*,5*S*)-2,4-Diphenyl-5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazin-5-yl]propyl benzoate (**15'**)**



A mixture of **15** (83 mg, 0.22 mmol) and sodium benzoate (144 mg, 1 mmol) in DMF (2 mL) was stirred for 12 h at 80°C. The reaction mixture was diluted with AcOEt (10 mL) then washed with water (5 x 1 mL). The organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a mixture of petroleum ether and AcOEt to give **15'**.

Yield = 66%

Colorless oil

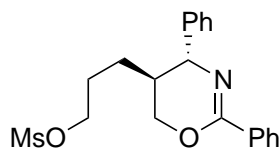
$[\alpha]_{\text{D}} = -6.2$  ( $c$  0.5,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.37-1.88 (m, 5 H), 4.00 (dd,  $J = 10.6, 7.8$  Hz, 1 H), 4.19 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2 H), 4.29 (dd,  $J = 10.9, 3.6$  Hz, 1 H), 4.39 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1 H), 7.17-7.36 (m, 10 H), 7.47 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 7.89 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 7.93 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H)

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 26.0, 26.3, 38.4, 61.3, 64.4, 66.5, 127.0, 127.3, 127.4, 128.0, 128.3, 129.5, 132.9, 133.5, 143.4, 155.4, 166.5

HRMS-ESI :  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ : 400.1913 ; found : 400.1925

### 3-[(4*R*,5*S*)-2,4-Diphenyl-5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazin-5-yl]propyl methanesulfonate (**14**)



To a solution of **15'** (60 mg, 0.15 mmol) in a mixture of MeOH (3 mL) and THF (0.5 mL), was added an aqueous solution of NaOH (10%, 1 mL) and the resulting mixture was stirred for 2 h at room temperature then, the solvents were removed under reduced pressure. The residue was diluted in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) and washed with water (2 x 2 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was added followed by Et<sub>3</sub>N (80 mL, 0.57 mmol) and MsCl (25 mL, 0.32 mmol). The mixture was stirred for 3 h at room temperature, then, water (2 mL) was added. The organic layer was washed with water (2 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give **14** in 67% yield.

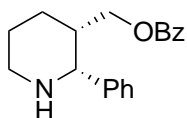
Yellow oil

$[\alpha]_D = +11.8$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.40-1.92 (m, 5 H), 2.92 (s, 3 H), 4.04 (dd, *J* = 10.6, 7.5 Hz, 1 H), 4.10-4.22 (m, 2 H), 4.32 (dd, *J* = 10.9, 3.6 Hz, 1 H), 4.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 7.23-7.45 (m, 5 H), 8.00 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 2 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 25.8, 26.5, 37.2, 38.2, 61.2, 66.2, 69.4, 127.1, 127.2, 127.4, 128.0, 128.4, 130.6, 133.3, 143.3, 155.3

### [(2*R*,3*S*)-2-Phenylpiperidin-3-yl]methyl benzoate (**16**)



To a solution of **14** (71 mg, 0.19 mmol) in dioxane (5 mL) was added an aqueous solution of HCl (1 M, 5 mL) and the resulting solution was stirred overnight at room temperature. The solution was concentrated to dryness, then diluted in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). An aqueous solution of NaOH (1 M, 3 mL) was added and the biphasic media was stirred vigorously for 2 h. The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of petroleum ether and AcOEt to give **16**.

Yield = 61%

Yellow oil



$[\alpha]_D = +15.7$  (c 0.3, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.45 (m, 1 H), 1.63 (dd,  $J = 12.9, 3.7$  Hz, 1 H), 1.70 (m, 1 H), 1.80 (br s, 1 H), 2.00 (m, 1 H), 2.27 (m, 1 H), 2.78 (m, 1 H), 3.20 (m, 1 H), 3.94 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1 H), 4.11 (dd,  $J = 11.1, 5.5$  Hz, 1 H), 4.50 (dd,  $J = 11.1, 8.6$  Hz, 1 H), 7.09-7.30 (m, 7 H), 7.40 (tt,  $J = 7.4, 1.2$  Hz, 1 H), 7.68 (dd,  $J = 8.2, 1.4$  Hz, 2 H)

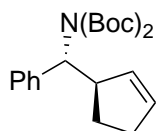
<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 20.9, 27.6, 39.4, 48.0, 62.9, 63.1, 126.3, 126.8, 128.0, 128.4, 129.4, 130.4, 132.5, 143.1, 166.4

HRMS-ESI :  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub> : 296.1651 ; found : 296.1646

### General procedure for bis-Boc protection of (2a) and (3b). Compound (17a-b)

To a solution of **2a** or **3b** (2.7 mmol) in a 1:1 mixture of MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (28 mL) at 0 °C was added Pb(OAc)<sub>4</sub> (1.5 g, 3.37 mmol) in one portion. The solution was stirred for 1 h ; then NH<sub>2</sub>OH·HCl (1.9 g, 27 mmol) was added at 0 °C. The stirring was continued at room temperature for 1 h. The solvents were removed under reduced pressure. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) was added, and the solid was filtered off. The filtrate was washed with an aqueous solution of NaOH (10 %, 3 × 10 mL), dried with MgSO<sub>4</sub> and filtered. Et<sub>3</sub>N (0.42 mL, 3 mmol) and Boc<sub>2</sub>O (0.59 g, 2.7 mmol) were added to the filtrate, and the resulting mixture was stirred for 4 h. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a 5:1 mixture of PE/Et<sub>2</sub>O to give the mono-Boc-protected amine (646 mg, 87 %). To a solution of the above mono-Boc-protected amine (646 mg, 2.36 mmol) in THF (10 mL) was added a solution of *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 0.94 mL, 2.36 mmol) at -78 °C. The solution was stirred for 30 min, then a solution of Boc<sub>2</sub>O (510 mg, 2.36 mmol) in THF (2 mL) was added. The solution was stirred at room temperature for 12 h, then water (5 mL) was added. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (2 × 5 mL), the organic phases were combined, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a 5:1 mixture of PE/Et<sub>2</sub>O to give **17a-b**.

**{(R)-[(R)-cyclopent-2-en-1-yl](di-tert-butoxycarbonylamino)-methyl}benzene (17a)**



Yield = 78%

Colorless oil

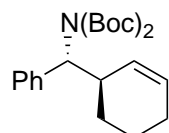
$[\alpha]_D = +70$  (*c* 2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.43 (d, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 7.36-7.18 (m, 3 H), 5.86 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 5.76 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 5.03 (d, *J* = 10.9 Hz, 1 H), 3.93-3.81 (m, 1 H), 2.50-2.28 (m, 2 H), 2.15-2.01 (m, 1 H), 1.48-1.38 (m, 1 H), 1.38 (s, 18 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 139.9, 132.6, 131.8, 128.3, 127.9, 127.0, 82.0, 63.8, 46.6, 32.1, 29.1, 27.8 ; 1 C resonance was not discernible

HRMS-ESI : *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>Na : 396.2151 ; found : 396.2150

**{(R)-[(R)-cyclohex-2-en-1-yl](di-tert-butoxycarbonylamino)-methyl}benzene (17b)**



Yield = 73%

Colorless oil

$[\alpha]_D = +73.7$  (*c* 2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.28-7.10 (m, 3 H), 5.76 (d, *J* = 10.3 Hz, 1 H), 5.66 (d, *J* = 10.3 Hz, 1 H), 4.95 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 3.33-3.21 (m, 1 H), 1.97-1.89 (m, 2 H), 1.69-1.47 (m, 3 H), 1.32 (s, 18 H)

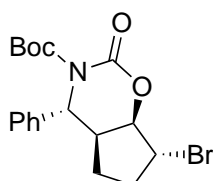
<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 153.2, 139.2, 129.2, 128.7, 127.9, 127.5, 127.2, 81.9, 63.7, 34.7, 27.8, 27.3, 27.1, 25.2, 20.2

HRMS-ESI : *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>Na : 410.2307 ; found 410.2314

### General procedure for the oxobromination of (17a-b). Compounds (17a') and (17b')

A solution of **17a** or **17b** (1.85 mmol) and NBS (507 mg, 2.77 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) was stirred under reflux for 36 h. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a 5:1 mixture of PE/Et<sub>2</sub>O to give **17a'-b'**.

#### **tert-Butyl (4*R*,4*aS*,7*R*,7*aR*)-7-bromo-2-oxo-4-phenylhexahydrocyclopenta[*e*][1,3]oxazine-3(2*H*)-carboxylate (17a')**



Yield = 81%

White solid

mp 108 °C

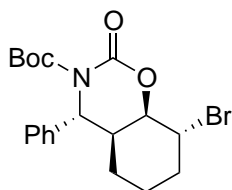
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -15.2 (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.46-7.18 (m, 5H), 5.40 (d, *J* = 2.3Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 4.8Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 3.19-3.12 (m, 1 H), 2.64-2.36 (m, 2 H), 2.26-2.17 (m, 1 H), 1.74 (m, 1 H), 1.87-1.78 (m, 1 H), 1.40 (s, 9 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 151.5, 140.0, 129.1, 127.9, 125.0, 85.4, 84.3, 59.7, 52.2, 40.6, 33.5, 27.7, 26.2

HRMS-ESI : *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>4</sub>Na : 418.0630 ; found 418.0641

#### **tert-Butyl (4*R*,4*aS*,8*R*,8*aR*)-8-Bromo-2-oxo-4-phenylhexahydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazine-3(4*H*)-carboxylate (17b')**



Yield = 73%

White solid

mp 149 °C

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -32.5 (c 2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.46-7.29 (m, 3 H), 7.21 (d, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 5.12 (s, 1 H), 4.44 (br s, 1 H), 4.40 (br s, 1 H), 2.61-2.51 (m, 1 H), 2.17 (ddd, *J* = 15.8, 9.9, 3.4 Hz, 1 H), 1.96-1.55 (m, 5 H), 1.29 (s, 9 H)

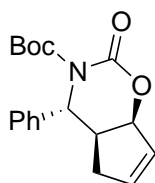
<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 150.7, 148.0, 140.2, 128.7, 127.7, 124.8, 83.7, 73.6, 63.0, 47.8, 34.7, 27.4, 27.2, 24.9, 18.8

HRMS-ESI : *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>BrNO<sub>4</sub>Na : 432.0786 ; found 432.0778

### General procedure for the dehydrobromination. Compounds (18a-b)

To a solution of **17a'** or **17b'** (0.75 mmol) in THF (1.5 mL), was added DBU (0.33 mL, 2.25 mmol). The resulting solution was stirred under reflux for 12 h, then the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a 5:1 mixture of PE/Et<sub>2</sub>O to give **18a-b**.

### *tert*-Butyl (4*R*,4*aS*,7*aS*)-2-oxo-4-phenyl-4,4*a*,5,7*a*-tetrahydrocyclopenta[*e*][1,3]oxazine-3(2*H*)-carboxylate (**18a**)



Yield = 81%

Colorless oil

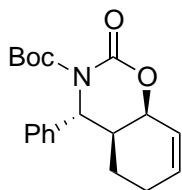
[α]<sub>D</sub> = +98 (*c* 2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.23-7.13 (m, 5 H), 5.45 (s, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 6.07 (d, *J* = 4.9 Hz, 1 H), 5.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 3.26 (q, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 2.75 (dd, *J* = 17.5, 8.5 Hz, 1 H), 2.47-2.32 (m, 1 H), 1.42 (s, 9 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 152.8, 150.2, 139.3, 138.0, 129.8, 128.9, 127.7, 125.8, 84.7, 83.8, 59.1, 40.0, 37.6, 27.9

HRMS-ESI : *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>Na : 338.1368 ; found 338.1376

***tert*-Butyl (4*R*,4*aS*,8*aS*)-2-oxo-4-phenyl-4,4*a*,5,6-tetrahydro-2*H*-benzo[*e*][1,3]oxazine-3(8*aH*)-carboxylate (18b)**



Yield = 95%

White solid

mp 136 °C

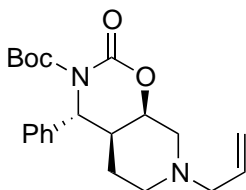
$[\alpha]_D = +2.6$  (c 1.3, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.46-7.20 (m, 5 H), 6.06-5.97 (m, 1 H), 5.84-5.76 (m, 1 H), 5.18 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 4.60 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H), 2.40-2.09 (m, 3 H), 1.91-1.77 (m, 2 H), 1.34 (s, 9 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 151.4, 148.4, 140.8, 133.6, 128.7, 127.6, 125.0, 123.3, 83.5, 69.8, 62.3, 38.1, 27.4, 24.8, 22.1

HRMS-ESI : *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>Na : 352.1525 ; found 352.1524

***tert*-Butyl (4*R*,4*aS*,8*aR*)-7-Allyl-2-oxo-4-phenylhexahydro-2*H*-pyrido[4,3-*e*][1,3]oxazine-3(4*H*)-carboxylate (19)**



O<sub>3</sub> was bubbled through a solution of **18a** (200 mg, 0.64 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) until a blue color persisted. The solution was stirred for 15 min, degassed with a flow of N<sub>2</sub> prior to Me<sub>2</sub>S addition (0.2 mL). The solution was slowly warmed to room temperature, then allylamine (75  $\mu$ L, 1 mmol), NaBH<sub>3</sub>CN (169 mg, 2.5 mmol), and AcOH (one drop) were added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 36 h. Water (10 mL) was added. The organic layer was dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with AcOEt to give **19** as a colorless oil (104 mg, 48 %).

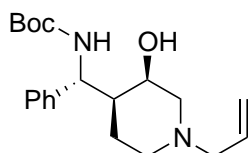
$[\alpha]_D = -16.8$  (c 0.5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.42-7.30 (m, 3 H), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 5.84 (ddt, *J* = 16.7, 10.1, 6.5 Hz, 1 H), 5.21-5.11 (m, 3 H), 4.35 (br s, 1 H), 3.17 (d, *J* = 12.5 Hz, 1 H), 3.04-2.97 (m, 3 H), 2.10-1.86 (m, 4 H), 1.81-1.77 (m, 1 H), 1.30 (s, 9 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 151.4, 148.9, 141.1, 134.7, 128.9, 127.8, 125.1, 118.0, 83.7, 70.8, 62.2, 60.9, 55.6, 51.4, 38.3, 27.5, 25.6

HRMS-ESI : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> : 373.2127 ; found 373.2138

***tert*-butyl {(*R*)-[(3*R*,4*S*)-1-allyl-3-hydroxypiperidin-4-yl]-(phenyl)methyl}carbamate (**20**)**



To a solution of **19** (71 mg, 0.19 mmol) in MeOH (2 mL) was added CsCO<sub>3</sub> (10 mg, 0.05 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 48 h. The reaction was quenched with a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl (1 mL), and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 × 2 mL). The combined organic phases were dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with Et<sub>2</sub>O to give **20** (40 mg, 61 %) as a white solid.

mp 121 °C

[α]<sub>D</sub> = +48.7 (c 0.6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.38-7.23 (m, 5 H), 6.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 5.84 (ddt, *J* = 16.8, 10.3, 6.0 Hz, 1 H), 5.21-5.10 (m, 2 H), 4.71 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 3.74 (br s, 1 H), 3.55-3.44 (m, 1 H), 3.05-2.91 (m, 4 H), 2.02-1.85 (m, 3 H), 1.68-1.55 (m, 1 H), 1.42 (s, 9 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 156.1, 141.8, 134.7, 128.5, 127.0, 126.5, 118.1, 79.3, 65.1, 61.1, 59.6, 57.4, 53.0, 28.4, 24.4

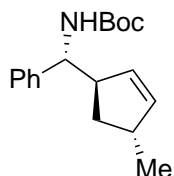
HRMS-ESI : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> : 347.2335 ; found 347.2330

**General procedure for the copper-mediated allylic methylation. Compounds (**21a-b**)**

To a suspension of CuBr·Me<sub>2</sub>S (131 mg, 0.64 mmol) in THF (1.5 mL) was added a solution of MeMgBr (3 M in THF, 0.21 mL, 0.63 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 1 h, then a solution of **18a** or **18b** (100 mg, 0.32 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at room temperature for 5 h, then a solution of NaOH (1 M, 1.5 mL) was added, and the stirring was continued overnight. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 × 2 mL). The organic phases were combined, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,

filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/Et<sub>2</sub>O to give **21a-b**.

**tert-butyl {(R)-[(1R,4R)-4-methylcyclopent-2-en-1-yl](phenyl)-methyl}carbamate (21a)**



Yield = 74%

White solid

mp 92 °C

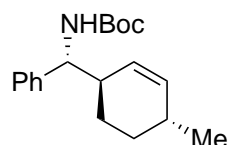
[α]<sub>D</sub> = +100 (c 0.5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.40-7.11 (m, 5 H), 5.82 (dt, J = 5.7, 2.0 Hz, 1 H), 5.49-5.44 (m, 1 H), 4.93 (br d, J = 7.5 Hz, 1 H), 4.68 (br s, 1 H), 3.20 (br s, 1 H), 2.85-2.75 (m, 1 H), 1.93 (ddd, J = 13.0, 8.3, 4.5 Hz, 1 H), 1.52 (ddd, J = 13.8, 9.0, 5.5 Hz, 1 H), 1.42 (s, 9 H), 0.98 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 155.6, 142.6, 140.7, 128.2, 126.7, 126.2, 79.3, 57.7, 51.6, 39.7, 28.3, 21.2

HRMS-ESI : m/z [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>Na : 310.1783 ; found 310.1777

**tert-Butyl {(R)-[(1R,4R)-4-Methylcyclohex-2-en-1-yl](phenyl)-methyl}carbamate (21b)**



Yield = 89%

White solid

mp 150 °C

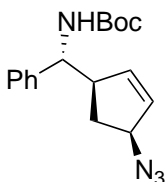
[α]<sub>D</sub> = +118 (c 0.2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.39-7.12 (m, 5H), 5.66 (d, J = 10.2Hz, 1H), 5.45 (d, J = 9.7Hz, 1H), 4.91 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.61 (br s, 1 H), 2.57-2.44 (m, 1 H), 2.23-2.09 (m, 1 H), 1.91-1.56 (m, 2 H), 1.43 (s, 9 H), 1.36-1.08 (m, 2 H), 0.94 (d, J = 7.0 Hz, 3 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 137.6, 128.3, 126.8, 126.3, 124.7, 41.8, 31.2, 30.7, 28.4, 27.3, 21.6 ; 2 C resonances were not discernible

HRMS-ESI : m/z [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>Na : 324.1939 ; found : 324.1945

**tert-butyl {(R)-[(1R,4S)-4-azidocyclopent-2-en-1-yl](phenyl)-methyl}carbamate (**22**)**



To a solution **18a** (146 mg, 0.46 mmol) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (20 mg, 0.024 mmol) in a 2:1 mixture of degassed THF/ H<sub>2</sub>O (4.5 mL) was added a solution of NaN<sub>3</sub> (65 mg, 1 mmol) in H<sub>2</sub>O (0.5 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature under argon for 10 h. The reaction mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O (5 mL), the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (5 mL), the organic phases were combined, washed with brine (5 mL), dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/Et<sub>2</sub>O (4:1) to give **22** (99 mg, 68 %) as a pale yellow solid.

mp 109 °C

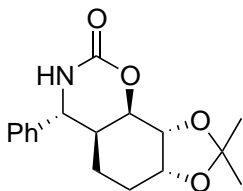
[α]<sub>D</sub> = +6.5 (c 0.5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.46-7.11 (m, 5 H), 5.91-5.80 (m, 2 H), 4.97 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 4.78-4.67 (m, 1 H), 4.43 (br dd, *J* = 6.5, 5.2 Hz, 1 H), 3.14 (br s, 1 H), 2.40 (dt, *J* = 14.8, 8.4 Hz, 1 H), 1.63 (dt, *J* = 13.6, 4.8 Hz, 1 H), 1.48-1.11 (m, 10 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 155.5, 135.0, 132.1, 128.5, 127.2, 126.2, 79.6, 66.4, 56.9, 51.0, 33.4, 28.3 ; 1 C resonance was not discernible

HRMS-ESI : *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Na : 337.1640 ; found 337.1631

**(4R,4aS,7R,8R,8aR)-7,8-Dihydroxy-7,8-isopropylidene-4-phenyl- octahydro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-2-one (**23**)**



A mixture of the diol **18b** (152 mg, 0.42 mmol), DMP (1 mL, 8.4 mmol) and APTS (8 mg, 0.04 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) was stirred for 12 h, then the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/AcOEt (50:50 to 10:90) to give **23** (90 mg, 71 %) as a white solid.

mp 220°C

[α]<sub>D</sub> = -59 (c 0.9, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

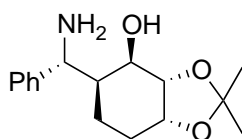


$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.45-7.22 (m, 5 H), 6.67 (br s, 1 H), 4.48-4.39 (m, 2 H), 4.32 (q,  $J$  = 5.8 Hz, 1 H), 4.19 (dd,  $J$  = 5.6, 3.0 Hz, 1 H), 2.20-2.11 (m, 1 H), 2.03-1.57 (m, 4 H), 1.40 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H)

$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 153.5, 141.3, 128.8, 127.9, 125.7, 108.7, 74.0, 72.9, 72.2, 58.3, 34.7, 27.7, 25.53, 25.49, 21.2

**HRMS-ESI** :  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}$  : 326.1368 ; found 326.1373

**(3a*S*,4*R*,5*S*,7a*R*)-5-[(*R*)-Amino(phenyl)methyl]-2,2-dimethylhexahydrobenzo[*d*][1,3]dioxol-4-ol (**23'**)**



To a solution of **23** (83 mg, 0.27 mmol) in EtOH (5 mL) was added an aqueous solution of NaOH (10 %, 5 mL), and the resulting mixture was heated to reflux for 12 h. EtOH was removed under reduced pressure, and the residue was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  5 mL). The organic phases were combined, dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure to give pure **23'** (76 mg, 94 %) as a white solid.

mp 118 °C

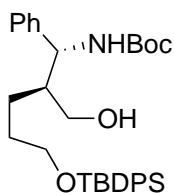
$[\alpha]_{\text{D}} = +1.6$  ( $c$  0.7,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.44–7.21 (m, 5 H), 4.37–4.28 (m, 1 H), 4.21 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1 H), 4.09–4.05 (m, 2 H), 1.99–1.89 (m, 2 H), 1.65–1.50 (m, 3 H), 1.45 (s, 3 H), 1.31 (s, 3 H)

$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 21.5, 26.0, 27.2, 28.2, 41.8, 58.2, 69.3, 73.0, 77.6, 107.8, 126.0, 127.3, 128.6, 143.4

**HRMS-ESI** :  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Na}$  : 300.1576 ; found 300.1583

***tert*-Butyl ((1*R*,2*S*)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-(hydroxymethyl)-1-phenylpentyl)carbamate (**24**)**



To a solution of the crude diol **5** (0.7 mmol) and DBU (192 mg, 0.9 mmol) in DMF (3.2 mL) was added TBDPSCI (192 mg, 0.7 mmol) at  $-30^\circ\text{C}$ . The reaction mixture was stirred at  $-30^\circ\text{C}$  for 30 min, then 1 h at room temperature. Water (10 mL) was added and the mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  5 mL). The organic phases were combined, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,

filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of petroleum ether and AcOEt to give **24** as colorless oil.

Yield = 70%

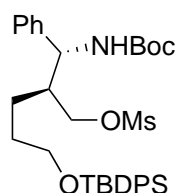
$[\alpha]_D = +13.1$  (c 2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.96 (s, 9 H), 1.42 (s, 9 H), 1.47-1.55 (m, 3 H), 1.59-1.74 (m, 2 H), 3.10 (br s, 1 H), 3.48-3.77 (m, 4 H), 4.62 (t, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 5.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.18-7.44 (m, 11 H), 7.51-7.65 (m, 4 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 24.2, 26.9, 28.4, 30.2, 45.8, 56.9, 63.8, 79.7, 126.9, 127.4, 127.6, 128.98, 129.6, 132.3, 135.6, 140.4, 156.6

HRMS-ESI : *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>Na : 332.1832 ; found 332.1834

**(S)-2-((R)-((tert-Butoxycarbonyl)amino)(phenyl)methyl)-5-((tert-butylidiphenylsilyl)oxy)pentyl methanesulfonate (25)**



To a solution of **24** (124 mg, 0.40 mmol) and Et<sub>3</sub>N (0.08 mL, 0.6 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) was added MsCl (0.04 mL, 0.48 mmol) at 0°C. The resulting mixture was stirred for 3 h at room temperature, then water (2 mL) was added.

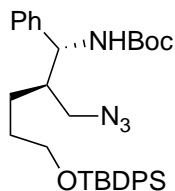
The organic layer was washed with water (2 x 2 mL) dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. THF (3 mL) and NaH (20 mg, 0.83 mmol) were added and the resulting mixture was stirred for 1 h at room temperature under Ar. Water (2 mL) was carefully added. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 2 mL). The organic phases were combined, washed with brine (5 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of petroleum ether and AcOEt to give **25** as colorless oil.

$[\alpha]_D = +5.9$  (c 0.7, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.0 (s, 9 H), 1.40 (s, 9 H), 1.25 (m, 1 H), 1.50-1.68 (m, 3 H), 2.13 (m, 1 H), 2.96 (s, 3 H), 3.59 (m, 2 H), 4.21 (d, *J* = 4.0 Hz, 2 H), 4.79 (t, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 5.11 (d, *J* = 9.3, 1 H), 7.13-7.48 (m, 11 H), 7.51-7.69 (m, 4 H)

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 19.2, 24.5, 26.9, 28.4, 29.5, 37.1, 43.1, 55.6, 63.5, 69.1, 79.7, 126.6, 127.6, 127.7, 128.8, 129.6, 133.8, 135.6, 140.7, 155.4

***tert*-Butyl ((1*R*,2*R*)-2-(azidomethyl)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-1-phenylpentyl)carbamate (**26**)**



A mixture of **25** (141 mg, 0.23 mmol) and  $\text{NaN}_3$  (30 mg, 0.46 mmol) in DMF (1 mL) was stirred at  $40^\circ\text{C}$  for 12 h. The solvent was removed under high vacuum. The residue was separated between  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and  $\text{H}_2\text{O}$ . The organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of petroleum ether and AcOEt to give **26** (95 mg, 79%) as a white solid.

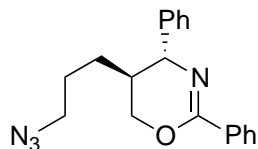
$[\alpha]_{\text{D}} = +13.8$  (*c* 0.9,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.03 (s, 9 H), 1.42 (s, 9 H), 1.48-1.67 (m, 4 H), 1.90 (m, 1 H), 3.30 (m, 2 H), 3.63 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2 H), 4.79 (m, 1 H), 5.42 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1 H), 7.15-7.45 (m, 11 H), 7.60-7.69 (m, 4 H)

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 19.2, 25.4, 26.9, 28.4, 29.7, 43.0, 51.8, 56.4, 63.7, 79.6, 126.4, 127.2, 127.7, 128.6, 129.6, 133.9, 135.6, 141.3, 155.5

HRMS-ESI :  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd. for  $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{NO}_3\text{SiNa}$  : 595.3080 ; found 595.3075

**(4*R*,5*S*)-5-(3-azidopropyl)-2,4-diphenyl-5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazine (**27**)**



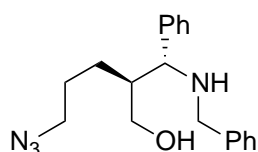
A mixture of **14** (150 mg, 0.40 mmol) and  $\text{NaN}_3$  (52 mg, 0.80 mmol) in DMF (1 mL) was stirred at  $40^\circ\text{C}$  for 12 h. The solvent was removed under high vacuum. The residue was separated between  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and  $\text{H}_2\text{O}$ . The organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of petroleum ether and AcOEt to give **27** (103 mg, 80%) as a white solid.

$[\alpha]_{\text{D}} = -12.6$  (*c* 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.34-1.73 (m, 4 H), 1.72-1.93 (m, 1 H), 3.18 (dd, *J* = 12.3, 6.17 Hz, 1 H), 3.25 (dd, *J* = 12.3, 6.17 Hz, 1 H), 4.04 (dd, *J* = 10.9, 7.6 Hz, 1 H), 4.32 (dd, *J* = 10.8, 3.7 Hz, 1 H), 4.44 (d, *J* = 6.5 Hz, 1 H), 7.19-7.45 (m, 8 H), 7.95-8.04 (m, 2 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 26.3, 27.2, 38.5, 51.3, 61.4, 66.5, 127.1, 127.3, 127.5, 128.1, 128.4, 130.6, 133.5, 143.4, 155.3

**(S)-5-azido-2-((R)-(benzylamino)(phenyl)methyl)pentan-1-ol (28)**



A mixture of **27** (50 mg, 0.16 mmol) and NaBH<sub>3</sub>CN (30 mg, 0.45 mmol) in acetic acid (0.5 mL) was stirred for 24 h. Water (4 mL) was added and the mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). The organic phases were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of petroleum ether and AcOEt to give **28** (41 mg, 81%) as oil.

[α]<sub>D</sub> = +27.6 (c 0.3, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.81-1.09 (m, 3 H), 1.28 (m, 2 H), 1.50 (m, 1 H), 1.90 (m, 1 H), 2.99 (dd, *J* = 12.3, 6.7 Hz, 1 H), 3.08 (dd, *J* = 12.3, 6.7 Hz, 1 H), 3.46-3.50 (m, 2H), 3.57-3.68 (m, 2 H), 3.82 (dd, *J* = 11.8, 3.0 Hz, 1 H), 7.09-7.52 (m, 10 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 26.3, 26.4, 44.8, 51.2, 51.3, 67.2, 68.4, 127.2, 127.4, 127.7, 128.4, 128.6, 128.9, 138.9, 141.7

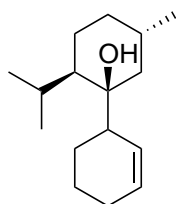
**HRMS-ESI** : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O : 325.2028 ; found 325.2018

## Compounds from part III

### General procedure for the synthesis of homoallylic alcohols (29), (30), (31) and (32)

To a solution of  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (50 mg, 0.2 mmol) and 1,3-diene (0.8 mmol) in THF (10 mL), was slowly added a solution of DIBAL-H (1 M in THF, 2.2 mL, 2.2 mmol) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 4 h at 40°C, then cooled down to -30°C. A solution of electrophile (1 mmol) in THF (1 mL) was added. The resulting mixture was stirred for 2 h at -30°C; then, an aqueous solution of NaOH (10%, 5 mL) was added. After 2 h of stirring, the organic layer was collected, the aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 5 mL), the organic phases were combined, washed with brine (5 mL) dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE and AcOEt to give the corresponding homoallylic alcohol.

#### **(1*R*,2*R*,5*S*)-2-Isopropyl-5-methyl-[1,1'-*bi*(cyclohexan)]-2'-en-1-ol (29)**



Yield = 76%

Colorless oil

Mixture of isomers (rd : 1.8/1)

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.78-0.96 (m, 9 H), 1.13-1.32 (m, 1 H), 1.37-1.67 (m, 7 H), 1.69-1.90 (m, 4 H), 1.98 (m, 2 H), 2.07-2.28 (m, 2 H), 2.59 (m, 1 H), 5.47-5.66 (m, 0.67 H), 5.65-5.91 (m, 1.33 H)

Major isomer :

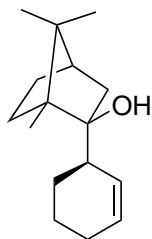
$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 128.8, 127.7, 77.1, 46.2, 42.7, 42.4, 35.1, 28.0, 25.5, 25.0, 23.5, 23.0, 22.7, 22.6, 20.4, 18.0

Minor isomer :

$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 128.5, 127.9, 46.1, 43.4, 41.4, 35.1, 27.9, 25.2, 24.9, 24.3, 22.9, 20.4, 18.1 ; 1 C is missing

**HRMS-ESI** :  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{ONa}$  : 259.2038 ; found : 259.2031

**(1S,2S,4R)-2-[(R)-Cyclohex-2-en-1-yl]-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (30-syn)**



Yield = 82%

Colorless oil

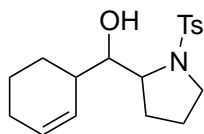
$[\alpha]_D = +15.3$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.96 (dt, *J* = 10.5, 3.3 Hz, 1 H), 5.67 (d, *J* = 10.2 Hz, 1 H), 2.34 (m, 1 H), 2.07-1.66 (m, 7 H), 1.58-1.39 (m, 6 H), 1.09-1.01 (m, 4 H), 0.94 (s, 3 H), 0.83 (s, 3 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 132.1, 128.1, 81.4, 52.1, 50.4, 46.9, 44.6, 29.7, 27.6, 25.4, 25.0, 22.0, 21.4, 20.8, 12.3

HRMS-ESI : *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>ONa : 257.1881; found : 257.1886

**Cyclohex-2-en-1-yl(1-tosylpyrrolidin-2-yl)methanol (31)**



Yield = 97%

Mixture of isomers ( dr : 0.8/1)

Colorless oil

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.67-7.80 (m, 2 H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 5.78-6.00 (m, 1 H), 5.61 (d, *J* = 10.3 Hz, 0.43 H), 5.48 (d, *J* = 10.2 Hz, 0.57 H), 3.99 (m, 0.57 H), 3.71-3.82 (m, 0.43 H), 3.60-3.72 (m, 1 H), 3.28-3.51 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.28 (m, 0.43 H), 2.16 (m, 1 H), 2.92-2.09 (m, 1.57 H), 1.91-2.10 (m, 3 H), 1.68-1.90 (m, 2 H), 1.48-1.66 (m, 4 H)

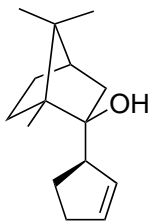
Major isomer :

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 143.7, 134.1, 130.6, 129.8, 127.7, 126.4, 75.3, 63.0, 50.3, 38.1, 29.1, 25.33, 24.8, 24.75, 21.9, 21.5

Minor isomer :

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 144.0, 134.5, 129.9, 129.6, 129.0, 127.7, 76.0, 62.9, 49.7, 38.6, 25.33, 25.0, 24.6, 21.6, 21.6, 20.15

**(1S,2S,4R)-2-((R)-cyclopent-2-en-1-yl)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (32)**



Yield = 60%

Mixture of isomers (dr : 3.2/1)

Colorless oil

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 5.93 (m, 1 H), 5.70 (m, 1 H), 3.0-3.07 (m, 0.24 H), 2.94-3.00 (m, 0.76 H), 2.20-2.48 (m, 2 H), 1.63-2.15 (m, 6 H), 1.39-1.60 (m, 4 H), 1.09 (s, 2.48 H :  $\text{CH}_3$  from major isomer), 1.05 (s, 0.72 H :  $\text{CH}_3$  from minor isomer), 0.88-0.92 (m, 3H), 0.82-0.84 (m, 3H)

Major isomer :

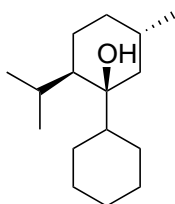
$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 134.1, 132.0, 82.9, 56.8, 52.3, 50.0, 48.0, 44.9, 33.2, 30.6, 27.4, 25.1, 21.5, 20.9, 11.9

Minor isomer :

$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 135.1, 130.5, 83.0, 55.1, 52.3, 49.9, 45.6, 44.6, 32.0, 30.4, 27.3, 25.9, 21.2, 20.9, 12.2

**HRMS-ESI** :  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{ONa}$  : 243.1725 ; found : 243.1721

**(1S,2R,5S)-2-isopropyl-5-methyl-[1,1'-bi(cyclohexan)]-1-ol (29-A)**



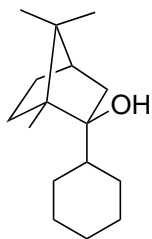
A mixture of **29** (120 mg, 0.51 mmol) and Pd/C (10%, 20 mg) in EtOH (4 mL) was stirred under an atmosphere of  $\text{H}_2$  for 1 h. The resulting mixture was filtrated through a plug of celite. The filtrate was concentrated to give **29-A** (118 mg, 97%) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.06 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 1.43-1.89 (m, 11H), 1.04-1.32 (m, 7H), 0.82-0.93 (m, 10H)

$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 18.1, 20.4, 22.7, 23.5, 24.6, 26.5, 26.9, 27.0, 27.1, 27.9, 28.0, 35.1, 41.3, 45.5, 46.1, 76.9

**HRMS-ESI** :  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{ONa}$  : 261.2194 ; found : 261.2188

**(1S,2S,4R)-2-Cyclohexyl-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (30-A)**



A mixture of isomers **30** (185 mg, 0.79 mmol) and Pd/C (10%, 30 mg) in EtOH (5 mL) was stirred under an atmosphere of H<sub>2</sub> for 1 h. The resulting mixture was filtrated through a plug of celite. The filtrate was concentrated to give **30-A** (183 mg, 98%) as a pale yellow solid.

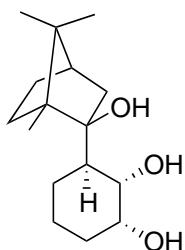
mp 58°C

$[\alpha]_D = +16.7$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.93-1.60 (m, 8 H), 1.50-1.14 (m, 10 H), 1.09-1.01 (m, 4 H), 0.93 (s, 3 H), 0.82 (s, 3 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 82.3, 52.2, 50.4, 48.3, 46.4, 44.4, 29.2, 28.4, 27.7, 27.6, 26.9, 26.5, 26.4, 21.3, 20.9, 12.4

**(1R,2S,3R)-3-[(1S,2S,4R)-2-hydroxy-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]cyclohexane-1,2-diol (30-BA)**



To a solution of **30-syn** (204 mg, 0.87 mmol) in a 10:1 mixture of acetone/water (17 mL) was added a solution of OsO<sub>4</sub> (4% in H<sub>2</sub>O, 0.4 mL) and NMO (205, mg, 1.75 mmol) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 24 h. Sodium bisulfite (200 mg) was added and the stirring was continued for 1 h. The solid was filtered off. The filtrate was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), the aqueous layer was discarded, and the organic phase was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a 1:1 mixture of PE and AcOEt to give the triol **30-BA** (193 mg, 83%) as a colorless oil.

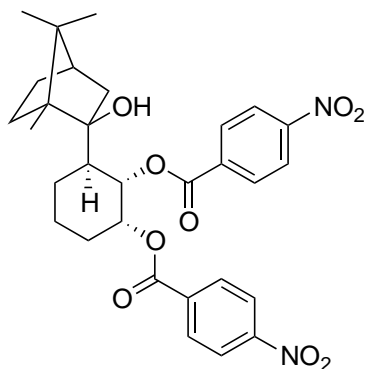
<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 4.07 (m, 1 H), 3.79 (dd, J = 9.4, 2.3Hz, 1 H), 2.47 (br s, 3 H), 2.03-1.36 (m, 13 H), 1.13 (m, 1 H), 1.07 (s, 3 H), 0.96 (s, 3 H), 0.82 (s, 3 H)



$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 82.1, 74.3, 71.2, 53.1, 49.9, 48.1, 44.6, 30.8, 28.9, 27.8, 27.4, 21.4, 20.8, 20.0, 12.5

HRMS-ESI :  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$ : 291.1936 ; found : 291.1930

**(1*R*,2*S*,3*R*)-3-[(1*S*,2*S*,4*R*)-2-Hydroxy-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]cyclohexane-1,2-diyl bis(4-nitrobenzoate)(30-BB)**



To a solution of **30-BA** (113 mg, 0.42 mmol) in pyridine (2 mL) was added 4-nitrobenzoyl chloride (175 mg, 0.94 mmol) and DMAP (25 mg, 0.2 mmol) and the resulting mixture was stirred for 24 h at room temperature. The reaction mixture was diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) washed with an aqueous solution of HCl (1 M, 3 x 2 mL) dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a 7:1 mixture of PE and AcOEt to give **30-BB** (152 mg, 64%) as a white solid which was allowed to crystallized from a mixture of  $\text{Et}_2\text{O}$  and AcOEt.

mp 140°C

$[\alpha]_{\text{D}} = -151$  (c 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.34 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 8.25 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2 H), 8.19 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2 H), 8.10 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2 H), 5.77 (dt,  $J = 5.4, 2.8$  Hz, 1 H), 5.65 (dd,  $J = 9.1, 2.8$  Hz, 1 H), 2.34 (dt,  $J = 9.9, 4.8$  Hz, 1 H), 2.11 (m, 1 H), 1.93-1.46 (m, 12 H), 1.08 (m, 1 H), 1.03 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 0.83 (s, 3 H)

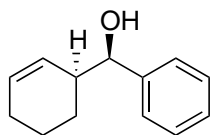
$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 164.2, 163.9, 150.6, 150.6, 135.7, 135.5, 130.8, 130.5, 123.8, 123.6, 80.9, 75.6, 73.4, 53.3, 50.0, 49.6, 48.2, 44.4, 29.2, 28.6, 27.8, 27.0, 21.3, 20.8, 20.3, 12.5

HRMS-ESI :  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_9\text{Na}$ : 589.2162 ; found : 589.2166

### General procedure for the synthesis of alcohols (33a-q)

To a solution of  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (50 mg, 0.2 mmol) and 1,3-cyclohexadiene (0.3 mL) in THF (5 mL) under argon, was slowly added a solution of DIBAL-H (1 M in THF, 2 mL, 2 mmol) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 4 h at 40°C, then cooled down to -30°C. A solution of (+)-camphor (152 mg, 1 mmol) in THF (1 mL) was slowly added. The resulting mixture was stirred for 2 h at -30°C, then, a solution of aldehyde (0.8 mmol) in THF (1 mL) was added. The reaction was quenched after 2 h of stirring by adding an aqueous solution of NaOH (10%, 5 mL). After 2 h of stirring, the organic layer was collected and the aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 5 mL). The organic phases were combined, washed with brine (5 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of PE and AcOEt, to give **33a-q**.

#### (R)-[(S)-Cyclohex-2-en-1-yl](phenyl)methanol (**33a**)<sup>169</sup>



Yield = 85%

Colorless oil

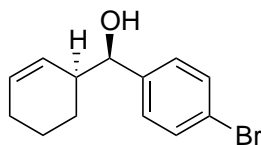
**HPLC conditions** : Column : IC (22°C); Eluent : hexane/isopropanol (99.3/0.7) ; Flow : 1mL/min ;  $\lambda$  (nm) : 230 ;  $t_{\text{major}}$  = 12.80 min,  $t_{\text{minor}}$  = 20.37 min ; ee (*syn*) = 89%

$[\alpha]_{\text{D}} = -9.1$  (*c* 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.40-7.30 (m, 5 H), 5.82 (dq, *J* = 10.1, 3.4 Hz, 1 H), 5.47 (dt, *J* = 10.6, 2.6 Hz, 1 H), 4.53 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 2.44 (m, 1 H), 2.05-1.89 (m, 3 H), 1.84-1.71 (m, 2 H), 1.55-1.44 (m, 2 H)

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 142.9, 130.3, 128.2, 128.0, 127.3, 126.5, 77.3, 42.9, 25.2, 23.8, 21.1

<sup>169</sup> Y. Yoshimura, M. Ohta, T. Imahori, T. Imamichi, H. Takahata, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3449.

**(R)-(4-Bromophenyl) [(S)-cyclohex-2-en-1-yl]methanol (33b)**<sup>170</sup>

Yield = 89%

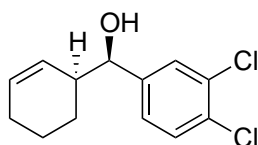
Colorless oil

**HPLC conditions** : Column : IC (22°C) ; Eluent : hexane/isopropanol (99.5/0.5) ; Flow : 1mL/min ;  $\lambda$  (nm) : 230 ; *syn* isomer :  $t_{\text{major}} = 19.74$  min,  $t_{\text{minor}} = 23.86$  min, *anti* isomer :  $t_1' = 22.42$  min,  $t_2' = 30.11$  min ; ee (*syn*) = 84%

$[\alpha]_{\text{D}} = -7.1$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.45 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 7.22 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H), 5.83 (dq,  $J = 10.0, 3.4$  Hz, 1 H), 5.36 (dt,  $J = 10.2, 2.4$  Hz, 1 H), 4.54 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1 H), 2.44 (m, 1 H), 2.06-1.92 (m, 3 H), 1.83-1.38 (m, 4 H)

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 141.7, 131.2, 130.8, 128.2, 128.0, 127.5, 121.0, 76.6, 42.9, 25.1, 23.5, 21.0

**(R)- [(S)-Cyclohex-2-en-1-yl](3,4-dichlorophenyl)methanol (33c)**

Yield = 55%

Colorless oil

**HPLC conditions** : Column : IC (22°C); Eluent : hexane/isopropanol (99.5/0.5) ; Flow : 1mL/min ;  $\lambda$  (nm) : 230 ; *syn* isomer :  $t_{\text{major}} = 18.49$  min,  $t_{\text{minor}} = 20.03$  min, *anti* isomer :  $t_1' = 21.32$  min,  $t_2' = 25.00$  min ; ee (*syn*) = 87%

$[\alpha]_{\text{D}} = -8.3$  (c 0.9, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

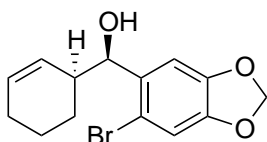
**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.44 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1 H), 7.40 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 7.15 (dd,  $J = 8.3, 2.1$  Hz, 1 H), 5.87 (dq,  $J = 10.0, 3.4$  Hz, 1 H), 5.39 (dd,  $J = 9.7, 3.1$  Hz, 1 H), 4.58 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1 H), 2.45 (m, 1 H), 2.11-1.92 (m, 3 H), 1.83-1.39 (m, 4 H)

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 143.0, 132.2, 131.4, 131.0, 130.0, 128.4, 128.2, 127.2, 125.7, 75.9, 42.9, 25.1, 23.2, 21.0

**HRMS-ESI** :  $m/z$  [M]<sup>-</sup> calcd for C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>O: 255.0343 ; found : 255.0340

<sup>170</sup> A. Flahaut, K. Toutah, P. Mangeney, S. Rolan, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2009**, 5422.

**(R)-(6-Bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)[(S)-cyclohex-2-en-1-yl]methanol (33d)**



Yield = 82%

Colorless oil

**HPLC conditions** : Column : IC (22°C); Eluent : hexane/isopropanol (99.5/0.5) ; Flow : 1mL/min ;  $\lambda$  (nm) : 230 ; *syn* isomer :  $t_{\text{major}}$  = 5.75 min,  $t_{\text{minor}}$  = 6.16 min, *anti* isomer :  $t_1'$  = 6.84 min,  $t_2'$  = 7.40 min ; ee (*syn*) = 84%

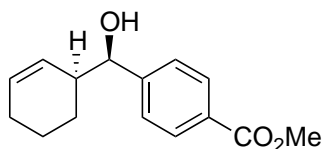
$[\alpha]_{\text{D}}$  = -21.1 (c 1, Et<sub>2</sub>O)

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.02 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 5.96 (s, 2 H), 5.86 (dt,  $J$  = 10.2, 3.4 Hz, 1 H), 5.45 (m, 1 H), 4.93 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1 H), 2.56 (m, 1 H), 2.19 (br s, 1 H), 2.04-1.93 (m, 2 H), 1.76 (m, 1 H), 1.58-1.43 (m, 3 H)

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 147.3, 134.9, 130.8, 127.8, 112.4, 112.2, 108.2, 101.6, 75.2, 41.0, 25.1, 23.0, 21.2

**HRMS-ESI** :  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>3</sub>Na : 333.0102 ; found : 333.0106

**Methyl 4-[(R)-[(S)-cyclohex-2-en-1-yl](hydroxy)methyl]benzoate (33e)<sup>171</sup>**



Yield = 75%

White solid

mp 62°C

**HPLC conditions** : Column : IC (22°C); Eluent : hexane/isopropanol (96/4) ; Flow : 0.8 mL/min ;  $\lambda$  (nm) : 220 ; *syn* isomer :  $t_{\text{major}}$  = 31.61 min,  $t_{\text{minor}}$  = 35.21 min, *anti* isomer :  $t_1'$  = 37.37 min,  $t_2'$  = 39.49 min ; ee (*syn*) = 87%

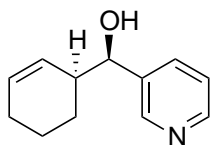
$[\alpha]_{\text{D}}$  = -7.0 (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 8.02 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2 H), 7.42 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2 H), 5.93-5.77 (m, 1 H), 5.41 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1 H), 4.70 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 2.51 (m, 1 H), 2.03-1.94 (m, 2 H), 1.88 (br s, 1 H), 1.63 (m, 1 H), 1.62-1.44 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 3 H)

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 147.9, 131.2, 129.5, 129.1, 127.5, 126.4, 76.7, 52.05, 43.0, 25.1, 23.3, 21.0, 1 C is missing.

<sup>171</sup> G. P. Howell, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 1278.

**(R)-[(S)-Cyclohex-2-en-1-yl](pyridin-3-yl)methanol (33f)**



Yield = 50%

Colorless oil

**HPLC conditions** : Column : IC (22°C); Eluent : hexane/isopropanol (99.5/0.5/0.2 DEA) ; Flow : 1 mL/min ;  $\lambda$  (nm) : 254 ; *syn* isomer :  $t_{\text{major}} = 50.51$  min,  $t_{\text{minor}} = 54.93$  min, *anti* isomer :  $t_1' = 42.96$  min,  $t_2' = 58.12$  min ; ee (*syn*) = 88%

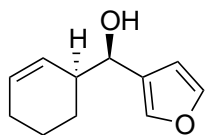
$[\alpha]_{\text{D}} = -7.5$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 8.57-8.20 (m, 2 H), 7.71 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 5.83 (dq,  $J = 9.8, 3.3$  Hz, 1 H), 5.39 (dd,  $J = 9.9, 2.8$  Hz, 1 H), 4.63 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1 H), 3.21 (s, 1 H), 2.50 (m, 1 H), 2.02-1.92 (m, 2 H), 1.78-1.42 (m, 4 H)

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 148.0, 134.5, 130.7, 129.9, 127.2, 126.7, 74.7, 42.8, 42.7, 25.1, 23.7, 20.9

**HRMS-ESI** :  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NO : 190.1232 ; found : 190.1235

**(R)-[(S)-Cyclohex-2-en-1-yl](furan-3-yl)methanol (33g)**



Yield = 83%

Colorless oil

**HPLC conditions** : Column : IC (22°C); Eluent : hexane/isopropanol (99.5/0.5) ; Flow : 1mL/min ;  $\lambda$  (nm) : 230 ;  $t_{\text{major}} = 24.43$  min,  $t_{\text{minor}} = 26.24$  min ; ee (*syn*) = 87%

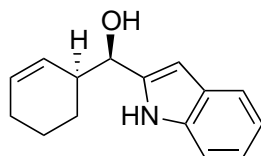
$[\alpha]_{\text{D}} = -39.6$  (c 1, Et<sub>2</sub>O)

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.38 (s, 2 H), 6.39 (s, 1 H), 5.81 (m, 1 H), 5.47 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1 H), 4.53 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1 H), 2.44 (m, 1 H), 2.04-1.93 (m, 3 H), 1.84-1.72 (m, 2 H), 1.57-1.42 (m, 2 H)

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 143.0, 139.7, 130.2, 127.7, 127.2, 108.8, 70.2, 41.9, 25.1, 24.1, 21.1;

**HRMS-ESI** :  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>Na: 201.0891 ; found : 201.0899

**(R)-[(S)-Cyclohex-2-en-1-yl](1H-indol-2-yl)methanol (33h)**



Yield = 64%

White solid

mp 129°C

**HPLC conditions** : Column : IC (22°C); Eluent : hexane/isopropanol (99/10/0.2% DEA) ; Flow : 1 mL/min ;  $\lambda$  (nm) : 230 ;  $t_{\text{minor}} = 7.87$  min,  $t_{\text{major}} = 8.22$  min ; ee (*syn*) = 84%

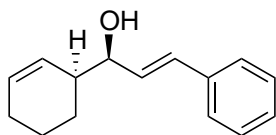
$[\alpha]_{\text{D}} = -46$  (c 0.4, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 8.41 (s, 1 H), 7.56 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7.32 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 7.21-7.02 (m, 2 H), 6.35 (m, 1 H), 5.87 (dq,  $J = 9.9, 3.3$  Hz, 1 H), 5.51 (m, 1 H), 4.79 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1 H), 2.62 (m, 1 H), 2.16 (br s, 1 H), 2.03-1.45 (m, 6 H)

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 139.5, 135.6, 130.9, 130.6, 128.1, 127.2, 127.2, 121.2, 120.3, 119.7, 110.9, 99.7, 71.8, 67.9, 41.9, 25.1, 24.2, 21.0

**HRMS-ESI** :  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NONa : 250.1208 ; found : 250.1203

**(S,E)-1-[(S)-Cyclohex-2-en-1-yl]-3-phenylprop-2-en-1-ol (33i)<sup>172</sup>**



Yield = 80%

Colorless oil

**HPLC conditions** : Column : IC (22°C); Eluent : hexane/isopropanol (99/1) ; Flow : 1 mL/min ;  $\lambda$  (nm) : 254 ; *syn* isomer :  $t_{\text{major}} = 22.48$  min,  $t_{\text{minor}} = 26.51$  min, *anti* isomer :  $t_1' = 24.42$  min,  $t_2' = 32.19$  min ; ee (*syn*) = 87%

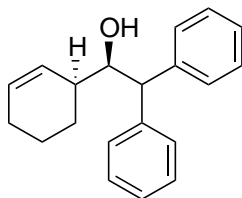
$[\alpha]_{\text{D}} = -81$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.45-7.15 (m, 5 H), 6.58 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1 H), 6.23 (dd,  $J = 15.9, 6.9$  Hz, 1 H), 5.84 (dq,  $J = 10.1, 3.3$  Hz, 1 H), 5.64 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1 H), 4.18 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1 H), 2.36 (m, 1 H), 2.06-1.93 (m, 2 H), 1.80 (m, 3 H), 1.62-1.39 (m, 2 H)

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 136.7, 131.4, 130.5, 130.1, 128.5, 127.60, 127.6, 126.4, 76.0, 41.8, 25.2, 24.1, 21.2

<sup>172</sup> E. González, L. Muñoz-Hernández, E. Alicea, B. Singaram, G. W. Kabalka, J. A. Soderquist, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4368-4371.

**(R)-1-[(S)-Cyclohex-2-en-1-yl]-2,2-diphenylethanol (33j)**



Yield = 58%

Pale yellow solid

mp 58°C

**HPLC conditions** : Column : IC (22°C); Eluent : hexane/isopropanol (97/3) ; Flow : 1 mL/min ;  
 $\lambda$  (nm) : 254 ; *syn* isomer :  $t_{\text{major}} = 7.02$  min,  $t_{\text{minor}} = 7.40$  min, *anti* isomer :  $t_1' = 6.33$  min,  $t_2' = 6.59$  min ; ee (*syn*) = 82%

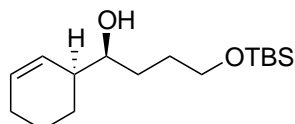
$[\alpha]_{\text{D}} = +2.1$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.61-7.05 (m, 10 H), 5.91 (dq,  $J = 10.1, 3.1$  Hz, 1 H), 5.68-5.51 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1 H), 4.44 (dd,  $J = 9.2, 3.7$  Hz, 1 H), 4.12 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 2.26 (m, 1 H), 2.07-1.96 (m, 2 H), 1.88-1.67 (m, 3 H), 1.60 (br. s, 1 H), 1.44 (m, 1 H)

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 142.2, 141.8, 130.4, 129.4, 128.6 (3 C), 128.1, 126.6, 126.5, 76.3, 54.8, 37.9, 25.0, 21.4, 21.3

**HRMS-ESI** :  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>ONa : 301.1568 ; found : 301.1565

**(S)-4-[(Tert-Butyldimethylsilyl)oxy]-1-[(S)-cyclohex-2-en-1-yl]butan-1-ol (33k)**



Yield = 66%

Colorless oil

ee (*syn*) = 89%

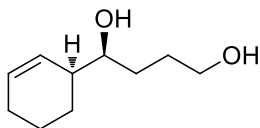
$[\alpha]_{\text{D}} = -31.9$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 5.83 (dq,  $J = 9.9, 3.2$  Hz, 1 H), 5.58 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 3.67 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2 H), 3.55 (m, 1 H), 2.35 (s, 1 H), 2.22 (s, 1 H), 1.99 (m, 2 H), 1.81-1.43 (m, 8 H), 0.90 (s, 9 H), 0.07 (s, 6 H)

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 129.8, 128.8, 74.2, 63.4, 41.3, 30.9, 29.4, 25.9, 23.2, 21.4, 18.3, -5.4, -5.4

**HRMS-ESI** :  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>SiNa : 307.2069 ; found : 307.2077

**(S)-1-[(S)-Cyclohex-2-en-1-yl]butane-1,4-diol (from 33k)**



To a solution of **33k** (104 mg, 0.37 mmol) in THF (5 mL), was added TBAF·H<sub>2</sub>O (184 mg, 0.66 mmol) and the resulting solution was stirred at room temperature for 2 h; then the solvent was removed under reduced pressure. The residue was diluted with Et<sub>2</sub>O (10 mL), washed with water (2 x 1 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated to give the title diol as a colorless oil (53 mg, 86%).

**HPLC conditions** : Column : IC (22°C); Eluent : hexane/isopropanol (97/3) ; Flow : 1 mL/min ;  
λ (nm) : 200 ; t<sub>minor</sub> = 54.94 min, t<sub>major</sub> = 57.32 min ; ee (*syn*) = 89%

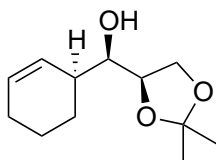
[α]<sub>D</sub> = -36.7 (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.86 (m, 1 H), 5.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 3.75-3.54 (m, 3 H), 2.69 (m, 2 H), 2.23 (m, 1 H), 1.99 (br s, 2 H), 1.83-1.41 (m, 8 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 130.4, 128.4, 74.6, 62.9, 41.6, 30.9, 29.7, 25.2, 23.0, 21.3;

**HRMS-ESI** : *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>Na : 193.1204 ; found : 193.1207

**(R)-[(S)-cyclohex-2-en-1-yl][(R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methanol (33l)**



Prepared according to general procedure **33a-q** using (+)-camphor (152 mg, 1 mmol)

Yield = 52%

Colorless oil

de = 86%

[α]<sub>D</sub> = -30.3 (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

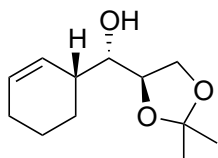
<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.84 (dq, *J* = 10.1, 2.2 Hz, 1 H), 5.57 (dt, *J* = 10.0, 2.3 Hz, 1 H), 4.22 (m, 1H), 4.03 (dd, *J* = 8.1, 6.4 Hz, 1 H), 3.77 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 3.44 (t, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 2.22 (m, 1 H), 2.08 (br s, 1 H), 2.00 (m, 2 H), 1.80-1.64 (m, 3 H), 1.56 (m, 1 H), 1.44 (s, 3 H), 1.38 (s, 3 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 130.2, 127.5, 109.2, 76.6, 74.5, 66.4, 39.0, 26.6, 25.3, 25.0, 23.5, 20.6

**HRMS-ESI** : *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>Na : 235.1310 ; found : 235.1308



**(S)-[(R)-cyclohex-2-en-1-yl][(R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methanol (33m)**



Prepared according to general procedure **33a-q** using (-)-camphor (152 mg, 1 mmol)

Yield = 50%

Colorless oil

de = 88%

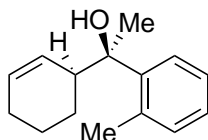
$[\alpha]_D = +38.5$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.89 (dq, *J* = 9.8, 2.5 Hz, 1 H), 5.50 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 4.16 (q, *J* = 6.2 Hz, 1 H), 4.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 3.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 3.70 (t, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 2.36 (br s, 1 H), 2.08-1.86 (m, 3 H), 1.83-1.70 (m, 2 H), 1.65-1.50 (m, 2 H), 1.43 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 131.1, 127.3, 108.7, 76.2, 73.8, 65.6, 37.9, 26.6, 25.4, 25.1, 23.0, 20.8

HRMS-ESI : *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>Na : 235.1310 ; found : 235.1303

**(R)-1-[(S)-Cyclohex-2-en-1-yl]-1-(o-tolyl)ethanol (33n)**



Yield = 58%

Colorless oil

**HPLC conditions** : Column : IC (22°C); Eluent : hexane/isopropanol (98/2) ; Flow : 1 mL/min ;

$\lambda$  (nm) : 230 ; *t*<sub>minor</sub> = 4.71 min, *t*<sub>major</sub> = 5.08 min ; ee (*syn*) = 86%

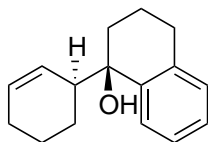
$[\alpha]_D = +38.8$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.52 (m, 1 H), 7.18-7.10 (m, 3 H), 5.92 (dq, *J* = 10.3, 3.5 Hz, 1 H), 5.64 (d, *J* = 10.3 Hz, 1 H), 2.89 (m, 1 H), 2.51 (s, 3 H), 1.97 (m, 2 H), 1.80 (br s, 1 H), 1.73 (m, 1 H), 1.64 (s, 3 H), 1.54-1.24 (m, 3 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 144.7, 134.7, 132.4, 131.3, 126.65, 126.60, 126.55, 125.4, 77.1, 43.7, 27.0, 25.1, 24.2, 22.6, 22.0

HRMS-ESI : *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>ONa : 239.1412 ; found : 239.1411

**(R)-1-[(S)-cyclohex-2-en-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (33p)**



Yield = 53%

Colorless oil

**HPLC conditions** : Column : IC (22°C); Eluent : hexane/isopropanol (99.3/0.7) ; Flow : 1 mL/min ;  $\lambda$  (nm) : 230 ;  $t_{\text{major}}$  = 11.21 min,  $t_{\text{minor}}$  = 12.08 min ; ee (*syn*) = 86%

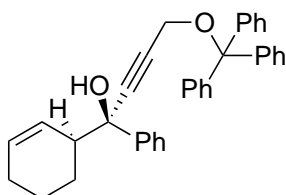
$[\alpha]_{\text{D}}$  = -17.4 (*c* 0.7, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.53 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1 H), 7.27-7.14 (m, 2 H), 7.07 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 5.63 (dq, *J* = 10.3, 3.4 Hz, 1 H), 5.00 (dt, *J* = 10.3, 2.1 Hz, 1 H), 2.91 (m, 1 H), 2.79-2.55 (m, 2 H), 2.05-1.44 (m, 12 H)

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 141.1, 138.1, 129.0, 128.7, 128.2, 126.9, 126.5, 126.3, 74.0, 46.3, 33.0, 30.2, 25.3, 23.4, 22.3, 19.2

**HRMS-ESI** : *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>ONa : 251.1412 ; found : 251.1410

**(R)-1-[(S)-cyclohex-2-en-1-yl]-1-phenyl-4-(trityloxy)but-2-yn-1-ol (33q)**



Yield = 55%

Yellow oil

**HPLC conditions** : Column : IC (22°C) ; Eluent : hexane/isopropanol (99/1) ; Flow : 1 mL/min ;  $\lambda$  (nm) : 230 ; *syn* isomer :  $t_{\text{major}}$  = 22.11 min,  $t_{\text{minor}}$  = 25.10 min, *anti* isomer :  $t_1'$  = 29.49 min,  $t_2'$  = 6.59 min ; dr (*syn* / *anti*) = 88/12, ee (*syn*) = 86%

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.48 (d, *J* = 7.4 Hz, 6 H), 7.37-7.16 (m, 12 H), 5.89 (dq, *J* = 10.2, 3.3 Hz, 1 H), 5.75 (d, *J* = 10.3 Hz, 1 H), 3.89 (s, 2 H), 2.63 (m, 1 H), 2.31 (br. s, 1 H), 1.95 (m, 2 H), 1.74 (m, 1 H), 1.63-1.34 (m, 3 H)

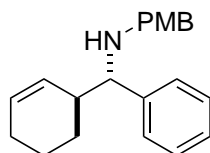
**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 143.6, 142.9, 131.3, 128.6, 127.9, 127.8, 127.4, 127.1, 126.6, 126.1, 87.8, 87.6, 82.9, 75.1, 53.4, 48.1, 25.1, 23.7, 21.6

**HRMS-ESI** : *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>35</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Na : 507.2300 ; found : 507.2295

General procedure for the synthesis of compounds (34), (35), (36) & (39)

To a solution of  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (25 mg, 0.1 mmol), cyclohex-1,3-diene (3 mmol) in THF (5 mL) was added DIBAL-H (1 M in THF, 1 mL, 1 mmol), and the mixture was stirred for 4 h at 40°C. The reaction mixture was cooled down to -30°C, then a solution of imine ( $x$  mmol) in THF (1 mL) was added. The mixture was stirred at -30°C for 1h and at room temperature for 1 h. An aqueous solution of NaOH (10%, 5 mL) was added and the stirring was continued for 1h. The heterogeneous mixture was extracted with AcOEt (3 x 5 mL), the organic phases were combined, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrated and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel to give the corresponding imine.

**(SR)-1-[(SR)-Cyclohex-2-en-1-yl]-N-(4-methoxybenzyl)-1-phenylmethanamine (34)**



Yield = 77%

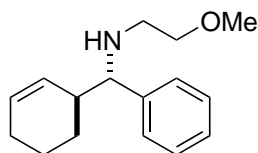
Yellow oil

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$  : 7.39-7.21 (m, 5 H), 7.18 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 6.83 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 5.95 (m, 1 H), 5.75 (dq,  $J = 9.1, 3.0$  Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.59 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1 H), 3.43 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 3.40 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1 H), 2.33 (m, 1 H), 1.98-1.89 (m, 2 H), 1.64 (m, 1 H), 1.50-1.34 (m, 2 H), 1.26-1.10 (m, 1 H)

$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 158.4, 143.0, 132.9, 129.2, 128.6, 128.1, 127.7, 126.8, 113.6, 66.8, 55.2, 50.9, 42.0, 26.7, 25.3, 21.5

**HRMS-ESI** :  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}$  : 308.2014 ; found : 308.2009

***N*-[*(SR)*-[*(SR)*-Cyclohex-2-en-1-yl](phenyl)methyl]-2-methoxyethanamine (35)**



Yield = 78%

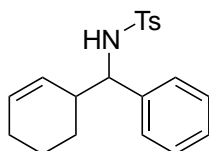
Pale yellow oil

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.35-7.19 (m, 5 H), 5.90 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1 H), 5.77 (dq,  $J$  = 10.2, 2.1 Hz, 1 H), 3.52-3.37 (m, 3 H), 3.31 (s, 3 H), 2.55 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 2 H), 2.34 (m, 1 H), 2.02-1.83 (m, 3 H), 1.66 (m, 1 H), 1.51-1.36 (m, 2 H), 1.18 (m, 1 H)

$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 143.0, 128.7, 128.5, 128.0, 127.7, 126.7, 72.1, 67.8, 58.6, 47.3, 41.9, 26.5, 25.3, 21.4

**HRMS-ESI** :  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}$  : 246.1858 ; found : 246.1850

***N*-(Cyclohex-2-en-1-yl(phenyl)methyl)-4-methylbenzenesulfonamide (36)**



Yield = 75% (mixture of isomers)

White solid

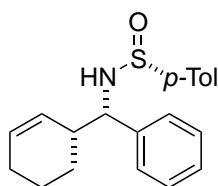
mp 106°C

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.52 (m, 2 H), 7.14-6.96 (m, 7 H), 5.68 (dt,  $J$  = 9.7, 3.0 Hz, 2 H), 5.45 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H), 5.08 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1 H), 4.13 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1 H), 2.43 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 2.01-1.86 (m, 2 H), 1.75-1.60 (m, 2 H), 1.49-1.32 (m, 2 H)

$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 142.8, 139.6, 137.3, 130.3, 129.1, 128.0, 127.3, 127.1, 127.0, 126.9, 61.9, 41.5, 25.0, 24.8, 21.3, 20.9

**HRMS-ESI** :  $m/z$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$  : 364.1347 ; found : 364.1357

***(R,S)*-*N*-[*(RS)*-[*(SR)*-Cyclohex-2-en-1-yl](phenyl)methyl]-4-methylbenzenesulfinamide (39)**



Yield = 90%

White solid

mp 117°C

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.46-7.25 (m, 7 H), 5.78 (dq, *J* = 9.9, 3.3 Hz, 1 H), 5.42 (d, *J* = 10.1 Hz, 1 H), 4.48 (dd, *J* = 6.2, 2.5 Hz, 1 H), 4.17 (br d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 2.52 (m, 1 H), 2.41 (s, 3H), 2.00-1.83 (m, 2 H), 1.74-1.55 (m, 2 H), 1.49-1.30 (m, 2 H)

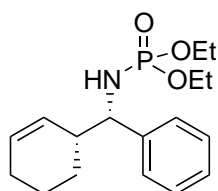
<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 142.6, 141.2, 140.1, 130.7, 129.4, 128.2, 128.2, 127.6, 127.5, 125.3, 61.4, 42.2, 24.9, 24.2, 21.3, 21.2

HRMS-ESI : *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NOSNa : 348.1398 ; found : 348.1394

### General procedure for the synthesis of compounds (37), (38a-e), (40a-c)

To a solution of Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (50 mg, 0.2 mmol), cyclohex-1,3-diene (5 mmol) in THF (5 mL) was added DIBAL-H (1 M in THF, 2 mL, 2 mmol), and the mixture was stirred for 4 h at 40°C. The reaction mixture was cooled down to -30°C, then a solution of (-)-camphor (160 mg, 1.05 mmol) in THF (1 mL) was added. After 2h at -30°C, a solution of diphenylphosphinic amide derived imine (0.7 mmol) or *tert*-butylsulfinylamine derived imine (0.25 mmol) in THF (1 mL) was added. The mixture was stirred at -30°C for 1 h and at room temperature for 1 h. An aqueous solution of NaOH (10%, 5 mL) was added and the stirring was continued for 1h. The heterogeneous mixture was extracted with AcOEt (3 x 5 mL), the organic phases were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel to give the corresponding imine.

### Diethyl [(*S*)-[(*R*)-Cyclohex-2-en-1-yl](phenyl)methyl]phosphoramidate (37)



Yield = 56%

Pale yellow solid

mp 60-62°C

**HPLC conditions** : Column : IC (22°C) ; Eluent : hexane/isopropanol (75/25) ; Flow : 1 mL/min ; λ (nm) : 230 ; *t*<sub>minor</sub> = 7.54 min, *t*<sub>major</sub> = 8.72 min ; ee (*syn*) = 65%

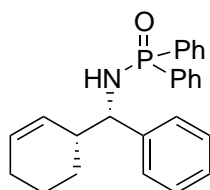
[α]<sub>D</sub> = -2.4 (c 0.5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.38-7.21 (m, 5 H), 5.72 (m, 1 H), 5.31 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1 H), 4.09-3.93 (m, 3 H), 3.84 (q, d,  $J$  = 7.2, 2.9 Hz, 1 H), 3.51 (m, 1 H), 3.23 (t,  $J$  = 10.1 Hz, 1 H), 2.43 (m, 1 H), 2.03-1.91 (m, 2 H), 1.81-1.68 (m, 2 H), 1.53-1.40 (m, 2 H), 1.29 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H), 0.98 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3 H)

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 142.9, 129.4, 128.2, 128.1, 126.9, 62.1 (d,  $J$  = 5.5 Hz), 61.9 (d,  $J$  = 5.5 Hz), 59.9, 42.4 (d,  $J$  = 8.6 Hz), 25.1, 24.9, 21.1, 16.1 (d,  $J$  = 8.0 Hz), 15.7 (d,  $J$  = 8.0 Hz)

**<sup>31</sup>P NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.9

***N*-[*(R)*-[*(S)*-Cyclohex-2-en-1-yl](phenyl)methyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (38a)**



Yield = 71%

White solid

mp 177°C

**HPLC conditions** : Column : IC (22°C) ; Eluent : hexane/isopropanol (75/25) ; Flow : 1 mL/min ;  $\lambda$  (nm) : 230 ; *syn* isomer :  $t_{\text{minor}}$  = 8.79 min,  $t_{\text{major}}$  = 9.95 min, *anti* isomer :  $t_1^1$  = 11.35 min,  $t_2^1$  = 11.84 min; ee (*syn*) = 93%

$[\alpha]_{\text{D}}$  = +14 (c 0.5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

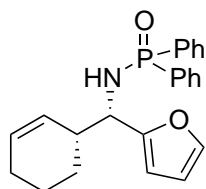
**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.84 (ddt,  $J$  = 11.9, 8.0, 1.4 Hz, 2 H), 7.69 (ddd,  $J$  = 12.1, 8.1, 1.4 Hz, 2 H), 7.50 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1 H), 7.46 -7.38 (m, 3 H), 7.32-7.21 (m, 5 H), 7.10 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2 H), 5.72 (dq,  $J$  = 10.0, 3.3 Hz, 1 H), 5.34 (dd,  $J$  = 10.3, 2.5 Hz, 1 H), 4.02 (td,  $J$  = 10.3, 7.9 Hz, 1 H), 3.40 (dd,  $J$  = 10.0, 7.0 Hz, 1 H), 2.54 (m, 1 H), 1.95 (m, 2 H), 1.89 (dt,  $J$  = 10.2, 6.1 Hz, 1 H), 1.72 (m, 1 H), 1.59-1.44 (m, 2 H)

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 142.85 (d,  $J$  = 3.3 Hz), 133.3 (d,  $J$  = 130.6 Hz), 133.1 (d,  $J$  = 128.2 Hz), 132.7 (d,  $J$  = 9.5 Hz), 131.9 (d,  $J$  = 9.5 Hz), 131.8 (d,  $J$  = 2.9 Hz), 131.6 (d,  $J$  = 2.9 Hz), 128.4 (d,  $J$  = 13.0 Hz), 128.2, 128.1 (d,  $J$  = 12.2 Hz), 127.9, 59.6, 43.0, 43.01, 25.7, 25.2, 21.2

**<sup>31</sup>P NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 22.5

**HRMS-ESI** :  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>NOP : 388.1830 ; found : 388.1835

***N*-[*(S)*-[*(R)*-Cyclohex-2-en-1-yl](furan-2-yl)methyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (38b)**



Yield = 58%

White solid

mp 163°C

**HPLC conditions** : Column : IC (22°C) ; Eluent : hexane/isopropanol (75/25) ; Flow : 1 mL/min ;  $\lambda$  (nm) : 254 ;  $t_{\text{major}}$  = 10.22 min,  $t_{\text{minor}}$  = 10.94 min ; ee (*syn*) = 98%

$[\alpha]_{\text{D}}$  = +11.9 (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

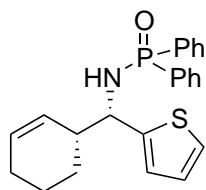
**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.86-7.72 (m, 4 H), 7.52-7.36 (m, 6 H), 7.31 (s, 1 H), 6.23 (dd, *J* = 3.2, 1.8 Hz, 1 H), 5.98 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 5.72 (dq, *J* = 9.9, 3.3 Hz, 1 H), 5.35 (dd, *J* = 10.3, 2.5 Hz, 1 H), 4.11 (td, *J* = 10.1, 7.8 Hz, 1 H), 3.33 (dd, *J* = 10.5, 8.2 Hz, 1 H), 2.65 (m, 1 H), 2.00-1.82 (m, 2 H), 1.69 (m, 1 H), 1.60-1.48 (m, 2 H)

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 154.9 (d, *J* = 4.1 Hz), 141.4, 133.1 (d, *J* = 128 Hz), 132.5 (d, *J* = 9.9 Hz), 132.2 (d, *J* = 129 Hz), 131.85 (d, *J* = 9.8 Hz), 131.82 (d, *J* = 2.8 Hz), 131.7 (d, *J* = 2.8 Hz), 129.4, 128.4 (d, *J* = 11.3 Hz), 128.2 (d, *J* = 11.5 Hz), 127.4, 110.0, 107.0, 53.1, 41.1 (d, *J* = 4.9 Hz), 25.7, 25.2, 21.1

**<sup>31</sup>P NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 22.52

**HRMS-ESI** : *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub>PNa : 400.1442 ; found : 400.1433

***N*-[*(S)*-[*(R)*-Cyclohex-2-en-1-yl](thiophen-2-yl)methyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (38c)**



Yield = 61%

White solid

mp 158°C

**HPLC conditions** : Column : IC (22°C) ; Eluent : hexane/isopropanol (78/22) ; Flow : 1 mL/min ;  $\lambda$  (nm) : 230 ; *syn* isomer :  $t_{\text{major}}$  = 10.74 min,  $t_{\text{minor}}$  = 12.08 min, *anti* isomer :  $t_1'$  = 12.84 min,  $t_2'$  = 13.57 min; ee (*syn*) = 97%

$[\alpha]_{\text{D}}$  = +15.4 (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

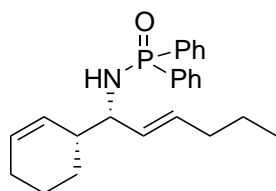
**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.91-7.70 (m, 4 H), 7.53-7.28 (m, 6 H), 7.16 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1 H), 6.84 (dd, *J* = 5.1, 3.5 Hz, 1 H), 6.70 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 5.76 (dq, *J* = 9.9, 3.3 Hz, 1 H), 5.49 (dd, *J* = 10.3, 2.5 Hz, 1 H), 4.38 (td, *J* = 10.2, 7.2 Hz, 1 H), 3.36 (dd, *J* = 10.1, 7.5 Hz, 1 H), 2.60 (m, 1 H), 2.00-1.40 (m, 6 H)

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 146.7 (d, *J* = 4.7 Hz), 132.9 (d, *J* = 128 Hz), 132.4 (d, *J* = 9.8 Hz), 131.9 (d, *J* = 130 Hz), 131.77 (d, *J* = 9.3 Hz), 131.72 (d, *J* = 3.1 Hz), 131.5 (d, *J* = 2.9 Hz), 129.8, 128.3 (d, *J* = 12.6 Hz), 128.1 (d, *J* = 12.8 Hz), 127.4, 126.3, 125.0, 123.9, 43.5 (d, *J* = 4.3 Hz), 25.7, 25.1, 21.1

**<sup>31</sup>P NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 22.4

**HRMS-ESI** : *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>NOPSNa : 416.1214 ; found : 416.1221

***N*-[(*R,E*)-1-[(*R*)-Cyclohex-2-en-1-yl]hex-2-en-1-yl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (38d)**



Yield = 51%

White solid

mp 133°C

**HPLC conditions** : Column : IC (22°C) ; Eluent : hexane/isopropanol/ethanol (95/3/2) ; Flow : 1 mL/min ; λ (nm) : 230 ; *t*<sub>minor</sub> = 18.11 min, *t*<sub>major</sub> = 19.32 min ; ee (*syn*) = 94%

[α]<sub>D</sub> = +54.4 (*c* 0.7, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.90 (dd, *J* = 12.0, 7.5 Hz, 2 H), 7.84 (dd, *J* = 12.0, 7.5 Hz, 2 H), 7.49-7.36 (m, 6 H), 5.76 (dq, *J* = 9.8, 3.1 Hz, 1 H), 5.60 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.39-5.28 (m, 2 H), 3.53 (*ps* quint, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 2.95 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 2.33 (m, 1 H), 1.99-1.92 (m, 2 H), 1.88 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 1.80-1.67 (m, 2 H), 1.48 (m, 1 H), 1.41-1.20 (m, 4 H), 0.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H)

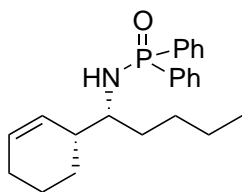
**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 133.4 (d, *J* = 130 Hz), 132.9, 132.5 (d, *J* = 9.6 Hz), 132.2 (d, *J* = 130 Hz), 131.8 (d, *J* = 9.8 Hz), 131.55 (d, *J* = 5.6 Hz), 131.50 (d, *J* = 5.3 Hz), 130.1, 130.0, 129.4, 128.4, 128.3 (d, *J* = 12.9 Hz), 128.2 (d, *J* = 12.7 Hz), 57.7 (d, *J* = 1.8 Hz), 42.1 (d, *J* = 5.3 Hz), 34.2, 25.5, 25.2, 22.2, 21.5, 13.6

**<sup>31</sup>P NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 22.0

**HRMS-ESI** : *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>NOPNa : 402.1963 ; found : 402.1969



***N*-[(*R*)-1-[(*R*)-Cyclohex-2-en-1-yl]pentyl]-*P,P*-diphenylphosphinic amide (38e)**



Yield = 41%

White solid

mp 123°C

**HPLC conditions** : Column : IC (22°C) ; Eluent : hexane/isopropanol (90/10) ; Flow : 1 mL/min ;  $\lambda$  (nm) : 220 ; *syn* isomer :  $t_{\text{minor}} = 17.53$  min,  $t_{\text{major}} = 20.98$  min, *anti* isomer :  $t_1' = 16.78$  min,  $t_2' = 19.99$  min; ee (*syn*) = 99%

$[\alpha]_{\text{D}} = +32$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

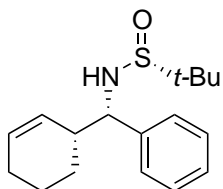
**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.91-7.85 (m, 4 H), 7.43 (m, 6H), 5.76 (dq,  $J = 10.0, 3.4$  Hz, 1 H), 5.50 (dd,  $J = 10.2, 2.4$  Hz, 1 H), 3.07 (td,  $J = 9.1, 4.5$  Hz, 1 H), 2.77 (dd,  $J = 10.1, 6.5$  Hz, 1 H), 2.40 (m, 1H), 2.02-1.88 (m, 2 H), 1.69 (m, 2 H), 1.49 (m, 3 H), 1.42-1.15 (m, 5 H), 0.83 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H)

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 132.5 (d,  $J = 129.7$  Hz), 132.0 (d,  $J = 129$  Hz), 132.2 (d,  $J = 9.5$  Hz), 132.1 (d,  $J = 9.5$  Hz), 131.56 (d,  $J = 2.8$  Hz), 131.54 (d,  $J = 2.6$  Hz), 128.95, 128.90, 128.3 ( $J = 12.7$  Hz), 128.2 (d,  $J = 12.9$  Hz), 54.9 (d,  $J = 2.3$  Hz), 40.1 (d,  $J = 5.5$  Hz), 33.6 (d,  $J = 3.5$  Hz), 28.0, 25.2, 24.1, 22.6, 21.6, 13.9

**<sup>31</sup>P NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 21.6

**HRMS-ESI** :  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>NOPNa : 390.1963 ; found : 390.1972

**(*R*)-*N*-[(*S*)-[(*R*)-Cyclohex-2-en-1-yl](phenyl)methyl]-2-methylpropane-2-sulfinamide (40a)**



Yield = 78%

White solid

mp 106°C

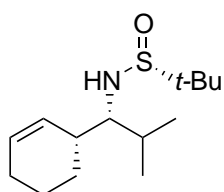
$[\alpha]_{\text{D}} = -92.8$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.41-7.17 (m, 5 H), 5.87 (dq,  $J$  = 10.2, 2.7 Hz, 1 H), 5.51 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1 H), 4.42 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1 H), 3.53 (s, 1 H), 2.54 (m, 1 H), 1.98 (m, 2 H), 1.75 (dt,  $J$  = 10.4, 4.5 Hz, 1 H), 1.62 (dt,  $J$  = 11.2, 5.8 Hz, 1 H), 1.51-1.37 (m, 2 H), 1.22 (s, 9 H)

$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 140.2, 131.0, 128.2, 128.0, 128.0, 127.3, 61.2, 55.5, 42.5, 25.1, 24.0, 22.5, 21.3

**HRMS-ESI** :  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NOSNa}$  : 314.1555 ; found : 314.1558

**(*R*)-*N*-[(*R*)-1-[(*R*)-cyclohex-2-en-1-yl]-2-methylpropyl]-2-methylpropane-2-sulfinamide (40b)**



Yield = 38%

Colorless oil

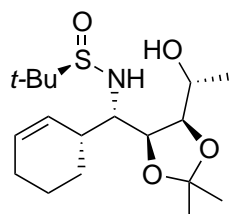
$[\alpha]_{\text{D}}$  = -34.8 (c 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 5.84 (dq,  $J$  = 9.8, 3.3 Hz, 1 H), 5.60 (m, 1 H), 3.04-2.95 (m, 2 H), 2.34 (m, 1H), 2.05-1.86 (m, 3 H), 1.82-1.67 (m, 2 H), 1.62-1.49 (m, 2 H), 1.24 (s, 9 H), 0.93 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3 H), 0.90 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3 H)

$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 129.9, 128.8, 64.0, 56.3, 38.1, 30.2, 25.2, 24.4, 23.0, 20.8, 20.7, 17.4

**HRMS-ESI** :  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{NOS}$  : 258.1892 ; found : 258.1895

**(*R*)-*N*-{(*S*)-[(*R*)-Cyclohex-2-en-1-yl][(4*S*,5*R*)-5-[(*R*)-1-hydroxyethyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methyl}-2-methylpropane-2-sulfinamide (40c)**



White solid

mp 186°C

Yield = 46%

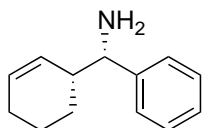
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 5.76 (ddt,  $J$  = 9.8, 4.7, 2.4 Hz, 1 H), 5.55 (m,  $J$  = 10.1 Hz, 1 H), 4.46 (dd,  $J$  = 9.8, 4.9 Hz, 1H), 4.38 (m, 1 H), 4.10 (dd,  $J$  = 9.1, 4.9 Hz, 1 H), 3.86 (m, 1 H), 3.61 (dt,  $J$  = 10.2, 5.3 Hz, 1 H), 2.74 (m, 1 H), 2.59 (br s, 1 H), 2.03-1.92 (m, 2 H), 1.90-1.77 (m, 2 H),

1.65 (qd,  $J = 12.3, 2.3$  Hz, 1H), 1.55 (m, 1 H), 1.38 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.31 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3 H), 1.19 (s, 9 H)

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 129.7, 128.7, 107.5, 81.01, 77.5, 66.2, 56.8, 56.8, 38.4, 28.0, 25.6, 25.2, 23.7, 22.7, 21.9, 21.3

HRMS-ESI :  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{SNa}$  : 382.2028 ; found : 382.2019

### (S)-[(R)-Cyclohex-2-en-1-yl](phenyl)methanamine (**41**)



From (**38a**) :

To a solution of diphenylphosphonic amide **38a** (116 mg, 0.3 mmol) in MeOH (6 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (3 mL) was added an aqueous solution of HCl (6 M, 2 mL) and the resulting mixture was refluxed for 1.5 h, then cooled to room temperature. The crude reaction mixture was concentrated under reduced pressure.  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) was added and the solid was filtered off.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  was added and the aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 5 mL). The organic phases were combined dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure to give **41**.

From (**40a**) :

To a solution of sulfinamide **40a** (1 mmol) in dry MeOH (2 mL) was added HCl (1 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 1.5 mL) and the solution was stirred for 2 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure, then  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) was added. The resulting solution was washed with an aqueous solution of NaOH (5%, 2 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure to give **41**.

Yield = 98%

Yellow oil

**HPLC conditions** : Column : IC (22°C); Eluant : hexane/isopropanol (80/20/0.25 DEA) ; Flow : 1 mL/min ;  $\lambda$  (nm) : 220 ;  $t_1 = 5.26$  min,  $t_2 = 5.68$  min

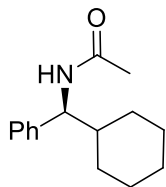
$[\alpha]_{\text{D}} = +14.7$  ( $c$  1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44-7.10 (m, 5 H), 5.73 (dq,  $J = 10.0, 3.3$  Hz, 1 H), 5.37 (dq,  $J = 10.2, 2.4$  Hz, 1 H), 3.81 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1 H), 2.39 (m, 1 H), 2.01-1.92 (m, 2 H), 1.82-1.65 (m, 2 H), 1.56-1.35 (m, 4 H)

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.7, 129.2, 129.1, 128.1, 127.0, 126.7, 60.0, 43.0, 25.2, 24.4, 21.5

HRMS-ESI :  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}$  : 188.1434 ; found : 188.1439

**(S)-N-(Cyclohexyl(phenyl)methyl)acetamide (42)**<sup>159</sup>



To a solution of **41** (139 mg, 0.74 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) were successively added  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.25 mL, 1.6 mL) and  $\text{Ac}_2\text{O}$  (0.14 mL, 1.4 mmol) at room temperature. The mixture was stirred for 2 h then water (3 mL) was added. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of  $\text{NaHCO}_3$  (3 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$  (19:1) to give the corresponding amide (136 mg, 78%).

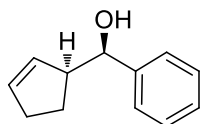
Then, a mixture of the resulting amide and Pd/C (10%, 40 mg) in MeOH (10 mL) was stirred under an atmosphere of  $\text{H}_2$ , for 6 h. The reaction mixture was filtered through a pad of celite® and the solvent was removed under reduced pressure to give the title compound as a white solid (124 mg, 90%).

$[\alpha]_{\text{D}} = -94$  ( $c$  1, MeOH); lit<sup>4</sup>  $[\alpha]_{\text{D}} = -75$  ( $c$  2.14, MeOH, ee = 80%)

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.45-7.07 (m, 5H), 5.90 (br d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 4.76 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 1.98 (s, 3 H), 1.91-1.53 (m, 6 H), 1.41 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1 H), 1.86-1.24 (m, 4 H)

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 169.4, 141.5, 128.3, 127.05, 126.95, 58.4, 42.9, 30.0, 29.4, 26.2, 26.0, 25.9, 23.3

**(R)-[(S)-Cyclopent-2-en-1-yl](phenyl)methanol (43)**<sup>173</sup>



To a solution of  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (50 mg, 0.2 mmol), cyclopentadiene (5 mmol) in THF (5 mL) was added DIBAL-H (1 M in THF, 2 mL, 2 mmol), and the mixture was stirred for 4 h at  $40^\circ\text{C}$ . The reaction mixture was cooled down to  $-30^\circ\text{C}$ , then a solution of (+)- or (-)-camphor ( $x$  mmol) in THF (1 mL) was added. After 2h at  $-30^\circ\text{C}$ , a solution of benzaldehyde (0.6 mmol) in THF (1 mL) was added. The mixture was stirred at  $-30^\circ\text{C}$  for 1 h and at room temperature for

<sup>173</sup> Y. Sasaki, C. Zhong, M. Sawamura, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1226-1227

1 h. An aqueous solution of NaOH (10%, 5 mL) was added and the stirring was continued for 1h. The heterogeneous mixture was extracted with AcOEt (3 x 5 mL), the organic phases were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel to give the corresponding alcohol **43**.

Colorless oil

**HPLC conditions** : Column : IC (22°C); Eluant : hexane/isopropanol (98/2) ; Flow : 1 mL/min ;  
λ (nm) : 254 ; t<sub>1</sub> = 8.28 min, t<sub>2</sub> = 8.72 min ; ee = 52%

[α]<sub>D</sub> = -15.1 (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

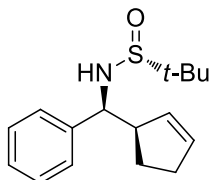
<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.35-7.25 (m, 5 H), 5.84 (m, 1 H), 5.38 (m, 1 H), 4.56 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 3.09 (m, 1 H), 2.43-2.23 (m, 2 H), 2.01-1.77 (m, 3 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 143.4, 133.6, 131.2, 128.2, 127.3, 126.3, 76.9, 53.9, 32.2, 25.0

#### General procedure for the synthesis of compounds (44a-j)

To a solution of Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> (50 mg, 0.2 mmol), cyclopentadiene (5 mmol) in THF (5 mL) was added DIBAL-H (1 M in THF, 2 mL, 2 mmol), and the mixture was stirred for 4 h at 40°C. The reaction mixture was cooled down to -30°C, then a solution of (-)-camphor (122 mg, 0.8 mmol) in THF (1 mL) was added. After 2h at -30°C, a solution of *tert*-butylsulfinylamine derived imine (0.6 mmol) in THF (1 mL) was added. The mixture was stirred at -30°C for 1 h and at room temperature for 1 h. An aqueous solution of NaOH (10%, 5 mL) was added and the stirring was continued for 1h. The heterogeneous mixture was extracted with AcOEt (3 x 5 mL), the organic phases were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel to give the corresponding imine.

**(R)-N-[(S)-[(R)-cyclopent-2-en-1-yl](phenyl)methyl]-2-methylpropane-2-sulfinamide (44a)**



Yield = 79%

Colorless oil

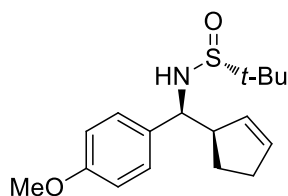
$[\alpha]_D = -60$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.42 -7.20 (m, 5 H), 5.86 (m, 1 H), 5.43 (m, 1 H), 4.37 (dd, *J* = 6.6, 1.4 Hz, 1 H), 3.49 (br s), 3.10 (m, 1 H), 2.39-2.25 (m, 2 H), 1.99-1.73 (m, 2 H), 1.20 (s, 9 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 142.1, 133.9, 130.3, 128.3, 127.3, 127.2, 63.2, 56.3, 52.5, 32.2, 26.6, 22.6

HRMS-ESI : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>NOS : 278.1579 ; found : 278.1583

**(R)-N-[(S)-[(R)-Cyclopent-2-en-1-yl](4-methoxyphenyl)methyl]-2-methylpropane-2-sulfinamide (44b)**



Yield = 57%

White solid

mp 66°C

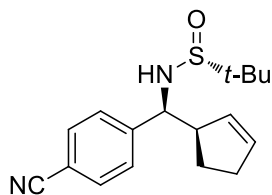
$[\alpha]_D = -57.5$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 5.85 (m, 1 H), 5.42 (m, 1 H), 4.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.48 (br s, 1 H), 3.07 (m, 1 H), 2.38-2.24 (m, 2 H), 1.95 (m, 1 H), 1.80 (ddd, *J* = 14.3, 11.8, 5.5 Hz, 1 H), 1.20 (s, 9 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  158.9, 133.6, 132.9, 131.3, 129.1, 113.5, 60.7, 55.4, 55.1, 53.5, 32.1, 25.4, 22.5

HRMS-ESI : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub>S : 308.1684 ; found : 308.1692

**(R)-N-[(S)-(4-Cyanophenyl)[(R)-cyclopent-2-en-1-yl]methyl]-2-methylpropane-2-sulfonamide (44c)**



Yield = 57%

White solid

mp 121°C

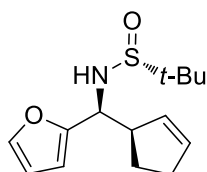
$[\alpha]_D = -43.7$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 5.91 (m, 1 H), 5.41 (m, 1 H), 4.45 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 3.57 (br s, 1H), 3.11 (m, 1 H), 2.32 (tq, *J* = 7.1, 2.3 Hz, 2 H), 1.90 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 1.22 (s, 9H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 146.6, 134.7, 132.0, 130.3, 128.7, 118.65, 111.2, 60.5, 55.7, 53.0, 32.0, 25.0, 22.4

HRMS-ESI : *m/z* [M+Li]<sup>+</sup> calcd for C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>OSLi : 309.1613 ; found : 309.1608

**(R)-N-[(S)-[(R)-Cyclopent-2-en-1-yl](furan-2-yl)methyl]-2-methylpropane-2-sulfonamide (44d)**



Yield = 86%

Yellow oil

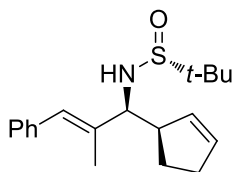
$[\alpha]_D = -40.6$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.37 (m, 1 H), 6.32 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1 H), 6.22 (d, *J* = 3.3 Hz, 1 H), 5.90 (m, 1 H), 5.51 (m, 1 H), 4.44 (dd, *J* = 6.4, 2.7 Hz, 1 H), 3.42 (s, 1 H), 3.27 (m, 1 H), 2.35 (m, 2 H), 2.08-1.77 (m, 3 H), 1.18 (s, 9 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 154.0, 141.9, 134.0, 130.8, 110.0, 107.8, 60.3, 55.6, 50.8, 32.2, 25.3, 22.4

HRMS-ESI : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>S : 268.1371 ; found : 268.1370

**(R)-N-[(S,E)-1-[(R)-Cyclopent-2-en-1-yl]-2-methyl-3-phenylallyl]-2-methylpropane-2-sulfonamide (44e)**



Yield = 56%

White solid

mp 78°C

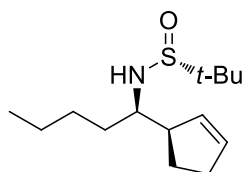
$[\alpha]_D = +3.5$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.45-7.16 (m, 5 H), 6.55 (s, 1 H), 5.90 (m, 1 H), 5.60 (m, 1 H), 3.80 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 3.29 (s, 1 H), 3.08 (m, 1 H), 2.44 (s, 2 H), 2.19-1.98 (m, 1 H), 1.89 (s, 3 H), 1.84-1.72 (m, 3 H), 1.26 (s, 9 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 137.4, 136.3, 133.1, 131.3, 129.3, 129.0, 128.0, 126.4, 65.9, 55.2, 49.2, 32.2, 26.1, 22.8, 22.5, 14.0

HRMS-ESI :  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>NOS : 318.1892 ; found : 318.1889

**(R)-N-[(R)-1-[(R)-Cyclopent-2-en-1-yl]pentyl]-2-methylpropane-2-sulfonamide (44f)**



Yield = 60%

Colorless oil

$[\alpha]_D = +0.6$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 5.91(m, 1 H), 5.63 (m, 1H), 3.31 (m, 1 H), 3.15 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1 H), 3.08 (m, 1 H), 2.40-2.31 (m, 2 H), 1.96 (m, 1 H), 1.82-1.60 (m, 3 H), 1.44-1.32 (m, 4 H), 1.21 (s, 9 H), 0.92 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H)

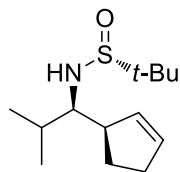
<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 133.6, 131.6, 56.8, 55.5, 49.6, 32.7, 32.2, 27.8, 23.9, 22.7, 22.6, 14.0

HRMS-ESI :  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>NOS : 258.1892 ; found : 258.1894



**(R)-N-[(R)-1-[(R)-Cyclopent-2-en-1-yl]-2-methylpropyl]-2-methylpropane-2-sulfinamide**

**(44g)**



Yield = 50%

Pale yellow solid

mp 77°C

$[\alpha]_D = -30$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

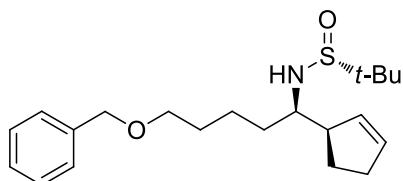
<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.86 (m, 1 H), 5.63 (m, 1 H), 3.05 (m, 1 H), 3.00-2.88 (m, 2 H), 2.47-2.21 (m, 2 H), 2.07-1.76 (m, 3 H), 1.23 (s, 9 H), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  133.1, 132.1, 63.6, 56.1, 48.7, 31.9, 31.2, 26.2, 22.9, 20.1, 17.2

HRMS-ESI : *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>NOS: 244.1735; found: 244.1740

**(R)-N-[(R)-5-(Benzyloxy)-1-[(R)-cyclopent-2-en-1-yl]pentyl]-2-methylpropane-2-sulfinamide**

**(44h)**



Yield = 53%

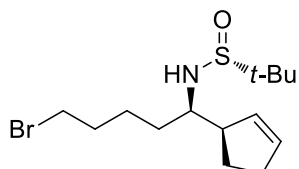
Colorless oil

de = 80%;  $[\alpha]_D = +5.0$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.43-7.17 (m, 5 H), 5.89 (dq, *J* = 5.8, 2.2 Hz, 1 H), 5.61 (dq, *J* = 5.7, 2.2 Hz, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 3.48 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H), 3.29 (quint, *J* = 4.7 Hz, 1 H), 3.13 (d, *J* = 3.8 Hz, 1 H), 3.06 (m, 1 H), 2.32 (ddt, *J* = 7.2, 4.9, 2.4 Hz, 2 H), 1.93 (ddt, *J* = 14.0, 8.7, 7.0 Hz, 1 H), 1.77-1.38 (m, 7 H), 1.18 (s, 9 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 138.5, 133.6, 131.4, 128.2, 127.5, 127.4, 72.78, 70.1, 56.9, 55.5, 49.6, 32.8, 32.1, 29.7, 23.9, 22.5, 22.3

**(R)-N-[(R)-5-Bromo-1-[(R)-cyclopent-2-en-1-yl]pentyl]-2-methylpropane-2-sulfinamide (44i)**



Yield = 52%

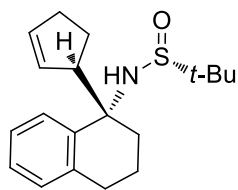
Pale yellow oil

de = 84% ;  $[\alpha]_D = +2.2$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 5.90 (m, 1 H), 5.61 (m, 1 H), 3.42 (t, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 3.30 (m, 1 H), 3.1 (br d, *J* = 3.3 Hz, 1 H), 3.06 (m, 1 H), 2.37-2.30 (m, 2 H), 1.99-1.82 (m, 3 H), 1.75-1.47 (m, 5 H), 1.19 (s, 9 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 133.8, 131.2, 56.7, 55.6, 49.6, 33.6, 32.6, 32.2, 24.2, 22.6

**(R)-N-[(S)-1-[(R)-cyclopent-2-en-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-2-methylpropane-2-sulfinamide (44j)**



Yield = 43%

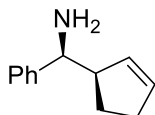
Colorless oil

$[\alpha]_D = +7$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.48 (m, 1 H), 7.20-7.10 (m, 3 H), 5.83 (m, 1 H), 5.29 (m, 1 H), 3.55-3.46 (m, 3 H), 2.85 (dt, *J* = 16.3, 5.0 Hz, 1 H), 2.65 (dt, *J* = 16.3, 8.6 Hz, 1 H), 2.39-2.21 (m, 3 H), 2.06-1.82 (m, 5 H), 1.21 (s, 9 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  139.0, 138.9, 133.5, 131.2, 129.0, 128.3, 126.8, 125.6, 61.1, 58.6, 56.3, 34.2, 32.6, 30.2, 24.3, 22.8, 19.2

HRMS-ESI : *m/z* [M+Li]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NOSLi : 324.1973 ; found : 324.1971

**(S)-[(R)-Cyclopent-2-en-1-yl](phenyl)methanamine (45)**

To a solution of sulfinamide **44a** (1 mmol) in dry MeOH (2 mL) was added HCl (1 M in Et<sub>2</sub>O, 1.5 mL) and the solution was stirred for 2 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure, then CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) was added. The resulting solution was washed with an aqueous solution of NaOH (5%, 2 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to give **45**.

Yield = 89%

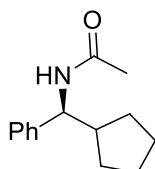
Pale yellow oil

$[\alpha]_D = +37.5$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.33-7.21 (m, 5 H), 5.77 (m, 1 H), 5.35 (m, 1 H), 3.79 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1 H), 2.99 (m, 1 H), 2.44-2.21 (m, 2 H), 1.98 (ddd,  $J = 13.3, 9.0, 5.3$  Hz, 1 H), 1.79-1.55 (m, 3 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 145.3, 132.4, 132.3, 128.2, 126.8 (2 C), 60.1, 54.1, 32.3, 26.1

HRMS-ESI :  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N : 174.1283 ; found : 174.1280

**(S)-N-(Cyclopentyl(phenyl)methyl)acetamide (46)<sup>159</sup>**

Prepared from the above compound according to the procedure described for **(S)-N-(Cyclohexyl(phenyl)methyl)acetamide 42**.

Yield = 89%

White solid

mp 132°C

$[\alpha]_D = -109$  (c 0.1, EtOH); lit<sup>4</sup>  $[\alpha]_D = -118$  (c 2, EtOH, ee = 99%)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.34-7.22 (m, 5 H), 5.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.79 (t,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.96 (s, 3 H), 1.79-1.40 (m, 7 H), 1.15 (m, 1 H)

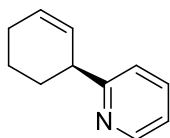
<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169.0, 142.5, 128.5, 127.1, 127.0, 57.8, 45.5, 30.2, 29.9, 25.25, 25.24, 23.4

HRMS-ESI :  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NONa : 240.1364 ; found : 240.1365

[General procedure for the palladium-mediated retroallylation / coupling reaction. Synthesis of compounds \(47\), \(48\) & \(49\)](#)

A dry flask was loaded with anhydrous  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (279 mg, 0.85 mmol) and heated with a heat gun for 2 min under reduced pressure.  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (19 mg, 0.08 mmol) was next added and the flask was filled with argon by using the standard Schlenk technique. Tritolylphosphine (104 mg, 0.34 mmol) in toluene (1 mL) was added and the resulting mixture was stirred for 10 min. A solution of 1c (100 mg, 0.43 mmol) and aryl bromide (0.43 mmol) in toluene (1 mL) was added and the mixture was stirred at reflux for 12 h. the mixture was cooled down to room temperature, then water (2 mL) and hexane (2 x 2 mL) were added. The aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 5 mL), the organic phases were combined, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel to give **47**, **48** and **49**.

**(S)-2-(Cyclohex-2-en-1-yl)pyridine (47)**



Yield = 46%

colorless oil

**HPLC conditions** : Column : IC (22°C) ; Eluent : hexane/isopropanol (80/20) ; Flow : 1 mL/min ;  $\lambda$  (nm) : 254 ;  $t_{\text{major}}$  = 27.39 min,  $t_{\text{minor}}$  = 29.73 min, ee = 86%

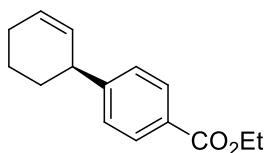
$[\alpha]_{\text{D}}$  = -64.5 (c 0.5,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.55 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1 H), 7.61 (td,  $J$  = 7.7, 1.9 Hz, 1 H),  $\delta$  7.20 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H), 7.11 (m, 1 H), 5.95 (dq,  $J$  = 7.6, 2.3 Hz, 1 H), 5.80 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1 H), 3.60 (m, 1 H), 2.17-2.01 (m, 3 H), 1.81-1.61 (m, 3 H)

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 165.3, 149.2, 136.3, 128.8, 128.6, 121.7, 121.0, 43.9, 30.6, 24.9, 21.0

**HRMS-ESI** :  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}$  : 160.1126 ; found : 160.1120

**(S)-Ethyl 1',2',3',4'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (48)**



Yield = 66%

colorless oil

**HPLC conditions** : Column : IC (22°C) ; Eluent : hexane/isopropanol (98/2) ; Flow : 1 mL/min ;

$\lambda$  (nm) : 254 ;  $t_{\text{minor}} = 6.46$  min,  $t_{\text{minor}} = 6.99$  min, ee = 82%

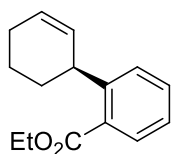
$[\alpha]_{\text{D}} = -62.5$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 8.00 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.31 (d,  $J = 8.2$  Hz, 3H), 5.96 (dq,  $J = 9.8$ , 3.1 Hz, 1 H), 5.72 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1 H), 4.39 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 3.49 (m, 1 H), 2.18-1.99 (m, 3 H), 1.84-1.53 (m, 3 H), 1.41 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H)

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 166.7, 152.0, 129.6, 129.2, 129.0, 128.3, 127.7, 77.1, 60.7, 41.8, 24.9, 21.0, 14.3

**HRMS-ESI** :  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>Na : 253.1204 ; found : 253.1207

**(S)-Ethyl 1',2',3',4'-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylate (49)**



Yield = 55%

colorless oil

ee = 86%

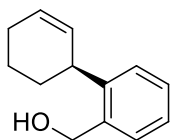
$[\alpha]_{\text{D}} = -35$  (c 0.5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.79 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H), 7.43 (dt,  $J = 7.4$ , 2.0 Hz, 1 H), 7.36 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 7.23 (td,  $J = 7.4$ , 2.1 Hz, 1 H), 5.91 (dq,  $J = 10.1$ , 3.0 Hz, 1 H), 5.65 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 4.36 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2 H), 4.25 (m, 1 H), 2.22-2.04 (m, 3 H), 1.79-1.59 (m, 2 H), 1.50 (m, 1 H), 1.39 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H)

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 168.1, 147.3, 131.5, 130.4, 130.2, 130.0, 128.9, 128.4, 125.7, 60.9, 37.9, 32.2, 25.0, 21.3, 14.2

**HRMS-ESI** :  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>Na : 253.1204 ; found : 253.1198

**(S)-(1',2',3',4'-Tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methanol (50)**



To a suspension of  $\text{LiAlH}_4$  (22 mg, 0.58 mmol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 mL) was slowly added a solution of **49** (67 mg, 0.29 mmol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 mL) at  $0^\circ\text{C}$ , and the resulting mixture was stirred for 2 h at room temperature. An aqueous solution of NaOH (10%, 2 mL) was carefully added at  $0^\circ\text{C}$ . The aqueous layer was extracted with AcOEt (3 x 2 mL), the organic phases were combined, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography to give **50** (45 mg, 85%) as a white solid.

mp  $59^\circ\text{C}$

**HPLC conditions** : Column : OB-H ( $22^\circ\text{C}$ ) ; Eluent : hexane/ethanol (99.6/0.4) ; Flow : 1.1 mL/min ;  $\lambda$  (nm) : 220 ;  $t_{\text{major}}$  = 38.99 min,  $t_{\text{minor}}$  = 51.62 min, ee = 86%

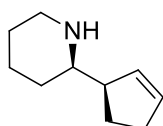
$[\alpha]_{\text{D}} = -72$  (c 0.2,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.37 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 7.32-7.16 (m, 3 H), 5.92 (dq,  $J = 10.0$ , 3.4 Hz, 1 H), 5.65 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1 H), 4.78 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1 H), 4.71 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1 H), 3.73 (m, 1 H), 2.08 (m, 3 H), 1.85-1.41 (m, 4 H)

$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 144.7, 137.8, 130.4, 128.4, 128.2, 128.0, 126.2, 63.0, 37.2, 32.0, 24.9, 21.4

**HRMS-ESI** :  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ONa}$  : 211.1099 ; found : 211.1096

**(R)-2-[(R)-Cyclopent-2-en-1-yl]piperidine (51)**



To a solution of sulfonamide **44i** (1 mmol) in dry MeOH (2 mL) was added HCl (1 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 1.5 mL) and the solution was stirred for 2 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure, then  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) was added. The resulting solution was washed with an aqueous solution of NaOH (5%, 2 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure to give **51**.

Yield = 89%

Pale yellow oil

de = 86%

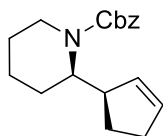
$[\alpha]_{\text{D}} = +87.6$  (c 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 5.80 (dq,  $J$  = 4.4, 2.0 Hz, 1 H), 5.65 (dq,  $J$  = 5.7, 2.0 Hz, 1 H), 3.07 (ddt,  $J$  = 11.5, 4.1, 2.1 Hz, 1 H), 2.69-2.55 (m, 2 H), 2.42-2.27 (m, 3 H), 1.97 (ddd,  $J$  = 16.4, 8.5, 4.4 Hz, 1 H), 1.79 (m, 1 H), 1.69-1.09 (m, 8 H)

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 132.0, 131.8, 61.0, 51.9, 47.3, 32.2, 30.8, 26.4, 25.5, 24.9

**HRMS-ESI** :  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N : 152.1434 ; found : 152.1430

**(R)-Benzyl 2-[(R)-Cyclopent-2-en-1-yl]piperidine-1-carboxylate (52)**



To a solution of **51** (338 mg, 6.2 mmol) in a 3:2 mixture of THF/H<sub>2</sub>O (20 mL) was added K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (620 mg, 12.4 mmol) and CBzCl (0.35 mL, 6.8 mmol). The resulting mixture was stirred for 16 h at room temperature. AcOEt (20 mL) was added and the aqueous layer was extracted with AcOEt (2 x 5 mL). The organic phases were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography eluting with a mixture of PE:Et<sub>2</sub>O (90:10→ 80:20). The first fraction (364 mg, 57%) contains the diastereoisomerically pure compound; the second fraction (153 mg, 24%) contains a 88:12 mixture of diastereoisomers.

Major isomer :

Colorless oil

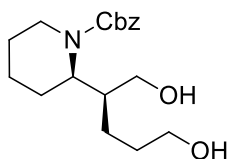
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +91 (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.30-7.20 (m, 5 H), 5.75 (m, 1 H), 5.54 (m, 1 H), 5.09 (d,  $J$  = 12.6 Hz, 1 H), 5.03 (d,  $J$  = 12.6 Hz, 1 H), 4.04 (d,  $J$  = 13.3 Hz, 1 H), 3.93 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1 H), 3.13 (m, 1 H), 2.82 (t,  $J$  = 13.2 Hz, 1 H), 2.31-2.08 (m, 2 H), 1.82-1.30 (m, 9 H)

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 155.6, 137.1, 132.8, 131.5, 128.4, 127.8, 127.7, 66.8, 55.2, 44.1, 39.4, 31.5, 27.2, 25.7, 19.1

**HRMS-ESI** :  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>Na : 308.1626 ; found : 308.1621

**(R)-Benzyl 2-[(S)-1,5-Dihydroxypentan-2-yl]piperidine-1-carboxylate (53)**



To a solution of **52** (364 mg, 1.28 mmol) in a 3:2 mixture of THF/H<sub>2</sub>O (20 mL) was added a solution of OsO<sub>4</sub> (4% in H<sub>2</sub>O, 0.7 mL). The solution was stirred for 15 min then NaIO<sub>4</sub>

(807 mg, 3.8 mmol) was added in one portion. After 45 min of stirring, MeOH (8 mL) was added. The reaction was cooled down to 0°C then NaBH<sub>4</sub> (150 mg, 4 mmol) was added. After 30 min of stirring, water (5 mL) was added and the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to remove the organic solvents. The remaining aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 10 mL). The organic phases were combined, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography eluting with AcOEt to give the diol (210 mg, 51%) as a colorless oil.

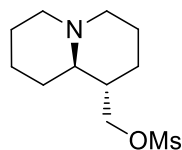
$[\alpha]_D = +14$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.39-7.26 (m, 5 H), 5.21-5.09 (m, 2 H), 4.28 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1 H), 4.11 (m, 1 H), 3.77-3.53 (m, 4 H), 2.80 (t,  $J = 12.2$  Hz, 1 H), 2.59 (br. s, 2 H), 1.99 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 1.70-1.31 (m, 9 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 156.0, 136.9, 128.4, 127.9, 127.8, 67.0, 62.8, 61.2, 51.9, 39.7, 38.2, 29.2, 26.4, 25.4, 23.0, 19.2

HRMS-ESI :  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>Na : 344.1838 ; found : 344.1832

#### **[(1*S*,9*aR*)-Octahydro-1*H*-quinolizin-1-yl]methyl methanesulfonate (**54**)**



To a solution of **53** (200 mg, 0.62 mmol) and Et<sub>3</sub>N (0.25 mL, 1.86 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) was added MsCl (0.11 mL, 1.36 mmol) at -20°C and the resulting mixture was stirred for 2 h at 0°C. A saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (5 mL) was added, and the layers were separated. The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue diluted in MeOH (10 mL) was hydrogenated in the presence of Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20%, 70 mg) under an atmosphere of H<sub>2</sub> for 12 h. The crude mixture was filtered through celite, and the filtrate concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) washed with an aqueous solution of NaOH (1 M, 5 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on alumina eluting with a mixture of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt (1:1) to give the title compound (110 mg, 72%) as a colorless oil

$[\alpha]_D = +25.2$  (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

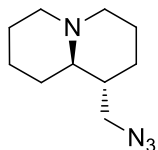
<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 4.12 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2 H), 2.94 (s, 3 H), 2.75 (t,  $J = 10.9$  Hz, 2 H), 2.05-1.89 (m, 2 H), 1.84-1.47 (m, 9 H), 1.31-1.10 (m, 4 H)

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 71.3, 63.2, 56.5, 56.2, 41.3, 36.9, 29.5, 28.0, 25.3, 24.6, 24.2



**HRMS-ESI** :  $m/z$   $[M+H]^+$  calcd for  $C_{11}H_{22}NO_3S$  : 248.1320 ; found : 248.1312

**(1*R*, 9*aR*)-1-(Azidomethyl)octahydro-1*H*-quinolizine (55)**



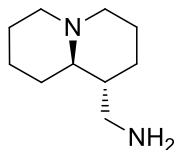
A mixture of **54** (108 mg, 0.44 mmol),  $NaN_3$  (90 mg, 1.38 mmol) in DMF (1 mL) was stirred at 60°C for 12 h. The solvent was removed under high vacuum. The residue was separated between  $CH_2Cl_2$  and  $H_2O$ . The organic layer was dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure to give **55** (69 mg, 74%).

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 3.30 (dd,  $J = 12.3, 3.3$  Hz, 1 H), 3.21 (dd,  $J = 12.3, 6.0$  Hz, 1 H), 2.74 (ps t,  $J = 11.0$  Hz, 2 H), 2.08-1.91 (m, 2 H), 1.79-1.35 (m, 8 H), 1.26-1.04 (m, 4 H)

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 64.4, 56.7, 56.4, 54.2, 41.8, 29.6, 29.2, 25.5, 24.9, 24.4

**HRMS-ESI** :  $m/z$   $[M+H]^+$  calcd for  $C_{10}H_{19}N_4$  : 195.1610 ; found : 195.1614

**[(1*R*, 9*aR*)-Octahydro-1*H*-quinolizin-1-yl]methanamine**



To a solution of **55** (69 mg, 0.33 mmol) in  $Et_2O$  (3 mL) was added a solution of  $LiAlH_4$  (1 M, in  $Et_2O$ , 0.36 mL) and the resulting mixture was stirred for 1 h at room temperature. An aqueous solution of  $NaOH$  (1 M, 2 mL) was carefully added. The aqueous layer was extracted with  $Et_2O$  (2 x 5 mL). The organic layers were combined, washed with brine (3 mL), dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure to title compound (57 mg, 95 %) as a colorless oil.

$[\alpha]_D = +37.2$  ( $c$  1,  $CH_2Cl_2$ )

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 3.78-2.69 (m, 3 H), 2.46 (dd,  $J = 12.7, 7.2$  Hz, 1 H), 1.94 (ddd,  $J = 11.2, 8.6, 6.5$  Hz, 2 H), 1.86-1.79 (m, 2 H), 1.73 (dm,  $J = 12.5$  Hz, 1 H), 1.65 (ps,  $J = 3.4$  Hz, 2 H), 1.59-1.50 (m, 3 H), 1.29-0.94 (m, 6 H)

**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 65.0, 56.9, 56.6, 44.1, 44.1, 29.6, 28.5, 25.6, 25.1, 24.6

**HRMS-ESI** :  $m/z$   $[M+H]^+$  calcd for  $C_{10}H_{21}N_2$  : 169.1705 ; found : 169.1701



## Publications

Cyclopent-2-enylaluminium as allylzinc precursor for the diastereoselective allylmetallation of non-racemic imines: Applications to the synthesis of enantiomerically enriched heterocycles. M. Coffinet, S. Lamy, F. Jaroschik, J.-L. Vasse, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2016**, 14, 69.

Zirconocenes vs alanes, a crucial choice of the allyl source for a highly diastereoselective allylzincation of non-racemic chiral imines. M. Coffinet, F. Jaroschik, J. -L. Vasse, *Eur. J. of Organic Chem.*, **2016**, 2319.

(+)-Camphor mediated kinetic resolution of allylalanes: a strategy towards enantio-enriched cyclohex-2-en-1-ylalane. M. Coffinet, F. Massicot, J. Joseph, J.-B. Behr, F. Jaroschik and J.-L. Vasse, *Chem. Comm.*, **2017**, 53, 111.

Single or synergistic kinetic resolutions of chiral allylalanes: Two complementary routes for the asymmetric synthesis of *syn* homoallylamines. M. Coffinet, J.-B. Behr, F. Jaroschik, D. Harakat and J.-L. Vasse, *Organic Letters*, **2017**, 19, 6728.

*"Vas-y saute, monte, grimpe, à ton coeur,  
Sauve toi, n'ai pas peur!  
Ouvre grand mon petit,  
il est temps d'avalier une énorme bouffée d'air frais!"*

L'homme sans trucage - Mathias Malzieu -

---

## Les allylalanes chiraux en synthèse asymétrique : de la synthèse diastéréosélective au dédoublement cinétique promu par le camphre

---

Ce mémoire traite de l'utilisation d'allylmétaux chiraux, allylalanes et allylzincs, en synthèse asymétrique. Des stratégies adaptées à la stabilité configurationnelle intrinsèque de ces deux espèces ont été développées et appliquées à la synthèse d'alcools et d'amines homoallyliques énantioenrichis.

La première partie de ce manuscrit est consacrée à la génération de cycloalkyl-2-én-1-ylzincs à partir des alanes correspondants *via* une séquence hydroalumination titanocatalysée de diènes conjugués/transmétallation. Ces allylzincs, engagés dans l'allylmétallation d'imines non racémiques, conduisent aux amines homoallyliques correspondantes avec une bonne diastéréosélectivité selon un processus de résolution cinétique dynamique.

La seconde partie vise à étudier l'influence des co-produits de transmétallation sur le cours stéréochimique de la réaction d'allylation d'imines. L'utilisation alternative d'allylzirconocènes, libérant un acide de Lewis inerte, se révèle bénéfique pour la stéréosélectivité de la réaction d'allylation d'imines.

Le dernier volet de ce travail concerne l'utilisation directe d'allylalanes chiraux. Reposant sur la stabilité configurationnelle de ces organométalliques, un dédoublement cinétique des deux énantiomères, utilisant le camphre en tant que "piège chiral", permet d'enrichir le milieu réactionnel en un énantiomère. L'addition d'électrophiles prochiraux donne accès à des alcools et amines homoallyliques énantio-enrichis.

---

Mots-clés en français : *allylaluminiun, dédoublement cinétique dynamique, dédoublement cinétique, allylzinc, allylation, hydroalumination*

---

### Chiral allylalanes in asymmetric synthesis: from diastereoselective synthesis to kinetic resolution by the camphor

---

This thesis deals with the use of chiral allylmetals, allylalanes and allylzincs, in asymmetric synthesis. Strategies adapted to the intrinsic configurational stability of these two species have been developed and applied to the synthesis of enantio-enriched homoallylic alcohols and amines.

The first part of this manuscript is devoted to the generation of cycloalkyl-2-en-1-ylzinc from the corresponding alanes *via* a titanium-catalyzed hydroalumination of conjugated dienes / transmetallation sequence. These allylzincs, involved in the allylmetallation of non-racemic imines, provided the corresponding homoallylamines with good diastereoselectivity according to a dynamic kinetic resolution process.

The second part of this work aims at studying the influence of transmetallation co-products on the stereochemical course of the imine allylation reaction. The alternative use of allylzirconiums, which delivers an inert Lewis acid, was proven to benefit to the stereoselectivity of the imine allylation.

The last part of this work concerns the direct use of chiral allylalanes. Based on the configuration stability of these alanes, a kinetic resolution of the two enantiomers, using camphor as a "chiral trap", allowed enriching the reaction medium with an enantiomer. The subsequent addition of prochiral electrophiles gives access to enantio-enriched homoallylic alcohols and amines.

---

Keywords: *allylaluminiun, dynamic kinetic resolution, kinetic resolution, allylzinc, allylation, hydroalumination*

---

**Discipline : CHIMIE**

**Spécialité : Chimie Organique**

---

Université de Reims Champagne-Ardenne

Institut de Chimie Moléculaire de Reims - UMR  
CNRS 7312

Chemin des Rouliers, BP 1039,

51687 Reims Cedex

